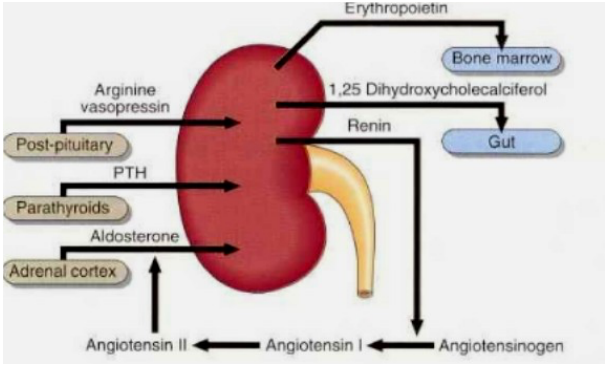
Renal failure

Dr. Iman Mansi

Kidney Functions

- Urine formation
- Fluid and electrolyte balance
- Regulation of acid-base balance
- Excretion of the waste products of protein metabolism
- Excretion of drugs and toxins
- Secretion of hormones:
  - Renin, Erythropoietin, 1,25-Dihydroxy vitamin D_3, Prostaglandins



1. الكلى قادرة انها تعمل urine لما الواحد ياكل اشي فيه املاح كتير و لما تكون كميات المي اللي بشربها قليلة فهاي كلها بتخلي الkidney بتسترجع كتير من الelectrolytes و الacids و تخلي urine concentrated ←

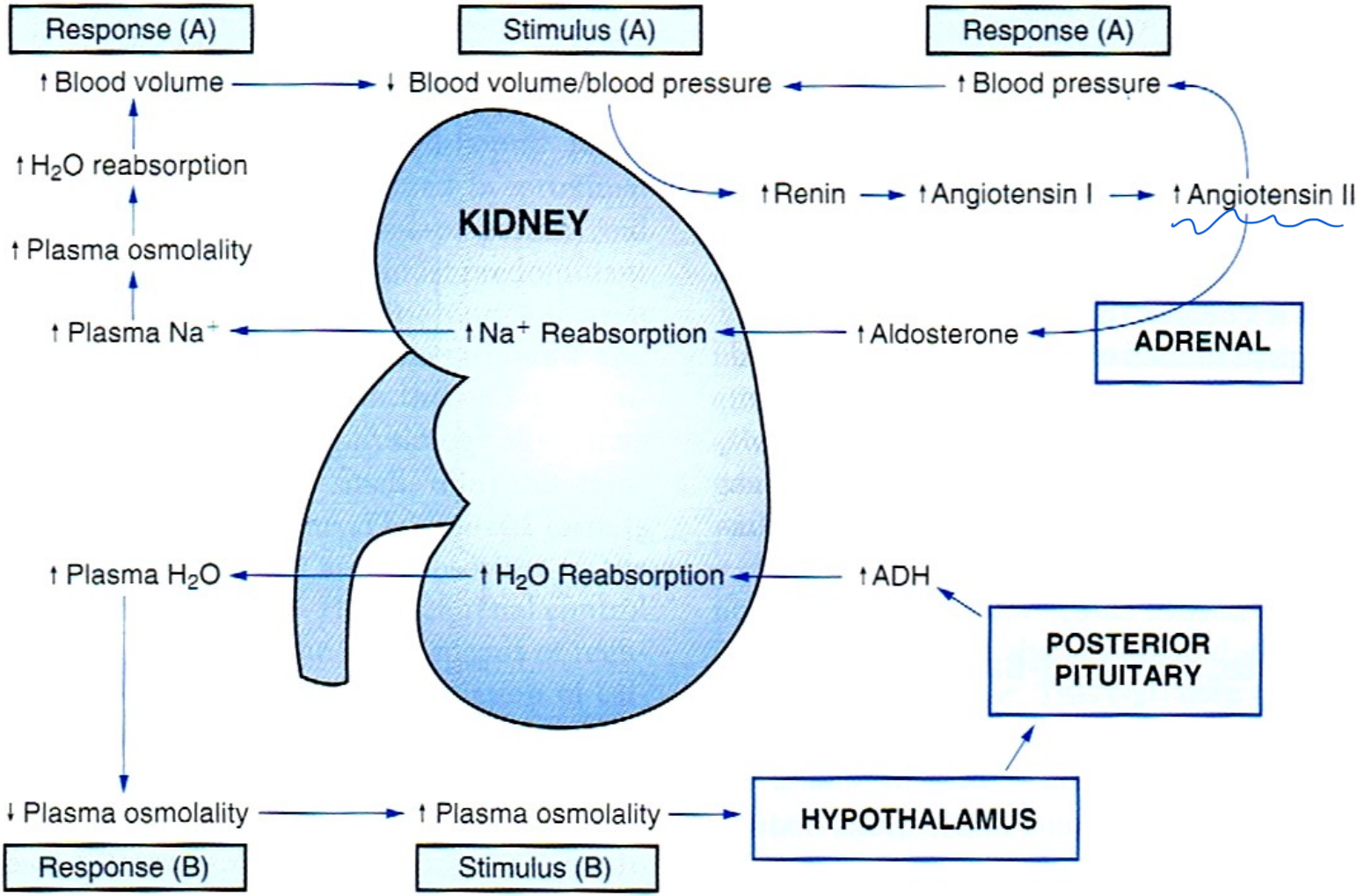
2. اي اشي فاخده زيادة عن حاجتنا على طول الجسم بحاول انه يتخلص من الزيادة

3. اي شي فاكله و بكون acidic الزيادة منه بروح بالurine

4. زي الurea / uric acid هاي كلها من عمليات الmetabolism و بصيرلها excretion بالurine

5. اذا ما كان polar بجوه الجسم لpolar بعد هيك بطلعه بالkidney

6. hormones


Response (A)
Stimulus (A)
Response (A)
↑ Blood volume
↓ Blood volume/blood pressure
↑ Blood pressure
↑ H_2O reabsorption
↑ Renin
↑ Angiotensin I
↑ Angiotensin II
KIDNEY
↑ Plasma osmolality
↑ Plasma Na^+
↑ Na^+ Reabsorption
↑ Aldosterone
ADRENAL
↑ Plasma H_2O
↑ H_2O Reabsorption
↑ ADH
POSTERIOR PITUITARY
↓ Plasma osmolality
↑ Plasma osmolality
HYPOTHALAMUS
Response (B)
Stimulus (B)

اذا كان في stimulus معين زي ال blood pressure/blood volume كمية الدم اللي تتوصل للكلى رح تكون قليلة ف رح تحفز افرز ال renin اللي بحول

Angiotensinogen → Angiotensin I —ACE→ Angiotensin II
- vasoconstriction BP↑
- Aldosterone
  - ↑Na+ reabs
  - ↑H2O reabs
  - ↑blood volume

و هاد هو ال stimulus A في حال انخفض ال blood volume

اذا صار زيادة بال osmolarity انه الصوديوم ارتفع مثلا ف على طول الاوامر بتروح على hypothalamus و بفرز posterior pituitary gland

ADH اللي بروح لل kidney كمان مرة بال collecting ducts و بزيد ال plasma H2O absorption بعني بزيد ال H2O reabs فهيك منكون عدلنا الosmolarity

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
  - 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).

في عنا 1 million nephrons بال kidney فلازم تنخفض الkidney function لأقل من الربع عشان يبلش يصير في تغيرات بعيني العاد بربع كلية بجيش

Glomerulus مسؤول عن عملية ال filtration و اي اشي حجمه اكبر من 66 kdalton / L بضل هناك و اي اشي البغر من هيك رح تفلتر

proximal tubule مسؤول عن اعادة الامتصاص لمعظم الnutrients (ex: aa , sugar)

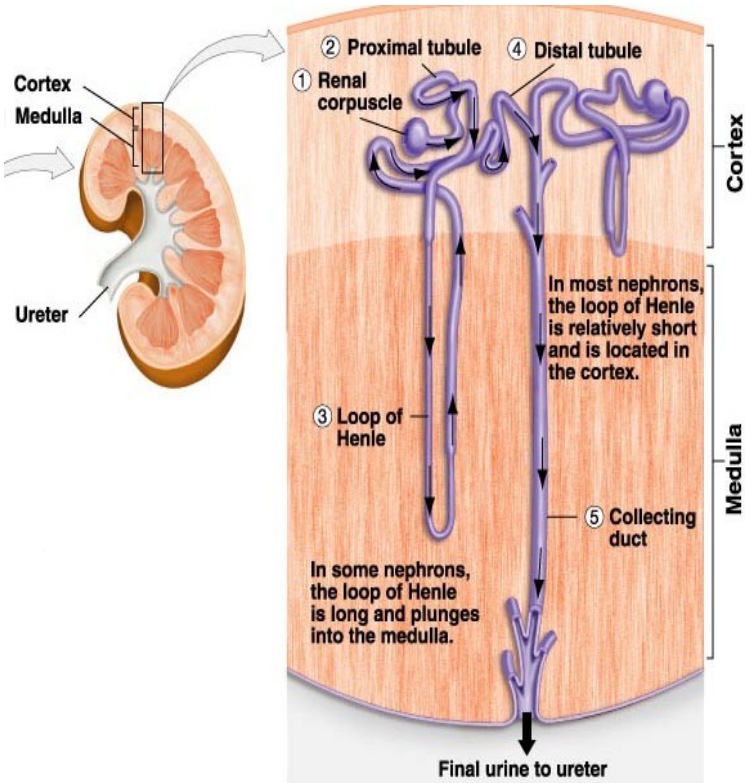
loop of Henle جزء منه بال cortex و جزء منه بال medulla و في عنده ٣ اجزاء :

- Descending مسؤول عن ال permeability to water فبطلع الميه فلما يوصل لل bottom of loop (2) لأنه most concentrated بتكون كل اشي كلها طلعت من ال Descending
- Ascending يصير فيه reabs of salt بالتالي الاشياء بتكون تركيزها اقل لأنه في جزء من هاي الاملاح قاعدة بتطلع خصوصا الصوديوم

Kidney

- 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.



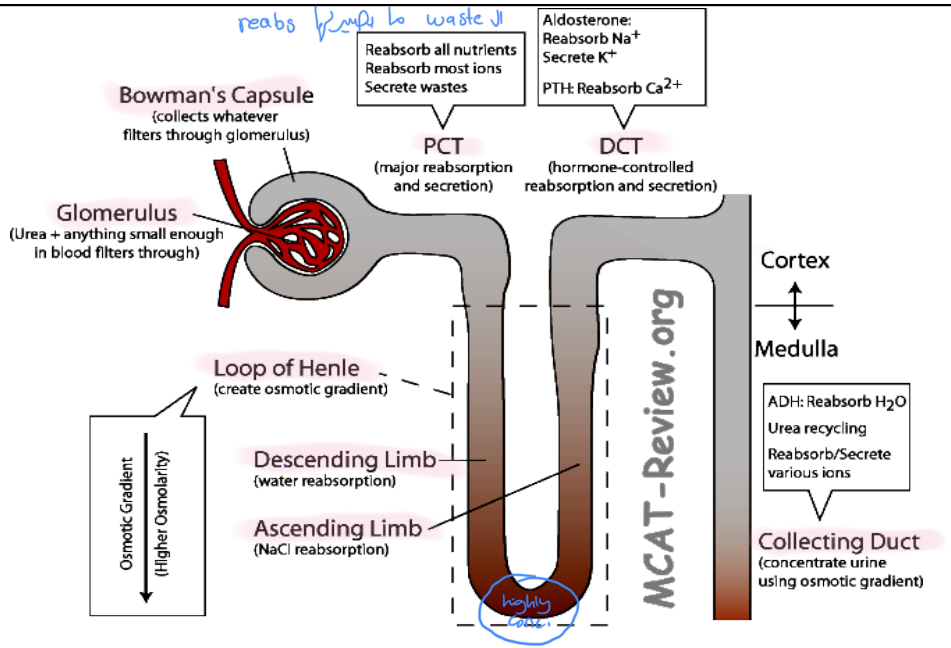
distal tubules ال و collecting duct ال 2 ← hormonally controlled فال distal tubules ← controlled by Aldosterone و هو اللي بعمل tuning

reabs لكمية البوتاسيوم اللي موجودة بغير ال proximal tubule بصير بال Aldosterone سبب لـ تجدد كمية البوتاسيوم اللي رح يصيرلها reabs

و هو المسؤول عن ال Nat/kt pump

ADH ال بشتغل عال collecting duct اللي بجمع اكتر من nephron و ال ADH هو اللي بجدد كمية المي اللي بصيرلها reabs

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

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

size↓ filtration↑

السبب انه الـ basement membrane فوسفات و بشحنتها سالبة
بالتالي بصير في تنافر بينهم
وعملية الفلترة بتقل

Formation of urine

- **Secretion and reabsorption of solutes**

glucose , aa → active transport
الباقي عادي الهم pumps بس بدون ATP

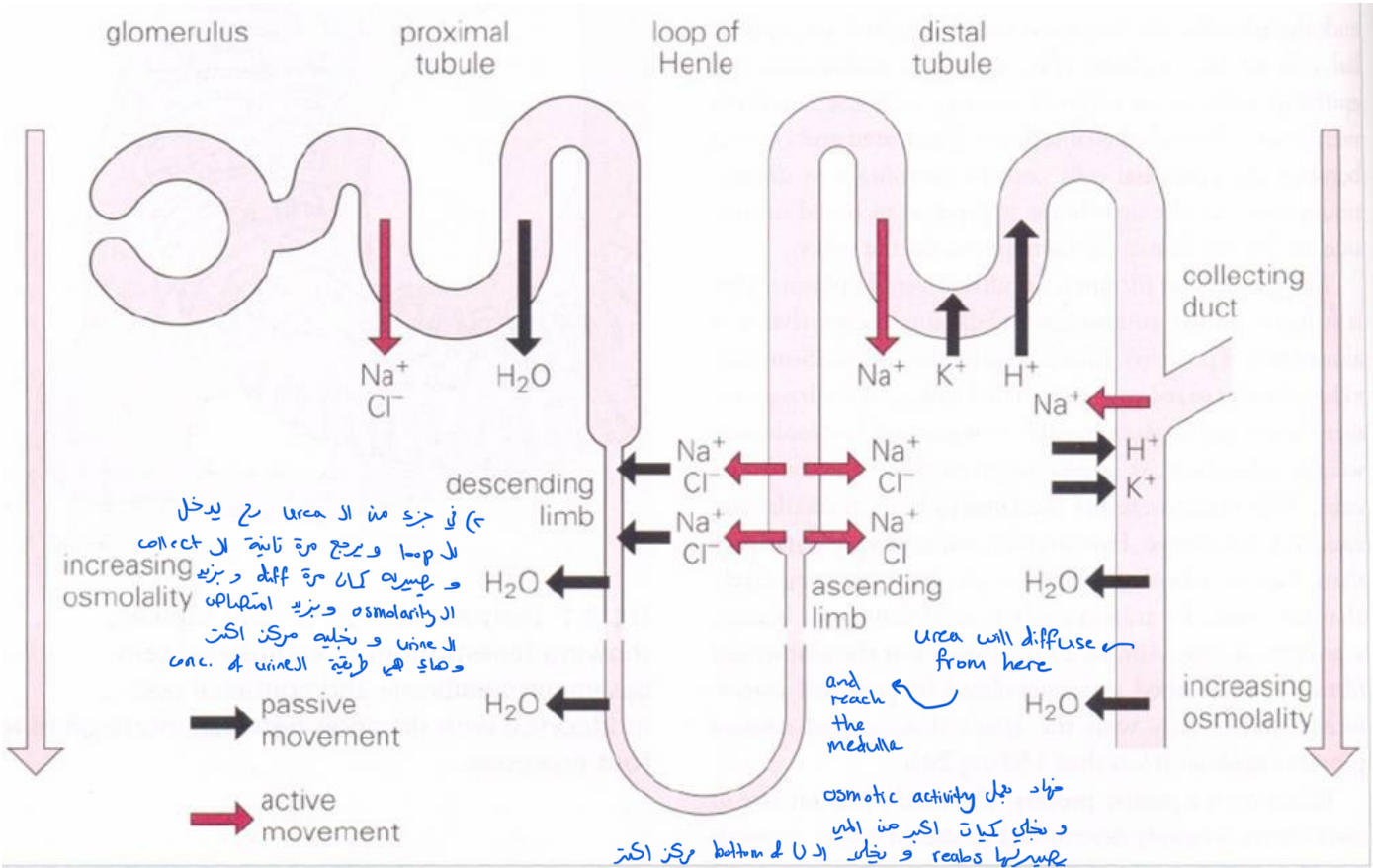
  - Proximal convoluted tubules reabsorb all the nutrients and most of the ions.
  - Materials that are reabsorbed include water, glucose, amino acids, urea (partially), and ions such as Na+, K+, Ca2+ , Cl-, HCO3 -, and HPO3- .
  - Waste products are left in the filtrate (as urea), And also actively excreted (NH_4^+, creatinine, organic acids).
  - Glucose and amino acids are reabsorbed by an active process co-transpotred with (Na+) ions.
  - Loop of Henle reabsorbs water and salt using the countercurrent mechanism.
  - Distal convoluted tubules selectively reabsorb or secrete substances based on hormonal control.
  - 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 HCO3- when blood too basic.

Formation of urine

- Concentration of urine
  - The distal convoluted tubule contains dilute solution of urea. → part of it will diffuse to the interstitial fluid
  - 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.
- 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. Ascending limb: salt flow out of filtrate, impermeable to water.
  - 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.

distal dilute & urea

Urine formation



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 D_3: act in the formation of the active form of vitamin D3
  - Prostaglandins: increases renal blood flow, sodium and water excretion, and renin release

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 synthesis occurs in the liver from ammonia
    - 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

عملية الـ excretion عادةً بتتم بال kidney فممكن نستخدمهم for assesment of kidney function

كل عمليات الـ metabolism بتطلع $CO_2 + H_2O$

الـ purine nucleotides بس يصيرلها metabolism بتتحول لـ uric acid

البروتينات بس يصيرلها metabolism بتتحول لـ ammonia والامونيا بتروح عال liver وهناك في Urea cycle بتتحول الأمونيا لـ urea ويصيرلها diffusion للدم والـ urea طبيعتها neutral يعني لازم احول كل المواد لـ neutral substances عشان ما يأثروا على الـ PH تبعت الدم (كتير ركزت على موضوع الـ neutral انتبهوا)

عملية تصنيع الـ urea تصير بال liver وهاي معلومة مهمة لأنه لما نيجي للـ chronic liver disease او cirrhusis فا رح يكون في Urea cycle

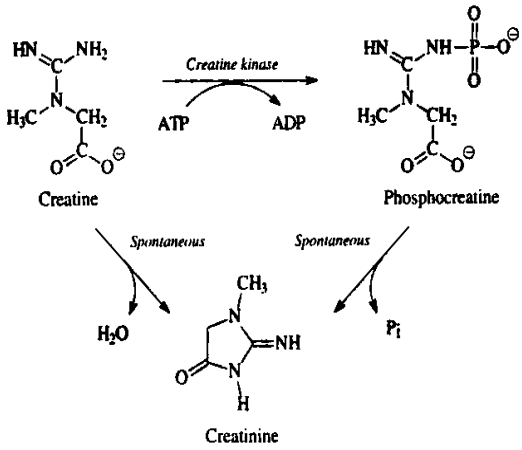
عمليات الـ reabsorption للبوريا بتصير عشان تشارك بال countercurrent mechanism في رح تزيد الـ osmolality وهيك reabsorption of H2o بالتالي الـ urine بصير more conc. و اذا الـ kidney
فمن شغالة رح تكون الـ urea retained ← بالدم وترتفع بالتالي بقدر اعرف انه عنده مشكلة بالكلى
سبب كمان اذا كان عنده hypovolemia الـ perfusion للـ kidney قليل يعني كمية الدم اللي
بتروح للكلى والي بتتفلتر منها البوريا قليلة معناها البوريا رح تضلها بالدم وترتفع

يعني من شرط اذا الـ urea عالي بالدم ← يكون معناها انه في مشكلة بالـ kidney ، ممكن
المشكلة تكون hypovolemia

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.
- Crearinine 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

العضلات الها مخزون خاص من الاكسجين والـ myoglobin و الـ energy source اللي هو الـ creatine phosphate

فـ انا بعمل فسفرة لل creatine من الـ ATP و بخزنه عشكل creatine phosphate

لما العضلة تحتاج لطاقة زي حالة شخص بركض مسافة طويلة فالأكسجين و الـ ATP اللي بتنتج بطريقة عادية مش كافية فالعضلة بتبلش تكسر الـ phospho creatine و الفوسفات بتصير تطلع كمية كبيرة من الطاقة و الـ creatine بصيرلها cyclization و بتتحول لـ creatinine بجيها بطلع للدم و بروح لل kidney و هناك بتفلتر و برجعش بحناها بعين قدرة الجسم انها تطلع creatinine تساوي قدرة الكلى على انه تفلتر دم و تطلع waste product عشان هيك هي وحدة من الاشياء اللي منستخدمها for assessment of kidney

GFR = creatinine clearance

الـ uric acid هو الـ waste product لل purine metabolism اللي مهمة الـ adenine, guanine بتحولوا لـ xanthine بعدين لـ uric acid و هاد بصيرله excretion في الـ kidney و الـ solubility الله كتير قليل ففي حالة الـ turnover للخلايا عملية تجددها كمية بتكونش كبيرة و لكن اذا بلش يرتفع زي حاله مثلا بياكل لحوم كتير هاي كلها بترفع الـ uric acid فبتروح لل kidney و ممكن تترسب بال joints

بالنسبة ال uric acid excretion حجمه مش كتير كبير فكله بتفلتر و لكن زي ال urea عنده عملية

معقدة من ال reabsorption and excretion فما بقدر استخدمه عشان اعبّر عن ال GFR بس اذا كان مرتفع و الـcreatinine

مرتفع و ال urea مرتفع معناها في مشكلة بالكل

Renal assessment

- Renal function tests focus largely on glomerular clearances, as assessed by creatinine and urea measurements
- Tubular functions are assessed by protein measurements (eg, urine electrophoresis)
- 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

Conj bilirubin لل بلاقي
urine بال
عملية تهشيمه بصير بال spleen و ال
albumin عال بتجمل بعدين bone marrow
و liver لل فبروح unconj و هاد بكون
bile لل بروح بعدين conj عملية بتجمل
عشان هيرله exc فا اذا في مشكلة بال
polar بالكبد و بروح bile بيرجع عالدم
liver disease عال بدل بيرجعش و بكون
لونه اصفر غامق

ال renal function بجللها evaluation اكتر اشي من ال Glomerular clearance of waste products زي ال creatinine + urea
هدول ال 2 ممكن نقتيسهم و نحسبهم مع بعض

ممكن المشكلة تكون بس بال tubules مش ال nephron كلها بالتالي الاشياء بتفلتش بس ما بترجع
يعني الاشياء اللي مفروض يصيرلهم reabsorption بضلوا كلهم بال urine ف اذا عملنا urine electrophoresis
البروتينات اللي حجمهم اصغر من 68k dalton بالوضع الطبيعي بصيرلها reabsorption لل tubules و هناك
داخل ال tubular cells بصيرلهم catabolism يعني تكسير فال urine electrophoresis ممكن تطلع فكرة اذا
في بروتينات بال urine وهناها ال tubules هي اللي فيها مشكلة

الاشخاص اللي بلشت عندهم مشكلة ال renal failure بصير عندهم ال nephrons بصيرلها Stiffening يعني بتبلش
تتوسع الفتحات تبعتها و تتمزع و بتبلش البروتينات تدخل من هاي الفتحات فنلاقي ال albumin عند
المريض موجود بال urine

ممكن نستعمل ال urine عشان نعمل assessment لأشياء تانية غير ال kidney زي ال UTI بلاقي بكتيريا اذا
عملت زراعة و بلاقي WBCs ، RBCs ، Turbidity و هاي كلها فلهاش دخل بالكلى و مش مأثرة عليها
و زي ال diabetes كمان ممكن الاقي glucose بال urine و ال Ketoacidosis بلاقي ketone bodies

Renal assessment

- Measurement of GFR
  - Clearance tests
  - Plasma creatinine
  - Urea, uric acid and β2-microglobulin
- Renal tubular function tests
  - Osmolality measurements
  - Specific proteinurea
  - Glycouria
  - Aminoaciduria
- Urinalysis
  - Appearance
  - Specific gravity and osmolality
  - pH
  - Glucose
  - Protein
  - Urinary sediments

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

- 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

- 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

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

رح نقيس الـ Creatinine و الـ Urea و اذا كانوا ورتفعين معناها الـ Kidney بطلت قادرة انها تعمل excretion بشكل جيد لل waste products

جديد لازم تنقص الـ kidney function عشان يبين ارتفاع الـ creatinine and urea ؟ لازم يكون ضايل بس 20-30% من الـ kidney function و احنا عنا كليتين معناه اذا ضل بس نص كلية بشغالة رح يكون تركيزهم نورمال بعيني عشان يبين انهم بلشوا يرتفعوا لازم يكون اقل من 20% من الـ Kidney بشغالة

الـ creatinine clearance معناها قديش خلال فترة من الزمن بقدر انظف الدم من الـ creatinine و هو تقريبًا.
و عملية حسابها قلنا انه GFR = creatinine clearance = 125 ml/min

Creatinine

- 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.

Creatinine Clearance and GFR

- 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.
- 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

حتى نتجنب انه يطلع اضافات للـ Cr فيعطي قراءات ثانية لـ Abs

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

عملية حساب الـ Creatinine بقدروا يعملوها بال lab

بتعطيني assessment لل kidney function و ما بتعطيني estimation يعني هي بتعطيني exact GFR or creatinine clearance لوالد الشخص

اللي نعمله انه احنا فناخد urine sample خلال 24 hrs يعني بجيل اجمع الـ urine و بعطيه كميات كبيرة لتزين تلات و اي كمية بعد بعيرها بهدول الـ bottles و بيحفظهم لمدة 24 hrs و اكتر من 6 hrs اليورين لازم يكون بالثلاجة مش عالـ room temp

خلال هي المدة يعني بعد ١٢ ساعة من عملية الجمع باخد عينة دم من هاد الشخص للـ Creatinine

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)

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

amount of cr in urine

time bc ml/min

where Cr_{Cl} = creatinine clearance

U_{Cr} = urine creatinine concentration

V_{Cr} = urine volume excreted in 24 hours

P_{Cr} = serum creatinine concentration or plasma conc.

حوّل ٢٤ ساعة لدقائق
60 بـ ضربها ←
24 x 60 = 1440 min

- 1.73/A normalization factor for body surface area

Ex:-
urine volume = 1.95 L → تحوّل لـ ml
Cr in urine = 36 mg/dL
Cr in serum = 0.7 mg/dL ← لازم نفس الوحدة
A = 1.65
T = 20 hr = 1200 min
Answer: 87.6 ml/min

measured هاي الـ GFR اللي حسبتها الـ
لأنه كل المعطيات جبتها من التحليل بالدم
و دخلتهم بمعادلة
بالنسبة للـ ranges اللي تحت رح تدقي انه ترجعه إلى طبيعة
فعنا حسب الـ range تبع الـ Stages Stage 2 ←

الـ Cr بعتمد على قديش في عندي عضلات
و اذا الشخص طوله مش متناسب مع وزنه
فلازم احسب الـ SA ... في مواقع عالنت بتحطيهم
الوزن والطول بتطلعلك الـ SA

Reference ranges for creatinine clearance

- Male: 97- 137 mL/minute per 1.73 m^2
- Female: 88-128 mL/minute per 1.73 m^2
- Creatinine clearance normally decreases with age, with a decrease of about 6.5 ml/minute per 1.73m^2 for each **decade** of life

يعني كل ١٠ سنين بده ينقص ال GFR بمقدار ٦.٥

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

Estimated Glomerular Filtration Rate

- 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
- 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

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

if in Mmol/L

0.85 female
nothing if male
male 1.23
female 1.04

- If serum creatinine is measured in mg/dl, serum creatinine is multiplied by factor 72
- If serum creatinine is measured in µmol/L, the constant is 1.23 for men and 1.04 for women

الـ measured GFR ممكن تعمله مرة او مرتين في الحياة لحد ما مريض سكر او مريض ضغط و اللي دايمًا بتعمل بعين كل سنه مرة او مرتين لمريض سكري او مريض ضغط هو الـ estimated GFR

الـ estimated GFR فا بياخد urine هو بس بياخد Serum Cr و بوخد بعين الاعتبار: race , body age , body size , gender

و عشان ما بستخدم urine فهو estimated

لنفرض انه مريضة عمرها 80 سنة و وزنها 75 kg و عندها Serum Cr = 0.9 mg/dL الجواب بطلع 59.02 ml/min فهي stage 3

في كتير مستشفيات زي مستشفى الملك عبدالله بحسبوا الـ Cr بال µmol/L فالمعادلة بصير عليها تعديلات بسيطة

لنفرض انه نفس المريضة كان الـ serum Cr ← 115 µmol/L الجواب بطلع 40.69 ml/min فهي stage 3

Urea

- Urea clearance was one of the first clearance tests performed.
- 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}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.

عملية الـ excretion الها معقدة و بالأول كانوا بيستخدموها سبب احيانا ممكن الواحد يكون dehydrated و الـ volume الي برجع للـ kidney قليل بالتالي عملية الـ excretion للـ urea ح تكون كمان قليلة وممكن ترتفع بالدم سبب ما عنده مشاكل بالكلى فالـ assessment ممكن تكون مش صحيحة 100%

بالـ older tests كانوا بيستخدموا مواد radioactive زي الـ iothalamate هاد بتظهر بالغدة الدرقية

هاي الفحوصات كانت تاخد وقت كتير طويل بدي بدك تعطيه IV بعدين بيصيرله excretion بعدين تاخد الـ urine كله و ترجع تقيس الـ volume و الـ conc و تقيس منها الـ GFR و بتحتاج انك تحط مواد عن برا عشان تكون سامة حتى تقدر الـ assessment

Urine Electrophoresis

- 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

ممكن نستخدم البروتينات اللي بال urine حتى نعمل assessment لل kidney function و نقدر نحدد بالزبط وين المشكلة و يكون ال diagnosis صحيح 100%

حسب البروتينات اللي بال urine بقدر اعرف اذا المشكلة بال Glomerular filtration او بال tubular reabsorption او ولا وحدة فيهم

ال electrophoresis بالعادة مستخدم polyacrylamide gel و بفصل البروتينات حسب ال size تبعهم و بالبداية مستخدم marker بكون ال molecular weights تبعتهم مزبوط و بعدين منخد عينة urine و الاصل انه ما بكون في بروتينات بال urine و تركيزهم المفروض 50-150 mg/day يعني اللترين ال urine اللي بطلعهم المفروض يكون فيهم بس 50-150 mg و بالدم في 70g/L يعني 7g/dL معناته تركيز البروتينات كتير عالي بالدم بينما بال urine لا يذكر عشان هيك ال sensitivity مهمة جدًا

١) اذا كان البروتين اللي قاعد يطلع albumin معناته عنده مشاكل بال glomerulus لأنه المفروض ما تمره اشي حجمه 68 kdalton

٢) اذا كانت البروتينات اللي بتطلع صغيرة معناته المشكلة بال tubular بتكون مسكرة فما بصيرلهم reabs

الناس اللي بيكون عندهم viral or bacterial inf و بتكون very severe ممكن تلاقي immunoglobulin

بلشت ترتفع كتير بالدم في حالات ال hepatitis ال immunoglobulins بتفرز من ال lymphocytes و بتروح

لل urine فهون ما بتكون المشكلة بال kidney بتكون اشي تاني بال immune system

عشان نحدد نوع ال immunoglobulin اللي مرتفع (IgG, IgM, ...) منقدر نعملهم antigen-antibody rxn

و immuno assay

Urine Electrophoresis

- Newer protein assays, such as urine microalbumin, serum β2-M, cystatin C, and serum and urine myoglobin, can provide important prognostic information useful for patient management.

1) antigen antibody rxn يعني identified by immunoassay ← صعوبة الاشتباه

- **Microalbuminuria** is useful for early detection of **diabetic nephropathy**

يعني ما يستناها لحد ما تبلش الـ Cr و الاشياء كلها ترتفع

2)

- **β2-M** is useful for **early renal transplant rejection**

3)

- **Myoglobin** clearance rates are helpful in predicting **rhabdomyolysis induced acute renal failure**.

4)

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

لهاذا ارتفع بالدم معناها الكلية بلشت تتلف وهو ادق و اسرع من الـ Cr في الارتفاع و اغلى كمان

Antigen - Antibody rxn لأنه

في كمان نوعيات من البروتينات ممكن نحللهم assay

ال albumin ما بنحلله immuno assay لأنه ال test تاني بكون عبارة عن dye بشبك مع البروتين سبس لازم يكون تركيزه عالي ، اذا كان تركيزه قليل يعني microalbumin مش رح يبين عالـ test تبع ال dye فبروح لل antigen-antibody

الناس اللي بينزرعولهم كلى المفروض ازم ياخدوا immunosuppressants و اذا كان مش كافي ممكن يصير عنده rejection و يهاجم ال kidney فعشان ما تخرب الخلية بضلني اعمل لل assessment ب2 microglobulin لحد ما يرجع وضع المريض stable و تصير كمية ال immunosuppressant كافية و الادوية اللي بياخدها تكون كافية انه تمنع ال rejection لل kidney

ال myoglobin اذا تعرض الواحد ل trauma او استي خلا ال muscles يصيرلها damage و بلش ال myoglobin اللي جواها يطلع زي حالة ال rhabdomyolysis كمان هاد بجفز ال acute renal failure و ال myoglobin موجود بال heart و بال skeletal muscles وظيفته انه يخزن الاكسجين للعضلات

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
- In the early stages of nephropathy there is renal hypertrophy hyperfunction, and increased thickness of the glomerular and tubular basement membranes

ال pores تبقى بتبلش تتوسع
سكر فبلش يمزق البروتين
بكميات بسيطة
في microalbumin و المايكرو
ما بمثل ال size هي بمثل كمية

اذا بلش هاد البروتين يرتفع معناته بلش ال nephropathy عند هاد الشخص

Type 1 فرصة انه يصير عندهم nephropathy اعلى لأنه ال control على ال diabetes و الفترة اللي بكون فيها الشخص diabetic بكون الطول بكتير لأنه مريض سكري Type 2 بصير معه بعد 40 او 50 سنة بينما هناك بكون سكري الاطفال ففرصة انه يصير عندهم nephropathy بكون اعلى

ال detection اله من خلال antigen-antibody rxn و ال kit العادية مش sensitive انما تقيسه بال urine لأنه الكمية كتير قليلة

β2-Microglobulin

يعني هو مش glycoprotein هو بروتين عادي

- β2-Microglobulin (β2-M) is a small, nonglycosylated peptide (MW, 11.8 KDa) found on the surface of most nucleated cells
- The plasma membrane sheds β2-M as a relatively intact molecule into the surrounding extracellular fluid so stable levels in normal patients
- Its serum elevated levels indicate increased cellular turnover as seen in myeloproliferative and lymphoproliferative disorders, inflammation, and renal failure

can be elevated in other conditions such as:-
1) 2) 3) 4)

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

هاد البروتين بالنسبة للـ kidney حجمه صغير لأنه اصغر من 68 kdalton فبمرق

سبب الـ shedding بـ constant rate و ما اله دخل بالـ muscle mass زي الـ cystatine كمان يعني الـ nucleated cells هي اللي بـ

تطلعه بـ rate ثابت و بعد هيك بروح للـ kidney و تنفلتر و برجع مرة تانية بصير الـ reabsorption من الـ proximal tubules بعدين metabolism

يعني برجع تمتصه و تكسره ف اذا بلش يرتفع بالدم معناها الـ glomerulus و الكلية كلها خربانة و اذا بلش يرتفع بالـ urine معناها المشكلة

بالـ tubular لأنه هش قاعد بصير reabsorption ف منقدر نقيس فيه الـ serum و الـ urine عشان نقدر assessment

هاد البروتين مستخدمه في حالات الـ rejection للـ kidney transfer و اذا ضل سبب 20% من الـ nephrons بلجأ للـ Cr

Myoglobin

- Myoglobin is associated with **acute skeletal and cardiac muscle injury** ↑myoglobin
- 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** (antigen-antibody rxn). Urine myoglobin can also be measured by dipstick methods after removing hemoglobin, but this method has a lack of sensitivity and specificity.

↳ myoglobin can be mixed up with hemoglobin
فلازم تشيل الهيموغلوبين من العينة عشان تقدر تحلل ميوجلوبين

↳ تراكيز قليلة
cannot be detected
cannot be differentiated from Hb

متى يكون الـ acute renal failure ناتج عن الـ myoglobin الله risk اعلى ؟ حالة انه يكون الـ clearance الله من الـ kidney

قليل و الـ conc. بالدم عالي و ممكن يترسب

اذا كان تركيزه بالدم قليل و الـ clearance عالي او قليل يعني الـ rhabdomyolysis بسيط فال risk يكون سبيط

الـ acute renal failure كلما كان الـ diagnosis اسرع و الـ intervention كان اسرع رح تكون قدرتك على انقاذ الكلية احسن

و لكن اذا طولنا عليه الـ acute رح يتحول لـ chronic

بالفحص يكون في strip وتسميه dipstick يكون في عليها مربعات و كل واحد منهم فحص معين يعني في للبروتينات و للـ PH

و للـ osmolality و للـ nitrites و glucose و .... و من ضمنها الـ myoglobin فبستخدم هاد الفحص عشان اشوف اذا في myoglobin

او لا بالـ urine

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**. ↑ cystatine Cystatin C can be measured by immunoassay methods

Urinalysis
Physical Characteristics

- Initial morning specimens are preferred, particularly for protein analyses, because they are more concentrated from overnight retention in the bladder

- 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

- Bacterial multiplication will cause false-positive nitrite tests, and urease-producing organisms will degrade urea to NH_3 and alkalinize pH

- Loss of CO_2 by diffusion into the air adds to this pH elevation, which causes cast degeneration and red-cell lysis

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

احنا ممكن ناخد عينة من ال urine حتى نفحص البروتينات اللي بال urine و كتير منها بتخص ال kidney function و فحوصات تانية بتخص امراض تانية

كيف بعرف اذا في bacterial inf ؟ في بعض انواع البكتيريا بتطلع nitrile (او nitrite صح متأكدة) فلما تعمل dipstick في من ضمن الفحوصات اللي عليها nitrile فبطلعلي positive سبب هو صح شرط يكون فعلا bacterial inf بس ممكن يكون contaminated container و في بعض انواع البكتيريا بتطلع urease فبتكسّر ال urea و بتطلع امونيا و Co2 و الامونيا هي اللي بتعطي الريحة السيئة لل urine وهي تغيير ال PH تبعت ال urine و ممكن تبلش ترسّب مواد فيه فبطلع عند الشخص ترسبات في حال كان عنده inf

لازم يكون مغطى بشكل جيد و السبب انه الغطاء بمنع ال Co2 من انه يطلع من العينة ف اذا طلع ال Co2 رح تتغير ال PH تبعت ال urine و ممكن انه تغيير بالترسبات الموجودة و يصير alkaline

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.

اللون ال yellow تبع ال urine جاي من ال urobilin derivatives اللي همة جايين فت ال bilirubin metabolism

ال bile بتصنّع من الكولسترول بال liver و بروح مباشرة على ال gallbladder و اذا كان مسكر ما بح يصيله exc فبروح عالدم

بعدين على urine و بعطيه لون ال green او yellowish brown يعني المشكلة بال gallbladder مش ال liver

اذا اخدت عينة و كان لونها طبيعي بعدين استنيت عليها ساعة او ربع ساعة وتغير لونها لـ reddish brown ← porphyrin و اذا

كانت العينة fresh بدون ما استنى عليها و صار لونها reddish brown ← RBCs or Hb

اذا صار brownish black بعد ما استنيت عليه ممكن يكون Alkaptonuria و هاد عبارة عن مرض وراثي ممكن يصيب الواحد في

عمليات ال metabolism لل Tyrosine و بوقف عنده ال homogentisic acid فبيلش يتراكم و يروح بال urine فهو اللي بغير لون ال urine

و ممكن حدا عند الناس اللي عندهم Malignant melanoma و هو انه ال melanogen ممكن ينفرز بال urine و يتأكسد فبتحول اللون

لل melanin الغامق فبصير اللون brownish black

في ادوية ممكن تغير لون ال urine زي ال Nitrofurantoin بخلي لونه احمر فلازم انبّه المريض و احكيله انه harmless عشان ما يخاف

ريحة الـ urine اذا كان Acsh فيه aromatic acid فالريحة تبعتها هي اللي بتكون طالعة سبب اذا كان العاحد عنده UTI

مح يكون في ريحة سيئة جدًا للـ urine و الناس اللي يكون عندهم diabetes او ketone bodies تكون ريحة الـ urine زي الروائح العطرية

او الـ Acetone في احنا ممكن نميز الحالة المرضية من الـ urine

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)

ال urine بالوضع الطبيعي المفروض يكون clear فلما يكون turbid بكون المواد اللي دايبة فيه في اشي منهم بترسّب او انه ال PH قاعدة تتغير

اذا ارتفع ال PH بال urine بيلش ال Carbonate و phosphate يترسبوا بال urine فبصير ال turbidity بسبب هدول المركبين

اذا صار ال urine ← acidic رح يترسب ال uric acid و اصلا ال solubility تبعته قليلة فبقل ال turbidity بال urine

بالنسبة لل volume قد ما المريض بشرب مي قد ما رح يطلع يعني اذا بترسبش مي بطلعش كتير urine سبب اذا بشرب كتير و بطلع كتير (polyuria) هذ خمس حالات :-

1. diabetes mellitus
2. diabetes insipidus (ADH deficiency)
3. Acromegaly لما يرتفع ال growth hormone
4. Chronic renal failure ببدايتها بس يعني لما توصل endstage renal failure بصير oligouria or Anuria يعني العكس
5. hypercalcemia

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.
- rapid deterioration of renal function → accumulation in blood of nitrogenous wastes that would normally be excreted in urine.
- Patient presents with rapidly ↑ blood urea nitrogen (BUN) & serum creatinine (SrCr).

Etiology

اسباب ال Acute RF

Prerenal Causes

prerenal يعني اسباب ما الها دخل بال Kidney شي الادوية

- 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 (تضيق), 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**.

المرضى اللي بكونوا معتمدين على PG عشان يحافظوا على فرق الضغط و انا بتاخذ NSAID ح يعمل inh لل PG
و راح فرق الضغط فبصير عنده Acute RF

الناس اللي بكون عندهم hypovolemia بسبب مشاكل خلقية او مشكلة بالقلب قللت كمية الدم اللي راحة للكلية فاضطرت انها تضل
عايشة على ال renin و ال Angiotensin و اذا كان المريض معه سكري ح يوخذ ACE inh وبالتالي ح تخرب الكلية و بصير عنده
acute renal failure

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).

بعمل nephrotoxicity ولازم اعمل الها monitoring

- **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 post renal بكون في obstruction بالمناطق الي بعد ال kidney

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

ممكن ترجع ال waste products والترسبات عال Kidney وتخربها حسب مكان ال obstruction
يكون جاي من سرطان

Pathogenesis

ال nephrons بتبلش تتلف و بتبلش تخرب الخلايا

- All forms of ARF, if untreated, result in **acute tubular necrosis (ATN)**, with sloughing of cells that make up renal tubule.

وبعيش reversible بس ع الوقت الطويل بتبطل
عال Dialysis

- ARF **may be reversible** depending on timing of intervention between onset of initial injury & eventual ATN

اذا تأخرنا بالعلاج بتتطور ال ATN وبتصير الأمور أسوأ

Clinical Manifestations

الاعراض اللي ممكن تظهر عليه :-

- Initial symptoms: fatigue & malaise, probably early consequences of loss of ability to excrete water, salt, & wastes via kidneys.
  بسبب تراكم المي والاملاح عنده بالجسم
- Later, more profound S&S of loss of renal water & salt excretory capacity: dyspnea, orthopnea, rales, prominent S3, & peripheral edema.
  الصوت — فحص تنفس
- 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.
    ممكن normal Cr or slightly high
  - Without treatment, prerenal azotemia may progress to **ATN** - often requiring supportive dialysis before adequate renal function is regained.
    ischemia → necrosis
    في هاي الحالة بالعادة بعطيه mannitol

- بيلش يصير عنده سوائل بالرئة
- يصير عنده مشاكل بالتنفس و orthopnea انه اذا بتمدد تتجنق
- اذا الواحد عنده hyponatremia ح يكون الـ urine و الكريا انخزنت بالدم لأنها مش عم توصل للـ urine عشان تتفلتر

Clinical Manifestations

- The earliest manifestation of prerenal azotemia is ↑ ratio of BUN to SrCr. Normally 10–15:1, this ratio may ↑ 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.

Chronic Renal Failure (CRF)

Clinical Presentation

- in addition to those observed in ARF:
- Osteodystrophy,
- Neuropathy,
- Bilateral small kidneys by abdominal x-ray film or ultrasonography,
- Anemia
  - Because of Erythropiotin - will be normal size

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
  - renal failure

Pathogenesis

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)

(2) ↓ lipoprotein lipase activity with accelerated atherosclerosis.

خلايا ال nephrons ، retina ، neurons عندهم ال carrier تبع الجلوكوز independent of insulin يعني ما بحتاج عالانسولين و فش الانسولين اللي بدخله لحوا بالتالي هيك بعتمدوا عال ال concentration gradient يعني الفرق بالتركيز هي اللي بتدخل جلوكوز لحوا ال kidney

شو الخلايا او ال organs اللي بدها انسولين عشان تدخل جلوكوز ؟ Adipose tissue ، skeletal muscles (GLUT-4)

لما يكون تركيز الجلوكوز نورمال رح يدخل كمية معقولة لل urine

لما يكون التركيز كتير عالي و ال conc. gradient كبير رح يدخل كمية هائلة من الجلوكوز لحوا الخلايا

حوا الخلايا بصيروا عملية processing اما بعملوا phosphorylation او بحولوا ل sorbitol ... لما تعملوا phosphorylation ما رح يكون في carrier يطلعها وه انزيمات ملحقة تحولها اللي بعده لأنه الانزيمات بتصير إلها محتاصا رح تتراكم يعني هو اله osmotic activity معناته رح يلش يسحب المي و السوائل لحوا الخلية لحد ما تنفجر سن الـ nephrons سن كلهم رح ينفجروا مرة وحدة يعني في خلايا ما رح تتحمل و رح تنفجر وتخرب فبلش يصير loss of nephrons عندهم قبل نتيجة انه دايما السكر عالي يعني احنا ما منحكي عن حدا عنده diabetes control و نتيجة ال nephron loss رح يصير صنغة اكتر عال nephrons اللي ضلوا فبصير ال deterioration اسرع

بال glomerular filtration ثم فرق بالضغط و هاد الضغط ح يصير اكبر في حالة ال nephron loss حيني صاب في عندهم hypertension على ال nephrons و هاد الاشي بزيد ال loss اكتر و اكتر و ممكن تبلغها لدرجة انه ما يضل غير 20-30% و اذا نقص عن هاي النسبة معناها ح بيلش ↑urea + Cr

الهرمونات اشي منهم بطلع و اشي منهم بنخفض

في بعض ال products ممكن يصيرلها activation او production بال kidney زي vit D معناها اذا فش kidney ح بيطل في active form فبزيد ال Abs للكالسيوم بال GI و كمان ال erythropiotin مش رح يصيرله activation بال kidney

Clinical Manifestations

Na+ Balance & Volume Status

- Some degree of Na+ & water excess, reflecting loss of renal route of salt & water excretion.
- Continued excessive Na+ ingestion contributes to CHF, HTN, ascites, peripheral edema, & weight gain.
- Excessive water ingestion contributes to hyponatremia.

+ ↑fluids → ١) ٢) ٣) ↑fluids in extremeties

ولأنه بشرب سوائل كتير فممكن يقلل تركيزها

الـ kidney مش رح يكون الها القدرة انها تفل exc للصوديوم فالصوديوم نحبس جوا الجسم

اذا الواحد بياخد صوديوم زيادة الخضوض يزيد الصوديوم بسبب انت خليا لما تاخد ملح بتشرب وراه مي وبعناها السوائل كمان رح تزيد بسبب برضو ما في exc للسوائل فالسوائل الزيادة ممكن انها تتلبش تفل مشاكل عند الواحد

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.

لما يقل الـ GFR عن الـ 5 ببلش الالدوستيرون يحاول انه يقل compensatory mechanism حتى يخفف البوتاسيوم

الاشياء اللي ممكن نحكيها للمريض انه يجي عنها عشان يقلل من فرصة انه يصير عنده hyperkalemia لأنه اذا صارت عنده مباشرة القلب رح يتأثر ويصير عنده Arrhythmia ، Heart block ، cardiac arrest فلازم نكون حريصين انه ما يرتفع عنده البوتاسيوم بدرجات كتير عالية فبدي استيك على ادويته اذا بياخد K+ sparing diuretics او ACEI او β-blockers لأنه هاي كلها الـ SE الها hyperkalemia بالتالي لازم يجي عنهم واذا بزبط بدك تبدّله اياهم و لازم يتجنب انه يتعرض لذي trauma من (hemolysis او انه انحطله دم) يعني لازم يجي عن اي اشي ممكن يعمله hemolysis ، كمان لازم يجي وقاية من الـ inf ويجي قدر الامكان عن الامراض وكمان يجي عن الاكل اللي فيه بوتاسيوم

لنفرض واحد بده ياخد مسكن وقعه RF ما بعطيه لا diclofenac sodium ولا diclofenac potassium بعطيه باراسيتامول لأنه الـ NSAID نفسها تتزيد من خطورة الـ RF

عدم قدرة الكلى انها تفل الـ exc الـ acid رح تفل acidosis بالتالي رح يصير hyperkalemia

مهم الادوية مش بس ما تسبب زيادة في البوتاسيوم كمان لازم ما يكون فيها بوتاسيوم اصلا

Clinical Manifestations

Mineral & Bone

- Several disorders of phosphate, Ca2+, & bone metabolism
- Key factors:

(1) ↓ absorption of Ca2+ from gut,

(2) overproduction of PTH,

(3) disordered vitamin D metabolism,

(4) chronic metabolic acidosis → **enhanced bone resorption**.

- Hyperphosphatemia contributes to development of hypocalcemia → serves as additional trigger for secondary hyperparathyroidism →↑ blood PTH levels.
- →further depletion of bone Ca2+ → **osteomalacia** & **osteoporosis** of CRF

ال kidney بقلل عندها القدرة انها تعمل activation of vit D بالتالي رح ينخفض الكالسيوم لأنه ال vit D هو اللي مسؤول عن ال oral Abs للكالسيوم يعني حتى لو اكلت اشياء فيها كالسيوم ما دام فش active vit D يعملها امتصاص عالفاضي بالتالي لما يجي صبي حالة و يسألني كيف اعالجه بحكي انه لازم اعطيه active vit D اللي هو 1,25 or -vit D_3

بس الكالسيوم ينخفض الكالسيوم بتروح الاوامر عال ال para thyroid gland و بتخليه يفرز PTH عشان يعدل هاي الاشياء كلها فبروح ال PTH عال bone و بعمل bone resorption و في الـ 3 receptor : ال receptor الاول بعمل bone resorption و 2 receptor هوجودين بال kidney . واحد منهم عشان يعمل reabsorption للكالسيوم عشان ما يصيرله loss و الشغلة التانية انه يعمل activation للانزيم اللي بعمل activation لل vit D اللي هو ال α hydroxylase enzyme سبب هاد المريض ما عنده ال kidney شغال فعناها ما رح يصير reabs و لا رح يصير Activation of enzyme بالتالي ما رح يكون في response و الوحيد اللي رح يرد عال PTH هو العظم فبضل ياخد من العظم لحد ما يصير عنده هشاشة عظام و ممكن توصل لحد انه حتى ال bone marrow ممكن يصيرله Fibrosis بسبب ال PTH

المريض عنده chronic metabolic acidosis بالتالي ال acid رح تحلل العظم و تذوبه فبزيد من ال bone resorption

الكالسيوم موجود بـ ٢ اشكال : واحد على شكل ionized وواحد مرتبط مع Albumin وواحد على شكل salt مع الـ anions زي

الفوسفات مفروض مع يكون عندهم hyperphosphatemia فالفوسفات اللي ارتفع رح يربط كمان مع الكالسيوم و يقلله بزيادة ويحفز PTH

فتبلاقي عنده secondary hyper parathyroidism فهاي كلها consequenses لانخفاض الكالسيوم و النتيجة بتكون osteomalacia

او osteoporosis

secondary hyperparathyroidism هي secondary لأنه مش من الغدة نفسها زادت الـ PTH

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 ↑ Ca^{2+} x PO_4^{3-} product

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.

المسبب الرئيسي الها انه ما في Erythropiotin و هو مسؤول عن الـ RBCs, WBCs, platelet formation فلما ما تتصنع الـ RBCs

رح يصير anemia و ينقص الـ Hb عددهم يعني لونهم و حجمهم بظل زي ما هو سبب عددهم اللي بتغير

نسبة الـ RBC عند مرضى الـ RF ← 20-25% و اذا منقسمهم على 3 بطلع عندي نسبة الـ Hb ← ٧ - 8.5 %

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.

مريض الـ RF سواء ذكر او انثى ما رح يكونوا قادرين على الانجاب

عند الست - رح ينخفض عندها الاستروجين و بتجل عندها amenorrhea يعني الـ period تروح و كمان حتى لو حملت ما بتقدر تكمل الحمل

هرمون الانسولين تنزيله يعني هو حجمه صغير 6kdalton فكان بتفلتر و بصيرله catabolism بالـ kidney سبب هيك حتى رح يصيرله filtration لأنه الـ kidney كلها خربت فالـ ½ life للانسولين بصير اطول معناها الـ control عالسكري صار احسن

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.

اذا كان ال chronic RF بال stages الاولى يمكن نعمل control على السكري و HTN بحيث انه نقلل ال deterioration

اذا وصل end stage بنعمله dialysis وبعطيه ادوية active vit D و erythropiotin و بنجحه قدر الامكان عن الاعراض
لحد ما الاقيله كلية و بس يتعمل kidney transplant لازم يضل على immunosuppressants بقية حياته

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°), 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 continued 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 required 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 µmol/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?