



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الجراحة

دراسة النتائج القريبة والمتوسطة للاستئصال الجراحي لأورام الغدة النخامية المفرزة
لهرمون النمو في مشافي جامعة دمشق

A STUDY OF THE CLOSE AND INTERMEDIATE SURGICAL EXCISION OUTCOMES FOR GROWTH HORMONE-SECRETING PITUITARY ADENOMAS IN DAMASCUS' UNIVERSITY HOSPITALS

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"

في الجراحة العصبية

برئاسة الأستاذ الدكتور

محمد الأحمد

بإشراف الأستاذ المساعد الدكتور

أحمد جهاد عابدين

إعداد طالب الدراسات العليا

يوسف محسن الحاتم

2021 م

الفهرس

1.....	المقدمة
3.....	الوبائيات
4.....	الإمراضية
9.....	الأعراض و العلامات
11	التشخيص و التقييم
11.....	القصة المرضية و الفحص السريري
11.....	الفحوص المخبرية
13.....	التقييم الشعاعي
16.....	التدبير و العلاج
16.....	العلاج الجراحي
17	العلاج الدوائي
18.....	العلاج الشعاعي
19.....	التدبير الجراحي
19.....	التحضير الدوائي قبل الجراحة
19	المداخل الجراحية
21.....	المدخل عبر الجيب الوتدي
22.....	كشف الجيب الوتدي
25.....	حج الجيب الوتدي و دخول السرج
29.....	العناية بعد الجراحة

30.....	الاختلاطات
30.....	اختلاطات مرتبطة بالجراحة
32.....	اختلاطات غدية
33.....	الدراسة العملية
33.....	مبررات البحث
34.....	أهداف البحث
34.....	المواد و الطرائق
36.....	الدراسة الإحصائية
36.....	النتائج
39.....	توزع المرضى حسب العمر و الجنس و التظاهر السريري
38.....	توزع المرضى حسب نتائج القيم المخبرية
39.....	توزع المرضى حسب التقييم الشعاعي
42.....	توزع المرضى حسب نتائج التدبير الجراحي
43.....	العوامل السابقة للجراحة المؤثرة في تحقيق الهجوع الغدي
43.....	تأثير العمر و الجنس في نسبة الهجوع
45.....	دراسة نسبة الهجوع حسب المشعرات المخبرية
47.....	دراسة علاقة الهجوع الغدي بالموجودات الشعاعي
50.....	المناقشة و مقارنة النتائج
56.....	الاستنتاجات و التوصيات
58.....	المراجع

قائمة الجداول

رقم الصفحة	العنوان	رقم الجدول
12	القيم الطبيعية لل IGF1 حسب العمر	1
14	مشعر KNOSP-STEINER المستخدم في تقييم غزو الجيب الكهفي	2
37	توزع المرضى المشمولين في الدراسة حسب معايير العمر و الجنس و التظاهرات السريرية	3
40	توزع المرضى حسب الموجودات الشعاعية	4
44	مقارنة نسب الهجوع بين المرضى حسب معايير العمر و الجنس	5
46	مقارنة نسب الهجوع الغدي حسب المشعرات المخبرية	6
48	مقارنة نسب الهجوع الغدي حسب الموجودات الشعاعية	7
51	مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية من حيث توزع المرضى حسب العمر و الجنس و المعايير المخبرية	8
55	مقارنة نسب الهجوع في دراستنا مع الدراستين العالميتين حسب العمر و المعايير المخبرية و الشعاعية قبل الجراحة	9

قائمة الأشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
5	مقطع سهمي في مستوى الغدة النخامية	1
15	درجات مشعر knosp حسب درجة غزو الجيب الكهفي	2
21	المنظر العياني لورم النخامى بعد الكشف الجراحي باستخدام المدخل الجنيحي	3
24	المسار الجراحي في المدخل التنظيري عبر الأنف	4
24	المسار الجراحي في المدخل تحت الشفة	5
28	مقاطع سهمية لصورة رنين مغناطيسي قبل و بعد الجراحة بشهر	6
28	مقاطع إكليلية لصورة رنين مغناطيسي قبل و بعد الجراحة ب3 أشهر	7

قائمة المخططات

رقم المخطط	العنوان	الصفحة
1	توزع المرضى حسب العمر	37
2	توزع المرضى حسب الجنس	38
3	توزع المرضى حسب عيار ال GH قبل الجراحة	39
4	توزع المرضى حسب قطر الورم	41
5	توزع المرضى حسب درج مشعر Knosp	41
6	مقارنة نسب الهجوع بين المرضى حسب الجنس	44
7	مقارنة نسب الهجوع بين المرضى حسب العمر	45
8	مقارنة نسب الهجوع الغدي حسب قيم ال GH قبل الجراحة	47
9	مقارنة نسب الهجوع الغدي حسب قطر الورم	49
10	مقارنة نسب الهجوع الغدي حسب درجة مشعر Knosp	49

المقدمة:

تعتبر ضخامة النهايات مرضاً مخاتلاً ينجم عادة عن أورام الغدة النخامية المفرزة لهرمون النمو GH . تقدر نسبة حدوثها ب 3-5 حالات لكل 100 ألف نسمة من السكان سنوياً . و هي تسبب تضاعفاً في معدل الوفيات لدى المرضى المصابين بهذه المتلازمة و ذلك بشكل أساسي بسبب زيادة حدوث الآفات التنشؤية لديهم إضافة إلى الإختلالات القلبية , التنفسية و الإستقلابية .(1,2)

تعتبر الجراحة باستخدام المدخل عبر الوتدي الخط الأول في علاج هذه الأورام و هي تجرى على نطاق واسع و بمعدل اختلاطات قليل نسبياً.(3,4) تؤدي عودة القيم المخبرية إلى مستويات طبيعية بعد الجراحة إلى تراجع الأعراض و إنقاص المراضة و الوفيات الناجمة عن فرط إفراز هرمون النمو. يصعب في كثير من الأحيان تحقيق هذا الهجوع الغدي بعد الجراحة خصوصاً في الأورام الكبيرة Macroadenoma و التي تشكل 75% من حالات أورام النخامى المفرزة لل GH . و كذلك الأمر بالنسبة للأورام الغازية المرتشحة في البنى المجاورة للسرغ التركي .(5)

تم تعديل معايير الهجوع الكيميائي بعد الجراحة على مدى سنوات عديدة . في ثمانينيات القرن الماضي اعتبرت قيم ال GH أقل من 5 نانوغرام/مل بعد الجراحة معياراً للهجوع الغدي,(6) ثم اعتمد معيار جديد في المؤتمر الذي عقد بمدينة كورتينا الإيطالية عام 2000 م حيث اعتبر معيار الهجوع الغدي بعد الجراحة متضمناً : قيم ال GH أقل من 2.5 نانوغرام/مل أو هبوط قيمه إلى أقل من 1 نانوغرام/مل بعد اختبار التثبيط بالغلوكوز OGTT

وعودة قيم عامل النمو المشابه للأنسولين IGF 1 إلى معدلاته الطبيعية حسب العمر و الجنس⁽⁷⁾. تمّ اعتماد معايير أكثر صرامة في عام 2010 م حيث أصبحت قيم هرمون النمو المعبرة عن الهجوع الغدي أقل من 1 نانوغرام/مل أو هبوطها إلى أقل من 0.4 نانوغرام/مل بعد اختبار التنشيط بالغلوكوز⁽⁸⁾.

تختلف نسب الهجوع المسجلة في الدراسات المختلفة بشكل واسع وهذا يعتمد على عوامل متعددة مثل حجم الورم و غزوه للجيب الكهفي, خبرة الجراحين و اختلاف المعيار المعتمد للهجوع الغدي . و قد بلغت معدلات الهجوع في بعض الدراسات المؤثقة 54% حسب معايير عام 2010 و 72% حسب معايير عام 2000 و قد تصل معدلات الهجوع إلى أقل من 10% في حالة الأورام العرطلة الغازية للجيب الكهفي^(9,10).

اقتُرحت العديد من الدراسات أن قيم هرمون النمو أقل من 2.5 نانوغرام/مل بعد الجراحة أنقصت بشكل كبير معدلات المراضة و الوفيات الناجمة عن ضخامة النهايات و اعتبرت هذه القيم هدفاً علاجياً نهائياً لتحقيق الشفاء⁽¹¹⁾.

أجريت العديد من الدراسات لتحديد المواصفات النسيجية و الكيميائية المناعية لخلايا أورام النخامى المفرزة لهرمون النمو التي تشير إلى قابلية الورم للاستجابة للعلاج الدوائي المتمم مثل دراسة نمط التحبيب Granulation Pattern و التتميط المناعي لمستقبلات السوماتوستاتين النمط 2A (SSTR2A)^(12,13). لذلك يعتبر من المهم إيجاد معايير معتمدة قبل الجراحة لتحديد الحالات التي لا يمكن تحقيق الشفاء لديهم من خلال الجراحة لوحدها و الذين يعتبرون مرشحين للعلاج الدوائي بمشابهات السوماتوستاتين سواء قبل الجراحة أو

لاحقاً بعدها أو كخيار أول خصوصاً لدى المرضى ذوي الخطورة العالية للجراحة.⁽¹⁴⁾ هنالك العديد من العوامل المؤثرة في الهجوع الغدي و على رأسها حجم الورم، غزوه للجيب الكهفي ، مستويات هرمون النمو قبل الجراحة وخبرة الجراح.⁽¹⁵⁾ إن إيجاد مشعرات قبل الجراحة للتنبؤ بإمكانية تحقيق الهجوع الغدي من خلال الجراحة يعتبر هدفاً علاجياً مهماً و يمكن الإستفادة منه في الممارسة السريرية كدليل علاجي لتدبير مرضى ضخامة النهايات و في التخطيط طويل الأمد لمتابعة هؤلاء المرضى على المدى البعيد .

الوبائيات:

تقدر نسبة أورام الغدة النخامية ب 10% من أورام الدماغ البديئية. و هي تتركز في العقدين الثالث و الرابع من العمر و تصيب كلا الجنسين بشكل متساوي و هي تحدث بنسبة 7 إلى 15 حالة لكل 100 ألف نسمة.^(16,17)

تعتبر أورام النخامى المفرزة لهرمون النمو ثالث أورام الغدة النخامية شيوعاً وتمثل حوالي 19% من أورام الغدة النخامية و تقدر نسبة حدوثها ب 3-5 حالات لكل مليون نسمة من السكان سنوياً . و هي تشيع في العقدين الرابع و الخامس من العمر .⁽¹⁵⁾

إن 95% من حالات الإفراز الزائد لهرمون النمو ناتجة عن أورام الغدة النخامية السليمة المفرزة لهرمون النمو . يحدث الإفراز المنتبذ لهرمون النمو في حالات غير شائعة مثل أورام الكارسينويد . اللمفوما و أورام خلايا الجزر المعنكية .⁽¹⁷⁾

أكثر من 75 % من أورام الغدة النخامية المفرزة لهرمون النمو تكون من نوع الماكروأدينوما عند التشخيص بقطر أكبر من 10 مم و تترافق في كثير من الأحيان مع غزو الجيب الكهفي أو امتداد للناحية فوق السرج التركي .⁽⁵⁾

تحدث ضخامة النهايات بشكل نادر كجزء من بعض المتلازمات الوراثية مثل متلازمة التنشؤ الغدي المتعدد من النمط الأول MEN 1 . متلازمة ماكوين ألبرايت و ضخامة النهايات العائلية . 25 % من أورام الغدة النخامية المفرزة لهرمون النمو تفرز البرولاكتين أيضا , كما تترافق مع ضخامة درقية غير عرضية في ربع الحالات.⁽¹⁵⁾

الإمراضية:

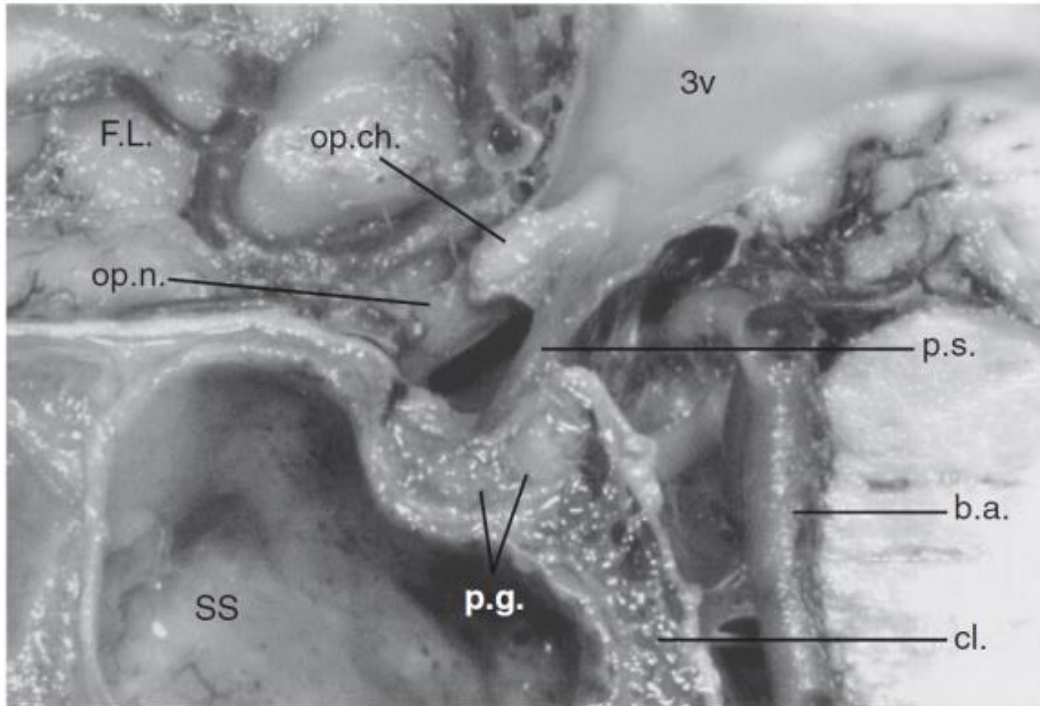
الغدة النخامية هي غدة صماء تزن 0.6-1 غ وسطياً و هي تتوضع داخل السرج التركي الذي يحده من الأسفل الجيب الوتدي و على جانبيه الوحشيين الجيبان الكهفيان الذي يخترق كل منهما الشريان السباتي الباطن و الأعصاب القحفية الثالث و الرابع و السادس و الفرعين الأول و الثاني من العصب الخامس .⁽¹¹⁾

تتألف الغدة النخامية من قسمين:

1-أمامي غدي adenohypophysis و يشكل ثلثي حجم الغدة.

2 -خلفي عصبي neurohypophysis و يشكل ثلث حجم الغدة.

تتصل الغدة النخامية بالوطاء بواسطة السويقة النخامية التي تمر عبر ثقب ضمن طية مضاعفة من الأم الجافية تتوضع أعلى السرج و تمتد من الأحدوبة السرجية في الأمام حتى النواتئ السريرية الخلفية في الخلف و تسمى حجاب السرج *diaphragma sellae* .
 الشكل (1).⁽¹⁵⁾



الشكل (1): مقطع سهمي في مستوى الغدة النخامية (p.g) . نلاحظ العلاقة الوثيقة بين الجيب الوتدي (SS) و السرج التركي . (cl) المنحدر . (ba) الشريان القاعدي . (ps) السويقة النخامية . (3v) البطين الثالث .
 (op.ch) التصالب البصري . (F.L) الفص الجبهي .⁽¹⁵⁾

تتصل النخامى الأمامية (الغدية) مع الوطاء عبر حزمة وعائية تسمى الدوران البابي ، و يخضع إفرازها الغدي لضبط و تنظيم من قبل العوامل المحرصة و المثبطة المفرزة من الوطاء . بينما تتصل النخامى الخلفية (العصبية) مع الوطاء بواسطة محاور إسطوانية axons للعصبونات الموجودة ضمن النوى جانب البطينية و فوق البصرية المتوضعة في الوطاء و المفرزة لهرمون ال ADH و الأوكسيتوسين . أي أن النخامى الخلفية تشكل جزءاً من النسيج العصبي بكل معنى الكلمة . (15,11)

يتضمن القسم الغدي من الغدة النخامية خمس أنماط مختلفة من الخلايا المفرزة هي:

1- الخلايا المفرزة لهرمون النمو (somatotroph)

2- الخلايا المفرزة لهرمون البرولاكتين (lactotroph)

3- الخلايا المفرزة لهرمون TSH (thyrotroph)

4- الخلايا المفرزة لهرمون LH,FSH (gonadotroph)

5- الخلايا المفرزة لهرمون ACTH (corticotroph)

و يخضع إفراز هذه الخلايا إلى تنظيم و ضبط دقيقين من خلال الهرمونات المنظمة المفرزة من منطقة الوطاء عبر الدوران البابي و آلية التلقيح الراجع من الأعضاء الإنتهائية . يمكن التمييز بين الأنماط المختلفة من الخلايا المفرزة باستخدام التلوينات المناعية النسيجية .

هرمون النمو (GH (somatotropin) هو عديد بيبتيدي وحيد السلسلة يتألف من 191 حمض أميني ويبلغ وزنه الجزيئي 22 كيلو دالتون . يتم تصنيعه و تخزينه و إفرازه من قبل الخلايا الموجهة الجسدية المتوضعة ضمن الأجنحة الجانبية للقسم الأمامي الغدي للنخامى . يتم تنظيم إفراز ال GH عبر التوازن الدقيق لعاملين يتم إفرازهما من الوطاء و هما الهرمون المحرض لل GH (GHRH) و الهرمون المثبط لل GH (somatostatin) , يتم إفراز هرمون النمو بشكل نبضي و تتفاوت قيمه بشكل كبير خلال اليوم و هي تتأثر بالعمر و الجنس و النشاط البدني و التمرين و النوم و الشدة النفسية و يكون مستواه القاعدي في البلازما أقل من 5 نانوغرام/مل . يكون إفراز هرمون النمو أعظمياً في مرحلة البلوغ و يزداد إفرازه خلال النوم العميق و الصيام و حالات نقص السكر و بتأثير هرمون الأنسولين و الأندروجينات و الكلونيدين و النشاط البدني الشديد و الوجبات الغنية بالبروتين بينما يثبط كل من الغلوكوز الفموي و فرط سكر الدم و الستيروئيدات القشرية و بعض الأدوية كالفينوثيازين إفراز ال GH .⁽¹⁷⁾

يرتبط ال GH بمستقبلات خاصة في الكبد و يعزز إفراز مجموعة من عوامل النمو على رأسها عامل النمو المشابه للأنسولين IGF1 (السوماتوميدين) الذي يتواسط تأثيرات ال GH في الأعضاء الهدف و التي تشمل إضافة إلى زيادة الطول عند الأطفال و المراهقين مجموعة من التأثيرات البانية في الجسم مثل زيادة الكتلة العضلية و تركيب البروتين و زيادة فعالية الخلايا البانية للعظم و تعزيز فعالية جهاز المناعة.

تنقسم أورام الغدة النخامية نموذجياً إلى قسمين رئيسيين: أورام مفرزة (وظيفية) و أورام غير مفرزة (غير وظيفية) . و تبدو هذه الأورام عيانياً بلون أصفر رمادي إلى بنفسجي و هي ذات قوام هش بخلاف البنية المتماسكة للغدة الطبيعية . تنشأ أورام الغدة النخامية المفرزة لهرمون النمو من تكاثر وحيد النسيلة على حساب الخلايا الموجهة الجسدية المتواجدة في القسم الأمامي من الغدة النخامية (النخامى الغدية) .

وتعتبر خلايا هذه الأورام على أنها محبة للحمض (eosinophilic) و هي تحافظ على الخواص الشكلية و الإفرازية للخلايا الموجهة الجسدية و تصنف حسب كمية الحويصلات الإفرازية المتواجدة في البلازما الخلوية إلى قسمين رئيسيين: الخلايا ذات التحبب الكثيف densely granulated و الخلايا ذات التحبب القليل sparsely granulated , حيث لوحظ أن الأورام ذات الخلايا من النمط قليل التحبب تتظاهر بعمر أصغر و تكون أكثر غزواً و أكبر حجماً و أقل استجابة للعلاج الدوائي من الأورام ذات النمط كثيف التحبب . يسبب الإفراز المفرط لهرمون النمو عند الأطفال قبل انغلاق المشاش ظاهرة العملاقة Gigantism بينما تحدث متلازمة ضخامة النهايات Acromegaly عند البالغين .⁽¹²⁾

الأعراض و العلامات:

تتظاهر أورام الغدة النخامية بأعراض متنوعة إما بسبب تأثيرها الكتلي و ضغطها على البنى العصبية المجاورة أو بسبب فرط الإفراز الغدي في حالة الأورام المفرزة .

تسبب المستويات العالية من هرمون النمو عند الأطفال قبل انغلاق المشاش العظمي ظاهرة العملاقة . بينما تسبب الأورام المفرزة لهرمون النمو عند البالغين متلازمة ضخامة النهايات و التي تتضمن:⁽¹⁷⁾

1- تبدلات هيكلية تتجلى بزيادة خشونة الملامح و كبر حجم اليدين و القدمين, بروز

الجبهة, ضخامة اللسان, تقدم الفك و زيادة ثخانة الجلد مترافقة بفرط تعرق .

2- أعراض قلبية وعائية: يلاحظ وجود ارتفاع في ضغط الدم لدى 30% من مرضى

ضخامة النهايات بالإضافة إلى خطورة تطور اعتلال ضخامي بعضلة القلب و

لانظميات قلبية .

3- عدم تحمل الغلوكوز في 25% من الحالات خاصة في حال وجود قصة عائلية

للداء السكري .

4- منلازمات انضغاط الأعصاب بما فيها متلازمة النفق الرسغي .

5- أعراض غير نوعية كالصداع, التعب, آلام مفصلية و متلازمة توقف التنفس أثناء

النوم .

إن التعرض الشديد لمستويات عالية من هرمون النمو تسبب زيادة نسبة الوفيات بمعدل 2-3 أضعاف الأشخاص الطبيعيين و يعود ذلك بشكل أساسي للإختلالات القلبية الوعائية و التنفسية و الداء السكري الثانوي إضافة إلى زيادة نسبة حدوث الخباثات خصوصاً سرطان الكولون .⁽¹⁷⁾

تسبب الأورام كبيرة الحجم انضغاط البنى العصبية المجاورة مؤديةً إلى مجموعة من العلامات و الأعراض:⁽¹⁵⁾

1- انضغاط التصالب البصري مما يؤدي إلى عمى نصفي صدغي مزدوج و نقص حدة البصر .

2- امتداد الورم للبطين الثالث مؤدياً إلى استسقاء انسدادى .

3- امتداد الورم للجيب الكهفي و يؤدي إلى انضغاط الأعصاب القحفية الثالث و الرابع و السادس و الخامس و يتظاهر بإطراق و شفع و ألم في الوجه .

4- إنضغاط السويقة النخامية و الغدة النخامية الذي قد يؤدي إلى قصور ثانوي في الدرق أو الكظر أو الأقناد أو بيلة تقهه و أعراض فرط البرولاكتين .

التشخيص و التقييم:

1- القصة المرضية و الفحص السريري:

و يكون موجهاً لتحري أعراض و علامات فرط إفراز الـ GH و انضغاط التصالب البصري و البنى المجاورة في الجيب الكهفي مما يتطلب استشارة عينية لتقييم القدرة و الساحة البصرية إضافة إلى تقييم قلبي وعائي متضمناً تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية .

2- الفحوص المخبرية:

يعتبر ارتفاع مستويات عامل النمو المشابه للأنسولين 1 (IGF-1) , السوماتوميدين C سابقاً أحد أهم التحاليل المخبرية المجرة في متلازمة ضخامة النهايات و هو مشعر ممتاز لتقييم معدل زيادة إفراز هرمون النمو. تعتمد مستوياته المصلية على العمر (و يبلغ ذروته في سن البلوغ) . يوضح الجدول (1) القيم الصيامية الطبيعية للـ IGF1 حسب العمر.(18)

تبلغ المستويات الطبيعية لهرمون النمو عادة GH أقل من 5 نانوغرام/مل . و تكون قيمه عند مرضى ضخامة النهايات عادة أكبر من 10 نانوغرام/مل . و لكن و بسبب الإفراز النبضي لهرمون النمو و تأرجح قيمه خلال اليوم فإن القياس العشوائي للـ GH غير موثوق لتشخيص ضخامة النهايات .(19-20)

الجدول (1): القيم الطبيعية لل IGF1 حسب العمر

العمر (سنة)	القيمة (نانوغرام/مل)
5-1	327-49
8-6	345-52
11-9	551-74
15-12	996-143
20-16	903-141
39-21	358-109
54-40	267-87
55 فما فوق	225-55

إن فشل تثبيط مستويات هرمون النمو إلى أقل من 1 نانوغرام/مل بعد إعطاء 75 غرام من الجلوكوز الفموي يعتبر اختباراً تشخيصياً لمرضى ضخامة النهايات و يبدو أنه أكثر فائدة كمشعر لتقييم الاستجابة البدنية للعلاج . و لكن الإختبار يبدي إيجابية كاذبة عند مرضى الداء السكري و القصور الكبدى و الكلوى.

ينبغي تقييم بقية المحاور الهرمونية عند كافة مرضى ضخامة النهايات بإجراء تقصي لقيم الكورتيزول الساعة 8 صباحا و هرمون التيروتوكسين و الحاثثة الدرقية TSH إضافة إلى البرولاكتين والحاثثات القندية .

3- التقييم الشعاعي:

من الممكن أن تساعد الصورة الجانبية للجمجمة في تحديد التشريح العظمي للجيب الوتدي و أن تعطينا معلومات عن توسع السرج التركي في الأورام الغدية الكبيرة أيضاً .

يبقى الرنين المغناطيسي الوسيلة التشخيصية المثلى و ذلك باستخدام بروتوكولات خاصة بالنخامى قبل و بعد حقن الغادولينيوم و إجراء مقاطع سهمية و إكليلة و أفقية حيث يقدم لنا معلومات مفيدة عن امتداد الورم و موضعه و علاقته بالجيوب الكهفية و الشرايين السباتية .

تفيد الدراسة الديناميكية في تقصي الأورام المجهرية التي تبدي في 75 % من الحالات إشارة منخفضة في الزمن الأول و عالية في الزمن الثاني.⁽²¹⁾ يعتمد التعزيز بعد حقن المادة الظليلة على الزمن الذي تجرى فيه الدراسة لذلك ينبغي أن تجرى الصور خلال خمس دقائق من إعطاء المادة الظليلة حيث تعزز النخامى الطبيعية في البدء (لا يوجد حاجز دموي دماغي) و لا يعزز الورم. و بعد 30 دقيقة من الحقن يقوم الورم بتعزيز المادة الظليلة. تكون النخامى العصبية (القسم الخلفي من النخامى) عالية الإشارة على الزمن الأول و غياب هذه الإشارة ربما يكون له علاقة بوجود بيلة تفهة.⁽²²⁻²³⁾ قد يشير انحراف السويقة النخامية إلى وجود ورم مجهري و تكون السماكة الطبيعية لها تقارب قطر الشريان القاعدي و قد تتسمك في حالات أخرى غير الورم الغدي كاللمفوما و الأمراض الحبيبية و قصور النخامى المناعي الذاتي.⁽²⁵⁾

يتم حساب حجم الورم اعتماداً على المعادلة التي طوّرها كل من Nelson و Di Chiro:

$$(\text{حجم الورم} = 0.5 * \text{الطول} * \text{الإرتفاع} * \text{العرض})$$

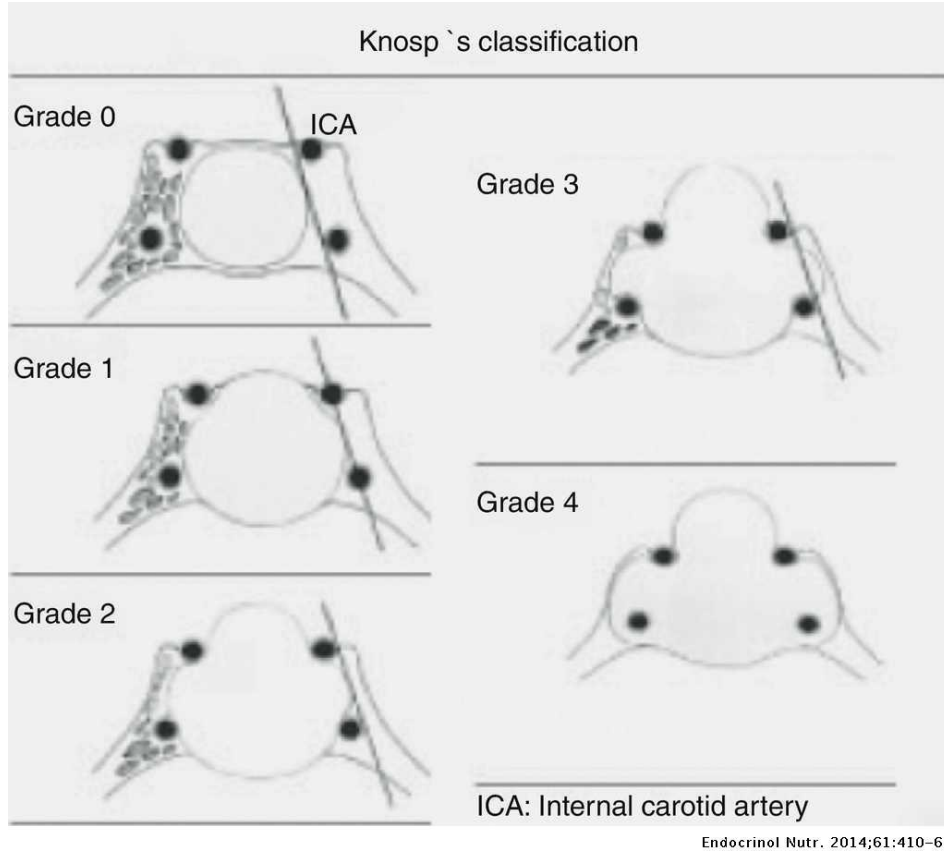
يتم تقييم غزو الجيب الكهفي باستخدام مشعر KNOSP-STEINER اعتماداً على

مقاطع الرنين المغناطيسي الإكليلة في الزمن الأول مع الحقن⁽²⁶⁾ حيث اعتبر الورم غازياً إذا

كانت قيمة المشعر 3-4 . (الجدول 2 و الشكل 2) .

الجدول (2): مشعر KNOSP-STEINER المستخدم في تقييم غزو الجيب الكهفي

الدرجة	المعيار
الدرجة 0	الورم لا يتجاوز الحدود الأنسية للشريان السباتي
الدرجة 1	الورم يتجاوز الحدود الأنسية للشريان السباتي دون أن يصل حدوده الوحشية
الدرجة 2	الورم يصل حتى الحدود الوحشية للشريان السباتي ولا يتجاوزها
الدرجة 3	الورم يتجاوز الحدود الوحشية للشريان السباتي في جهة أو جهتين
الدرجة 4	الورم يكتنف تماماً الشريان السباتي ضمن الجيب الكهفي



الشكل (2): درجات مشعر Knosp حسب درجة غزو الجيب الكهفي

تراجع دور الطبقي المحوري بعد انتشار استخدام المرنان و قد يكون خياراً متاحاً عند وجود مضاد استئطاب للرنين المغناطيسي , و قد يفيد في توضيح البنية التشريحية للجيب الوتدي و السرج التركي والقرينات الأنفية عند إجراء مقاطع سهمية و إكليلة خصوصاً باستخدام الطبقي المحوري متعدد الشرائح , و عند استخدام المادة الظليلة تعزز النخامى الطبيعية بشكل متجانس ويكون تعزيز الأورام الكبيرة أكثر من تعزيز النخامى الطبيعية . قد يفيد

الطبقي المحوري في نفي وجود أم دم مرافقة و تشير التكتلات في منطقة السرج التركي إلى تنخر أو نزف ضمن الورم .

التدبير و العلاج:

1-العلاج الجراحي:

تعتبر الجراحة هي الخيار العلاجي الأساسي في تدبير أورام الغدة النخامية المفرزة لهرمون النمو و هي تؤدي إلى تراجع ملحوظ و سريع في قيم هرمون النمو و زوال الضغط عن البنى العصبية و تحسين الاستجابة للعلاجات الدوائية المتممة . (15,16,17)

تعتمد فعالية و نجاح الجراحة على عوامل متعددة منها حجم الورم و وجود غزو للبنى المجاورة ومستويات هرمون النمو قبل العمل الجراحي . قد تكون الجراحة وحدها كافية و شافية في الأورام الصغيرة غير الغازية المحصورة ضمن السرج التركي مع مستويات GH تحت 30 نانوغرام/مل . (21,24) عندما يكون الورم غير قابلاً للاستئصال التام بسبب حجمه الكبير و امتداده و غزوه للبنى العصبية المجاورة تكون الجراحة أيضاً خياراً أساسياً لتقليص حجم الورم و التخفيف من أعراض الضغط على البنى المجاورة و تعزيز فعالية العلاجات الأخرى الدوائية و الشعاعية . يلاحظ حدوث تحسن سريع في الأعراض الانضغاطية بعد الجراحة حيث يتراجع الصداع خلال عدة أيام و يتحسن عيب الساحة البصرية عند 70 إلى 80 % من المرضى بينما تحتاج السيطرة على قيم غلوكوز الدم و ضغط الدم الشرياني عدة

أسابيع بعد العمل الجراحي و تبقى التشوهات الهيكلية غير قابلة للتراجع بالرغم من وجود تحسن نسبي فيما يتعلق بالآلام المفصلية.

2-العلاج الدوائي:

رغم أن استئصال أورام النخامى عبر الوتدي عملية آمنة و متحملة بشكل جيد إلا أن هناك بعض الحالات التي يكون فيها الورم غير قابل للاستئصال التام مع عدم القدرة على تحقيق هجوع غدي بعد الجراحة إضافة إلى المرضى غير القابلين للجراحة بسبب وجود مضاد استطباب طبي كالمريض كبار السن , و هؤلاء بحاجة إلى علاج دوائي و شعاعي .

هناك ثلاثة أنماط دوائية أساسية في علاج ضخامة النهايات و هي: مقلدات الدوبامين و مشابهات السوماتوستاتين و معاكسات مستقبلات هرمون النمو .

لوحظ أن استخدام الأوكتيوتريد و هو مشابه للسوماتوستاتين ذو نصف عمر أطول و فعالية أكبر ب 50 مرة بإعطائه بجرعة 50 إلى 100 مكغ ثلاث مرات يومياً تحت الجلد أدى إلى انخفاض مستويات هرمون النمو بنسبة 71% و ال IGF1 بنسبة 88% كما ساهم بحدوث نقص ملحوظ في حجم الورم لدى 30% من المرضى.(27-28) و يمكن استخدامه لدى المرضى الغير شافيين من الجراحة أو في حال وجود مضاد استطباب للعمل الجراحي كما لوحظ أن استخدامه قبل الجراحة ب 3-4 أشهر أدى إلى تخفيض الخطورة الجراحية و تحسين الوضع القلبي و الإستقلابي للمرضى . أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً هي الغثيان و الإسهال و التحصي المراري.

إن استخدام البروموكريبتين و هو من مقلدات الدوبامين ساهم في إنقاص مستويات ال GH إلى 5-10 نانوغرام/مل لدى 40% من المرضى و تناقص حجم الورم في 20% من الحالات , و لكن هذه المعالجة تحتاج إلى جرعات أعلى من تلك المستخدمة في علاج البرولاكتينوما مما يؤدي لظهور أعراض جانبية بشكل أكبر و هذا ينطبق أيضاً على الكابرغولين .

يستخدم البيغفيزوماننت و هو معاكس لمستقبلات ال GH لدى فشل العلاج بالأكتریوتايد و أدى استخدامه لعدة أشهر إلى انخفاض المستويات المصلية ل GH لدى غالبية المرضى دون تأثير ملحوظ على حجم الورم مع احتمال حدوث ارتفاع عكوس في خمائر الكبد .

3-العلاج الشعاعي:

لا يستخدم العلاج الشعاعي بشكل اعتيادي بعد الإستئصال الجراحي . يحتفظ بالعلاج الشعاعي في حالات النكس الورمي عندما لا يكون قابلاً للاستئصال الجراحي أو الأورام المستمرة بالنمو رغم العلاج الدوائي مع عدم القدرة على تحقيق الهجوع الغدي . تظهر الاستجابة للعلاج الشعاعي لدى نسبة قليلة من المرضى , و تحتاج قيم ال GH عدة سنوات لتعود إلى مستوياتها الطبيعية بعد العلاج الشعاعي باستخدام جرعة 40-50 غراي موزعة على عدة جلسات تستمر 6-8 أسابيع مع احتمال حدوث تأثيرات جانبية تتجلى بقصور نخامي شامل لدى 40-50% من المرضى و أذية العصب البصري او التصلب , اضطرابات في الذاكرة , شلل في الأعصاب القحفية و احتمال حدوث نخر شعاعي أو نزف ضمن الورم . (19,28)

التدبير الجراحي: (15,16,17)

1- التحضير الدوائي قبل الجراحة:

تعطى جرعة الشدة من الستيروئيدات القشرية لكافة المرضى قبيل و في الفترة القريبة التالية للعمل الجراحي .

ينبغي تدبير قصور الدرق الثانوي خلال الشهر السابق للجراحة بتعويض هرمون التيروتوكسين للوصول إلى حالة السواء الدرقي مع الإنتباه إلى وجود قصور كظر مرافق و هنا ينبغي تدبير عوز الكورتيزول في البداية و البدء بهرمون الدرق بعد 24 ساعة من تصحيح أرقام الكورتيزول .

2- المداخل الجراحية:

يعتبر المدخل عبر الوتدي الخيار المفضل و هو مدخل خارج العنكبوتية لا يحتاج لتباعد الدماغ و لا يترافق بنبذات ظاهرة و يستطب في الأورام المجهرية و الأورام الكبيرة التي لا تتجاوز حدود السرج التركي و في حال وجود نز مرافق للسائل الدماغي الشوكي أو امتداد الورم عبر أرضية السرج و غزوه للجيب الوتدي . و يتم هذا المدخل بمقاربة مجهرية تحت الشفة أو عبر الأنف أو بمقاربة تنظيرية عبر الأنف .

يستطب المدخل عبر القحف في الحالات التالية: (17)

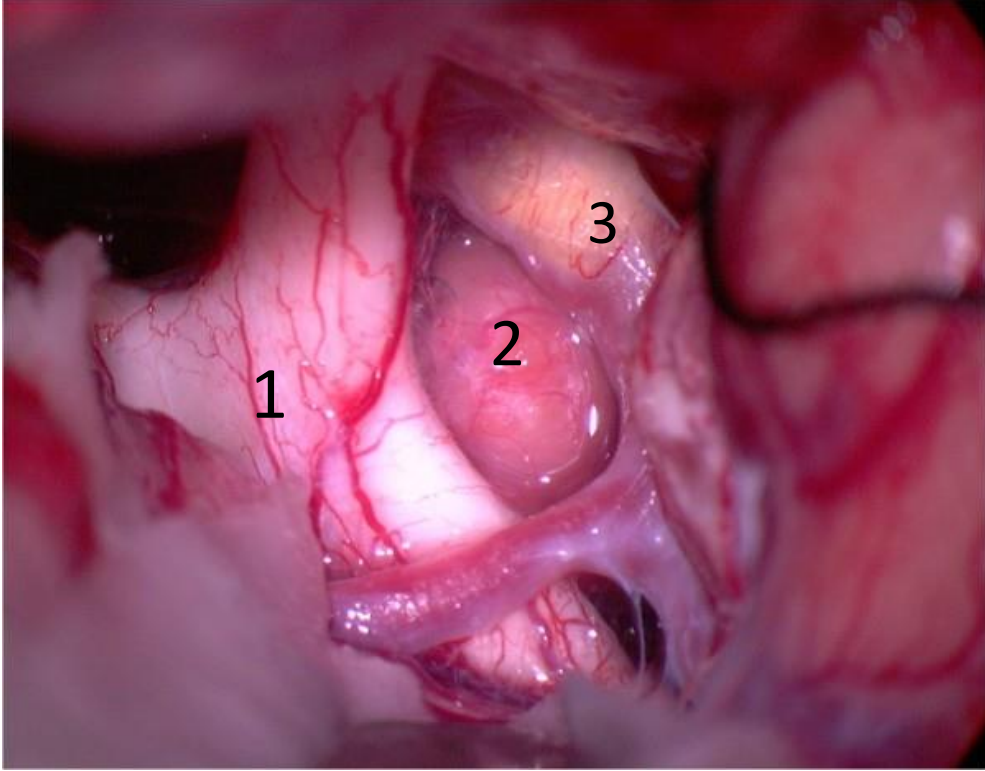
أ- الأورام التي تترافق بتوسع بسيط للسرّج التركي مع كتلة ورمية كبيرة فوق السرّج خاصة في حال وجود فتحة ضيقة عبر حجاب السرّج تجعل الورم يأخذ شكل الساعة الرملية .

ب- امتداد الورم خارج السرّج التركي للحفرة المتوسطة أو الحفرة الأمامية .

ج- وجود آفة مرضية مرافقة بحاجة لمدخل عبر القحف مثل أم دم جانب السرّج .

د- الأورام الناكسة مع اكتناف الجيب الكهفي أو هنالك ما يدعو للاعتقاد بوجود تليف يمنع هبوط الورم بالمقاربة عبر الجيب الوتدي .

و يمكن أن تتم المقاربة عبر القحف إما بمدخل تحت الفص الجبهي و الذي يمنح رؤية مباشرة للعصبين البصريين أو المدخل الجنحي pterional approach الذي يضع الشريان السباتي و العصب البصري و الورم من جهة المدخل على مسار واحد (الشكل 3) , و تبقى الصعوبة في بلوغ الجزء المتوضع ضمن السرّج من الورم عند استخدام هذه المداخل.



الشكل (3): المنظر العياني لورم النخامى بعد الكشف الجراحي باستخدام المدخل الجنيحي. (1) التصلب البصري. (2) الورم. (3) الشريان السباتي.

المدخل عبر الجيب الوتدي:

❖ الوضعية:

ينبغي تحضير المرضى بالستيروئيدات القشرية و الصادات الوريدية قبيل المباشرة بالتخدير العام .

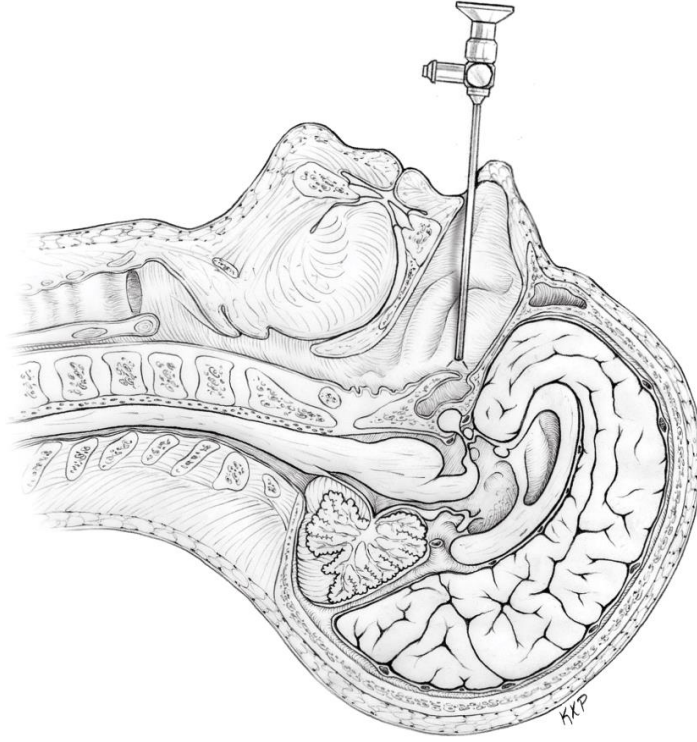
- يوضع المريض بوضعية استلقاء ظهري ، مع رفع الصدر 10-15 درجة لتخفيف الإحتقان الوريدي و تثبيت الرأس بمثبت Mayfield أو دعمه بوسادة نعل الفرس .
- إجراء بسط خفيف للعنق في المدخل تحت الشفة بينما لا يتم إجراء البسط في المداخل التنظيرية لسهولة المناورة بالأدوات .
- يتم وضع دكة في البلعوم الأنفي بعد التثبيت الرغامي لمنع تراكم الدم في البلعوم .
- يوضع جهاز التنظير الشعاعي و يتم تحضير المجهر أو جهاز التنظير بالإضافة إلى تحضير الجزء الذي سيتم أخذ طعم صفاقي أو شحمي منه كالفخذ أو أسفل البطن ، و من الممكن وضع إبرة بزل قطني ضمن الكيس السحائي حيث يساهم حقن كمية قليلة من السائل الملحي بهبوط الأجزاء العلوية من الورم للأسفل و من الممكن إبقاؤه بعد العمل الجراحي في حال وجود أذية في حجاب السرج لتصريف السائل الدماغي الشوكي .

❖ كشف الجيب الوتدي:

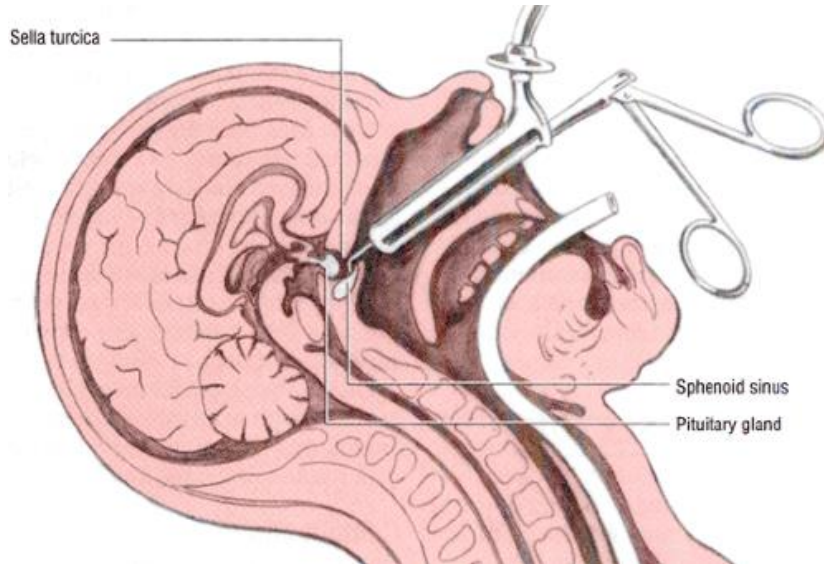
يعتمد اختيار الطريق المناسب للوصول إلى الجيب الوتدي على عوامل متعددة مثل حجم فتحة الأنف و حجم الورم و السرج التركي و تفضيل الجراح . الخياران الأساسيان هما: مدخل تنظيري عبر الأنف و المدخل المجهري تحت الشفة .

المدخل عبر الأنف: بعد تحضير جلد الوجه بسائل عقيم نضع دكة قطنية مبللة بمحلول ليذوكائين 5% و أدريئالين 10000\1 و نوضع على تماس مخاطية الأنف . يتم متابعة القرين المتوسط باستخدام المنظار وصولاً للردب الوتدي الغربالي حيث نتوضع فتحة الجيب الوتدي أعلى الحافة السفلية للقرين المتوسط ب 1.5 سم . يتم إجراء شق في المخاطية باستخدام مشرط و من ثم استخدام مسلخة كليلة لخلع الجزء الخلفي من الحاجز الأنفي و كشف أرضية الجيب الوتدي (الشكل 4") .

المدخل تحت الشفة: يتم تبعيد الشفة العلوية و يجرى شق أفقي في الوصل الشدقي اللثوي من الناب إلى الناب و تسليخ السمحاق عن عظم الفك العلوي للوصول إلى أرضية الجوف الأنفي . نقوم بتسليخ المخاطية الأنفية عن الحاجز الأنفي ثم يتم خلع الجزء الغضروفي و تبعيده للجهة المقابلة و بالتالي تصنيع قناة تحت المخاطية عبر الجزء الأيمن من الحاجز . يتم إدخال المبعد وصولاً لأرضية السرج التركي وذلك تحت التنظير الشعاعي (الشكل 5)



الشكل (4): المسار الجراحي في المدخل التنظيري عبر الأنف



الشكل (5): المسار الجراحي في المدخل تحت الشفة

❖ حج الجيب الوتدي و دخول السرج: (16)

بعد الوصول للوجه الأمامي للجيب الوتدي من المهم جداً التوجه باتجاه الخط الناصف و يتم تحديده من الجزء المتبقي من الميكة و الحاجز الذي تم خلعه. يتم إزالة الأجزاء المتبقية من أرضية الجيب الوتدي وتوسيع الفتحة باستخدام الإزميل و خازع العظم و ينبغي الحفاظ على القطع العظمية ليتم استخدامها في ترميم أرضية السرج . بعد توسيع الكشف و الدخول إلى الجيب الوتدي تستأصل مخاطية الجيب مما يساعد على تقليل النزف و ينقص خطورة حدوث قيلة مخاطية بعد الجراحة . ينبغي أن تكون أرضية السرج واضحة تماماً مع احترام مكان الشرايين السباتية و أرضية الحفرة الأمامية و المنحدر و التأكد بأننا مازلنا على الخط الناصف .

يتم البدء بفتح أرضية السرج التركي تماماً على الخط الناصف و الذي يتم تحديده اعتماداً على الحاجز الأنفي و بعد اختراق أرضية السرج يتم التوسيع بواسطة Kerrison rongeur مع البقاء بعيدين عن الأجزاء الوحشية تحنباً لدخول الجيب الكهفي أو أذية الشرايين السباتية .

يتم توسيع الخزع العظمي لكشف السحايا قدر الإمكان . تسبب الأورام كبيرة الحجم تبديلاً أصفرًا مع انتباج للسحايا و ترققها . قد تظهر السحايا مزرقة مترققة و هنا ينبغي الإنتباه

لوجود جيوب وريدية بين كهفية تعبر السرج بشكل معترض أعلى و أسفل السحايا الأمامية , و ينبغي الأخذ بعين الاعتبار إجراء رشف باستخدام إبرة رفيعة عبر السحايا لنفي وجود أوردة عريضة متوسعة . كيسة أو أم دم أو سرج تركي فارغ .

يتم تخثير السحايا بشكل متصالب و بعدها يتم استخدام مشرط قياس 11 لفتح نافذة ضمنها بحذر شديد . نبدأ بعدها بمرحلة الإستئصال الورمي . في حالة الأورام العرطلة نستخدم مجرفة حلقيه لتحطيم الورم و جلبه لساحة العمل الجراحي و من ثم إزالته باستخدام الملقط أو سحب الورم عبر الممص . يجب إزالة الورم بشكل منظم من الأسفل ثم التوجه جانبياً من الأسفل للأعلى على الجانب الأنسي للجيب الكهفي . ينبغي عدم إزالة الجزء المركزي مباشرة و الجزء الذي يمكن الوصول إليه بدايةً لأن ذلك يسبب هبوط الحجاب و يحجب الأجزاء الوحشية من الورم . كذلك من الأفضل تأخير استئصال الجزء الأمامي لحين إزالة بقية أجزاء الورم لأن ذلك يقلل رض السويقة النخامية . إن وجود التصاقات بالجيب الكهفي أو حجاب السرج و بعض الأورام المتليفة تجعل من الصعب استئصال الورم بشكل كامل . تلعب التقنيات التنظيرية دوراً مهماً في محاولة تسليخ و استئصال الأجزاء الوحشية و الخلفية من الورم . إن إزالة الكتلة الورمية ضمن السرج يسبب هبوط الأجزاء الممتدة أعلى السرج ثم استئصالها لحين هبوط الحجاب و ذلك يشير إلى أن الاستئصال كان تاماً . عندما لا يحدث الهبوط العفوي للحجاب فإن حقن 10 مل من السائل الملحي عبر إبرة البزل القطني أو الضغط ثنائي الجانب على الوريد الوداجي أو رفع الضغط داخل الصدر تعتبر مناورات تساعد على هبوط الأجزاء العلوية من الورم .

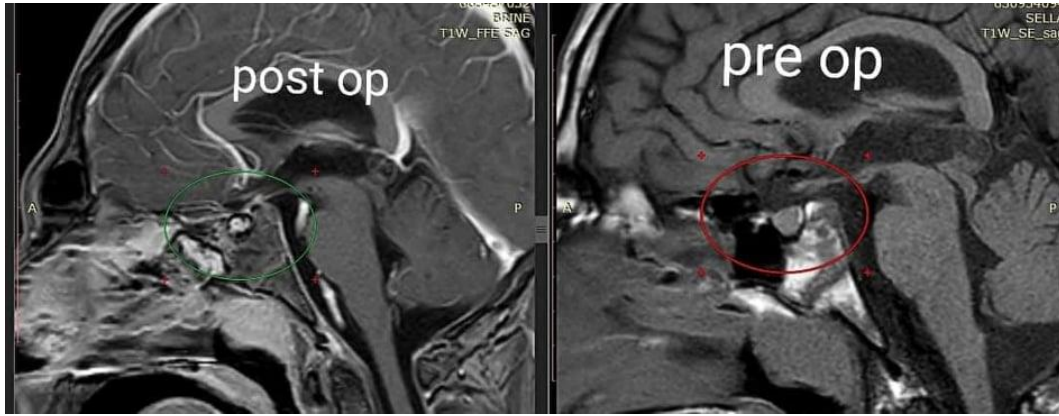
بالنسبة للأورام المجهرية يتطلب الأمر استراتيجيةً مختلفة تعتمد على البحث المنظم عن الورم ضمن النسيج الغدي في الجهة التي يتوضع فيها الورم و محاولة تمييزه عن النسيج الطبيعي حيث تتميز الغدة الطبيعية ببنية متماسكة القوام بلون أصفر برتقالي مقارنة بالنسيج الورمي الهش ذو اللون الرمادي أو الخمري . في الحالات التي يصعب فيها تمييز الأورام المجهرية يتم استئصال نصف الغدة النخامية في الجهة الموافقة لجهة الورم .

في المرحلة التالية يتم إرقاء النزف من سرير الورم بالدك بواسطة القطن و الجيلفوم و السيرجيسيل .

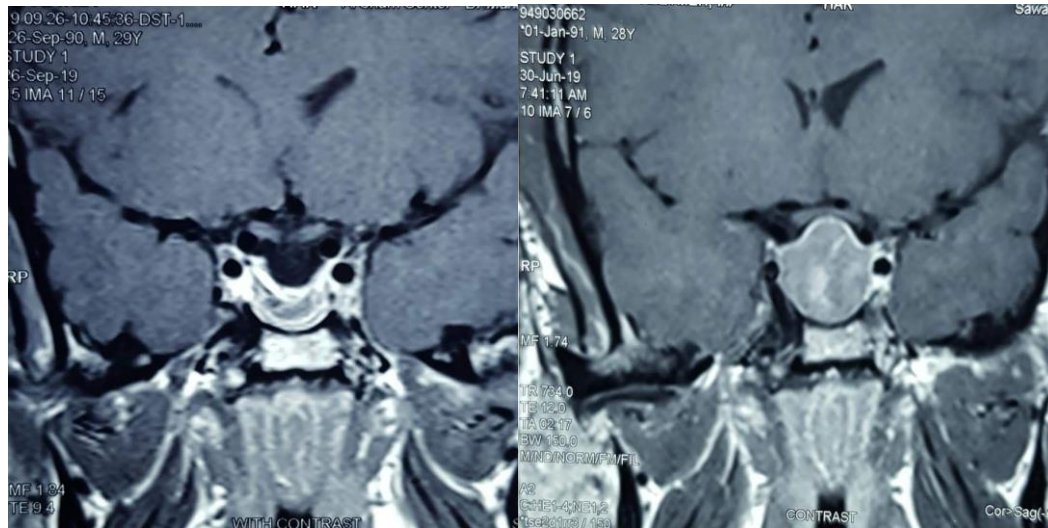
المرحلة النهائية هي إعادة تصنيع السرج التركي . في الحالات التي يحدث فيها تسرب للسائل الدماغي الشوكي عبر أذية في حجاب السرج ينبغي وضع دكة يتم تحضيرها من شحم البطن مع قطعة صفاقية يتم لفها بالسيرجيسيل بحجم مناسب ثم توضع ضمن السرج و من ثم تصنيع أرضية السرج بواسطة القطع العظمية و الغضروفية التي تمّ تجميعها من الحاجز الأنفي و خزع أرضية السرج . يمكن استخدام اللاصق الحيوي و لكنه لا يشكل بديلاً عن الدك الجيد و إعادة تصنيع أرضية السرج التي تشكل العائق الأساسي أمام تسرب السائل الدماغي الشوكي .

من المهم أثناء الإغلاق إعادة الوضع التشريحي الطبيعي لما كان عليه , حيث يعاد الحاجز الأنفي للخط الناصف و وتوضع دكة أنفية ثنائية الجانب محشوة بمرهم مضاد للجراثيم . يتم إغلاق الشق اللثوي في المدخل تحت الشفة بشكل محكم .

نجد في الشكلين 6 و 7 مقارنة صور الرنين المغناطيسي قبل و بعد الجراحة عبر الوتدي لمرضى من المرضى المشمولين في دراستنا .



الشكل (6): مقاطع سهمية لصورة رنين مغناطيسي قبل و بعد الجراحة بشهر لمرضى (28 سنة) أجرى استئصال ورم نخامى microadenoma مفرز لل GH بالمدخل التنظيري عبر الوتدي. نلاحظ الاستئصال التام شعاعياً. قيمة GH بعد الجراحة 0.048 نانوغرام/مل .



الشكل (7): مقاطع إكليلية لصورة رنين مغناطيسي قبل و بعد الجراحة بـ 3 أشهر لمرضى (42 سنة) أجرى استئصال ورم نخامى macroadenoma مفرز لل GH بالمدخل تحت الشفة عبر الوتدي. نلاحظ الاستئصال التام شعاعياً. قيمة GH بعد الجراحة 0.9 نانوغرام/مل .

3-العناية بعد الجراحة:

ينبغي تطبيق راحة تامة في السرير مع رفع الرأس 30 درجة . يتم مراقبة الوارد و الصادر البولي كل ساعة مع مراقبة قيم الشوارد و أوزمولية البول في حال تجاوز الإدرار 250 مل/ساعة , و في حال حدوث بيلة تفهة حقيقية يتم تعويض السوائل بدقة و حذر و استخدام الفازوبرسين لضبط الإدرار .⁽¹⁷⁾

- نستمر بإعطاء الصادات الوقائية لحين سحب الدكة الأنفية بين اليوم 3-6 التالي للجراحة.

- نستمر بإعطاء الستيروئيدات الجهازية خلال اليوم الأول , و يتم سحبها بشكل تدريجي بعد التحقق من سلامة المحور الكظري من خلال إجراء معايرة لهرمون الكورتيزول الساعة الثامنة صباح اليوم التالي للجراحة .

- تتم معايرة هرمون النمو صباح اليوم التالي للجراحة

- يتم تخريج المريض غير المختلط بعد سحب الدكة الأنفية في اليوم الرابع أو الخامس بعد الجراحة عادة .

- يتم تحديد المراجعة الأولى للمريض بعد 6 أسابيع حيث تجرى المعايرة الهرمونية و تعطى المعالجة المعیضة لأي نقص موجود . المتابعة بإجراء مرنان بعد 3 أشهر ثم بعد سنة. يجرى فحص الساحة البصرية بعد ثلاثة أشهر للمريض الذي لديه خلل قبل الجراحة .

الاختلاطات complications:

تعتبر جراحة أورام النخامى بالمدخل عبر الوتدي وسيلة علاجية فعالة و آمنة نسبياً , و تتميز بقلّة الاختلاطات و الوفيات التالية للجراحة . تبلغ نسبة الوفيات أقل من 0.5 % و تكون عادة نتيجة أذيات وعائية مهمة أو التهاب سحايا تالي لناصر سائل دماغي شوكي.

1 -اختلاطات مرتبطة بالجراحة:

-نز السائل الدماغي الشوكي: إن نز السائل الدماغي الشوكي عبر الأنف من بين أكثر الاختلاطات الخطيرة التي ترافق الجراحة عبر الوتدي و هي تحدث نتيجة أذية الحجاب السرجي الذي عادة مايكون مترققاً وملتصقاً بالورم . تبلغ نسبة حدوث هذا الإختلاط 3.5% حسب بعض الدراسات .(30)

يمكن تجنب هذا الاختلاط بالمناورات اللطيفة و تجنب الشد المباشر على الحجاب خلال الجراحة.

يعتبر الإغلاق المحكم و الدك الجيد للجيب الوتدي و السرج التركي الخط الأول في تدبير نز السائل الدماغي الشوكي و تجنب حدوث ناصر يستدعي إعادة الجراحة لإغلاقه .

-التهاب السحايا:و هو اختلاط خطير و مسؤول عن نسبة وفيات عالية في حال حدوثه .
ينجم التهاب السحايا عادة عن نز السائل الدماغي الشوكي . ينبغي تدبيره بشكل هجومي و
سريع بالصادات واسعة الطيف واتخاذ الإجراءات المناسبة لإيقاف نز السائل الدماغي
الشوكي.

-الرعاف: ينجم عادة عن أذية مخاطية تجويف الأنف خصوصاً في حال وجود اضطرابات
مرافقة في الصفيحات أو عوامل التخثر. تعتبر الدكة الأنفية وسيلة فعالة في إيقاف الرعاف
التالي للجراحة.

-أذية الجيب الكهفي و الأعصاب القحفية: يشيع هذا الاختلاط في الأورام الكبيرة الغازية
للجيب الكهفي و خلال المناورات المفردة لتسليخ الأقسام الوحشية للورم. تسبب أذية الجيب
الكهفي نزفاً دموياً مهماً تتم السيطرة عليه بواسطة الدك المستمر و تؤدي إصابة الأعصاب
القحفية ضمنه إلى شلل العضلات المحركة للعين و شفع و إطراق الجفن.

-الإستسقاء الدماغي و تدني الوعي: و ذلك في الأورام الكبيرة الممتدة إلى الناحية أعلى
السرّج ضمن البطين الثالث و قد يحدث الإستسقاء هنا بسبب الوذمة الدماغية الناجمة عن
تحرر ال ADH بسبب المناورات العنيفة على السويقة النخامية أو الشد على جدران البطين
الثالث أو الوذمة الورمية التالية للاستئصال.

-أذية العصب البصري: قد تحدث إصابة مباشرة للعصبين البصريين أو التصالب نتيجة
رض جراحي مباشر أو بسبب ورم دموي ضاغط في مسكن الورم أو نقص التروية. قد يؤدي

الدك الزائد للسرّج خلال إعادة تصنيعه إلى انضغاط التّصالب البصري و من جهة أخرى قد يؤدي السّرج الفارغ الثّانوي النّاجم عن الدك غير الكافي في الأورام الكبيرة إلى إصابة بصرية متأخرة بسبب هبوط التّصالب البصري.

-أذية الشريان السباتي: و هي إصابة نادرة و خطيرة تترافق مع نزف غزير قد يكون من الصعب السيطرة عليه مما يؤدي إلى نسب وفيات مرتفعة. قد تصاب الشرايين السباتية بالتمزق أو التسلخ أو حدوث تشنج شرياني و تخثر داخل اللمعة خلال المناورات العنيفة و من المحتمل تطوّر أم دم كاذبة أو ناسور سباتي كهفي في حالة الأذيات الجزئية لجدار الشريان . يتم تدبير الأذية بإجراء دك لفترة كافية للسيطرة على النزف و تصوير الشرايين بعد الجراحة للتقييم.

2 -اختلاطات غدية:

و هي أكثر الاختلاطات شيوعاً و تتضمن:

-البيلة التفهة: تحدث بشكل عابر لدى ثلث المرضى و يتم تحريها بمراقبة إدرار المريض في الفترة التالية للجراحة و إجراء تقييم مخبري لشوارد المصل و أوزمولية البول. يتم تدبيرها بالتعويض المدروس للسوائل و الشوارد و استخدام الفازوبريسين لتعويض النقص العابر للADH . تحدث بيلة تفهة دائمة تحتاج لمتابعة طويلة الأمد لدى 5% من المرضى .⁽³¹⁾

-قصور النخامي: يمكن أن يحدث قصور في أي محور من المحاور الهرمونية للنخامي بنسبة 3-4% بعد الجراحة و تشيع أكثر في حالة الأورام المجهرية. نستطيع تمييز النخامي

الطبيعية و بالتالي الحفاظ عليها في كثير من الأحيان و يتم تحري المحور الكظري بعيار الكورتيزول بعد الجراحة مباشرة . غالباً ما يكون هذا القصور الغدي عكوساً و يتراجع خلال أسابيع إلى أشهر بعد الجراحة , بينما يحدث قصور نخامى دائم لدى 16% من المرضى الذين حدث لديهم قصور نخامى تالي للجراحة.

الباب الثاني

الدراسة العملية

1-مبررات البحث:

يؤدي تحقيق الهجوع الغدي لدى مرضى ضخامة النهايات إلى خفض نسبة المراضة و الوفيات المترافقة مع فرط إفراز هرمون النمو . و إن إيجاد مشعرات قبل الجراحة للتنبؤ بإمكانية تحقيق الهجوع الغدي من خلال الجراحة يعتبر هدفاً علاجياً مهماً و يمكن الإستفادة منه في الممارسة السريرية كدليل علاجي لتدبير مرضى ضخامة النهايات و في التخطيط طويل الأمد لمتابعة هؤلاء المرضى على المدى البعيد .

2-أهداف البحث:

- ❖ دراسة النتائج القريبة والمتوسطة للاستئصال الجراحي لأورام الغدة النخامية المفرزة لهرمون النمو في مشافي جامعة دمشق .
- ❖ تحديد العوامل التي تؤثر في تحقيق الهجوع الغدي بعد الجراحة .

3-المواد و الطرائق:

تصميم الدراسة: دراسة حشدية تراجعية cohort retrospective study من خلال مراجعة أضاير المرضى المشمولين بالدراسة و جمع البيانات و وضعها في جداول و تحليلها و مقارنتها و استخلاص النتائج .

مكان وزمان الدراسة: مشفى الأسد ومشفى المواساة الجامعيين في دمشق خلال الفترة الواقعة بين (1-1-2016 و 31-12-2020)

مجموعة الدراسة (الجمهرة) Cohort: جميع حالات أورام الغدة النخامية المفرزة لهرمون النمو التي قبلت في مشفي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق , و تم التداخل عليها جراحياً لاستئصال الورم خلال فترة الدراسة.

حجم العينة Sample size: شملت الدراسة 64 مريضاً تم قبولهم في شعبة الجراحة العصبية في مشفى الأسد و الموساة الجامعيين لإجراء عمل جراحي لاستئصال ورم غدة نخامية مفرزة لهرمون النمو خلال فترة الدراسة .

معايير الدخول Inclusion Criteria:

- مستوى هرمون النمو < 1 نانوغرام / مل بعد التنشيط ب 75 غ من الغلوكوز الفموي .
- مستوى ال IGF-1 أعلى من المعدل الطبيعي بالنسبة للعمر و الجنس .
- التشريح المرضي يتوافق مع ورم غدة نخامية مفرز لهرمون النمو .

معايير الإستبعاد Exclusion Criteria:

- المرضى الذين لم يتمكن من استكمال بياناتهم من خلال ملف المريض المحفوظ في أرشيف المشفى.
- المرضى الذين عولجوا بالأشعة قبل التداخل الجراحي .
- المرضى الذين توفوا خلال فترة الدراسة لسبب غير متعلق بالورم المدروس .
- المرضى الذين قبلوا في المشفى ثم تخرجوا دون إجراء عمل جراحي .

4- الدراسة الإحصائية:

تم جمع بيانات المرضى و تنظيمها في جداول لمقارنتها و استخلاص النتائج و ذلك بمساعدة برنامج Excel 2013. تم التحليل الإحصائي بمساعدة برنامج SPSS 17 حيث استخدم إختبار كاي مربع لمقارنة النسب المئوية للمتغيرات الفئوية المدروسة و اختبار فيشر عندما لا تكون شروط تطبيق إختبار كاي مربع محققة و لتحديد مجالات الثقة و المتوسطات . اعتبرت الفروق عند عتبة الدلالة هامة إحصائياً عند قيمة p-value أقل أو تساوي 0.05 .

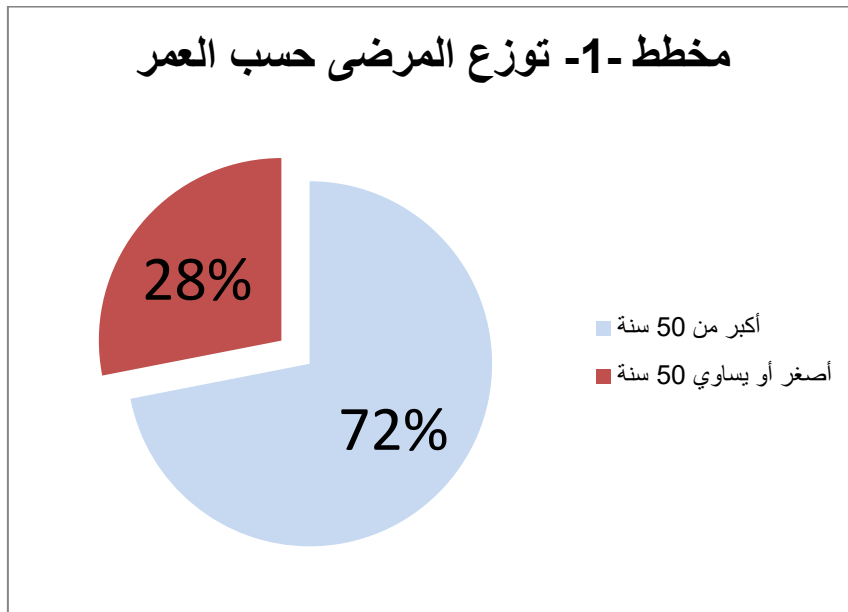
النتائج:

1- توزع المرضى حسب العمر و الجنس و التظاهر السريري:

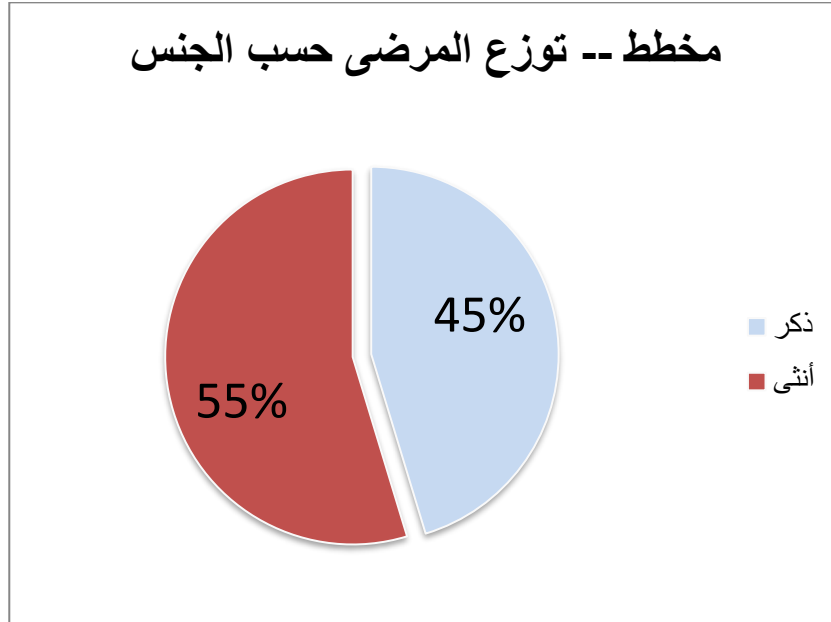
شملت الدراسة 64 مريضاً (35 أنثى و 29 ذكر) من المرضى الذين حققوا معايير الدخول. تراوحت أعمارهم بين 18 و 71 سنة (متوسط 44.2 سنة) . كان لدى معظم هؤلاء المرضى تبدلات هيكلية تتماشى مع ضخامة النهايات (53 مريضاً بنسبة 82.8%) . بينما وجد ارتفاع في قيم ضغط الدم الشرياني لدى 56.2% منهم (36 مريض) . كان لدى 49 مريض منهم عيوب في الساحة البصرية (76.6%) بينما لوحظ وجود قصور نخامى لدى 16 مريض (25%) و هؤلاء احتاجوا إلى تدبير دوائي قبل الجراحة . الجدول (3) و المخططين 1 و 2 .

الجدول (3): توزيع المرضى المشمولين في الدراسة حسب معايير العمر و الجنس و التظاهرات السريرية

المتغير	القيم
العمر	<50 سنة 18 (28.1%)
	≥50 سنة 46 (71.9%)
الجنس	ذكر 29 (45.3%)
	أنثى 35 (54.7%)
صداع	55 (85.9%)
ارتفاع ضغط الدم	36 (56.2%)
اضطراب الساحة البصرية	49 (76.6%)
قصور نخامى	16 (25%)



المخطط (1): توزيع المرضى حسب العمر

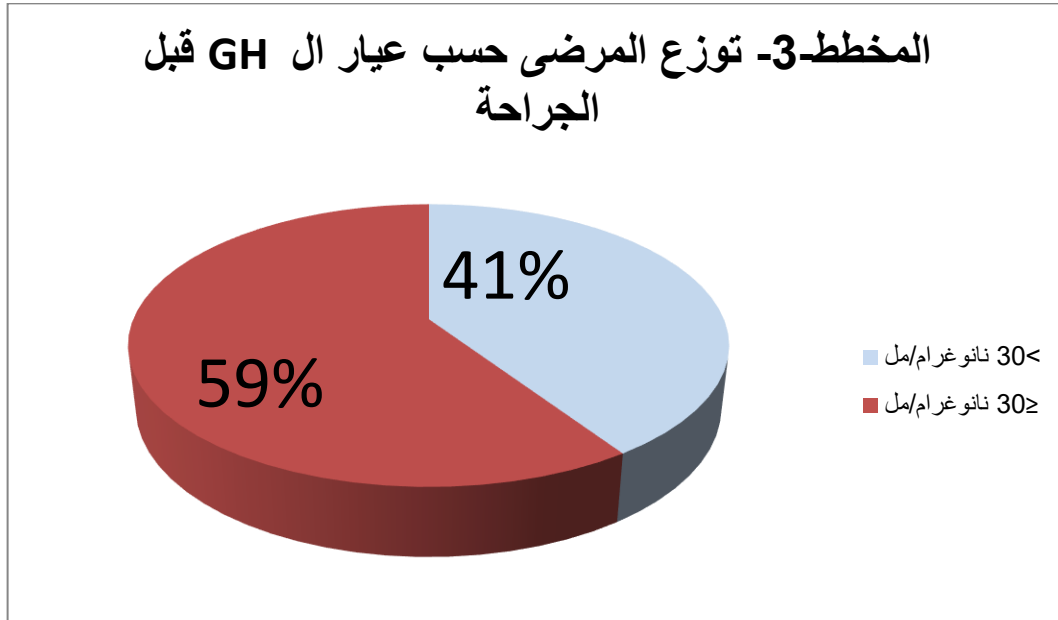


المخطط (2): توزيع المرضى حسب الجنس

2- توزيع المرضى حسب نتائج القيم المخبرية:

بلغ متوسط قيم هرمون ال IGF1 لدى المرضى الشمولين في الدراسة قبل الجراحة 325 ± 725 نانوغرام/مل. بينما بلغ وسطي قيم هرمون النمو GH 14 ± 21 نانوغرام/مل. لم يلاحظ وجود اختلاف مهم في القيم المخبرية بين الجنسين أو عند المرضى حسب العمر. تم تقسيم المرضى حسب عيار هرمون النمو القاعدي قبل الجراحة إلى مجموعتين و اعتبر رقم 30 نانوغرام/مل كحد فاصل بينهما حيث بلغ عدد المرضى الذين عيار ال GH لديهم أقل أو يساوي 30 نانوغرام/مل 38 مريضاً (59.37%) و عدد المرضى الذين عيار

ال GH لديهم أكبر من 30 نانوغرام/مل 26 مريضاً (40.63%) كما هو موضح في المخطط (3) .



المخطط (3): توزيع المرضى حسب عيار ال GH قبل الجراحة

3- توزيع المرضى حسب التقييم الشعاعي:

تم تقسيم المرضى حسب موجودات الرنين المغناطيسي إلى قسمين:

– الأورام الكبيرة macroadenoma (قطر الورم < 1 سم) و بلغ عددهم 53 مريضاً

– الأورام المجهرية microadenoma (قطر الورم < 1 سم) و بلغ عددهم 11 مريضاً

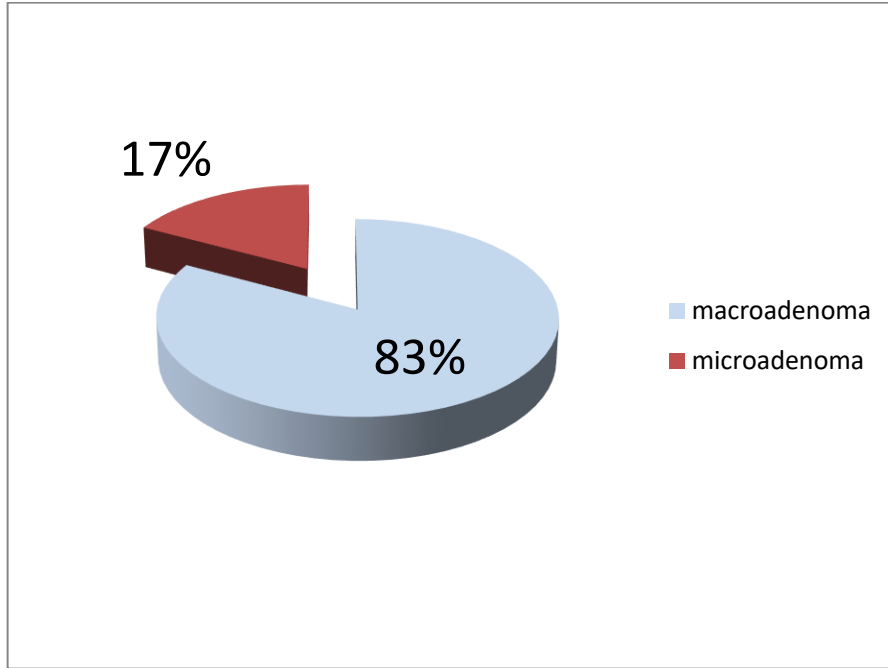
لم يلاحظ وجود اختلاف مهم في شيوع الأورام الكبيرة بين الجنسين (28 أنثى مقابل 25 ذكر) بينما كانت قيم هرمون النمو قبل الجراحة أعلى في الأورام الكبيرة منها في الأورام المجهرية (7±28 نانوغرام/مل مقابل 4±9 نانوغرام/مل. على الترتيب). و لكن هذا الاختلاف غير هام إحصائياً حيث جاءت P-Value=0.257 .

تم اعتماد مشعر knosp في تقييم غزو الورم للجيب الكهفي حيث اعتبرت الأورام من الدرجة 3 و 4 أوراماً غازية . بلغ عدد مرضى الدرجتين 1 و 2 من تصنيف knosp 38 مريضاً (59.4%) . مقابل 26 مريضاً من الدرجة 3 و 4 (40.6%) .

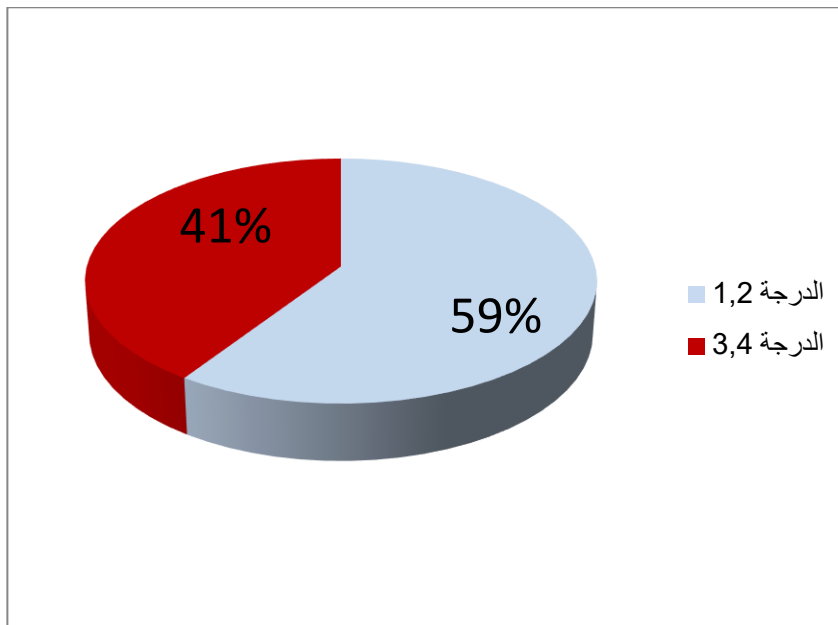
يوضح الجدول (4) و المخططين (4 و 5) توزيع المرضى حسب الموجودات الشعاعية

عدد المرضى	المعيار	
53(82.81%)	ماكروأدينوما < 1سم	قطر الورم
11(17.19%)	ميكرو أدينوما > 1سم	
38(59.4%)	الدرجة 1 و 2	مشعر knosp
26(40.6%)	الدرجة 3 و 4	

الجدول (4): توزيع المرضى حسب الموجودات الشعاعية



المخطط (4): توزيع المرضى حسب قطر الورم



المخطط (5): توزيع المرضى حسب درجة مشعر Knosp

4- توزيع المرضى حسب نتائج التدبير الجراحي:

تم إجراء التداخل الجراحي بالمقاربة الجراحية عن طريق المدخل عبر الوتدي لدى معظم المرضى المشمولين بالدراسة (61 مريضاً) . كان 9.4% منهم (6 مرضى) قيد العلاج بمشابهات السوماتوستاتين. أربعة مرضى من هؤلاء كانوا بحالة نكس ورمي بعد عمل جراحي سابق . استخدمت المقاربة الجراحية عبر القحف لدى 3 مرضى من مجموعة الدراسة و هنا كانت الأورام لديهم عرطة بقطر أكبر من 4 سم مع امتداد للبطين الثالث و الحفرة الأمامية و المتوسطة (المرحلة C و D من تصنيف Wilson-Hardey) .

تم التوسع مؤخراً في استخدام المدخل التنظيري عبر الأنف خلال السنتين الأخيرتين و هي قدمت ميزات إضافية في إمكانية تحقيق الإستئصال التام للورم مع رؤية مباشرة ضمن السرج التركي لكن المقاربة الأساسية التي تمت خلال فترة الدراسة كانت باستخدام المدخل المجهري تحت الشفة عبر الوتدي .

تم تقييم الهجوع الغدي من خلال معايرة هرمون النمو بعد الجراحة مباشرة و عيار هرمون النمو و ال IGF1 بعد ثلاثة أشهر على الأقل (حيث كان متوسط الفترة الزمنية لمتابعة المرضى بعد الجراحة 16.6 ± 13.4 شهراً) . كانت نسبة الهجوع الغدي 60.94% حسب معايير عام 2000 م (39 مريضاً) . بينما بلغت 45.31% حسب معايير عام 2010 (29 مريضاً) . استخدمت مشابهات السوماتوستاتين و مقلدات الدوبامين لدى المرضى الذين لم يحققوا معايير الهجوع الغدي. و من أصل المرضى العشرة الذين اعتبر المرض

لديهم حاجاً حسب معايير عام 2000 و لم يحققوا معايير عام 2010 حدث نكس هرموني لدى 7 منهم تم تدبيره دوائياً باستثناء مريضين احتاجوا لعلاج شعاعي بسبب نكس ورمي غير قابل للاستئصال الجراحي التام و تم إجراء جراحة ثانية لمريض آخر بسبب ترقى أعراض انضغاط التصالب البصري لديه .

تم استخدام المعيار الأحدث في تقييم الهجوع الغدي حيث اعتبر المرض حاجاً عند قيم GH أقل من 1 نانوغرام/مل أو هبوط قيمه إلى أقل من 0.4 نانوغرام/مل بعد إختبار ال OGTT .

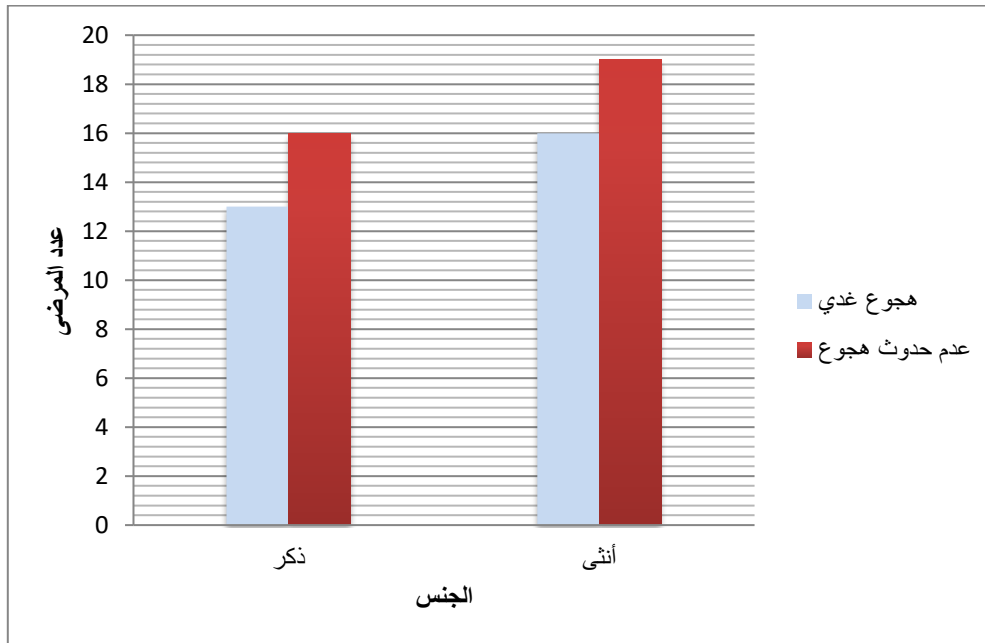
العوامل السابقة للجراحة المؤثرة في تحقيق الهجوع الغدي:

1-تأثير العمر و الجنس في نسبة الهجوع:

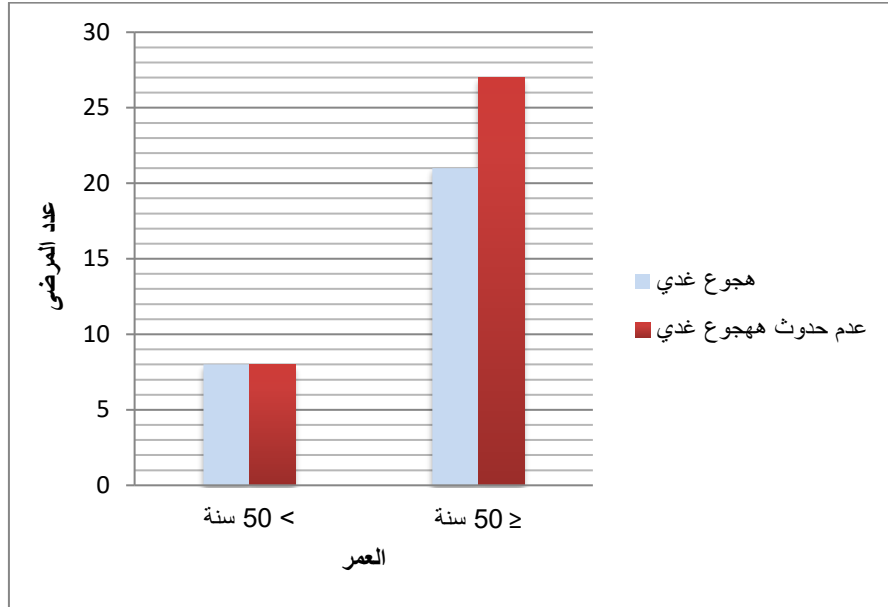
بلغ عدد المرضى الذين حققوا الهجوع الغدي 29 مريضاً حسب معايير عام 2010 و كان بينهم 16 أنثى (55.17%) و 13 ذكر (44.83%) , $p=0,27$. كان متوسط عمر المرضى الذين حدث لديهم هجوع غدي أكبر بقليل من متوسط عمر المرضى الذين لم يحققوا الهجوع الغدي (46.3 سنة مقارنة ب 42.2 سنة على الترتيب) و لم يكن هذا الفرق هام إحصائياً $p=0.34$, حيث تقاربت نسب الهجوع بين مجموعة المرضى الذين هم أكبر من 50 سنة و المرضى الأقل سناً (8 مرضى من أصل 18 مريض بعمر أكبر من 50 سنة بنسبة 44.45% , مقابل 21 مريضاً من أصل 46 مريض بعمر أقل أو يساوي 50 سنة بنسبة 45.56%) . الجدول (5) و المخططين (6 و 7) .

الجدول (5): مقارنة نسب الهجوع بين المرضى حسب معايير العمر و الجنس

p-value	عدم حدوث هجوع (35 مريضاً)	هجوع غدي (29 مريضاً)		
0.34	8(22.86%)	8(27.59%)	العمر < 50 سنة	
	27(77.14%)	21(72.41%)	العمر ≥ 50 سنة	
0.27	16(45.71%)	13(44.83%)	الجنس ذكر	
	19(54.29%)	16(55.17%)	الجنس أنثى	



المخطط (6): مقارنة نسب الهجوع بين المرضى حسب الجنس



المخطط (7): مقارنة نسب الهجوع بين المرضى حسب العمر

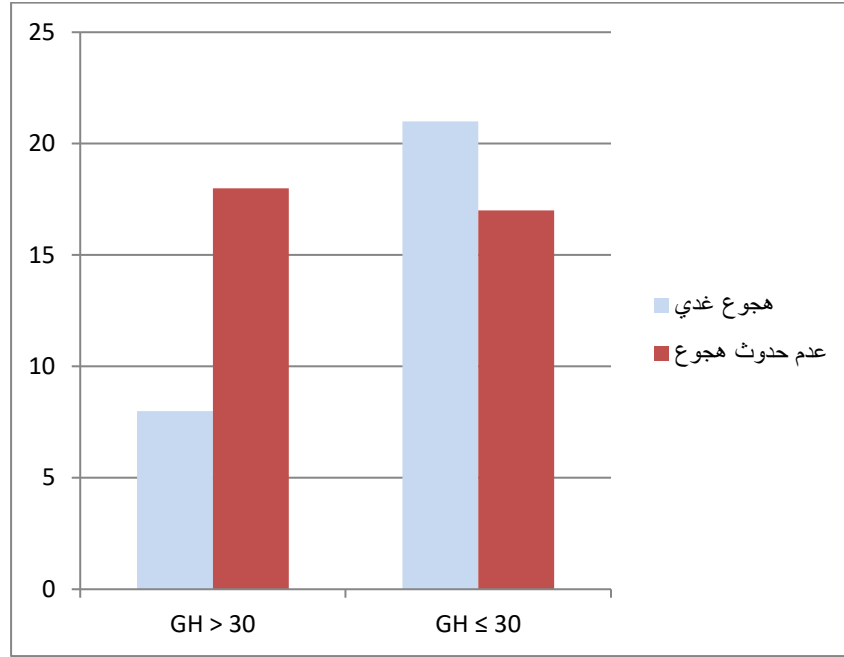
2- دراسة نسبة الهجوع حسب المشعرات المخبرية

كانت مستويات هرمون النمو GH و عامل النمو المشابه للأنسولين IGF1 لدى مجموعة المرضى الذين حدث لديهم الهجوع الغدي أقل بشكل واضح منها عند المرضى الذين لم يحققوا معايير الهجوع بعد ثلاثة أشهر على الأقل من المتابعة بعد إجراء العمل الجراحي ($P=0.003, P=0.001$) على الترتيب . و الجدول (6) يوضح ذلك .

الجدول (6): مقارنة نسب الهجوع الغدي حسب المشعرات المخبرية

p-value	عدم حدوث هجوع	هجوع غدي	
0.001	15.2±29.7	7.6±8.9	متوسط قيم GH قبل الجراحة (نانوغرام/مل)
0.003	320±840	204±615	متوسط قيم IGF1 قبل الجراحة (نانوغرام/مل)

بلغت نسبة حدوث الهجوع الغدي لدى المرضى الذين عيار ال GH لديهم أقل أو يساوي 30 نانوغرام/مل 55.26% (21 من أصل 38 مريض) و هي أعلى من نسبة الهجوع لدى المرضى الذين كان عيار ال GH لديهم أكبر من 30 نانوغرام/مل حيث بلغت 30.77% (8 من أصل 26 مريض) . المخطط (8) .



المخطط (8): مقارنة نسب الهجوم الغذائي حسب قيم ال GH قبل الجراحة

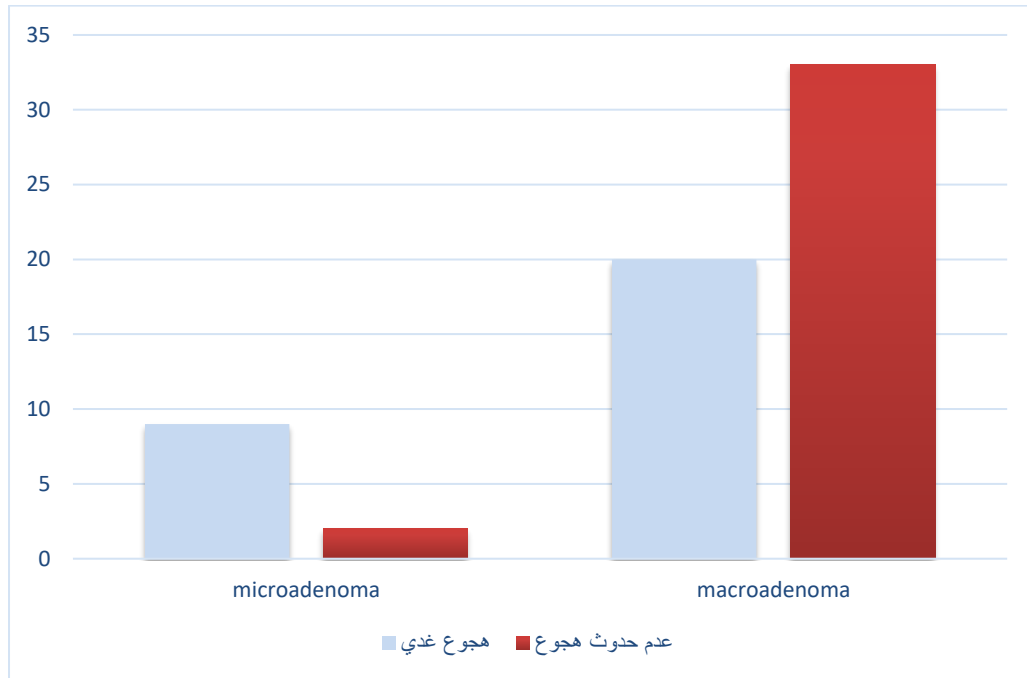
3-دراسة علاقة الهجوم الغذائي بالموجودات الشعاعية:

تسبب الأورام الكبيرة و الغازية المرتشحة في الجيب الكهفي صعوبةً في تحقيق الإستئصال التام للورم خلال العمل الجراحي و هذا يسبب تدنياً في نسب الهجوم لدى هؤلاء المرضى . إن قطر الورم لدى مجموعة المرضى الذين حدث لديهم هجوم غدي أصغر منها في مجموعة المرضى الذين لم يحققوا معايير الهجوم . حدث الهجوم الغذائي لدى 9 مرضى من أصل 11 مريض كان لديهم أورام مجهية microadenoma بنسبة 81.82% . بينما كانت نسبة الهجوم الغذائي لدى المرضى من مجموعة الأورام الكبيرة macroadenoma 37.74% (20 من أصل 53 مريض) . كانت نسبة الهجوم أكبر بشكل واضح لدى

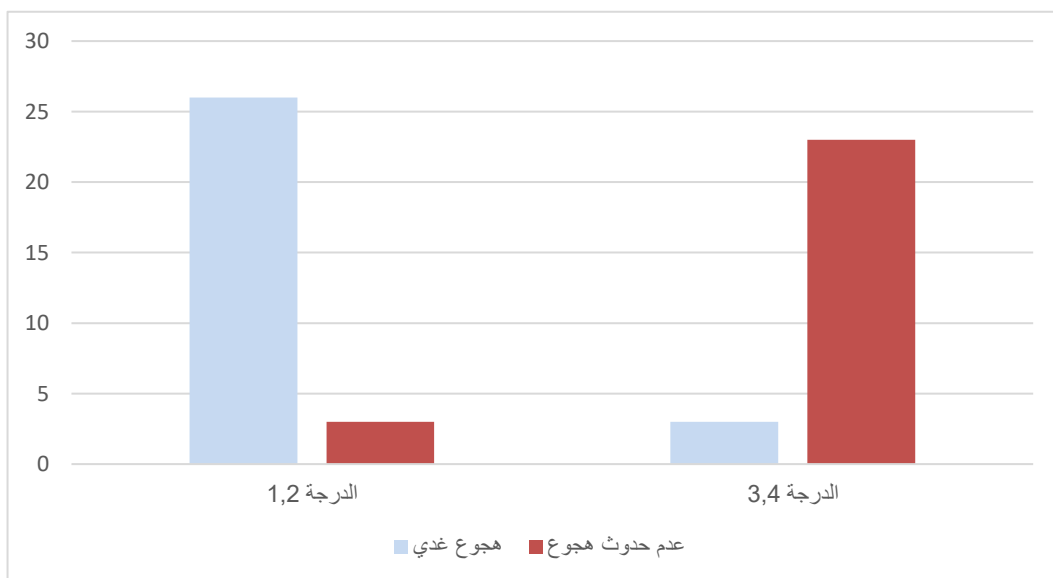
المرضى الذين صنفوا الأورام لديهم من الدرجة 1.2 حسب تصنيف knosp (26 من أصل 38 مريض بنسبة 68.42 %) بالمقارنة مع المرضى ذوي الدرجات 3.4 من المشعر نفسه (3 من أصل 26 مريض بنسبة 11.54 %). الجدول (7) و المخططين (9 و 10)

الجدول (7): مقارنة نسب الهجوع الغدي حسب الموجودات الشعاعية

p-value	عدم حدوث هجوع (35 مريضاً)	هجوم غدي (29 مريضاً)	
0.03	2(5.7%)	9(31.03%)	الأورام الصغيرة microadenoma
0.03	33(94.3%)	20(68.97%)	الأورام الكبيرة macroadenoma
< 0.001	12(34.29%)	26(89.66%)	Knosp = 1.2
< 0.001	23(65.71%)	3(10.34%)	Knosp = 3.4



المخطط (9): مقارنة نسب الهجوم الغذائي حسب قطر الورم



المخطط (10): مقارنة نسب الهجوم الغذائي حسب درجة مشعر Knosp

المنافشة و مقارنة النتائج:

- شملت الدراسة 64 مريضاً (35 أنثى و 29 ذكر) راجعوا شعبة الجراحة العصبية في مشفى المواساة و الأسد الجامعيين بدمشق خلال الفترة الواقعة بين (1-1-2016 و 31-12-2020) لتشخيص حالتهم بوجود ورم غدة نخامية مفرز لهرمون النمو . و تراوحت أعمارهم بين 18-71 سنة بمتوسط 44.2 سنة . و بلغ وسطي قيمة ال GH لديهم 14 ± 21 نانوغرام/مل (26 مريضاً منهم كانت قيم ال GH أكبر من 30 نانوغرام/مل بنسبة 40.36%) . كان لدى غالبية هؤلاء المرضى أورام كبيرة macroadenoma (53 مريضاً من أصل 64 بنسبة 82.81%) . و لوحظ أن أكثر من ثلث المرضى لديهم أورام غازية حسب تصنيف knosp (26 مريض من الدرجة 3.4 بنسبة 40.6%)

- يوضح الجدول (8) مقارنة لنتائج دراستنا مع نتائج دراستين عالميتين حول نفس الموضوع من حيث توزع المرضى حسب المعايير السكانية و المخبرية و الشعاعية قبل الجراحة , إحداها أجريت في مشفيين جامعيين في إسبانيا و تم نشر نتائجها في شهر آيار عام 2020 و هي دراسة Castro 2020 . و الدراسة الثانية هي دراسة أميركية مشهورة أجريت في مشفى جامعة أوريغون للعلوم و الصحة في ولاية بورتلاند, الولايات المتحدة الأميركية عام 2014 هي دراسة Sun 2014 (32,33).

الجدول (8): مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية من حيث توزع المرضى حسب العمر و الجنس

و المعايير المخبرية و الشعاعية

Castro 2020	Sun 2014	دراستنا		
49	59	64	عدد المرضى	
50	48	44	متوسط العمر (سنة)	
(%32.6)16	(%30.5)18	(%45.31)29	ذكر	الجنس
(%67.4)33	(%69.5)41	(%54.69)35	أنثى	
8.95	49±28	14±21	متوسط قيم GH (نانوغرام/مل)	
603	371±735	325±725	متوسط قيم IGF1 (نانوغرام/مل)	
(%16.3)8	(%18.6)11	(%17.19)11	نسبة الأورام المجهرية microadenoma	
(%83.7)41	(%81.4)48	(%82.81)53	نسبة الأورام الكبيرة macroadenoma	
(%67.3)33	(%66.1)39	(%59.4)38	مشعر knosp = 1.2 (%)	
(%32.7)16	(%33.9)20	(%40.6)26	مشعر knosp = 3.4 (%)	

- نلاحظ من الجدول أن متوسط عمر المرضى في دراستنا كان أقل منه في الدراستين العالميتين (44 سنة لدينا مقارنة ب 48 سنة في الدراسة الأميركية و 50 سنة في الدراسة الإسبانية) . و تقاربت نسب الحدوث لدينا بين الجنسين (54.69% من المرضى إناث ,

45.35% ذكور) مع رجحان طفيف للإناث , بينما كان معظم المرضى المشمولين في الدراسات العالميتين من الإناث (69.5% في دراسة Sun 2014 و 67.4% في دراسة Castro 2020) .

- جاءت نتائج دراستنا متقاربة مع نتائج الدراسات العالميتين من حيث شيوع الأورام الكبيرة macroadenoma التي بلغت نسبتها أكثر من 75% من المرضى المشمولين في كل من الدراسات الثلاثة و من حيث نتائج القيم المخبرية لل GH و ال IGF1 قبل الجراحة و درجة غزو الورم للجيب الكهفي حسب مشعر Knosp كما هو موضح في الجدول (8).

- بلغ عدد المرضى الذين حققوا معايير الهجوع الغدي حسب معايير عام 2010 م في دراستنا 29 مريضاً بنسبة 45.31% و هي أقل من النسبة العالمية التي بلغت 52.5% في دراسة Sun 2014 و 51.2% في دراسة Castro 2020 . الجدول (9)

- لم يلاحظ في دراستنا وجود ارتباط بين نسب الهجوع الغدي و عاملي العمر و الجنس . حيث لم يلاحظ وجود اختلاف هام في نسبة الهجوع الغدي بين المرضى بأعمار أكبر من 50 سنة و الأقل من 50 سنة (44.45% , 45.56% على التوالي $p=0.34$) على خلاف ما وجد في الدراسات العالمية حيث بينت دراسة Castro أن متوسط عمر المرضى الذين حدث لديهم هجوع غدي كان أكبر بشكل واضح من المرضى الذين لم يحققوا معايير الهجوع (53.8 سنة مقارنة بـ 40.9 سنة على التوالي , $p=0.002$) و هو ما وجد أيضاً في دراسة Sun 2014 (54.6 سنة مقارنة بـ 41.1 سنة , $p=0.04$) و اقترحت هذه الدراسات أن السبب في ذلك هو أن المرضى بعمر أصغر لديهم أورام من نمط التحبب

القليل sparsely granulated و بالتالي تكون بحجم أكبر مع غزو للجيب الكهفي و امتداد للمنطقة فوق السرج .

- لوحظ في دراستنا أن نسبة الهجوع في الأورام الكبيرة macroadenoma أقل بشكل هام منها في الأورام المجهرية microadenoma (37.74% مقارنة ب 81.82% على التوالي , $p=0.03$) . و كانت نسبة الهجوع في الأورام المجهرية متقاربة مع النسبة في الدراسات العالمية كما يوضح الجدول (9). بينما كانت نسبة الهجوع لدينا في الأورام الكبيرة macroadenoma أقل منها في الدراستين العالميتين (43.9% في دراسة Castro و 45.8% في دراسة Sun) و قد يكون السبب في ذلك هي التقنيات الحديثة المستخدمة في المراكز المعتمدة في الدراستين آنفتي الذكر حيث استخد المرنان داخل غرفة العمليات في دراسة Sun و كان الإستئصال الورمي موجهاً بالتنظير في كافة المرضى في دراسة Castro و هو ما يضمن إمكانية تحقيق استئصال تام للورم بشكل أكبر .

- أما فيما يخص مشعر knosp فقد توافقت نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية على اعتماد هذا المشعر المعبر عن درجة غزو الورم للجيب الكهفي كعامل مهم في تحديد إمكانية الإستئصال التام للورم و بالتالي التنبؤ بإمكانية تحقيق الهجوع الغدي , حيث كانت نسبة الهجوع 68.42% لدى المرضى مع مشعر knosp من الدرجة 1,2 و هي أكبر بشكل هام منها لدى المرضى مع مشعر knosp من الدرجة 3,4 و التي بلغت 11.5% حيث جاءت p-value أقل من 0.001 . و هذا يتفق مع نتائج الدراسات العالمية كما هو موضح في الجدول (9).

- لوحظ في دراستنا أن المرضى الذين حدث لديهم هجوع غدي كانت لديهم مستويات هرمون النمو و عامل النمو المشابه للأنسولين قبل الجراحة أقل بشكل هام منها لدى مجموعة المرضى الذين لم يحققوا معايير الهجوع الغدي (7.6 ± 8.9 نانوغرام/مل مقابل 7.6 ± 29.7 نانوغرام/مل بالنسبة ل GH على التوالي , $P=0.001$) و (204 ± 615 نانوغرام/مل مقابل 320 ± 840 نانوغرام/مل بالنسبة ل IGF1 , $P=0.003$) , كما كانت نسبة الهجوع لدى المرضى الذين لديهم عيار GH قبل الجراحة أقل أو يساوي 30 نانوغرام/مل أكبر منها لدى المرضى الذين عيار ال GH قبل الجراحة لديهم أكبر من 30 نانوغرام/مل (55.26% , 30.77% على الترتيب , $P=0.04$) .

- توافقت هذه النتائج مع نتائج الدراستين العالميتين فيما يخص هرمون النمو كما هو موضح في الجدول (9) حيث كانت قيم هرمون النمو لدى المرضى الذين حدث لديهم هجوع غدي أقل بشكل مهم منها لدى المرضى الذين لم يحققوا معايير الهجوع . بينما اختلفت نتيجة دراستنا و دراسة Sun 2014 عن دراسة Castro 2020 فيما يخص قيم عامل النمو المشابه للأنسولين حيث وجد في الدراسة الأخيرة أنه لا يوجد اختلاف مهم في مستويات ال IGF1 قبل الجراحة لدى المرضى الذين حدث لديهم هجوع غدي مقارنة بالمرضى الذين لم يحققوا معايير الهجوع (629 نانوغرام/مل مقابل 771 نانوغرام/مل على الترتيب , $p=149$) و بررت الدراسة ذلك أن هذا الاختلاف بين مستويات ال GH و IGF1 صودف لدى 23% من مرضى ضخامة النهايات المشمولين فيها و أن بقاء مستويات ال IGF1 أعلى من الحدود الطبيعية نسبة للعمر و الجنس بعد ثلاثة أشهر من

المتابعة مع قيم GH أقل من 1 نانوغرام/مل لم يترافق مع تظاهرات سريرية مهمة و لم يحدث نكس ورمي إلا لدى مريضين من المرضى الذين وجد لديهم هذا الاختلاف فقط .

الجدول (9): مقارنة نسب الهجوع في دراستنا مع الدراستين العالميتين حسب العمر و المعايير المخبرية و الشعاعية قبل الجراحة

Castro 2020	Sun 2014	دراستنا	
(25)%51.2	(31)%52.5	(29)%45.31	نسبة الهجوع
53.8	54.6	46.3	متوسط العمر (سنة)
(8/7)%87.5	(11/9)%81.8	(11/9)%81.82	Microadenoma
(49/18)%43.9	(59/22)%45.8	(53/20)%37.74	Macroadenoma
(33/22)%66.7	(39/29)%74.63	(38/26)%68.42	مشعر knosp = 1.2 (%)
(16/3)%18.8	(20/2)%10	(26/3)%11.5	مشعر knosp = 3.4 (%)
1.18±9.3	8.1±8.5	7.6±8.9	متوسط قيم ال GH نانوغرام/مل
46.42±629.3	297±599.3	204±615	متوسط قيم ال IGF1 نانوغرام/مل

الإستنتاجات و التوصيات:

1- تعتبر الجراحة عبر الوتدي الخيار الأساسي في تدبير مرضى ضخامة النهايات الناجمة

عن أورام الغدة النخامية المفرزة لهرمون النمو .

2- يعتبر تحقيق الهجوع الغدي بعد التدبير الجراحي لمرضى ضخامة النهايات أمراً مهماً

لخفض نسبة المراضة و الوفيات المترافقة مع هذا المرض .

3- يعتبر كل من حجم الورم و درجة غزوه للجيب الكهفي و قيم ال GH و ال IGF1

قبل الجراحة عوامل هامة للتنبؤ بإمكانية حدوث الهجوع الغدي لدى المرضى حيث ترتفع

نسب الهجوع في الحالات التالية:

أ- الأورام بقطر أقل من 1 سم.

ب- GH أقل من 30 نانوغرام/مل .

ج- الأورام غير الغازية التي يكون مشعر Knosp فيها أقل من 3 .

4- لا يزال تحقيق الهجوع الغدي في حالة الأورام الكبيرة macroadenoma تحدياً

يفرض تدريب جراحين ذوي خبرة عالية و تطوير في التقنيات المستخدمة لتحقيق استئصال

تام لمثل هذه الأورام .

5- قد يكون من المفيد إجراء دراسات للبحث عن مواصفات نسيجية و تحديد تنميطات كيميائية و مناعية لخلايا هذه الأورام تحدد مدى إمكانية استجابتها للعلاجات الدوائية كعلاج متمم في الحالات التي لا نستطيع فيها تحقيق الهجوع الغدي من خلال الجراحة لوحدها .

:references المراجع

1. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M (2018) Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev*.
2. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS (2018) Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*.
3. Melmed S, Kleinberg D, Bonert V, Fleseriu M (2014) Acromegaly: assessing the disorder and navigating therapeutic options for treatment. *Endocr Pract*.
4. Katznelson L, Laws ER, Melmed S et al (2014) Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014(99):3933–3951
5. Mestrón A, Webb SM, Astorga R et al (2004) Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*.
6. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB (1998) Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab*.
7. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S (2000) Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*.
8. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S (2010) A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*.
9. Sun H, Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Fleseriu M (2014) Factors associated with biochemical remission after microscopic transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurol Surg Part B Skull Base*.

10. Starnoni D, Daniel RT, Marino L, Pitteloud N, Levivier M, Messerer M (2016) Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and metaanalysis. *Acta Neurochir (Wien)*.
11. Anne M.R. Agur, Arthur F. Dalley II. (2017). *Grant's Atlas of Anatomy* , 14th Edition, Philadelphia: Wolters Kluwer.
12. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Fleseriu M (2013) Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. *Pituitary*.
13. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, Berg JP, Bollerslev J (2012) Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*.
14. Kato M, Inoshita N, Sugiyama T, Tani Y, Shichiri M, Sano T, Yamada S, Hirata Y (2012) Differential expression of genes related to drug responsiveness between sparsely and densely granulated somatotroph adenomas. *Endocr J*.
15. H.Richard Winn.(2016). *Youmans Neurological Surgery*. Philadelphia 7th Edition, Philadelphia:Elsevier.
16. Schmidek & Sweet *Operative Neurosurgical Techniques* 6th Edition.
17. Greenberg MS (2016). *Handbook of Neurosurgery*, 8th Ed, New York: Thieme Medical Publishers,45-46-47:718-755.
18. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:3141-3148.
19. Albarel F, Castinetti F, Morange I, et al. Outcome of multimodal therapy in operated acromegalic patients, a study in 115 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78:263-270.
20. Nishioka H, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Takeshita A, Takeuchi Y, Yamada S. Pitfalls in early biochemical evaluation after transsphenoidal surgery in patients with acromegaly. *Endocr J*. 2017; 64:1073-1078.

21. Shou X, Shen M, Zhang Q, et al. Endoscopic endonasal pituitary adenomas surgery: the surgical experience of 178 consecutive patients and learning curve of two neurosurgeons. *BMC Neurol.* 2016; 16:247.
22. Starnoni D, Daniel RT, Marino L, Pitteloud N, Levivier M, Messerer M. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2016; 158:2109-2121.
23. Ku CR, Choe EY, Hong JW, et al. No differences in metabolic outcomes between nadir GH 0.4 and 1.0 ng/mL during OGTT in surgically cured acromegalic patients (observational study). *Medicine.* 2016;95: e3808.
24. Briceno V, Zaidi HA, Doucette JA, et al. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res.* 2017; 39:387-398.
25. Haliloglu O, Kuruoglu E, Ozkaya HM, et al. Multidisciplinary approach for acromegaly: a single tertiary center's experience. *World Neurosurg.* 2016; 88:270-276.
26. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C (1993) Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.*
27. Kim MS, Jang HD, Kim OL. Surgical results of growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 45:271-274.
28. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1509-1517.
29. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:3141-3148.
30. Ciric I, Mikhael M, Stord T, et al. Transsphenoidal Microsurgery of Pituitary Macroadenomas with Long-Term Follow-Up Results. *J Neurosurg.* 1983; 59:395–401.
31. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, Wang C, Swerdlo RS, Kelly DF. Pituitary hormonal loss and recovery after

transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery*. 2008; 63:709–18; discussion 718-9.

32. Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Martínez-Vaello V, Baonza Saiz G, Quiñones de Silva J, Cancela A, García Cano AM, Rodríguez Berrocal V (2020) Predictive model of surgical remission in acromegaly: age, presurgical GH levels and Knosp grade as the best predictors of surgical remission. *J Endocrinol Invest* 44(1):183-193.
33. SunH, BrzanaJ, Yedinak CG, Gultekin, Delashaw, Fleseriu M (2014) Factors associated with biochemical remission after microscopic transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurol Surg B Skull Base* 75:47–52.