

تفريغ كلىنكال



المحاضرة: Renal Failure

الصيدلاني/ة: Rahaf Zyoud



لجان الرفعات

Renal failure

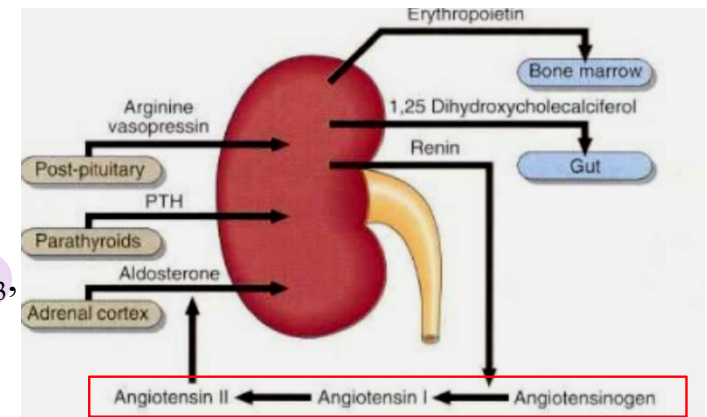
Dr. Iman Mansi

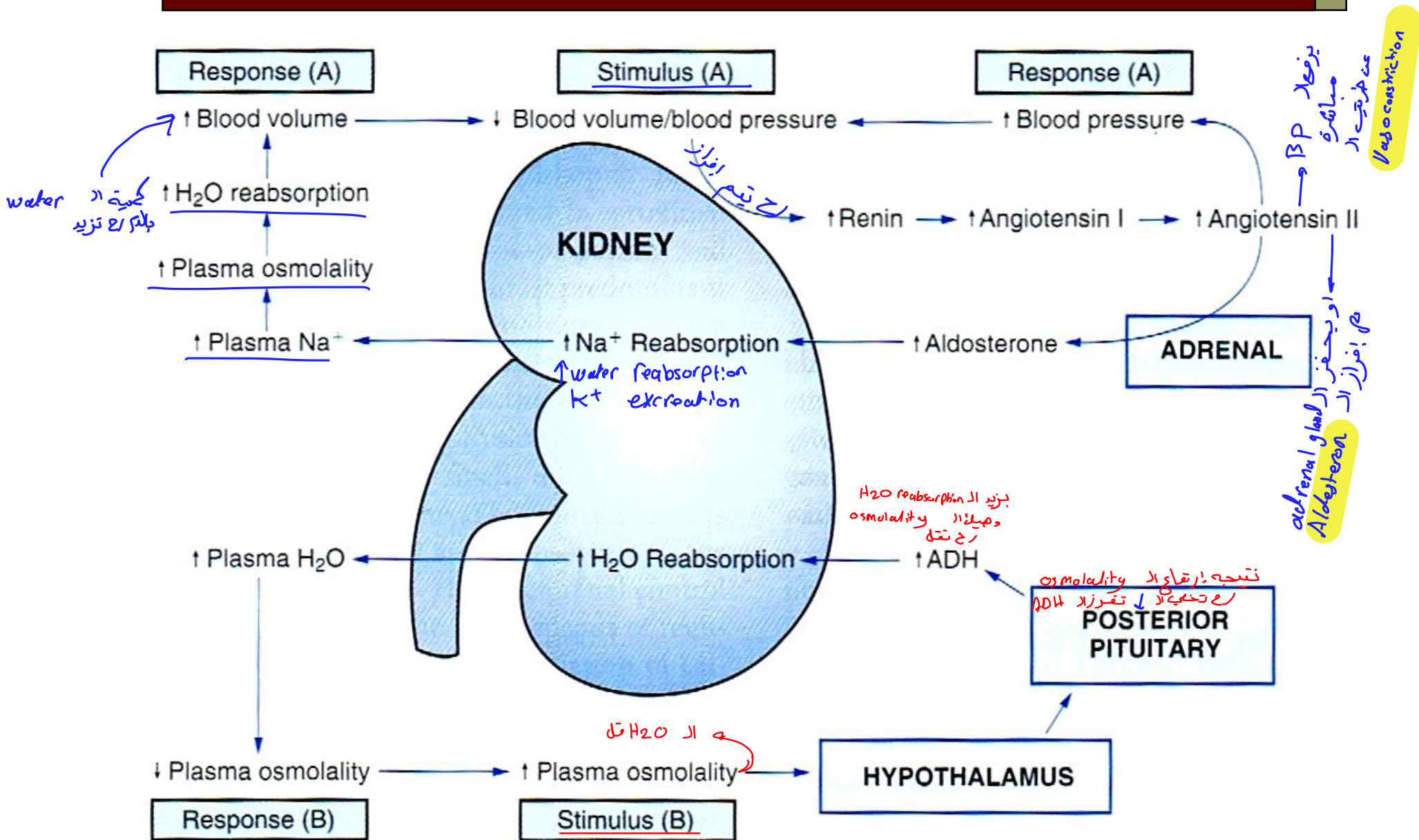
ۛ بھانہ نی گلام گیر السلاید
محب ای اکتب علیہ صفحات
صیت زرت صفحات اشرح علیہا

لا تنس زمیلنا اہم
اللہ یرحمہ من دعا نحم

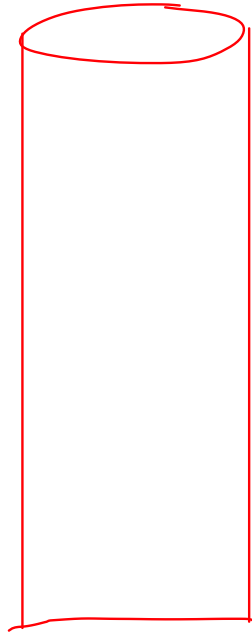
Kidney Functions

- Urine formation → *حسب وضع الجسم* *حسب حالة الجسم* *Urine* *إذا كانت المرحل عالية* *Conc urine* *إذا كانت منخفضة* *dilute urine*
- Fluid and electrolyte balance
- Regulation of acid-base balance → *long term buffering system* *renal* *حسب وضع الجسم* *acidic* *basic* *urea* *uric acid*
- Excretion of the waste products of protein metabolism → *toxic effect* *وإذا كانت عالية* *تقل*
- Excretion of drugs and toxins
- Secretion of hormones: *تنسج الكلى* *تستغل الكلى*
 - Renin, Erythropoietin, 1,25-Dihydroxy vitamin D₃, Prostaglandins





blood

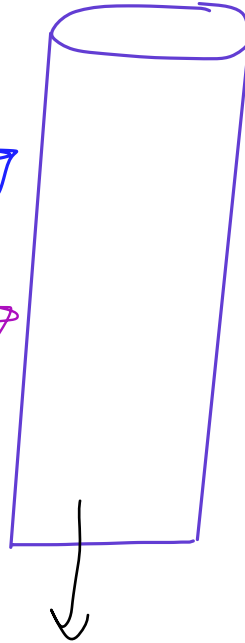


Filtration →

secretion →

← reabsorption

Pre-urine



excretion

الـ Filtration والـ secretion
بنفس الاتجاه حسب كل الفيزيولوجيا

بينهم ss

Passive process ← Filtration
- (small molec)

Active process ← secretion
- Need ATP

Active ← reabsorption
process

الدم الجاي من جميع اجزاء الجسم رح يدخل من ال Kidneys وداخل

ال Kidney رح يتشعب للشعيرات دموية رح تدخل ال Bowman Capsule

وتخرج glomerular وهو رح يخرج ال **filtration** ويخرج ال filtrate رح

يروح ال Proximal tube وهو رح يخرج ال **Secretion** [كل شيء يطلع فيه]
Reabsorption of H_2O ← Descending limb

وبعد ما ال Loop Bottom ← **concentrated filtrate** [لا نه سحبت من ال H_2O]
Reabsorption of salt ← Ascending limb
عشان اخفف من ال osmolality
بال filtrate

وبعد ما رح يروح ال Distal tubule يكون في Hormonal regulation بواسطة ال Aldosterone
Reabsorption of H_2O / Na excretion of K^+

والآخر اشياء ال Collecting duct برفقة Hormonal regulation بواسطة ال ADH
Reabsorption of H_2O

Kidney

Nephron, functional unit of kidney, consists of glomerulus, Bowman's capsule, proximal tubule, loop of Henle, distal tubule, collecting duct (shared by many nephron).

- ❑ Glomerulus: ball of fenestrated capillaries.
- ❑ Bowman's capsule: Cup/Capsule that surrounds the glomerulus.
- ❑ Proximal tubule: convoluted tubule on the side of the Bowman's capsule. It is the major site for reabsorption (nutrient, salts and water) and secretion (except for K^+ , the secretion of which is the job of distal convoluted tubule in response to aldosterone).
- ❑ Loop of Henle: U shaped loop that dips into the renal medulla. countercurrent multiplier mechanism occurs here

اختلص كل شيء في ال proximal tubule
reabsorption وال secretion في ال proximal tubule

ال K^+ في ال distal tubule
secretion حسب
Aldosterone في ال distal tubule

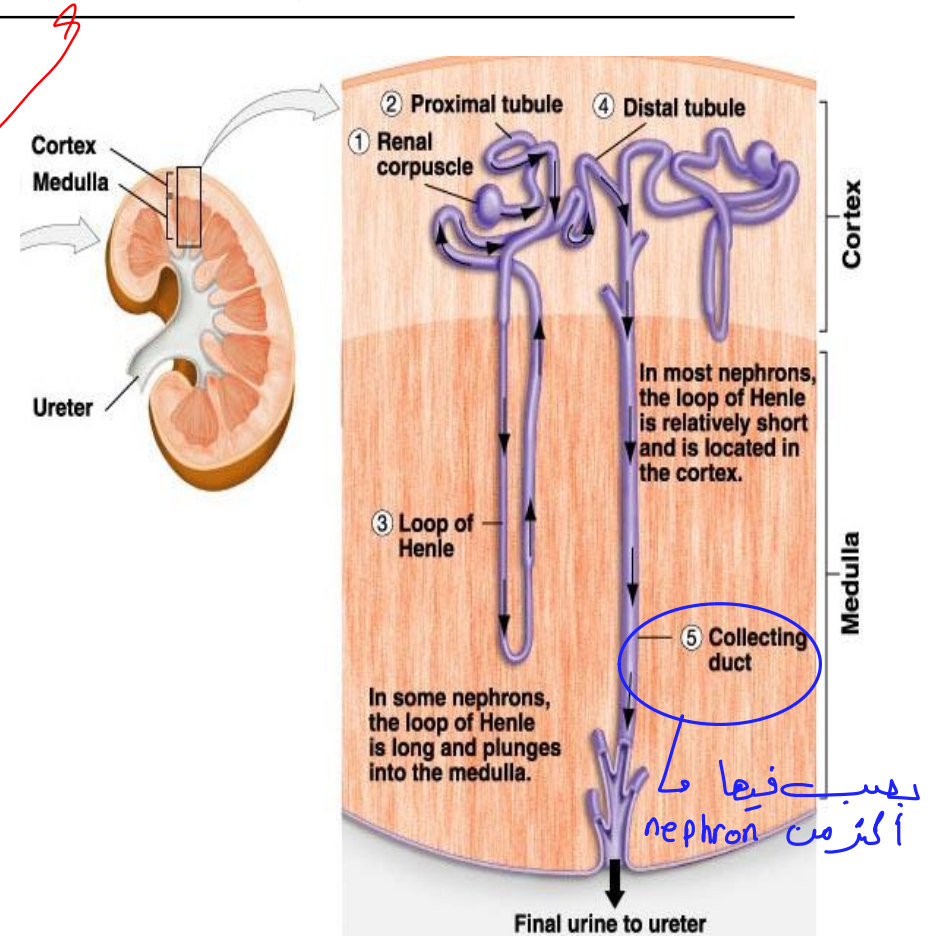
لعدة
لنصف
عنها

- Descending limb: water reabsorption by osmosis (permeable to water, but not to solute).
- Bottom of U: most concentrated.
- Ascending limb: salt reabsorption (permeable to salt, but not water).

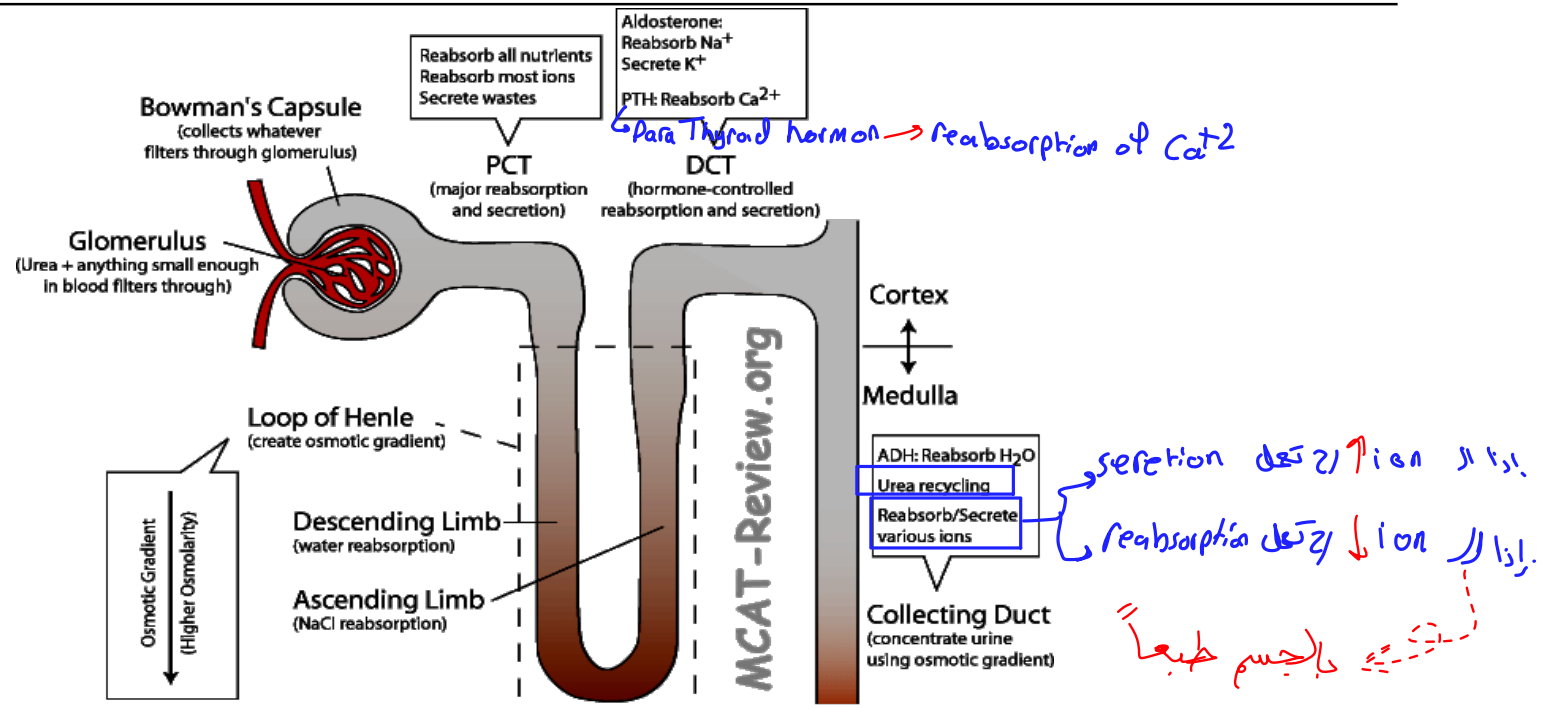
Kidney

بكل شغل الى قبله

- Distal tubule: convoluted tubule on the side of the collecting duct. hormone-controlled (fine tunes the work done by the proximal tubule) reabsorption of salts and water. Aldosterone-controlled secretion of K^+
- Collecting duct: the distal tubules of many nephrons drain here. ADH-controlled reabsorption of water, hormone-controlled reabsorption/secretion of salts.



Kidney and nephrons



- Quick facts:**
- PCT: proximal convoluted tubule
 - DCT: distal convoluted tubule
 - pH homeostasis: tubules secrete H^+ if blood too acidic; don't reabsorb (same effect as secrete) HCO_3^- if too basic
 - urea recycling: urea diffuse out of collecting duct back into loop of Henle; help maintain osmotic gradient
 - Wastes secreted by PCT: NH_4^+ , Creatinine, Organic Acids
 - Loop of Henle: The longer the loop of Henle, the more concentrated the urine can be produced
 - Countercurrent Mechanism: Powered by NaCl pumps in upper ascending limb; Results in osmotic gradient down loop of Henle



Hydrostatic pressure ← قوت هیدروستاتیک داخل کلاں Kidney هو! لی رح یسبب ار filtration
 کسان هک بکون Passive

Formation of urine

Glomerular filtration

- Filtration is a passive process which is powered by hydrostatic pressure.
 - All substances and ions are filtered out, as long as its small enough.
 - The amount of filtrate that flows out of all the renal corpuscles of both kidneys every minute is called the **glomerular filtration rate (GFR)**. In the normal adult, this rate is **about 125 ml/min**
 - Proteins with molecular weights lower than that of albumin (68,000 daltons) are filterable
- Negatively charged molecules are less easily filtered than those bearing a positive charge

لا کات حجم صغیر

(GFR)

اذا کات حجم اعم صاده اعلا ص 68 K dalton رح یسبب لاها
 Filtration / اما اذا کانت الکبر من 68 K D (الکبر من ال albumin) مازح یسبب لاها

membran لی

رح تعبر المواد ص خلاله

بکون علیة ion (-) کسان

repulsion صلیک یسبب

125 = GFR ار

لکل دقیقه رح لیخل (125 ml) ص المواد لی رح تطلو ص الدم لا Kidney
 عن طریق علیة ار Filtration

Formation of urine

□ Secretion and reabsorption of solutes

- Proximal convoluted tubules reabsorb all the nutrients and most of the ions. بیشتر 80% من شغل کلیه

Materials that are reabsorbed include water, glucose, amino acids, urea (partially), and ions such as Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , and HPO_4^{2-} . جزء بسيط يفرس reabsorption جزء بسيط يفرس secretion

- Waste products are left in the filtrate (as urea), And also actively excreted (NH_4^+ , creatinine, organic acids). جزء بسيط يفرس Urea cycle

Glucose and amino acids are reabsorbed by an active process co-transported with (Na^+) ions. (creatinine → secretion) (Filtration ← 95% الاني) Proximal لا reabsorption لا Na⁺

في مجرى الدم من اروب السكر
تستغل $\text{GLU} - \text{Na}^+$ reabsorption
Inhibitor
و هناك بفرس Na^+ و GLU

Loop of Henle reabsorbs water and salt using the countercurrent mechanism.

- Distal convoluted tubules selectively reabsorb or secrete substances based on hormonal control. عن طريق PTH و Aldosterone
- Collecting duct reabsorb water to concentrate urine if ADH present. (Also can secrete and reabsorb substances based on hormonal control)
- Regulation of blood pH: secrete H^+ when blood too acidic, not to reabsorb HCO_3^- when blood too basic.

إذا ال H^+ مرتفع (يعطى excretion ال H^+) [in too acidic blood]
إذا ال HCO_3^- مرتفع (يعطى reabsorption ال HCO_3^-) [in too basic blood]

Formation of urine

كبدان ما يخسر الجسم كمية من الماء H_2O بالـ $urine$ لا $collecting$ duct مشروح تعلق

Concentration of urine

- The distal convoluted tubule contains dilute solution of urea.
- The collecting duct concentrates it by water reabsorption (facilitated diffusion) when ADH is present.
- Water reabsorption in the collecting duct is possible because the loop of Henle has very high osmolarity (very concentrated) at the bottom.

يعتبر كبدان $urine$ قليلة

Countercurrent multiplier mechanism (basic function)

■ $NaCl$ pump on ascending limb creates an osmotic gradient down the loop of Henle, which is used by the collecting duct to concentrate urine.

- Descending limb: water flow out of filtrate, impermeable to salt. ما يهرق $salt$
- Ascending limb: salt flow out of filtrate, impermeable to water. ما يهرق $water$

كل ما نزلت

أكثر بال osm

مع يكون ال $Conc$ لـ Na

أي

The gradient-producing power of each individual $NaCl$ pump multiplies down the length of the loop of Henle. Longer the loop of Henle, greater the osmotic gradient, more concentrated urine can be produced.

What is urea recycling? Urea at the bottom of collecting duct leaks out into the interstitial fluid and back into the filtrate. Contributes to the high osmolarity at the bottom of the loop of Henle.

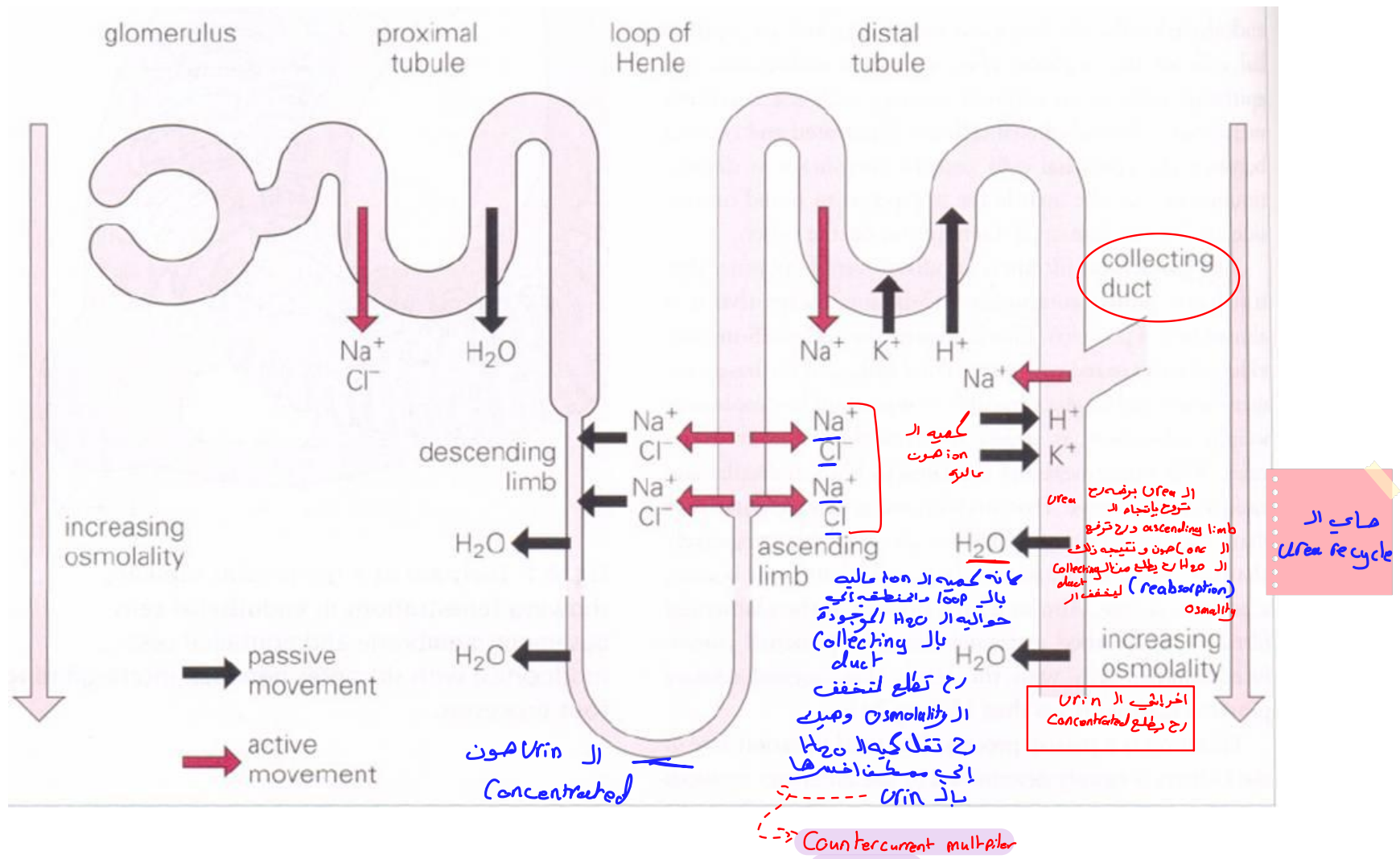
إعادة امتصاص ال $urea$ من ال $collecting$ duct

مئات تساهم بزيادة ال $Conc$ بال $loop$ ال $reabsorption$ for water

درج تساهم بالفرق بال $Conc$ -gradient

Counter current multiplier $\rightarrow$ water loss عملية مدونة بشكل اساسي انه انتقال لا

Urine formation



مراجعة للمفاهيم بعد هذا
السلامة بالأسفل

Endocrine function of kidney

➤ Secretion of hormones:

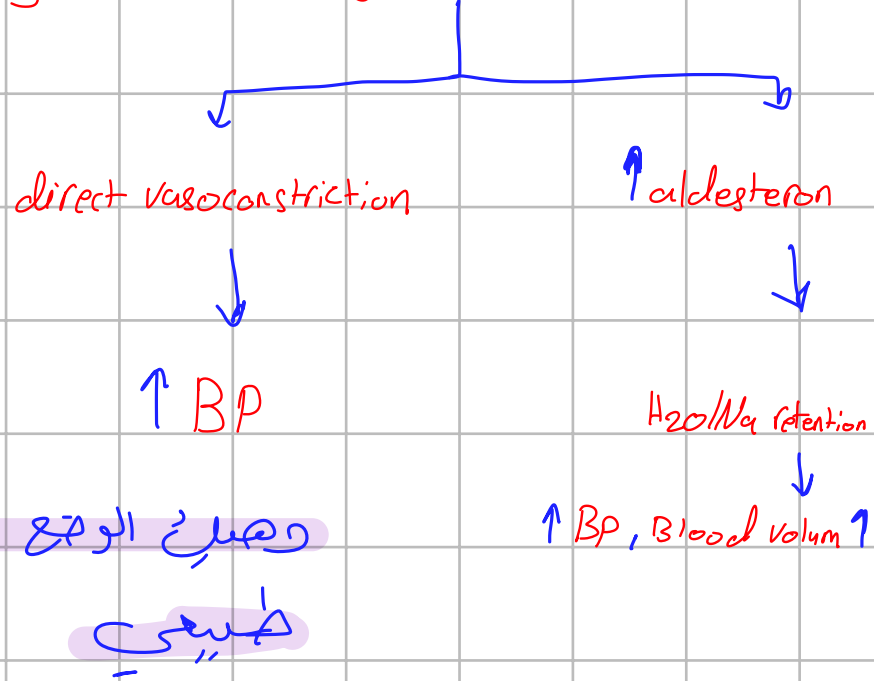
- Renin: produced by juxtaglomerular cells of the renal medulla as a result of reduced kidney perfusion
- Erythropoietin: secreted by cells near to proximal tubule as a response to blood oxygen levels. It affects bone marrow to produce erythrocytes
- 1,25-Dihydroxy vitamin D₃: act in the formation of the active form of vitamin D₃
- Prostaglandins: increases renal blood flow, sodium and water excretion, and renin release

إذا قلت كمية الدم الواصلة للـ Kidney

الـ Kidney يحس وتستجيب وتفرز الـ Renin

ولما يتم إفرازه ماذا يفعل؟

Renin → Angiotensin 1 → Angiotensin 2



وهذا النوع من الرجوع طبيعي

لذا كان الدم الواصل للـ Kidney الـ oxygenation

الـ ضعيف (قليل) عشان هيك الـ Kidney يحس

تفرز الـ Erythropoietin يحفز الـ bone marrow

ويحفز لينتج الـ RBC الـ يتحوي على الـ

Hemoglobin كميات كبيرة وهذا يحسن الـ

Oxygenation للدم ، للنفس الـ بيخنوا داتا

عندهم الدم على لانه الدم الـ يحس الـ Kidney يكون

الـ oxygenation الـ قليل .

بالـ Renal Failure هذا الـ Hormon الـ

يتم إفرازه عشان هيك الـ يكون فيه

اشي يتحسس انه في مشكلة بالدم

لا تنسوا زيارتنا الـ الله يرحمه من
ديانكم

الـ 1,25-Dihydroxy vit D3 هو

الـ active form من الـ Vit D3

الـ Vit D الـ بيس الـ hydroxylation

موتش في الـ 25 ← in the liver

وبعد كده يروح الـ Kidney ويصا

بيس الـ hydroxylation مرة ثانية

في الـ 1 ، عشان هيك الـ

الـ عندم مشاكل بالـ Kidney لازم

اعطيم vit D supplement ولازم

يكون activated يعني اعطي

الـ 1,25 dihydroxy vit D3 من ابي

vit D

ولما الـ Kidney بيفرز الـ Hormon

عشان تحمي حاله وهو الـ

Prostaglandin طب بيسو بيل ؟

① inc renal blood flow

② inc $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$ excretion

الـ يحف السهل الـ Kidney

③ inc renin release

عشان هيك الـ الـ الـ الـ الـ الـ الـ

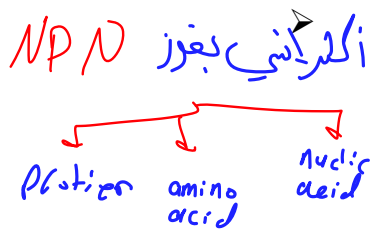
غير ممكن يفر عنهم فسيل

بالـ Kidney لانه يحس

$\text{COX}_1/\text{COX}_2$

عبارة عن مركبات تنتج من عمليات ال Metabolism لل Protein و تعتبر Waste Product وجودهم بالجسم يسبب toxic effect على أن لازم اخلاص منهم

Elimination of Nonprotein Nitrogen Compounds



Nonprotein nitrogen compounds (NPN) are waste products formed in the body as a result of the degradative metabolism of nucleic acids, amino acids, and proteins. The three principal compounds are urea, creatinine, and uric acid.

➤ Urea

- Urea makes up the majority (>75%) of the NPN waste. Urea الجسم رشح اليه Urea synthesis occurs in the liver from ammonia صدر ال NH₃ بال liver بواسطة ال Urea cycle

الطريقه الوحيد ل Urea عنان
تطاع من الجسم عبر ال excretion
من ال Kidney

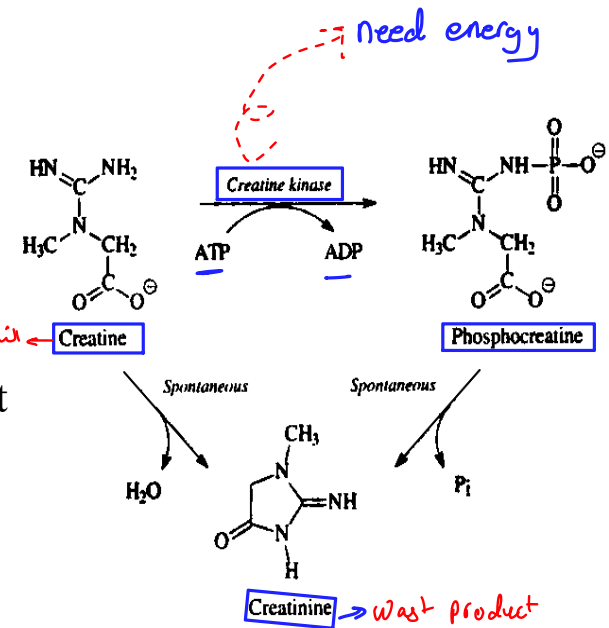
The kidney is the only significant route of excretion for urea.

- It is readily filtered by the glomerulus. In the collecting ducts, 40-60% of urea is reabsorbed. The reabsorbed urea contributes to the high osmolality in the medulla, which is one of the processes of urinary concentration حكيما عن عليه ال reabsorption لل H₂O وكيف ال Urea تساهم بهي ال عنان هيك مازح ليه excretion 100%

Elimination of Nonprotein Nitrogen Compounds

Creatinine

- Muscle contains creatine phosphate, a high-energy compound for the rapid formation of ATP catalyzed by creatine kinase (CK).
- Every day up to 20% of total muscle creatine (and its phosphate) spontaneously dehydrates and cycles to form the waste product creatinine.
- Creatinine is readily filtered by the glomerulus but not reabsorbed by the tubules.



Uric acid

- uric acid is the primary waste product of purine metabolism (adenine and guanine)
- like creatinine, uric acid is readily filtered by the glomerulus, but undergoes a complex cycle of reabsorption and secretion as it crosses through the nephron

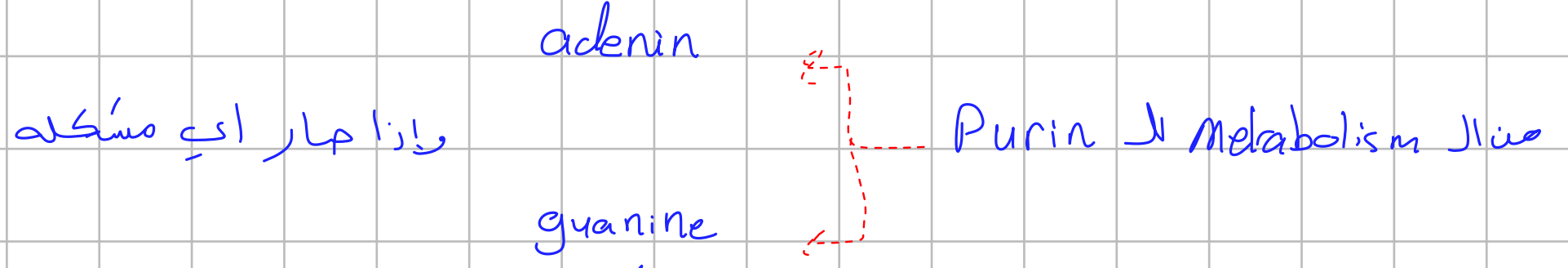
رح تستخدم ال Creatinin لكن نغير عن ال GFR اكي بدوره يغير عن عملية ال Filtration طيب لو ش اخبرت ال Creatinin باللات ؟؟

- 1) لأنه ال Creatinin يتم افرازه بكميات ثابتة يومياً
- 2) جيب ال Filtration بس ما جيب ال reabsorption عشان صحت كله رح ينزل ال urin

ال Creatinin phosphate يحصل عليه من اكل اللحوم و يتخزن بال muscle و بتستخدمه لما تكون بهما ديسر ATP سريع رح تكسر وينتج ال Creatinin عشان صحت بخرت waste product

20% من ال Creatinin جيب ال لها ال metabolism ما

طيب ال Uric acid كيف رح ينتج ؟؟



يحول الخلايا من ال Uric acid رح يتراكم بالمفاصل ويعد inflammatory rxn و رح يغير عند الشخص مؤخر ال gout عشان هيك تحيي للمريض ما ياكل لحمه كير .

ال Uric acid رح يغير ال reabsorption-secretion complex cycle

الخلاصة العلمية:
النص يشرح أن حمض اليوريك، رغم أنه يبدأ رحلته في الكلية تماماً مثل الكرياتينين (بالفلتر السهلة)، إلا أن ما يحدث له بعد ذلك مختلف تماماً؛ فهو يدخل في "دوامة" من الأخذ والرد (الامتصاص والإفراز) أثناء مروره في أنابيب الكلية، عكس الكرياتينين الذي يخرج ببساطة.

ملخص المخطط (مقارنة بصرية)		
العملية	الكرياتينين	حمض اليوريك
عند البوابة (Glomerulus)	يمر بسهولة	يمر بسهولة (نفس الشيء)
داخل الأنبوب (Nephron)	ينزل مباشرة للبول	يدخل ويخرج (دورة معقدة بين الدم)
النتيجة	يتم التخلص منه ببساطة	التعامل معه دقيق ومعقد

مقارنه بسيطة
يبدأ ال Uric acid
ولا Creatinin

Renal assessment فحص وظائف الكلى

- Renal function tests focus largely on glomerular clearances, as assessed by creatinine and urea measurements (GFR)

فحص الترشيح filtration

Tubular functions are assessed by protein measurements (eg, urine electrophoresis) →

نقيس كميات البروتين في Urin حسب شحنتها
الكهربائية

The analysis of urine for analytes, such as pH, glucose, ketones, and bilirubin, continue to be important screening tests for many non-renal diseases, such as diabetes mellitus, ketoacidosis, hemolysis, and liver disease

من هنا نكتشف ان البروتين في البول هو نتيجة لزيادة كمية البروتين في الدم

هذه هي Urin ، كل ما كان في البول اسود

لشئ الا شياء ! اي بقميصها بال
non-renal diseases

pH

glucose

bilirubin

keton

diabet

hemolysis

keto acidosis

Liver disease

Renal assessment

- **Measurement of GFR** → فیلتراسیون از گلومرول
 - Clearance tests
 - Plasma creatinine
 - Urea, uric acid and β 2-microglobulin
- **Renal tubular function tests** → فعالیت از توبول
 - Osmolality measurements
 - Specific proteinuria
 - Glycouria
 - Aminoaciduria
- **Urinalysis** → آنالیز ادرار
 - Appearance
 - Specific gravity and osmolality
 - pH
 - Glucose
 - Protein
 - Urinary sediments

1) Clearance test:

بقيس مقدار مادة معينة بال Urin بغير الـ filtration
بس ما بغير الـ reabsorption و هيك قسنت فعالة الـ filtration
زي الـ Creatinin كل ما زادت كمية بال Urin كانت
الـ Kidney شغاله كويس

الـ (D)uma Creatinin كل ما كانت كمية الـ
Creatinin اكبر كل ما كانت الـ Kidney تعبانه أكثر
لانها مش قادرة تطلع بيرة

Renal tubular function test

بدي اقيس فعالية الـ tubul لانها مسؤولة
عن عمليات الـ secretion و الـ reabsorption فيقدر استخدم

1) Osmolality

حكينا انه الـ Proximal tubul مسؤول عن الـ reabsorption
لكثير من المواد زي الـ Na^+ , Ca^{++} etc... فاما الـ
كمية زياده من هائي المواد بال Urin بعرف انه في مشكلة
بالـ tubul

2) Specific proteinuria

لانه حكينا انه الـ Protein رح بغير الـ reabsorption
بالـ tubul فإذا لقيت بالـ protein بال Urin
بعني انه الـ tubul ما على الـ reabsorption
لانه في مشكلة

Protien in urin

كمية كبيرة
تبعني لا tubul خربان
كمية بسيطة
تبعني انه في مشكلة
بالـ tubul لكفا

3

الـ couria برفه بيمتدحه لاشوت
فعالية الـ tubul و بيشوت كمية الـ
Glucose الموجودة بال Urin لانه
الـ reabsorption بالـ tubul
والزيادة تطلع بال Urin فإذا كانت كمية
الـ glucose بال Urin عالية رح يكون في
مسيت الاول انه كمية الـ glucose عالية
جدا حيت انه رح بغير reabsorption بس
رح تطلع جزء كبير بال Urin لانه اصلاً
كمية بالدم عالية و الثاني انه ار

تبط مش شغال منيح عثمان هيك
ما بعد reabsorption

4

الـ aminoacidic urea المحروفت انه
بغير الـ aminoacid ← reabsorption
بالـ tubul فوجودهم بال Urin بعني
انه الـ tubul مش شغال منيح

قبل المذاكرة

اللهم اني اسألك فهم النبيين وحفظ المرسلين والملائكة
المقرئين، اللهم اجعل السنتنا عامرة بذكرك
وقلوبنا بخشيتك وأسرارنا بطاعتك
إنك على كل شيء قدير.

بعد المذاكرة

اللهم اني استودعتك ما قرأت وما حفظت وما تعلمت،
فردده عند حاجتي اليه، إنك على كل شيء قدير،
وحسبنا الله ونعم الوكيل.

يوم الامتحان

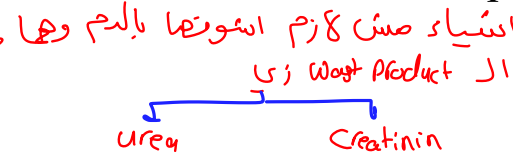
اللهم اني توكلت عليك،
وسلمت أمري إليك،
لا ملجأ ولا منجى منك إلا إليك.

بنقيص الإعتياد الي حكايا عنها بالصفحة
السابقة عن طريق المضمن test

Analytic procedures

- To assess the various aspects of nephron function, including glomerular filtration and proximal and distal tubular secretion and reabsorption, many tests are performed

Clearance Measurements



- All laboratory methods rely on the measurement of waste products in blood, usually urea and creatinine. which accumulate when the kidneys begin to fail

معناها انه لما تخرج
وظائف الكلية هنزل
تتراكموا

Renal failure must be advanced, with only about 20-30% of the nephrons still functioning, before the concentration of either substance begins to increase in the blood. The rate at which creatinine and urea are removed or cleared from the blood into the urine is termed clearance

1. المفهوم: هو المعدل (السرعة) الذي يتم فيه إزالة مواد مثل الكرياتينين واليوريا من الدم ونقلها إلى البول.

- Clearance is defined as that volume of plasma from which a measured amount of substance can be completely eliminated into the urine per unit of time expressed in **ml/minute**

ال Clearance هو عبارة عن مقياس لمادة معينة موجودة بال Plasma المفروض انه يطلع بال Urin بالصفحة الواحدة

- Measurement of clearance is used to estimate the rate of glomerular filtration

مفي رح تترالجوا
بالدم؟! لما تكون الكلية
مضعافه + % (20-30) بي
بالكلية الوحدة بعلت تقريباً
المشغال بين زفن كليه

Creatinine

لأنه راح يغير ! له secretion كمية
بسيطة ! غير قريب
منه ! Ideal من Ideal
بشكل كامل

- Creatinine is a nearly ideal substance for the measurement of clearance
- It is an endogenous metabolic product synthesized at a constant rate for a given individual and cleared essentially only by glomerular filtration (it is not reabsorbed and is only slightly secreted by the proximal tubule).
- Analysis of creatinine is simple and inexpensive using colorimetric assays.

الـ GFR في استة خاص
وتقدر كمان استخدم الـ Creatinine clearance
عشانة اعبر عنه

[Creatinine Clearance] and GFR

نستخدمه عشانة
نقيم الـ GFR
لح اسحب عينه دم
بمس عشانة هيك بغير
اسهل
الى قانون لحاله غير الـ creatinine

- Calculation of creatinine clearance has become the standard laboratory method to determine glomerular filtration Rate (GFR).

- This value is derived by mathematically relating the serum creatinine concentration to the urine creatinine concentration excreted during a period of time, usually 24 hours

- Specimen collection must include both a 24-hour urine specimen and a serum creatinine value, ideally collected at the midpoint of the 24-hour urine collection.

- خالي من المواد الحافظة واللونات
جاف نظيف
The urine container (clean, dry and free of contaminants or preservatives) must be kept refrigerated throughout the duration of both the collection procedure and the subsequent storage period until laboratory analysis can be performed

- The concentration of creatinine in both serum and urine is measured by the applicable methods

باخذ عينات Urin في صدار 24 hrs وبعد 12 hrs من
بداه اخذ عينات الـ Urin وح اسحب عينه من blood

Creatinine Clearance and GFR

- The total volume of urine is carefully measured, and the creatinine clearance is calculated using the following formula (Cockcroft-Gault formula)

$$C_{Cr} \text{ (mL/minute)} = \frac{U_{Cr} \text{ (mg/dL)} \times V_{Ur} \text{ (mL/24 hours)}}{P_{Cr} \text{ (mg/dL)} \times 1440 \text{ minutes/24 hours}} \times \frac{1.73}{A}$$

Handwritten notes in Arabic:

- Urine Creatinine concentration: تركيز ال Creatinin بال Urine
- Plasma Creatinine concentration: تركيز ال Creatinin بال Plasma
- Urine volume: حجم ال Urin على مدار 24 hrs
- Normalization factor for surface area: عامل normalization لـ surface area
- Surface area: ال surface area للإنسان
- Weight: وزن [70 kg]
- Minutes in 24 hours: 1440 دقيقة
- Handwritten note: هون ندي اطلع الوقت بالوقت (هون هون ال 24 hrs) ركون 1440 دقيقة - طبقت ممكن يكون 22 او 23 وحسب الوقت بالسؤال ركون التحويلي
- Handwritten note: حكيماش شرط 24 [hrs]

where Cr_{Cl} = creatinine clearance

U_{Cr} = urine creatinine concentration

V_{Cr} = urine volume excreted in 24 hours

P_{Cr} = serum creatinine concentration

- $1.73/A$ normalization factor for body surface area

Reference ranges for creatinine clearance

- Male: 97- 137 mL/minute per 1.73 m²
 - Female: 88-128 mL/minute per 1.73 m²
- Normal range
- Creatinine clearance normally decreases with age, with a decrease of about 6.5 ml/minute per 1.73m² for each **decade of life**
- لقد عده بالحياة [يعني لكل 10 سنوات]

مع زيادة العمر ال Creatinin clearance ينقل بمقدار 6.5 ml/min
لقد 10 سنوات وهذا الحكي بهير بعد عمر 40

Estimated Glomerular Filtration Rate

هذا الي حكيما عنه اسهل من
creatinin clearan ال

➤ The estimated GFR (eGFR) is calculated each time a serum creatinine is reported.

➤ The equation is used to predict GFR and is based on serum creatinine, age, body size, gender, and race, without the need of a urine creatinine

هناك العوامل
المؤثرة على ال GFR

➤ Because the calculation does not require a timed urine collection, it should be used more often than the traditional creatinine clearance and result in earlier detection of chronic kidney disease

$$\text{GFR (mL/minute)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Weight (kg)}}{72 \times S_{Cr} \text{ (mg/dL)}} \times (0.85 \text{ if female})^* \quad (\text{Eq. 24-6})$$

بحاله كانت 0.85
Female
Male
0.85

➤ If serum creatinine is measured in mg/dl, serum creatinine is multiplied by factor 72

➤ If serum creatinine is measured in $\mu\text{mol/L}$, the constant is 1.23 for men and 1.04 for women

المعامل / الثابت (Factor/Constant)	الفئة (Category)	وحدة القياس المستخدمة (Unit)
72 (يتم ضرب قيمة الكرياتينين بهذا العامل)	عام	mg/dl
1.23	الرجال (Men)	$\mu\text{mol/L}$
1.04	النساء (Women)	$\mu\text{mol/L}$

نفس التفسير الي خوق بس محمول
جداول

GFR	> 90	Stage 1
	60-90	Stage 2
	30-60	Stage 3
	15-30	Stage 4
	< 15	Stage 5

لـ هون رح يحتاج غسيل كلـك او زراثة كلبـه

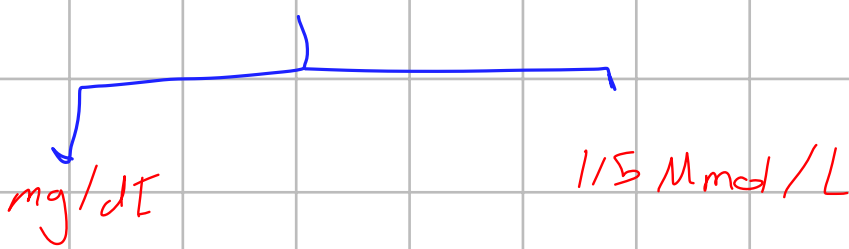
كل ما كانت قيمـه الـ GFR
 اقل كانت الوضع اسوء و بـهاـيـ
 الصوره بوضع الـ Renal-failure stages
 كل حسب قيمـه الـ GFR
 والدكتورـه حـكـت حـفـظ بـهم لـاـه
 لما تجيب سؤال الحد ممكن تسأل
 بـلو الـ stages

$$\frac{1.23}{1.65} \times \frac{36 \times 1200}{0.7 \times 1200} = 87.6 \text{ ml/min}$$

20 hr.
 Ur. Vol. = 1.95 L → 8 م تحول
 UCr = 36 mg/dl
 Scr = 0.7 mg/dl
 SA = 1.65 m2

female.
 Age = 80 y
 Wt = 75 kg
 Scr = 0.9 mg/dl.
 $eGFR = \frac{(140 - 80) \times 75 \times 0.85}{72 \times 0.9}$
 = 59.02 ml/min
 stage 3

هـاـيـ اـمـلـة كـتـبـم الـدـكـتـورـه عـلى الـلوـح
 GFR + Creatinin clearance



ولما تخلموا الحد لا تنسوا الوحدة ولا رح
 تنقصوا علامـة

115 mmol/L

(140 - Age) x wt x 1.23 male / 1.04 female
 Scr
 multiplied by factor (140 - 80) x 75 / 115 x 1.04
 for men and 1.04
 = 40.69 ml/min

Urea → reabsorption (إلى) ^{بطلنا نستخدمة لأنه لا Urea} بال (Collecting duct) ^{حصيلة خارج تكون دقيقة بتقييم الـ GFR}

- Urea clearance was one of the first clearance tests performed. ^{اوائل الـ + test!؟ نستخدمة}
- Urea is freely filtered at the glomerulus and approximately 40% reabsorbed by the tubules. For this reason, it does not provide a full clearance assessment and is no longer widely used
- Older clearance tests used administration of inulin, sodium $[^{125}\text{I}]$ iothalamate, or p-aminohippurate to assess glomerular filtration or tubular secretion
- These tests are time-consuming, expensive, and difficult to administer and, for the most part, have been discontinued.

زمان كنا نستخدم هاي الحواد عشان تقيم الـ GFR بس هاي المواد احنا

بنعطيهما للمريض وبعد بيتنسوف كم الـ level الى رح يطلعوا بال Urin

وطبعاً هاي مش [endogenous] وهند الـ test بيهم وقت وغالبيت ولمان

difficult to administer عشان هيك بطلنا نستعملهم

Urine Electrophoresis لتقييم وعلاية الـ tubular

- Owing to the efficiency of renal glomerular filtration and tubular reabsorption, normal urinary protein excretion is only about 50-150 mg/24 hours
- Proteinuria may develop when there are defects in renal reabsorption or glomerular capillary permeability or when there is a significant increase in serum immunoglobulins.
- As a result, urine electrophoresis is used primarily to distinguish between acute glomerular nephropathy and tubular proteinuria
- It is also used to screen for abnormal monoclonal or polyclonal globulins.
- Positive identification and subtyping of the urinary paraproteins can be performed by immunofixation electrophoresis

في Protein ممكن الالافيا بال Urin
بكميات معينة فلا تغير مسكله بال Tubul
رح تزيد الكمية هال وفي Protein مستوى
الافيه بال Urin اما فاذا مسكله بال
Tubul ممكن لاقية بال Urin .

طبيب ممكن الاتي Protein حجمه اكبر من
68 K dalton يعني انه في مسكله بالفغاذية لا
glomerular .

وممكن يكون في Cancer يؤدي الي خرج
كميات كبيرة من Protein الدم رد Kidney
ما رح تلحق تعمل reabsorption
Immunoglobulin

حسب نوع ال Protein الي رح الاتي بالدم
تقدر اميز المسكله اذا لقيت Protein
حجمه اعظم من 68 K dalton بس
بكميات كبيرة يعني المسكله بال
reabsorption

اما اذا كانت ال Protein حجمها كبير يعني
ال glomerular ما بتعمل filtration

وجود ال Immunoglobulin غير طبيعي
بال Urin ع ا عرف 'نه في Cancer
Non renal problem

monoclonal

polyclonal

عن طريق ال Immunofixation electrophoresis

رح تفصل مكونات الدم وهال
رح يبين نوع ال Protein
الي هال بال Urin حيث رح
يخبر انه عدد ال Protein كثير
ولا حجمه ولا املا" ما لازم
يكون بال Urin

هذول ال Protein رح يكشفوا عت وجود مشكله بالجسم
بالإضافة بالدم اوريا urin، او ممكن متابعة المرض

Urine Electrophoresis

- Newer protein assays, such as urine microalbumin, serum β 2-M, cystatin C, and serum and urine myoglobin, can provide important prognostic information useful for patient management.

albumin عتور ال **Microalbuminuria** is useful for early detection of **diabetic nephropathy**
الحماض بسيطة بالـ

➤ **β 2-M** is useful for **early renal transplant rejection**

عشان تعرف إذا في تطابق مناعي بين
الكلى الجديدة والجسم لى واحد يزرع
كلية

لما ريس **Myoglobin** clearance rates are helpful in predicting **rhabdomyolysis**
Rhabdo myolysis خللا
العفلات رح تنتج myoglobin
كثير وممكن يسبب
مشاكل بالـ kidney

induced acute renal failure.

➤ **Cystatin C** is used in detecting **early changes in kidney function**

في تاسه ما بقدر استخدم
الدم Creatinin زى التاسه
اللى تاخذ Creatinin عشان
تتبع عقله عشان هيك
بستخدم Cystatin بديل الـ

Microalbumin

- Urine microalbumin measurement is important in the management of patients with diabetes mellitus, who are at serious risk of developing nephropathy over their lifetimes
- Type 1 has a 30-45% risk, and Type 2 has a 30% risk
تلفخيم ال Kidney ← 2 صير تشتغل اكثر
- In the early stages of nephropathy there is renal hypertrophy hyperfunction, and increased thickness of the glomerular and tubular basement membranes

β2-Microglobulin

glucose ما عليه

- β2-Microglobulin (β2-M) is a small, nonglycosylated peptide (MW, 11.8 KDa) found on the surface of most nucleated cells

جدار β2-M بكميات
بسيطة بالدم استي طبيعي عنه
ال plasma-membran رج يطلع
كميات منه اهلا

The plasma membrane sheds β2-M as a relatively intact molecule into the surrounding extracellular fluid so stable levels in normal patients

لجوت الخلايا عمرها اقصر

- Its serum elevated levels indicate increased cellular turnover as seen in myeloproliferative and lymphoproliferative disorders, inflammation, and renal failure

كل ما تكثرت الخلايا امري وتوسع به الاكثر زادت β2-M

- β2-M is easily filtered by the glomerulus. About 99.9% is then reabsorbed by the proximal tubules and catabolized

الجار β2-M كلما رج يفيلا filtration وجد ينه كلها رج يهيب
الما reabsorption رديه للما Catabolism [تتكسر كاشيار اصغر والجسم يستفيد منها]

- Measurement of serum β2-M is used clinically to assess **renal tubular function in renal transplant patients** (high when organ rejection)

- β2-M is more efficient marker of renal transplant rejection than serum creatinine values (independent on lean muscle mass)

انا صار رفض مناعي
ممكن يكون قاتل

نه يعتمد على حجم العضله

Myoglobin

البداية: إصابة العضلات
(Acute Skeletal or Cardiac Muscle Injury)
↓
حدوث انحلال الريدات
(Rhabdomyolysis)
↓
إطلاق كميات كبيرة من المايوجلوبين
(Myoglobin Release)
↓
تراكم وإجهاد "الأنابيب الكلوية القريبة"
(Overload of Proximal Tubules)
↓
النتيجة النهائية: فشل كلوي حاد
(Acute Renal Failure)

Myoglobin is associated with **acute skeletal and cardiac muscle injury**

In rhabdomyolysis, myoglobin release from skeletal muscle is sufficient to overload the proximal tubules and cause acute renal failure

Early diagnosis and aggressive treatment of elevated myoglobin may prevent or lessen the severity of renal failure. Recently, myoglobin clearance has been proposed as an effective early indicator of myoglobin-induced acute renal failure. A high clearance or a low clearance and low serum concentration indicates low risk and a low clearance and high serum concentration indicates high risk.

Serum and urine myoglobin can be measured easily and rapidly by **immunoassays**. Urine myoglobin can also be measured by dipstick methods after removing hemoglobin, but this method has a lack of sensitivity and specificity.

إذا كانت الـ myoglobin بالـ Urin مجرّبة بـ Serum قليل، فإنه الجسم قاعد يتخلّص منه بـ لو كانت التسبب بالـ serum عالية فإنّ يتم التخلص منه بالـ Urin (clearance) قليل فهوون المسكّله لأنه قاعد تتركّز بالدم والـ kidney مش قادرة تخلّص منه
في شوار Immunoassays؟ عبارة عن الـ antigen - antibody rxn، قد ما يغير ارتباط الـ antigen مع الـ antibody، دل على
تعتبر المقاييسات المناعية (Immunoassays) هي الخيار الأفضل والأسهل، بينما طريقة الشرائط (Dipstick) تعتبر أقل دقة وتتطلب خطوات إضافية (إزالة الهيموجلوبين) لتجنب النتائج الخاطئة.

كمية الـ myoglobin

وجه المقارنة	المقاييس المناعية (Immunoassays)	شرائط الغمس (Dipstick Methods)
نوع العينة	مصل الدم (Serum) والبول (Urine)	البول (Urine)
الأداء والسرعة	تتميز بأنها سهلة وسريعة (Easy and)	(غير مذكور صراحة في النص، لكنها عادة)
الدقة والموثوقية	عالية (هي الطريقة المعتمدة)	منخفضة؛ تفتقر إلى الحساسية (Sensitivity) والنوعية (Specificity)
شروط الاستخدام	لا توجد شروط خاصة مذكورة	تتطلب إزالة الهيموجلوبين من العينة قبل

حطينا انه بديل ال Creatinin
Cystatin C

- Cystatin C is a low-molecular-weight protein produced by nucleated cells. It is freely filtered by the glomerulus and reabsorbed and catabolized by the proximal tubule
- Produced at a constant rate, levels remain stable if kidney function is normal
- Measurement of cystatin C to be at least as useful as serum creatinine and creatinine clearance in detecting **early changes in kidney function**. Cystatin C can be measured by immunoassay methods

Urinalysis

Physical Characteristics

مثال
→ pH
→ odor
→ color

Initial morning specimens are preferred, particularly for protein analyses, because they are more concentrated from overnight retention in the bladder
لازم النظم يكون الصباح لأنه الحثية تكون Concentrated

- The urine should be freshly collected into a clean, dry container with a tight-fitting cover

It must be analyzed within 1 hour of collection if held at room temperature or else refrigerated at 2°-8°C for not more than 8 hours before analysis
في درجة حرارة الغرفة لا زرع استعمل الحثية بسرعة بحيث انها بعد ساعة في ثلاجة

Bacterial multiplication will cause false-positive nitrite tests, and urease-producing organisms will degrade urea to NH₃ and alkalinize pH
بالثلاجة في درجة (2-8) بقدر اتركها بعد بنه اعمل في 8 hrs في ثلاجة
طبيب ليس من لازم اطول في الحثية في كائن البكتيريا الموجودة في تنكاس وتطلع Nitrate كغير في اعداد Nitrate كغير عالية
→

- Loss of CO₂ by diffusion into the air adds to this pH elevation, which causes cast degeneration and red-cell lysis

إذا تركت الحثية مفتوحة في يطلع الـ CO₂ (acidic) من الحثية والـ pH في ترتفع وارتفاع الـ pH في يسبب RBC lysis

- The urine container must be sterile if the urine is to be cultured

في مكان الـ Urea في يطلع من رطوبة في Urea في يطلع في (basic) عشان في يطلع الـ pH في الـ Urine



Urinalysis

Physical Characteristics

- **Visual Appearance.** Color intensity of urine correlates with concentration: the darker the color, the more concentrated the specimen
 - Yellow and amber are generally due to urochromes (derivatives of urobilin), whereas a yellowish-brown to green color is a result of bile pigment oxidation.
 - Red and brown after standing are due to porphyrins, whereas reddish-brown in fresh specimens comes from hemoglobin or red cells.
 - Brownish- black after standing is seen in alkaptonuria (a result of excreted homogentisic acid) and in malignant melanoma (in which the precursor melanogen oxidizes in the air to melanin). Drugs and some foods, such as beets, also may alter urine color.
- **Odor:** The characteristic pungent odor of fresh urine is due to volatile aromatic acids
 - Urinary tract infections impart a noxious, fecal smell to urine, whereas the urine of diabetics often smells fruity as a result of ketones.

Urinalysis

Physical Characteristics

- **Turbidity** The cloudiness of a urine specimen depends on pH and dissolved solids composition.
 - Thread-like cloudiness is observed when the specimen is full of mucus. In alkaline urine, suspended precipitates of amorphous phosphates and carbonates may be responsible for turbidity whereas in acidic urine, amorphous urates may be the cause
- **Volume.** The volume of urine excreted indicates the balance between fluid ingestion and water lost from the lungs, sweat, and intestine.
 - Polyuria is observed in diabetes mellitus and insipidus (in insipidus, as a result of lack of ADH). as well as in chronic renal disease.
- **acromegaly** (overproduction of the growth hormone)

المخامة

Poly urea → Diabetes mellitus / insipidus
→ Chronic renal disease
→ acromegaly

ببساطة يعزل polyurea
يكون في Filtration ليس
ad bulb ما راح يعزل reabsorption
بمعنى تقدم الريف 2
يعزل في urine

خلونا نجي عن العينة

Visual Appearance ①

كلما كان لون العينة اغمق كانت **Concentrated**

اكثر خلونا نجي عن اللون ال Urin -

هذا اللون الطبيعي لا Urin والسبب **Yellow**

هو ال **urochromes** (جاءه من ال **urobin**)

بسبب ال **oxidation** **yellowish-brown to green**

لا bile

Red or brown العينة مارت احمر

او نبي بعد ما تركت

شوي بسبب وجود

ال **Porphyrin** [بسبب ال]

[hemo-globulin]

العينة امل لونها احمر نبي

يكون في RBC او hemoglobin

①

Brownish-black **Alkaptonuria** بسبب

بسبب انه الجسم ما يقدر **metabolism** ال **tyrosin a.a**

دهيك ال **hemogentisc acid** يح تترالم ويحمر

oxidation in urin!

② ال odor

سبب ال **pungent odor** هو ال **volatile aromatic acid**

بال **UTI** ← **Fecal smell**

بال **diabetic** ← **Fruity smell**

بسبب ال **Keton**

③ turbidity

ال Urin بيتر **Gurbi** (not clear)

تغير بال pH

لذا كان ال pH قاعبي 2 -

يدل على وجود **phosphat** ①

② **Carbonat** (السبب **turbidity**)

لذا كانت غلدية و لكانت

في **turbidity** رعين ارتفاع

ال **Ureac** [شكل من

الشكل ال **uric acid**]

④ Volum

حكي لازم يكون **balance** بين ال **fluid intake** وال **excretion**

وحكي برفقه انه ال **excretion** اكر من طريق **sweat** **lung** **urin** etc...

جاذا زادت وحدة من مزون الطرق ربح تقل ال **volum**

طبيب بال **poly urea**

Diabet mellitus

لانه الجسم كدم ما يقدر يدخل ال باو الخلايا

بيتر بين دقله ال **urin** يكميان

كيرة عشان هيلج ال **Water** 2 دقله (alun)

Insipidus

عنه مشكله بال **hypothalamus**

ADH ↓

reabsorption of water X

poly urea

ال **malignant melanoma** ← و احمر مع

ال **melanin precursor** كايحمر ال

oxidation ال Urin ويحول ال **melanin**

واخر اتي بجه ال **الطهه زي الشندر**

(beds)

Renal diseases

- Common renal diseases include infectious and inflammatory processes to the glomerulus, tubules, and urinary tract, obstructions of normal kidney function, and acute and chronic renal failure. زيادة Crystal urea

- rapid deterioration of renal function → accumulation in blood of nitrogenous wastes that would normally be excreted in urine. بما ان تصاد kidney من شغاله
فال Waste product صاح
تطلع روح تتراكم بالدم

- Patient presents with rapidly ↑ blood urea nitrogen (BUN) & serum creatinine (SrCr).

Etiology

ARF ← acute renal Failure ↴

CRF ← Chronic renal failure ↴

الشرح رحه ↴

Prerenal Causes

- Patients who are dependent on prostaglandin-mediated vasodilation to maintain renal perfusion can develop RF simply from ingestion of NSAIDs.
- Patients with renal hypoperfusion (e.g., from renal artery stenosis, congestive heart failure, or intrarenal small vessel disease) who are dependent on angiotensin II-mediated vasoconstriction of efferent renal arterioles to maintain renal perfusion pressure may develop ARF on ingesting **ACE inhibitors**.

Etiology

Intrarenal Causes

- can be divided into
 - specific **inflammatory diseases** (e.g., vasculitis, glomerulonephritis, drug-induced injury)
 - **acute tubular necrosis** resulting from many causes (including ischemia, poisons, & hemolysis).
- **Tubular damage can commonly be due to aminoglycoside antibiotics & rhabdomyolysis**, in which myoglobin, released into bloodstream after crush injury to muscle, precipitates in renal tubules.
- **Sepsis** is one of the most common causes of acute renal failure - combination of prerenal & intrarenal factors.

Postrenal Causes

- result in **urinary tract obstruction**, such as renal stones.

Pathogenesis

- All forms of ARF, if untreated, result in **acute tubular necrosis (ATN)**, with sloughing of cells that make up renal tubule.
- ARF **may be reversible** depending on timing of intervention between onset of initial injury & eventual ATN

إذا ما عالجت ARF رح يتحول ATN [موت ال nephrons] ورح يضر نخر
بجلايا ال kidney الطونه ال tubule [Sloughing]

ال ARF ← reversible [المرتورم ركون من reversible وصيته لا]
بقدر اعلاه غسيل الكلى والوضع رح يرجع طبيعي و مارج يضر ATN

Clinical Manifestations

- ! أعراض وعي
- Initial symptoms: fatigue & malaise, probably early consequences of loss of ability to excrete water, salt, & wastes via kidneys.
 - Later, more profound S&S of loss of renal water & salt excretory capacity: dyspnea, orthopnea, rales, prominent S3, & peripheral edema.
 - Altered mental status reflects toxic effect of uremia on brain, with ↑ blood levels of nitrogenous wastes & fixed acids.
 - Clinical manifestations depend on cause & stage of disease at which patient comes to medical attention.
 - Patients with renal hypoperfusion first develop **prerenal azotemia** (↑BUN without tubular necrosis), a direct physiologic consequence of ↓ GFR.
 - Without treatment, prerenal azotemia may progress to **ATN** - often requiring supportive dialysis before adequate renal function is regained.

Clinical Manifestations

- The earliest manifestation of prerenal azotemia is $\uparrow$ ratio of BUN to SrCr. Normally 10–15:1, this ratio may $\uparrow$ to 20–30:1 in prerenal azotemia, with a normal or **near-normal serum creatinine**.
- Urinalysis:
 - Urine is maximally concentrated (up to 1500 mOsm/L) in prerenal azotemia.
 - However, with progression to acute tubular necrosis, the ability to generate a concentrated urine is largely lost ($<$ than 350 mOsm/L)
 - granular casts, tubular epithelial cells, & epithelial cell casts are found in ATN.

- **الأعراض الأولية (Initial Symptoms):** تبدأ بالإرهاق (**Fatigue**) والشعور بالتوكم (**Malaise**). يُعتقد أن هذا يحدث مبكرًا بسبب فقدان الكلى القدرة على إفراز الماء والأملاح والفضلات بشكل صحيح.
 - **الأعراض المتقدمة (Later Symptoms):** تظهر علامات وأعراض (**S&S**) أكثر وضوحًا لفقدان الكلى القدرة على إخراج الماء والملح، وتشمل:
 - ضيق التنفس (**Dyspnea**)
 - ضيق التنفس الاضطجاعي (**Orthopnea**) (ضيق التنفس عند الاستلقاء)
 - الخرخرة (**Rales**) (أصوات في الرئة بسبب السوائل)
 - صوت القلب الثالث (**Prominent S3**)
 - وذمة محيطية (**Peripheral Edema**) (تورم في الأطراف)
 - **تغير الحالة العقلية (Altered mental status):** يحدث بسبب التأثير السام لالبولينا (**Uremia**) على الدماغ، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات فضلات النيتروجين والأحماض الثابتة في الدم.
 - **مظهر المرض (Clinical manifestations):** يختلف المظهر السريري للمرض بناءً على السبب (**Cause**) ومرحلة المرض (**Stage of disease**) عند مراجعة المريض للطبيب.
-
- 🔥 **العلاقة بين نقص التروية (Hypoperfusion) وتلف الكلى**
 - **أزوتيميا ما قبل الكلى (Prerenal azotemia):** المرضى الذين يعانون من نقص التروية الكلوية (**Renal hypoperfusion**) (نقص تدفق الدم إلى الكلى) يتطورون أولاً أزوتيميا ما قبل الكلى.
 - هذا يعني ارتفاع اليوريا في الدم (**BUN**) بدون حدوث نخر أنبوبى (**Tubular necrosis**)، وهو نتيجة فسيولوجية مباشرة لانخفاض معدل الترشيح الكبيبي (**GFR**).
 - **التقدم إلى ATN:** إذا لم يتم علاج الأزوتيميا ما قبل الكلى، فقد تتطور إلى النخر الأنبوبي الحاد (**ATN**).
 - غالبًا ما تتطلب هذه الحالة غسيل كللى داعم (**Supportive dialysis**) مؤقتًا حتى تستعيد الكلى وظيفتها الكافية.

🔍 تشخيص الأزوتيميا قبل الكلوية (Prerenal Azotemia)

الأزوتيميا (Azotemia) تعني ارتفاع مستويات النيتروجين غير البروتيني (مثل اليوريا والكرياتينين) في الدم، وهي ناتجة عن انخفاض تدفق الدم إلى الكلى، وعادة ما تكون قابلة للعكس إذا عُولجت مبكرًا.

1. نسبة نيتروجين اليوريا في الدم إلى كرياتينين المصل (**BUN to SrCr Ratio**)

• العلامة المبكرة: أول وأهم مظهر للأزوتيميا قبل الكلوية هو ارتفاع نسبة **BUN/SrCr**.

• النسبة الطبيعية: تتراوح عادة بين **10:1 إلى 15:1**.

• في الأزوتيميا قبل الكلوية: ترتفع هذه النسبة إلى **20:1 إلى 30:1**.

• سبب الارتفاع: الكلى تحاول الاحتفاظ بالسوائل في الجسم بسبب نقص التروية الدموية، مما يؤدي إلى زيادة امتصاص اليوريا (**BUN**) في الأنابيب الكلوية، بينما يبقى الكرياتينين (**SrCr**) في الدم طبيعيًا أو شبه طبيعي.

2. تحليل البول (**Urinalysis**)

يساعد تحليل البول على تقييم وظيفة الأنابيب الكلوية وقدرتها على تركيز البول:

أ. في الأزوتيميا قبل الكلوية (**Prerenal Azotemia**):

• التركيز الأقصى للبول: يكون البول مركزاً إلى أقصى حد (**maximally concentrated**)، حيث يمكن أن تصل أسموزية البول (**Urine Osmolality**) إلى **1500 مللي أسمول/لتر (mOsm/L)**.

• التفسير: هذا يعكس أن الكلى تعمل بجد للحفاظ على السوائل، مما يعني أن الأنابيب الكلوية لا تزال سليمة وظيفياً.

ب. مع تطور الحالة إلى النخر الأنبوبي الحاد (**ATN**):

• فقدان القدرة على التركيز: مع تطور حالة نقص التروية إلى ضرر فعلي في الخلايا الكلوية (**ATN**)، تفقد الكلى بشكل كبير قدرتها على تركيز البول.

• أسموزية البول: تنخفض أسموزية البول بشكل كبير (أقل من **350 مللي أسمول/لتر**).

• التفسير: هذا يعني أن الخلايا الأنبوبية الكلوية تضررت ولم تعد قادرة على إعادة امتصاص الماء بشكل فعال.

• ظهور الرواسب والفتائل (**Casts**): يُلاحظ وجود رواسب خلوية في البول، وهي علامة على تضرر الأنابيب الكلوية:

• فتائل حبيبية (**granular casts**).

• خلايا طلائية أنبوبية (**tubular epithelial cells**).

• فتائل الخلايا الطلائية (**epithelial cell casts**).

شرح العلاجات إلى قبل

Chronic Renal Failure (CRF)

موجود تحت

Clinical Presentation

- in addition to those observed in ARF:
- Osteodystrophy,
- Neuropathy,
- Bilateral small kidneys by abdominal x-ray film or ultrasonography,
- Anemia

Etiology

- The most common cause of CRF is **diabetes mellitus**, followed closely by hypertension & glomerulonephritis.
- Polycystic kidney disease, obstruction, & infection are among the less common causes

Pathogenesis

Uremia is a severe clinical condition that arises when the **kidneys are no longer able to adequately filter waste products** from the blood, causing these toxins—including urea and creatinine—to build up to dangerous levels. The term "uremia" literally means "urine in the blood." +1

Development of Chronic Renal Failure

- Irreversible loss of nephrons → > functional burden is borne by fewer nephrons → ↑ glomerular filtration pressure & hyperfiltration ("hypertension" at level of nephron) → fibrosis & scarring (**glomerular sclerosis**) → the rate of nephron destruction & loss ↑ → **uremia**
- In CRF there is combination of toxic effects of:

(1) retained products normally excreted by kidneys (e.g., nitrogen-containing products of protein metabolism)

(2) normal products such as hormones now present in ↑ amounts

(3) loss of normal products of kidney (e.g., erythropoietin)

➤ Excretory failure results also in fluid shifts, with ↑ intracellular Na^+ & water & ↓ intracellular K^+ .

Effects on metabolism:

(1) ↓ in basal body temperature (perhaps because of ↓ Na^+-K^+ ATPase activity) → كل ما يزيد ال activation لا ATPase pump

(2) ↓ lipoprotein lipase activity with accelerated atherosclerosis.

ال Kidney مسؤولة عن تكسير ال Lipoprotein lipase خلا يغير فينا مشكلة ما ح يتم تهنجه وصيد بطل في اسني تنظيم ال Cholesterol و ال LDL ... الخ

حكما عنه فوق

الهرمونات غير تكفرزها
ال Kidney ، لانه هرمونات ال Kidney
تعمل Metabolism لها الهرمونات وما
انه هرمونات ال Kidney تلت
هرمونات غير الكليه رح
يطل يغير لها Metabolism ورح
تتراكم

	CRF	الوضع الطبيعي
Intracellular Na^+ & water	inc	dec
Intracellular K^+	dec	inc

ATPase activity) → كل ما يزيد ال activation لا ATPase pump

له ال activity لها
رح تقل بال CRF

ATPase activity) → كل ما يزيد ال activation لا ATPase pump

بال ARF المشكلة كانت بال Urin Formation

بس در Kidney لها وظائف اخرى غير Urin Formation
زي ما حكتنا بأول السابتر انه اد Kidney مسؤوله

عن إفراز مجموعة من Hormon [الها Endocrin Function]

بين بال ARF ما رح يصير خلل بيهي ال Function

لانه اد renal failure ما يكون لفترة طويلة

بين بال CRF لانه ال renal failure يكون ال

زمن و عشان هيك اذا الخل كان بس بال

urin formation رح يكون ARF و اذا كان في

مشكلة بال Urin Formation و بيهي ال endocrin

Function ه طب المرتبط شو رح يكون عده

1- Symptom of ARF

2- Osteodystrophy ه صلا سته بالعظم

لانه اد Kidney مسؤوله عن عليه ال Vit D₃ activation

بين لما ارها خربانه ما رح يصير ال activation Vit D₃

مسؤول بشكل اساسي عن تقليل افراز ال Ca المحجور

بالعظام للدم و خلا ما يصير ال activation Ca رح يروح

من العظم للدم و هيك رح تصير الهشاشة

3- Neuropathy ه نفس بالاعصاب لانه في خلل بار

electrolyte المرتبطه بالاعصاب زي Ca^{++} , K , Mg

3- Bilateral small kidney by abdominal x-ray

رح اتصوف اد Kidney Film or ultrasound

محصي صغير لانه قلت الترويه الها

U- Anemia لانه ال Kidney رح تفرز

erythropoietin ال bone marrow رح يحفز ال

عشان يفرز ال RBC فلا اد Kidney يكون مش شغاله

ما رح تيم افرازه النتيجة Anemia

لبيب شو الاسباب

اكثر اشئ رح يكون مسبب لـ CRF هو ال

diabet mellitus لانه رح يغفل ^① kidney cell damage

② يكون مع امراض ثابته زي ال HTN ^③ لانها اديا و يكون زياده

و يفيل يروح ال Kidney لحجات كبيرة و هذا رح يهتف اد Kidney

HTN و بيهي ال diabetes في glomerulonephritis

و في اسباب اقل زي Polycystic kidney

obstruction

Infection among less common cause

كيف رح يتطور ال CRF

بالاول تبلش Irreversible loss of nephron

مجموعة من ال nephron تموت و باقي ال nephron

اي فلت رح تصير تشتغل شغلها مع شغل

ال nephron اي ماتت و صار رح تتحل و مجموعة

ثابته رح تموت مكان دهكراه عشان هيك

بيتره inc glomerular filtration pressure و ده هيك

رح يصير hyperfiltration و HTN كل مستوي ال

nephron و بيهي ال fibrosis & scarring بيهي كية

nephron رح تموت مكان و اخراشي رح يهر

anemia [تعريفها كل السلاي]

زيه رح ترفع ال pH و تاثر على و يي المرتبطه

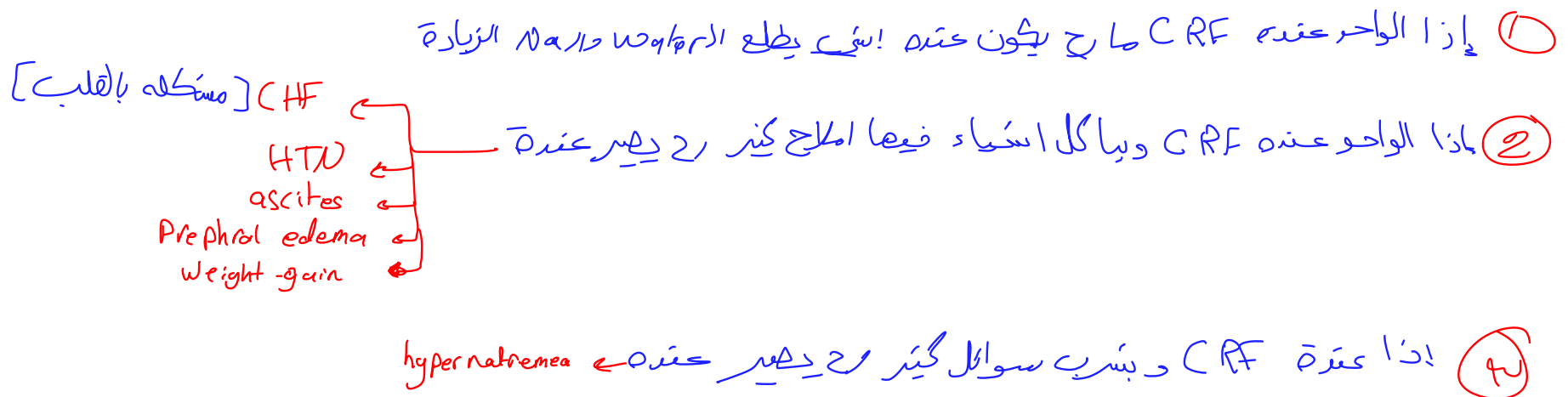
Clinical Manifestations

Na⁺ Balance & Volume Status

① Some degree of Na⁺ & water excess, reflecting loss of renal route of salt & water excretion.

② Continued excessive Na⁺ ingestion contributes to CHF, HTN, ascites, Edema بالبطون, peripheral edema, & weight gain. → وزنه بيزيد من السوائل صايع

③ Excessive water ingestion contributes to hyponatremia.



Clinical Manifestations

K⁺ Balance

- Hyperkalemia is a serious problem especially when GFR ↓ below 5 mL/min → aldosterone-mediated K⁺ transport in distal tubule ↑ in compensatory fashion.
 - Treatment with K⁺-sparing diuretics, ACE inhibitors, or β-blockers—drugs that may impair aldosterone-mediated K⁺ transport—can, therefore, precipitate dangerous **hyperkalemia** in a patient with CRF.
- CRF patients are at > risk of hyperkalemia in the face of sudden loads of K⁺ from either endogenous sources (e.g., hemolysis, infection, trauma) or exogenous sources (e.g., stored blood, K⁺-rich foods, or K⁺-containing medications).

Metabolic Acidosis

- ↓ capacity to excrete acid & generate buffers
- Can usually be corrected with 20–30 mmol (2–3 g) of sodium bicarbonate by mouth daily.

بلا CRF الجسم من قادر يتخلص من K^+

(hyperkalemia) عشان هيلع الجسم ان يفززال

Aldosterone بزيادة لانه بعد K^+ excretion وويلع

2/ يكون compensatory fashion [عليه تعويضه]

هذا الحي لا يكون لا $GFR < 5$.

اي لو بعد Aldosterone inhibition 2/ يكون

قاتل للمريض [الأدوية من السلسلة السابق 1, 2, 3]

بما انه في hyperkalemia 2/ يير عند

المريض Acidosis .

ويعني يير عند Acidosis لانه

ال Kidney من قادرة تطلع ال Acid

وال buffer زي bicarbonate +

phosphate

من قادرة تفززه لتخافه على الوضع

2/ احل مشكلة ال Acidosis باي

sodium carbonate اعطيه

التي الي عندهم $GFR < 5$ يكون اي زيادة بلا K^+

زي endogenous او exogenous

hemolysis

infection

trauma

stored blood

K⁺-rich food

K⁺ containing

medication

8/ زي animal

Clinical Manifestations

Active vit-D يساعد على امتصاص Ca^{2+} في الكلى
 kidney activation
 الجسم ما راح يمتص Ca^{2+} عنان هيك
 PTH تخرج
 bone وناخضه Ca^{2+} عنان تخرج الـ Ca^{2+} طبيعي
 [bone resorption]

Mineral & Bone

□ Several disorders of phosphate, Ca^{2+} , & bone metabolism

□ Key factors:

(1) ↓ absorption of Ca^{2+} from gut,

(2) overproduction of PTH, → Parathyroid hormone

(3) disordered vitamin D metabolism,

(4) chronic metabolic acidosis → **enhanced bone resorption.** → $\uparrow$ PTH $\rightarrow$ acidosis

□ Hyperphosphatemia contributes to development of hypocalcemia → serves as additional trigger for secondary hyperparathyroidism → $\uparrow$ blood PTH levels.

□ → further depletion of bone Ca^{2+} → **osteomalacia & osteoporosis** of CRF

□ الجسم مين قادر
 2 Phosphat
 يروح يعمل complex
 $P-Ca^{2+}$
 قللت Ca^{2+} Free

Clinical Manifestations

Cardiovascular & Pulmonary Abnormalities

- CHF & pulmonary edema are most commonly due to volume & salt overload.
- HTN is a common finding, usually on the basis of fluid & Na⁺ overload.

Hyperreninemia (↓ renal perfusion triggers failing kidney to overproduce renin → ↑ elevate systemic BP.

↑ cardiovascular risk remains the leading cause of mortality in this population (MI, stroke, & peripheral vascular disease).

Cardiovascular risk factors: HTN, hyperlipidemia, glucose intolerance, chronic ↑ cardiac output, & valvular & myocardial calcification due to ↑ Ca²⁺ x PO₄³⁻ product

الـ Kidney يولد renin بزيادة في ضغط الدم

فوق تفرز الـ renin بالأخضر يؤدي إلى Vasoconstriction ويزيد الضغط ويزيد الـ load على القلب على وارتفاع الـ C R F وتكون غالباً السبب مشاكل القلب التي تحتاج تغيير



Clinical Manifestations

Hematologic Abnormalities

- ❑ Normochromic, normocytic anemia, with hematocrits typically in the range of 20–25%, is a consistent feature.
 - Lack of production of erythropoietin (mainly)
 - Bone marrow suppressive effects of uremic poisons
 - Bone marrow fibrosis due to ↑ blood PTH
- ❑ Abnormal hemostasis (↑ bruising, ↑ blood loss at surgery, ↑ incidence of spontaneous GI & cerebrovascular hemorrhage).
- ❑ ↑ susceptibility to infections, due to leukocyte suppression by uremic toxins.
- ❑ Acidosis, hyperglycemia, malnutrition, & hyperosmolality also contribute to immunosuppression.
- ❑ Invasiveness of dialysis & use of immunosuppressive drugs in renal transplant patients also contribute.



Clinical Manifestations

Endocrine and Metabolic Abnormalities

- ❑ Women have low estrogen levels → amenorrhea & inability to carry pregnancy to term.
- ❑ Low testosterone levels, impotence, oligospermia are common findings in men
- ❑ ↑ half-life of insulin → stabilizing effect on diabetic patients whose blood glucose was previously difficult to control.

Dermatologic Abnormalities

- ❑ Pallor because of anemia,
- ❑ Hematomas as a result of clotting abnormalities,
- ❑ Pruritus & excoriations as a result of Ca^{2+} deposits from secondary hyperparathyroidism.

🏥 الاضطرابات الصماوية والميتابولية (Endocrine and Metabolic Abnormalities)

- لدى النساء: انخفاض مستويات هرمون الإستروجين (**low estrogen levels**) يؤدي إلى انقطاع الطمث (**amenorrhea**) وعدم القدرة على إكمال الحمل.
- لدى الرجال: انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون (**low testosterone levels**) يؤدي إلى الضعف الجنسي (**impotence**) وقلة النطاف (**oligospermia**).
- تأثير الأنسولين (**Insulin**): زيادة نصف عمر الأنسولين (**half-life of insulin**) في الدم.
- هذا له تأثير مثبت (**stabilizing effect**) على مرضى السكري الذين كان من الصعب سابقاً التحكم في مستويات السكر في الدم لديهم (أي أنهم قد يحتاجون جرعات أقل من الأنسولين).

🔥 الاضطرابات الجلدية (Dermatologic Abnormalities)

- شحوب الجلد (**Pallor**): ناتج عن فقر الدم (**anemia**).
- أورام دموية (**Hematomas**): ناتجة عن اضطرابات تخثر الدم (**clotting abnormalities**) المذكورة سابقاً.
- حكة وجروح جلدية (**Pruritus and excoriations**):
- الحكة الشديدة (**Pruritus**) هي عرض شائع ومزعج.
- تحدث الجروح (**excoriations**) نتيجة الحك المستمر، وتكون بسبب ترسبات الكالسيوم (**Ca2+** deposits) الناتجة عن فرط نشاط الغدة الدرقية الثانوي (**secondary hyperparathyroidism**)، وهو اضطراب شائع في الفشل الكلوي.

هذه المشاكل ناتجة عن تراكم السموم اليوريمية وفشل الكلى في إنتاج الهرمونات الضرورية. فقر الدم السوي الكريات، سوي الحجم (**Normochromic, normocytic anemia**)

- هو السمة المستمرة والأكثر شيوعاً لليوريميا، حيث تكون نسبة الهيماتوكريت (**hematocrits**) عادة في حدود **20-25%**.
- السبب الرئيسي: نقص إنتاج هرمون الإريثروبويتين (**Lack of production of erythropoietin**)، وهو الهرمون الذي تنتجه الكلى ويحفز نخاع العظم على إنتاج خلايا الدم الحمراء.
- أسباب أخرى: تأثير السموم اليوريمية المثبط على نخاع العظم، والتليف في نخاع العظم الناتج عن ارتفاع هرمون الغدة الدرقية النشط (**PTH**).
- نزف غير طبيعي (**Abnormal hemostasis**)
- يحدث زيادة في وقت النزف (**increased bleeding time**) بسبب خلل في وظيفة الصفائح الدموية نتيجة للسموم اليوريمية.
- يؤدي إلى زيادة خطر النزيف أثناء الجراحة، وزيادة في حدوث الكدمات (**bruising**)، والنزف التلقائي في الجهاز الهضمي والأوعية الدموية الدماغية.
- قابلية للإصابة بالعدوى (**Susceptibility to infections**)
- تزداد القابلية للعدوى بسبب تثبيط وظيفة خلايا الدم البيضاء (**leukocyte suppression**) نتيجة للسموم اليوريمية.
- كما يساهم في تثبيط المناعة: الحمض (**Acidosis**)، وارتفاع سكر الدم (**hyperglycemia**)، وسوء التغذية (**malnutrition**)، وفرط التناضحية (**hyperosmolality**).
- إجراءات غسيل الكلى واستخدام الأدوية المثبطة للمناعة لمرضى زراعة الكلى تساهم أيضاً في هذا التثبيط.

شرح السلايد في قبيل

Treatment of chronic renal failure

- In situations of chronic renal failure, aggressive therapeutic approaches based on **dialysis** and **transplantation** have enabled prolonged survival of what was once a terminal condition
- Variations in dialysis techniques have made this process more available and convenient and, with the implementation of powerful immunosuppressive drugs, widespread renal transplantation is now limited only by the availability of appropriate donor organs.

يلخص هذا النص كيف حولت التطورات الطبية الفشل الكلوي المزمن من حالة ميؤوس منها إلى حالة يمكن التعايش معها لفترة طويلة.

- **التقدم العلاجي:** في حالات الفشل الكلوي المزمن، أثارت الأساليب العلاجية القوية، المتمثلة في غسيل الكلى (dialysis) وزراعة الكلى (transplantation)، إطالة بقاء المرضى على قيد الحياة.
- **دور غسيل الكلى:** أدت التنوعات والتحسينات في تقنيات غسيل الكلى إلى جعل هذه العملية أكثر سهولة وتوفرًا.
- **دور زراعة الكلى:** أدى إدخال أدوية مثبطة للمناعة قوية إلى جعل زراعة الكلى واسعة الانتشار ومقبولة طبيًا.
- **القيود الحالية:** العقبة الرئيسية المتبقية أمام انتشار زراعة الكلى هي فقط توافر الأعضاء المانحة (donor organs) المناسبة.

باختصار: بفضل الغسيل والزراعة، لم يعد الفشل الكلوي المزمن حكماً نهائياً، وأصبح توفر الأعضاء هو التحدي الأكبر للزراعة.

CASE STUDY 24-1

A 52-year-old man with a history of AIDS, hypertension, diabetes mellitus, and alcohol abuse was found unconscious in his home by his roommate. In the emergency department, he was hypotensive (103/60), febrile ($T = 101^{\circ}$), and unresponsive. CT scan of the abdomen showed cholecystitis and gallstones. Laboratory data is listed below. (Case developed by Cynthia Batangan Santos, MD, Pathology Resident, Hartford Hospital Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hartford, CT. Modified and printed with permission.)

The patient was diagnosed with acute renal failure. He was given IV fluids; BUN fell to 68 mg/dL and creatinine to 2.2 mg/dL. The patient's blood culture report was positive for *E. coli*. He was treated with tobramycin and cefepime. The patient contin-

ued to deteriorate and died 5 days after admission. Cause of death was multiorgan failure secondary to AIDS, sepsis, and alcoholic cirrhosis.

Questions

1. What is the significance of the patient's elevated CK? Explain why the doctor ordered a CKMB and troponin level. What can you conclude about the patient's cardiac status?
2. What is the cause of his acute renal failure?
3. What is the significance of the patient's large urine hemoglobin?
4. How would you interpret this patient's liver function tests considering his clinical history?

Drugs of Abuse: Serum Ethanol	Negative: 84 mg/dL	Urinalysis: Hemoglobin WBC RBC	Large: 4 hpf (0-4) 2 hpf (0-4)
CK	3308 U/L (24-204)	BUN	71 mg/dL (8-21)
CKMB	15 ng/mL (0-7.5)	Creatinine	4.1 mg/dL (0.9-1.5)
CKMB rel. index	0.5 (0-4)	ALP	443 U/L (45-122)
Troponin T	<0.01 ng/mL (0-0.4)	AST	305 U/L (9-45)
pH	7.50	ALT	78 U/L (8-63)
PCO ₂	27 mm Hg	GGT	724 U/L (11-50)
Total CO ₂	15 mmol/L	Total bilirubin	2.7 mg/dL (0.2-1.0)
		Direct bilirubin	2.4 mg/dL (0-0.2)

CASE STUDY 24-2

A 45-year-old man presented to the hospital with alcohol withdrawal. After drinking a pint of brandy daily for the past 5–6 years, he decided to stop drinking 4 days ago. He experienced tremors and then visual and auditory hallucinations. On arrival at the hospital, he was diaphoretic and tachycardic, with a pulse rate of 102. His chemistry results are shown below.

Na ⁺	130 mmol/L	Total protein	7.1 g/dL
K ⁺	3.7 mmol/L	Albumin	3.7 g/dL
Cl ⁻	90 mmol/L	ALP	63 U/L
CO ₂	20 mmol/L	AST	42 U/L
BUN	81 mg/dL	ALT	16 U/L
Creatinine	4.0 mg/dL	GGT	131 U/L
Magnesium	1.4 mg/dL	CK	591 U/L
Alcohol	Negative	Total bilirubin	0.5 mg/dL

Medical history included arthritis, hypertension, depression, and alcoholism. He had been taking an anti-inflammatory medication for arthritis and an antidepressant. Overnight, he became agitated and re-

quired increasing doses of a benzodiazepine, together with physical restraints for behavior control. The next morning, he was transferred to the ICU where he was evaluated for acute renal failure. The patient was rehydrated and his arthritis and antidepressant medications were withheld. Lab test results are listed below:

Na ⁺	139 mmol/L	Creatinine	1.4 mg/dL
K ⁺	3.5 mmol/L	CK	1626 U/L
Cl ⁻	107 mmol/L	CKMB	3.4 ng/mL
CO ₂	23 mmol/L	Relative index	0.2
BUN	16 mg/dL		

Questions

1. Is the patient still in acute renal failure?
2. What was the cause of his acute renal failure?
3. Why has the patient's electrolyte status improved?
4. Why is his CK highly elevated?

CASE STUDY 24-3

A 78-year-old woman with a history of hypertension, aortic thoracic graft, and esophageal reflux disease complained of fever (100°) and weakness. She had been treated 3 weeks before at the hospital for a urinary tract infection. She was admitted to the hospital for a diagnostic workup and transfusion. Her laboratory results are listed below:

Na ⁺	129 mmol/L	Hct	25.6%
K ⁺	3.7 mmol/L	Hgb	8.5 g/dL
Cl ⁻	97 mmol/L	WBC	9,700
CO ₂	19 mmol/L		
BUN	52 mg/dL		
Creatinine	3.2 mg/dL		

Urine culture was positive for *Citrobacter*. Urinalysis results are listed below:

Color	Hazy/yellow
Specific gravity	1.015
pH	5
Blood	Large
Protein	2+
Glucose	Negative

Ketones	Negative
Nitrates	Negative
RBC	>25
WBC	1-4
Casts	Granular, 1-4

The patient's renal function continued to decline, and she was put on hemodialysis. A renal biopsy was performed that showed end-stage crescent glomerulonephritis. Two days later, the patient suffered a perforated duodenal ulcer that required surgery and blood transfusion. Subsequently, she developed coagulopathy and liver failure. Her condition continued to deteriorate in the next few days, and she died following removal of life support.

Questions

1. Looking at the urinalysis, what is the significance of the 2+ protein and >25 RBCs?
2. What is the most likely cause of glomerulonephritis?
3. Why was the patient put on hemodialysis?

Case History 10

A male aged 35 presenting with loin pain has a serum creatinine of $150 \mu\text{mol/l}$. A 24-hour urine of 2160 ml is collected and found to have a creatinine concentration of 7.5 mmol/l .

- Calculate the creatinine clearance and comment on the results.

An error in the timed collection was subsequently reported by the nursing staff, and the collection time was reported to be 17 hours.

- How does this affect the result and its interpretation?