الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأطفال

تأثير كورتيزول المصل ومقارباته العلاجية على إنذار الصدمة الإنتانية عند الولدان

The Effect of Serum Cortisol and Its Therapeutic Approach in The Outcome of Septic Shock in Neonates

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"

في طب الأطفال

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور محمد نادر عيد

رئيسة قسم الأطفال

الأستاذة الدكتورة لينا خوري

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. آلاء بشير العبدلله

2020 م

الإهداء ...

الحمدلله على التمام وحسن الختام ، الحمدلله الذي بنعمته تتم الصالحات ، والصلاة والسلام على أشرف الخلق وخاتم الأنبياء ...

إلى أساتذتي الأفاضل وأخص بالذكر الأستاذ الدكتور محمد نادرعيد على تكرمه بالإشراف على هذا البحث ، كل الشكر لمعلوماتكم القيمة وملاحظاتكم السديدة ، جزاكم الله خيراً .....

إلى استقامة ظهري ، منبع الصبر وقدوة العمر، الرجل الذي لا يهزم ، صاحب الأثر الطيب والكلمة العطرة ، والفضل الأكبر لكل ما أنا عليه .....

العزيز والدي أطال الله بعمرك

إلى أول يد تمتد لتمسك يدي وأنا أخطو خطواتي الأولى في طريق الحياة ، من ساندتني في صلاتها ودعائها ، وشاركتني حزني قبل فرحي ، إلى نبع الحنان .....

الغالية أمي حفظك الله

إلى الكتف التي تساند رأسي كلما انحنى متعباً ، إلى نبض القلب و شريك الحياة ، كنت وستبقى دائما خير السند ونعم المُحب .....

زوجي الحبيب" أحمد" دمت لي أماناً ووطناً

إلى فلذة كبدي، قرة عيني ، زهرة الحياة وبلسمها .....

"محمد نور" دمت لي فرحاً وأملاً

إلى صديق الطفولة ، شريك السهرات والقلم ، داعمي الدائم ، عسى الله أن يجمعني بكم قريباَ...

أخي "عصام" وزوجته" وآلاء"

إلى من تطيب الحياة بصخبهم ،وتسر العين برؤيتهم ، من بهم أكبر ، وبنجاحاتهم أفتخر .....

إخوتي: بشرى ، محمد ، آمال

إلى من ساندوني دائماً رغم البعد ، وكانوا لي خير محب .....

أهل زوجي أطال الله بأعماركم

إلى رفيقات الدرب ، من هانت الصعاب بقربهم واحلوّت الحياة بضحكاتهم .....

صديقاتي

إلى معلمينا الصغار ، من كانت معاناتهم سبباً في نجاحنا ، تعلمنا منكم الكثير من القوة والصبر وكنتم مصدراً دائماً للرضا و الأمل .....

أطفال مشفى الأطفال وأطفال العالم أجمع ، عافاكم الله

الفهرس

أولاً: القسم النظري

1. المقدمة 5
2. العوامل المؤهبة للإنتان الوليدي 5
3. تعاريف خاصة بالإنتان 6
4. العوامل الممرضة المتهمة بالإنتان والصدمة الإنتانية عند الولدان 10
5. التظاهرات السريرية والمخبرية 10
6. تدبير الصدمة الإنتانية.....13
7. إنذار الصدمة الإنتانية 15
8. الفيزيولوجيا المرضية للإنتان والصدمة الإنتانية 16
9. الصدمة الإنتانية والتغيرات الغدية 18
10. فيزيولوجيا الكظر/ تقييمه المخبري.....19
11. الستيروئيدات القشرية وجدوى العلاج بها 24

ثانياً: القسم العملي

1. مقدمة ومبررات البحث 28
2. هدف البحث 28
3. مكان وزمان الدراسة.....28
4. وسائل الدراسة 28
5. العينة وشروط الدخول بالدراسة 29
6. نمط وطريقة الدراسة.....29
7. النتائج 31
8. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية 43
9. التوصيات 45
10. المراجع 46

مقدمة 1-2

إن معدل انتشار الإنتان الوليدي متغير للغاية (يتراوح من **<1٪ إلى > 35٪** من الولادات الحية) بناءً على عمر الحمل ووقت البدء (مبكر [<72 ساعة بعد الولادة] أو متأخر [> 72 ساعة بعد الولادة]). وفي كثير من الأحيان قد يطور حديثي الولادة المصابين بإنتان الدم صدمة إنتانية ، تتجلى في البداية باختلال وظيفتي القلب والأوعية الدموية والذي يتطلب إنعاش بالسوائل الوريدية و الدعم بالمقويات القلبية [7]. إذا لم يكن بالإمكان إيقاف تقدم الانتان ، يصبح قصور الأعضاء الإنتهائي و الموت أكثر احتمالاً، ليقتل الإنتان عالمياً أكثر من **مليون** طفل حديث الولادة كل عام [1].

على الرغم من أن معدل الوقوع الحقيقي غير معروف ، فقد أفادت دراسة حشدية راجعة (Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M , Lapillonne A, Claris, 2008) [31]على 3800 من حديثي الولادة والمقبولين بصدمة إنتانية في وحدة العناية المشددة لحديثي الولادة NICU على مدى سنوات بأن معدل الحدوث **1.3%** من الحالات مع **ذروة وفيات 71%** من أجل ناقصي وزن الولادة الشديد جدا Extreme Low Birth Wieght ELBW.

الفصل 1 العوامل المؤهبة للإنتان الوليدي 1-4

1. **عوامل والدية:**

- عمر الأم (> 30 سنة)
- حمى أثناء الولادة
- تعقي السائل الأمنيوسي
- تمزق الغشاء الباكر (PROM) > 6 ساعات)
- طول فترة المراقبة الداخلية في المشفى
- نقص الرعاية قبل الولادة
- الإنتانات البولية
- الاستعمار المستقيمي المهبلي بالمجموعة العقدية ب (GBS)
- التهاب المشيمة والسلى
- رائحة كريهة للسائل الأمنيوسي
- استخدام دورات متعددة من الستيروئيدات قبل الولادة أو حالّات للمخاض
- المخاض الباكر

2. **عوامل توليدية :**
- الخداج <37 أسبوع حملي
- ناقص وزن الولادة < 2500 غ
- أبغار الدقيقة الخامسة <5
- الحاجة للإنعاش
- الجنس الذكر

3. **العوامل في فترة ما بعد الولادة:**
- القثطرة الوريدية المركزية
- التهوية الميكانيكية (CPAP _ ETT)
- نقص التغذية الفموية (تغذية وريدية)
- نقص العدلات
- القثطرة الوريدية المحيطية
- التأخر في استعادة وزن الولادة
- البقاء في المستشفى لفترات طويلة
- انخفاض تراكيز IgG غاما غلوبولين الدم
- استخدام بعض الأدوية (كحاصرات H2 ، مثبطات مضخة البروتون ،السيفالوسبورينات)
- استخدام الستيروئيدات أو الأدوية التي تقلل من حموضة المعدة
- أمراض الجهاز الهضمي

الفصل 2 تعاريف خاصة بالانتان [4]

الانتان :infection

هو عدوى مشتبه بها أو مثبتة (عن طريق الزرع الإيجابي أو اختبار PCR او بالفحص النسيجي) ناجمة عن أي عامل ممرض ، أو متلازمة سريرية مرتبطة باحتمالية عالية للإصابة .

تشمل أدلة الإصابة بالعدوى النتائج الإيجابية للفحص السريري أو التصويرالشعاعي أو التحاليل المخبرية (على سبيل المثال ، خلايا الدم البيضاء في سائل الجسم المعقم عادة ، صورة شعاعية للصدر متوافقة مع التهاب رئوي طفح جلدي أو برفري ، أو فرفرية) .

إنتان الدم :sepsis

متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية(SIRS) في وجود الخمج المشتبه به أو المثبت.

انتان الدم الشديد sever sepsis

الإنتان مع واحد مما يلي:

- ضعف الجهاز القلبي الوعائي
- متلازمة الضائقة التنفسية الحادة
- خلل في وظيفة اثنين أو أكثر من الأعضاء الأخرى .

متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (Systemic Inflammatory Response Syndrome) SIRS

وجود معيارين على الأقل من المعايير الأربعة التالية ، يجب أن يكون أحدهما درجة حرارة غير طبيعية أو اضطراب في تعداد كريات الدم البيضاء:

- درجة الحرارة أكثر أو تساوي 38 درجة مئوية (اكثر من 38.5 في الأعمار الأكبر) ، أو أقل من 36 درجة مئوية .
- عدم انتظام دقات القلب ، الذي يُعرَّف بأنه متوسط معدل ضربات القلب> 2 SD فوق المعدل الطبيعي للعمر في حالة عدم وجود عوامل محرضة خارجية أو أدوية مزمنة أو تنبيهات ألمية ؛ أو ارتفاع مستمر غير مفسر خلال فترة زمنية تتراوح من 0.5 إلى 4 ساعات. أو بطء القلب (في في الأعمار أقل من سنة) ؛ الذي يُعرَّف بمتوسط معدل ضربات القلب أقل من النسبة المئوية العاشرة للعمر في حالة عدم وجود منبهات خارجية للمبهم ، أو أدوية حاصرات بيتا , أو أمراض قلبية خلقية ؛ أو الهبوط المستمر غير المبرر على مدى 0.5 ساعة.
- متوسط معدل التنفس> 2 SD فوق المعدل الطبيعي للعمر أوالحاجة للتهوية الميكانيكية لأسباب حادة لا تتعلق بالأمراض العصبية العضلية الكامنة أو تلقي التخدير العام.
- ارتفاع أو انخفاض عدد الكريات البيض بالنسبة للعمر (ليس ثانويًا كنقص الكريات البيض الناجم عن العلاج الكيميائي) أو> 10٪ من العدلات غير الناضجة.
- بروتين سي ارتكاسي crp > 10 ملغ / ديسيلتر.

قصور الأعضاء organ dysfunction

إن نقص النتاج القلبي والقصور الدوراني والذي يؤدي لحدوث خثار بالأوعية الدقيقة يسبب نقص الإرواء القلبي , الكبدي , الكلوي, المعوي , ونقص الإرواء للجهاز العصبي المركزي . كما تقترح الدراسات الحديثة نقص استهلاك الأوكسجين الناجم عن سوء وظيفة المتقدرات سبباً هاماً لقصور الأعضاء المشاهد في الصدمة الإنتانية.

يتضمن قصور الأعضاء المصاحب للصدمة الانتانية كل ممايلي

1. **ضعف القلب والأوعية الدموية**

ضعف القلب والأوعية الدموية على الرغم من تسريب سوائل وريدية متساوية التوتر >40 مل / كغ في ساعة واحدة والمتمثل بانخفاض ضغط الدم أقل من النسبة المئوية الخامسة للعمر أو ضغط الدم الانقباضي أقل من المعدل الطبيعي للعمر SD<2 أو الحاجة إلى دواء مقبض وعائي للحفاظ على ضغط الدم في المعدل الطبيعي (الدوبامين> 5 ميكروغرام / كغ / دقيقة أو الدوبوتامين أو الإبينفرين أو النوربينفرين بأي جرعة).

- **او اثنين مما يلي** :

- الحماض الاستقلابي غير المبرر
- زيادة اللاكتات الشريانية اكثر من ضعفي الحد الأعلى الطبيعي
- شح البول: صادر بولي <0.5 مل / كجم / ساعة
- زمن عود الامتلاء الشعري > 4 ثوانٍ
- فجوة درجة الحرارة المحيطية >3 درجات

2. **القصور الرئوي**

- PaO2 / FIO2 <300 في حالة عدم وجود مرض قلبي مزرق أو أمراض رئوية مزمنة

(تشتمل **متلازمة الضائقة التنفسية الحادة** على نسبة PaO2 / FIO2 ≤ 200 مم زئبق ، وارتشاحات رئوية ثنائية ، وبداية حادة ، دون وجود مؤشرعلى قصور القلب الأيسر، أما **إصابة الرئة الحادة** فتعرف بشكل مماثل باستثناء أن نسبة PaO2 / FIO2 يجب أن تكون أقل من 300 مم زئبق) .

- أو PaCO2> 65 تور أو 20 ملم زئبق فوق خط الأساس .
- أو حاجة مثبتة لFIO2 أكثرمن 50٪ للحفاظ على اشباع > 92٪ . (الحاجة المؤكدة للاكسجين تتم عن طريق تقليل جريان الاوكسجين مع الزيادة اللاحقة إذا لزم الأمر).
- أو الحاجة إلى تهوية ميكانيكية بدون سبب جراحي أو تخديري .

3. **العصبية** غلاسكو أقل من 11. أو تغير حاد في الحالة العقلية مع انخفاض في مقياس غلاسكو 3 نقاط عن الطبيعي . عند الولدان لايمكن تقييم سلم غلاسكو فيتم الاعتماد على الحالة العقلية وتقيم (AVPU) .

4. **أمراض الدم** : عدد الصفائح الدموية <80،000 /مم^3 .

5. **القصور الكلوي :** يتمثل ب كرياتينين المصل اكثر من ضعفي الحد الأعلى الطبيعي بالنسبة للعمر أو زيادة مرتين في الكرياتينين الأساسي .

6. **القصور الكبدي :** إجمالي البيليروبين> 4 مغ / ديسيلتر (لا ينطبق على حديثي الولادة) ، Alanine transaminase ALT أعلا مرتين عن الحد الأعلى من الطبيعي بالنسبة للعمر.

الصدمة الانتانية **:[7] septic shock**

قصور الجهاز القلبي الوعائي المستمر حتى بعد ضخ ما لا يقل عن 40 مل / كغ من السوائل أسوية التوتر خلال ساعة واحدة ، وغالبا ما يتظاهر بانخفاض ضغط الدم أو تسرع بنظم القلب مع علامات لنقص التروية والتي تتضمن ضعف النبض المحيطي مع تبدل بالوعي و برودة في الأطراف وزمن امتلاء شعري اكثر من 5 ثانية ونقص الصبيب البولي وكل ذلك عند طفل لديه انتان دم مثبت أو مشتبه.[9] غالبًا ما تكون الصدمة قابلة للعكس في البداية ، وحجر الأساس بالعلاج هو تشخيصها ومعالجتها على الفور لمنع التقدم إلى قصور وظيفي انتهائي ينتهي بالموت .

انواع الصدمة الإنتانية (وفقًا ل the Critical Care Society pediatric intensive doctors)[9]

الصدمة الإنتانية (الباردة) انخفاض التروية ، مترافق بالنبض المحيطي المنخفض ، أو الزرقة المحيطية ، أو انخفاض الصبيب البولي (أقل من 1 مل / كجم / ساعة).

الصدمة الإنتانية (الحارة): انخفاض التروية ، مترافق بالنبض المحيطي الواسع ، والناتج البولي المنخفض (أقل من 1 مل / كجم / ساعة).

صدمة مقاومة الدوبامين / مقاومة السوائل تستمر الصدمة بشكل مستقل عن إنعاش السوائل = 60 مل / كغ في الساعة الأولى وتسريب الدوبامين بمعدل 10 ميكروغرام / كغ / دقيقة.

صدمة مقاومة للكاتيكولامينات استمرت الصدمة بشكل مستقل عن استخدام الكاتيكولامينات كالإيبينيفرين أو النورابينفرين .

صدمة الانكسار تستمر الصدمة رغم مقبضات الأوعية ، والمقويات القلبية، واستعادة التوازن الاستقلابي (تعويض السكر والكالسيوم) والتزويد بالعوامل الهرمونية (الهيدروكورتيزون).

تُصنف **أسباب الصدمة** عموما إلى أربع آليات فيزيولوجية مرضية : نقص الحجم ، توزيعية ، قلبية ، انسدادية ومع ذلك ، قد تكون صدمة حديثي الولادة نتيجة لأكثر من آلية (صدمة متعددة العوامل). عندما تكون الآلية الأساسية غير واضحة أو غير معروفة ، يتم استخدام مصطلح "صدمة غير متمايزة " . يصنف الإنتان عادةً على أنه **صدمة توزيعية** ، ومع ذلك ، قد يظهر بصدمة **قلبية** بسبب قصور عضلة القلب وصدمة **نقص حجم** الدم بسبب تسرب السوائل من الشعيرات الدموية الى الحيز الثالث .

إن التصنيف والآليات الأساسية لصدمة حديثي الولادة هي نفسها التي تظهر في صدمة الأطفال والبالغين. ومع ذلك ، فإن المسببات والمظاهر السريرية والتدبير الأولي للصدمة تختلف إلى حد ما عند حديثي الولادة. ومن المهم أن ندرك أن انخفاض ضغط الدم ، الذي يشيع استخدامه لتحديد حالات الصدمة عند البالغين ، هو عمومًا نتيجة متأخرة للصدمة عند الولدان.

ولفهم آلية الصدمة هناك علاقة أساسية بين الضغط الشريانيBP و نتاج القلب Q والمقاومة الوعائية المحيطية (PVR) ، وهي معروفة وموصوفة ب $Q * PVR = BP$

وبالتالي ، في المرضى الذين يعانون من انخفاض Q ، قد يكون ضغط الدم طبيعيًا إذا كان معدل PVR مرتفعًا. في الصدمة الإنتانية الولادية ، من المحتمل أن يكون انخفاض ضغط الدم بسبب انخفاض Q ، حيث يكون PVR مرتفعًا عادة. إذا كانت Q طبيعية و PVR مرتفعة ، فقد يكون لدينا ارتفاع ضغط الدم ، والذي قد يأتي من عدة أسباب بما في ذلك الحجم الوعائي غير المناسب ، الحمل القبلي المفرط ، انقباض وحصار عضلة القلب ، ضعف الصمامات وعدم انتظام ضربات القلب. [7-10]

الفصل 3 الأحياء الدقيقة المسببة للإنتان والصدمة الإنتانية عند الولدان [1-2]

- ✓ العوامل السائدة هي **جرثومية** وأشيع الجراثيم المتهمة هي **سلبية الغرام 38** ٪ من حالات الصدمة الإنتانية و **62.5** ٪**من الإنتان** . في دراسة Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud) M , Lapillonne A, Claris, 2008) [31] ارتبطت العدوى سلبية الغرام بـ 69٪ من حالات الصدمة الإنتانية المميتة (الوفاة خلال 48 ساعة).
- ✓ يهيمن على إيجابيات الغرام المكورات العقدية ب GBS والمكورات العنقودية سلبية المخثراز CONS coagulase-negative staphylococcus ، معدل الوفيات المرتبط بـها منخفض للغاية والصدمة الإنتانية نادرة .
- ✓ كذلك الفيروسات بما في ذلك الهربس البسيط والفيروسات المعوية ارتبطت بالإنتان الوليدي الخاطف مع ارتفاع معدل الوفيات.
- ✓ الفطريات(في المقام الأول المبيضات البيض) قد تؤدي أيضًا إلى الإنتان الوليدي الخاطف وغالبًا تؤثر على الرضع الخدج.

الفصل 4 التظاهرات السريرية و المخبرية للإنتان والصدمة الانتانية [7]

1- **<u>التظاهرات السريرية</u>** : يجب التفكير بالصدمة الإنتانية في كل مولود جديد لديه عدم انتظام في ضربات القلب ، ضيق بالتنفس ، صعوبة في التغذية ، تغيير بلون الجلد ، تسرع في التنفس أوانخفاض بالتروية المحيطية ، خاصةً في حالة إصابة الأمهات بالإنتان ماحول الولادة أو التهاب المشيمية أو تمزق الأغشية الباكر. فالأعراض غير النوعية للإنتان الوليدي ومتلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية التي تسبق الصدمة الإنتانية تجعل من تشخيص الصدمة الإنتانية متأخراً وتزيد من معدل الوفيات .وتشمل التظاهرات مايلي :

➢ **اضطراب العلامات الحيوية هو السمة المميزة للصدمة** وقد تشمل:

- اضطراب معدل ضربات القلب (HR) يعد تسرع القلب (HR> 180 نبضة في الدقيقة) أحد التظاهرات الشائعة ولكن غير المحددة في صدمة حديثي الولادة. زيادة معدل ضربات القلب هي الآلية التعويضية الرئيسية لحديثي الولادة للحفاظ على النتاج القلبي عندما تكون هناك قدرة محدودة لزيادة حجم الضربة . عند الولدان بطء القلب (معدل ضربات القلب أقل من 90 نبضة في الدقيقة) غالبًا ما يكون نتيجة نهائية ، بينما عند الرضع الخدج ، يمكن أن يحدث بطء القلب في أي وقت.
- انخفاض ضغط الدم (BP) انخفاض ضغط الدم هو نتيجة متأخرة للصدمة بشكل عام ، ويتم تشخيص الصدمة بشكل مثالي قبل بداية انخفاض ضغط الدم. ضغط الدم أقل من 5 % بالنسبة للعمر مدعاة للقلق ويستدعي العلاج اذا كان انخفاض ضغط الدم مصحوبًا بعلامات سريرية لضعف التروية . وتختلف قيم ضغط الدم (BP) باختلاف عمر الحمل (GA) والعمر بعد الولادة ولا سيما للخدج جدا المولودين بعمر حملي أقل من 28 أسبوعا

العمر	معدل ضربات القلب نبضة / الدقيقة	معدل التنفس حركة / دقيقة	الضغط الانقباضي مم زئبقي
0 – 7 أيام	< 100 أو> 180	50 <	65 >
8 – 28 يومًا	< 100 أو> 180	40 <	75 >

جدول (1) اضطراب العلامات الحيوية لحديثي الولادة [10]

- اضطراب درجة حرارة الجسم غالبًا ما تظهر الحمى مع الإنتان الوليدي. ومع ذلك ، قد يعاني الأطفال المصابون بالصدمة بانخفاض حرارة الجسم نتيجة ضعف وظيفة الجهاز العصبي اللاإرادي .
- انخفاض التروية المحيطية تشمل علامات نقص التروية المحيطية :
  - برودة وزرقة الأطراف ، والشحوب هي علامات أولية لتناقص النتاج القلبي ، حيث تعوض آليات تضيق الأوعية عن انخفاض تروية الأنسجة عن طريق إعادة توجيه الدم من الأطراف إلى الأعضاء الحيوية (كالتروية التاجية والدماغية والكظرية). قد يكون الشحوب أيضًا مؤشرًا على فقر الدم.
  - زمن عودة الامتلاء الشعري بشكل معزول ذو قيمة تنبؤية ضعيفة . لكن تأخره لأكثر من 4 ثوان مع موجودات أخرى تدل على ضعف التروية المحيطية يوحي بالصدمة .

➢ الموجودات التنفسية في صدمة حديثي الولادة تشمل ما يلي:

- يُلاحظ تسرع التنفس بشكل عام عند الرضع المصابين بالصدمة كاستجابة تعويضية للحماض الاستقلابي الناتج عن إنتاج اللاكتات من الأنسجة ضعيفة التروية.
- غالبًا ما تصاحب تسرع التنفس علامات أخرى مثل الطحة ، والسحب الضلعي ، ورقص خنابتي الأنف . لوحظت هذه بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من مرض رئوي أولي (كذات الرئة) أو الامراض القلبية المترافقة مع وذمة رئة.

- التنفس الدوري وتوقف التنفس من المرجح أن يكونا مرتبطين بانخفاض التروية الدماغية أو الحماض الاستقلابي الذي يضعف الوظيفة الدماغية.
- من النادر حدوث نقص الاكسجة المعزول. قد يكون نقص الأكسجة المرتبط بالصدمة ناتجًا عن ارتفاع التوتر الرئوي المستمر الذي قد يصاحب الانتانات الجرثومية ، وأمراض القلب الخلقية المزرقة وفقر الدم الشديد.

➢ الموجودات العصبية: تظهر في المراحل الأولى من الصدمة العلامات العصبية غير المحددة كالتثبط ، والرخاوة ، والهياج ، وسوء التغذية . في المراحل اللاحقة يحدث السبات . وقد تتظاهر الاصابة العصبية بأعراض اخرى كانخفاض الحركات التلقائية للأطراف ، ونقص المنعكسات الوترية العميقة ،وغياب المنعكسات الذاتية .

➢ التظاهرات الأخرى :

● **الكلوية :** غالبًا ما يكون هناك تأخر زمني بين تطور القصور الدوراني و ظهور شح البول .

● **الهضمية :** يلاحظ سوء التغذية بسبب التثبط أو ضيق التنفس ، الإقياء و انتفاخ البطن كمظهر من مظاهر سوء حركية الأمعاء ، والذي قد يتطور إلى علوص شللي .

الإقياء الصفراوي غير شائع ، وعند وجوده يجب البحث عن أسباب أخرى (على سبيل المثال ، سوء دوران ، انفتال أمعاء أو التهاب الأمعاء والقولون النخري).

2- **الموجودات المخبرية** :[7]

السمة المخبرية الأكثر شيوعًا لصدمة حديثي الولادة هي **الحماض الاستقلابي** مع انخفاض في بيكربونات المصل وزيادة في اللاكتات بسبب زيادة الاستقلاب اللاهوائي (زيادة إنتاج اللاكتات) وانخفاض تصفية اللاكتات. تشمل الموجودات الأخرى

●فقر الدم الناجم عن انحلال الدم . يمكن أن يحدث تطاول زمن البروثرومبين (INR) / (PT) وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي (PTT) مع اعتلال التخثر الاستهلاكي .

●قد ترتفع مستويات السكر أو تنخفض أثناء صدمة حديثي الولادة. يختلف مستوى السكر باختلاف مخزون الجسم من السكر والغليكوجين و إفراز الكاتيكولامينات أثناء استجابة الجسم للضغط (الذي يؤثر على إفراز الأنسولين والاستخدام المحيطي للسكر).

● فرط بوتاسيوم الدم هو نتيجة لإطلاق مخازن البوتاسيوم داخل الخلايا بسبب الحماض ، وموت الخلايا. قد يتفاقم بسبب القصور الكلوي

● قد ترتفع مستويات البيليروبين في الدم وأنزيمات الكبد بسبب إصابة الكبد .

● قد يرتفع مستوى الكرياتينين و(BUN) في الدم بسبب إصابة الكلى الحادة .

الفصل 5 تدبير الصدمة الانتانية [4-7]

يتطلب التدبير الناجح لصدمة الولدان **تدخلاً سريعًا** لاستعادة التروية بغض النظر عن المسببات الأساسية ويتضمن :

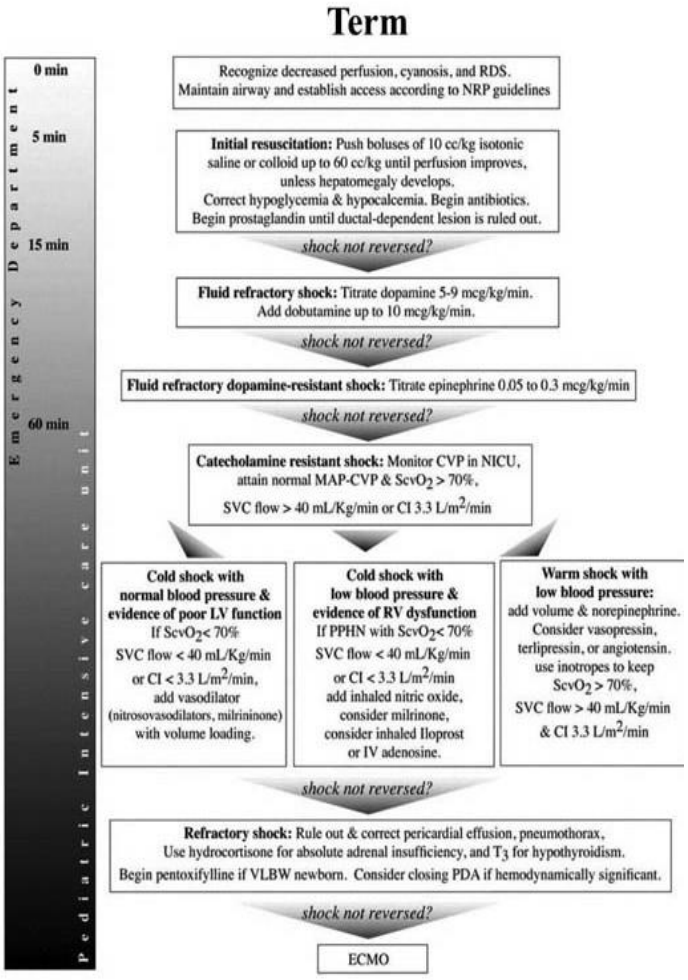
a) **تأمين الاستقرار الأولي** الشكل (1) : وتشمل الخطوات الأساسية

1. **الدعم التنفسي** بتقييم مجرى الهواء وحالة الجهاز التنفسي ،غالبا ما يحتاج الولدان المصابون بالصدمة إلى التنبيب الرغامي والتهوية الميكانيكية بسبب العسرة التنفسية و / أو توقف التنفس .

2. **تأمين طريق وعائي** والحصول على عينات الدم للتحاليل الأولية . يجب وضع خط مركزي لسحب الدم المتكرروالتزويد بالمقويات القلبية ، إذا كان ذلك ممكنًا.

3. **التقييم التشخيصي المستمر** يتم إجراء تقييم تشخيصي بالتزامن مع الإنعاش ، بما في ذلك : استعراض موجز للقصة السريرية ، الفحص السريري الدقيق ، الاختبارات الدموية الأساسية (الشوارد ، غازات الدم ، تعداد الدم الكامل ، اللاكتات ، زرع الدم ، اختبارات وظائف الكلى والكبد ، والزمرة والتصالب) ، تصوير الصدر بالأشعة في حالة وجود أعراض تنفسية.

4. **إنعاش السوائل** جرعة سوائل أولية من المحلول الملحي العادي في الوريد(IV) . يختلف حجم السوائل ومعدل الإعطاء اعتمادًا على المسببات الأساسية المشتبه بها ؛



الشكل(1) تدبير الصدمة عند الولدان

ففي الصدمة الإنتانية أو التوزيعية ، نبدأ عادةً بـ 20 مل / كجم من المحلول الملحي العادي لمدة 15 إلى 30 دقيقة. أما في الصدمة غير المتمايزة فمن المعقول إعطاء جرعة أولية من السوائل تتراوح من 10 إلى 20 مل / كغ والمراقبة بعناية بحثًا عن علامات استجابة .

يجب إعطاء جرعات السوائل بحذر عند الخداج الشديد (عمر الحمل أقل من 28 أسبوعًا) حيث أن إعطاء السوائل بسرعة أكبر من 30 مل / كجم يرتبط لديهم بزيادة خطر **النزف داخل البطين** والوفاة .

5. **العلاج التجريبي بالصادات** يجب أن يتم بشكل فوري لجميع حديثي الولادة الذين يعانون من الصدمة بعد إجراء زرع الدم لأن الإنتان هو السبب الأكثر شيوعًا لصدمة حديثي الولادة ، يوفر مزيج الأمبيسيلين والجنتاميسين تغطية تجريبية مناسبة (فهو يغطي العقديات ب والإشريكية القولونية)حتى تتوفر نتائج الزروعات . إذا كان هناك اشتباه سريري لعدوى فيروس الهربس البسيط (HSV) ، يجب إضافة الأسيكلوفير.
6. قد تحدث **اضطرابات فيزيولوجية** أخرى عند الولدان المصابين بالصدمة كفرط أو نقص السكر في الدم ، نقص الكالسيوم ، انخفاض حرارة الجسم ، اضطرابات الشوارد ، قلة الصفيحات ، تجلط الدم ، ريح صدرية موترة وغيرها يجب تصحيحها مباشرة .

b) **العلاج المستمر الموجه نحو الهدف** بعد الاستقرار الأولي :

- التقييم المستمر لحالة السوائل والتزويد بجرعات إضافية حسب الحاجة.
- التزويد بالمقويات القلبية لدعم النتاج القلبي (CO) و تحسين المقوية الوعائية.
- إعطاء **الهيدروكورتيزون** عند الولدان المصابين بصدمة دافئة أو اشتباه في قصور الغدة الكظرية.

الهدف الأساسي للعلاج الأولي **هو استعادة التروية النسيجية**. و لتحديد الاستجابة للتدخلات العلاجية فإننا نستخدم المعايير الفيزيولوجية كتحسن معدل ضربات القلب ، تحسن التروية المحيطية و زيادة ضغط الدم (BP).من المهم أن يتم مراقبتها بشكل متوافق لتقييم الحالة العامة للرضيع بالشكل الأمثل.

c) **المراقبة** : مراقبة دقيقة للعلامات التالية لتقييم تحسن الوظيفة القلبية الوعائية :

- ارتفاع الضغط بمعدل 5 إلى 10 مم زئبق على مدى عدة ساعات. يرتبط معدل الارتفاع المتسارع الأكبر في ضغط الدم عند الخدج بزيادة خطر النزف داخل البطين .
- تحسن الحماض الاستقلابي : والدليل زيادة درجة الحموضة PH في الدم , زيادة في مستوى بيكربونات المصل و انخفاض في لاكتات المصل.
- تحسن في الحالة العصبية : وتشمل زيادة النشاط العصبي بناءً على زيادة الحركة بما في ذلك تعبيرات الوجه .

الأدوية المستخدمة في علاج الصدمة الانتانية [5-10]

الدوبامين: هو أكثر مقبضات الأوعية المستخدمة في صدمة حديثي الولادة. تحفز مستقبلات الدوبامين بيتا وألفا ، يوصى باستخدام جرعة تتراوح من 5 إلى 10 مكغ / كغ / دقيقة ، بحيث يتم ضبطها بشكل فردي وتُزاد تدريجياً بمقدار 2.5 ميكروغرام / كغم / دقيقة كل 10-15 دقيقة.

- **الدوبوتامين:** يرتبط بالدوبامين عادة في الصدمة الإنتانية للوليد. له تأثير على مستقبلات α الأدرينالية تؤدي لتوسع الأوعية وزيادة قلوصية القلب وعدد ضرباته . كما يقلل من الحمل البعدي. جرعة الدوبوتامين البدئية 2،5-10 مكغ / كغ / دقيقة مرتبطة مع الدوبامين .
- **الأدرينالين :** في الجرعات المنخفضة (<0.03 ملغ / كغ / دقيقة) له تأثير مقلص وعائي قوي يعمل على مستقبلات((α1،β1)) ، ونتيجة لتحفيز مستقبلات β 2 ، يكون له تأثير موسع للأوعية الدموية الرئوية. في الجرعات الأعلى ، يكون له تأثير موسع للأوعية الدموية الجهازية والرئوية (α-الأدرينالية) . يحسن نتاج وتروية العضلة القلبية .

الآثار الضارة للأدرينالين تشمل انخفاض النتاج القلبي والتروية النسيجية ، وارتفاع ضغط الدم ، عدم انتظام دقات القلب ، ونخر محيطي بسبب تقبض الأوعية الدموية الطرفية. في حالات الصدمة يوصى بجرعات تتراوح ما بين 0.05 إلى 0.3 ميكروغرام / كيلوغرام / دقيقة.

- **النور أدرينالين** : للصدمة الدافئة بجرعة من 0.05 إلى 0.5 ميكروغرام / كغ / دقيقة ، وهي حالة غير شائعة في الأطفال حديثي الولادة.
- **فازوبريسين** :هو هرمون توازن السوائل ، مقبض وعائي قوي يستخدم في صدمة توسع الأوعية ، ولكن استخدامه في حديثي الولادة يقتصر على عدد قليل من الحالات المبلغ عنها. في الجرعات العالية قد يسبب نقص تروية الشريان التاجي والمساريقي والجلدي .
- **ميلرينون:** مثبط فوسفوديستراز انتقائي مع تأثيرات موسعة للأوعية القلبية . فشل في إظهار تأثيرات كبيرة في حالات الصدمة الشديدة لحديثي الولادة ، لذلك يجب استخدامه بحذر وفي وحدات العناية المركزة للولدان.
- **العوامل المناعية:** أظهرت نتائج مخيبة للآمال في تدبير الصدمة الإنتانية للوليد.
- **الستيروئيدات القشرية** تفيد في حالة الصدمة الإنتانية من خلال زيادة حساسية جدار الوعاء الدموي للمقويات الخارجية ، أو تثبيط تعبير إنزيم أكسيد النيتريك ، أو كبح الاستجابة المناعية المفرطة وقصور الغدة الكظرية النسبي ؛ والذي يتجلى في انخفاض مستويات الكورتيزول في الإجهاد.

ينبغي حجز العلاج بالهيدروكورتيزون لمرضى الصدمة غير المعاوضة ، أو في الصدمة المقاومة للأدرينالين ، أو في الحالات المشتبه فيها النسبية أو المطلقة بفشل الغدة الكظرية (إبهام الأعضاء التناسلية) .

الفصل 6 إنذار الصدمة الانتانية[30-29-1]

- كانت معدلات الوفاة للصدمة الإنتانية داخل المستشفيات سابقا تزيد عن 80٪ في أغلب الحالات ، في الآونة الأخيرة منذ 30 عامًا ومع التقدم في التدريب وتحسين المراقبة والبدء الفوري في العلاج ودعم قصور الأعضاء ، تراجعت لتصبح من **20 إلى 30**٪ من الحالات . أبلغت دراسة (Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud et al ,2008) عن وفاة أو عقابيل شديدة في 52٪ من الرضع ، مع 28٪ فقط خالٍ من الإعاقة في عمر 18 شهرًا [33].

- إن نصف وفيات حديثي الولادة ناقصي وزن الولادة بشدة Very Low Birth Wieght(VLBW) خلال الأسبوع الأول من العمر ناتجة عن عدوى شديدة .
- يمثل انتان الدم والصدمة الانتانية بالمكورات العقدية ب 36 ٪ من وفيات الولدان على الرغم من الوقاية بالمضادات الحيوية الوالدية .
- أشارت العديد من الدراسات إلى أن المرضى الذين ينجون من الخروج من المستشفى بعد الإنتان يظلون في خطر متزايد للوفاة في الأشهر والسنوات التالية. وغالبًا ما يعاني أولئك الذين يبقون على قيد الحياة من الضعف الجسدي أو العصبي ، واضطرابات المزاج ، وتدني نوعية الحياة .في معظم الحالات ، كان تحديد الدور السببي للإنتان في مثل هذه الاضطرابات اللاحقة أمرًا صعبًا .
- الرضع ناقصي وزن الولادة الشديد جدا ELBW معرضون بشكل خاص لخطر كبير للعقابيل العصبية الشديدة المرتبطة بالإنتان ، بما في ذلك الصمم وضعف البصر ، والشلل الدماغي ، وتأخر المهارات النفسية والعصبية .
- يرتبط NEC المصاحب للصدمة ، بتأخر كبير في النمو وعقابيل عصبية عكسية بعمر
- 18-22 شهرًا.

الفصل 7 الفيزيولوجيا المرضية للإنتان والصدمة [1]

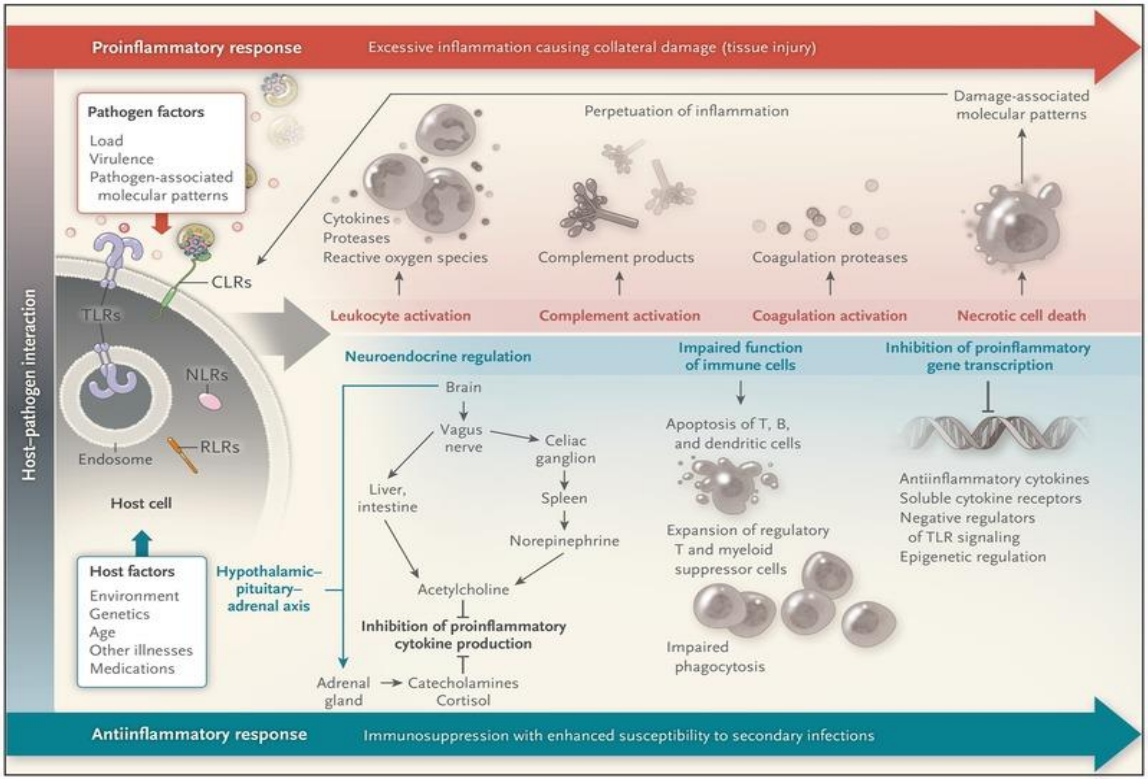
آلية عمل الجهاز المناعي بدءا من دخول العامل الممرض [1-25] الشكل (2)

- ✓ بمجرد أن يتم اختراق وظيفة الحاجز الموضعي يبدأ التعرف على العوامل الممرضة بواسطة الخلايا المناعية الحارسة المحلية _ وهذا ما يشكل الخطوة الأولى نحو تطوير استجابة مناعية_ عن طريق تنشيط مستقبلات التعرف على العوامل الممرضة Pattern Recognition Receptors (PRRs) ؛ بما في ذلك المستقبلات TLRs Toll-like receptors.
- ✓ تتعرف TLRs على العوامل الممرضة خارج الخلية وداخلها من خلال منتجاتها المميزة المعروفة باسم الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة Pathogen Associated Molecular Patterns(PAMPs).
- ✓ وغالبًا ما تحفز العوامل الممرضة بدخولها أكثر من TLR في وقت واحد ، لتبدأ استجابة مناعية بإنتاج السيتوكينات المنشطة للالتهاب ؛ كالإنترلوكينات IL -1β ، IL-6 ، IL-8 ، IL-12 ، IL-18 ، والإنترفيرون غاما IFNγ ،وعامل النخر الورمي ألفا TNF-α . بالمقارنة مع البالغين ينتج الولدان المصابين بالإنتان مستوى أقل من IL-1β ، TNFα و IFN-γ كما لوحظ **ضعف الانجذاب الكيميائي الخلوي** في حديثي الولادة.
- ✓ يؤدي إنتاج السيتوكينات الالتهابية إلى تنشيط الخلايا البطانية بما في ذلك زيادة التعبير عن جزيئات التصاق الخلية Cell Adhesion Molecules (CAMs) التي تؤدي إلى تسهيل هجرة الكريات البيض خارج الأوعية الدموية. هناك خطر متزايد للانتشار من عدوى محلية إلى عدوى جهازية في حال فشل التوظيف الكافي للكريات البيض.

- ✓ يعمل التفاعل الدقيق بين العوامل المحرضة والمضادة للالتهاب على التحكم في الاستجابة المناعية ، للسماح باحتواء العامل الممرض المحلي دون حدوث فرط بالنشاط الالتهابي المتمثل بمتلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS) المرتبطة بفشل الأعضاء المتعددة والموت. وتحقيقا لهذه الغاية ، تحدث زيادات شبه متزامنة في إنتاج **السيتوكينات المضادة للالتهاب** والتي تعمل على تثبيط تنشيط الخلايا البلعمية ، وايقاف الحمى ، وتعديل تعبيرية عامل التخثر ، وتقليل إنتاج RNI/ ROI ، و NO ، والعوامل الأخرى.
- ✓ **المتممة** عنصر هام في المناعة الذاتية المبكرة التي تسهل قتل البكتيريا من خلال البلعمة و فعالية القتل المباشر للجراثيم. تمتلك مكونات المتممة أيضًا نشاطًا كيميائيا يزيد من تراكم الكريات البيض ونفاذية الأوعية الدموية المحلية في موقع الانتان وتنشيط التخثر ، وإنتاج السيتوكينات المنشطة للالتهاب . وقد يساهم عدم تنظيم تفعيل المتممة في التأثيرات غير المرغوبة التي تظهرعند الولدان المصابين بالإنتان الشديد أوالصدمة الإنتانية الذين يظهرون مستويات قاعدية منخفضة من بروتينات المتممة .
- ✓ إن تنشيط **التخثر الدقيق داخل الأوعية** الدموية المحيطة بالموقع البؤري للعدوى هي آلية دفاع طبيعية للمضيف ، حيث تحاصر العامل الممرض وتمنع انتشاره الأبعد ومع ذلك ، مثل الاستجابة الالتهابية ، إذا تصاعدت الاستجابة التخثرية للعدوى دون رادع ، فقد يؤدي ذلك إلى تخثر منتشر داخل الأوعية (DIC) مما يؤدي إلى تلف شديد في الأنسجة والأعضاء .
- ✓ **الوحيدات والبلاعم** تعمل على تضخيم الاستجابة الخلوية من خلال إنتاج الوسائط الالتهابية ، وبلعمة وقتل العوامل الممرضة، وانتاج المستضدات لخلايا الجهاز المناعي .
- ✓ **الخلايا البدينة** تلعب دورًا في الاستجابة المناعية عن طريق إنتاج الهيستامين (الذي يعزز توسع الأوعية) والسيتوكينات (TNF-α، IL-1α / β) ، ومن خلال تعزيز تجنيد العدلات ، والبلعمة المباشرة للعامل الممرض ، وعرض المستضد. *من المحتمل أن يساهم إنتاج الهيستامين بواسطة الخلايا البدينة في توسع الأوعية المرتبط بالصدمة الإنتانية.*
- ✓ **العدلات** أهم وسيلة للدفاع الخلوي المبكر ضد الغزو البكتيري عند الولدان وتتمثل اضطراباتها في الصدمة الإنتانية: ب **قلة العدلات** (بشكل خاص في الإنتان بسلبيات الجرام) ، و**نقص قابلية تغيير الشكل** (التي ترافقت مع انخفاض ضغط الدم ونقص التروية ، وزادت من خطر انسداد الأوعية الدموية) **وتأخر الموت الخلوي المبرمج** بالإضافة إلى **قدرة مستدامة على التنشيط** (تنظيم CD11b)

لم تعتبر **البطانة الوعائية** سابقا جزءًا من الدفاعات الخلوية ، لكن الدراسات الحديثة أظهرت أهمية هذه الخلايا الحارسة في التعرف المبكر على الغزو الجرثومي واحتوائه. يسمح التعبير عن المستقبلات TLRs بتفعيل البطانة في وجود مكونات العامل الممرض ، مما يؤدي إلى إنتاج السيتوكينات والكيموكينات وجزيئات الالتصاق التي تجذب الكريات البيض الجائلة في الدوران وتسهل التصاقها . ومع ذلك ، يمكن أن تكون البطانة سيفًا ذو حدين ، حيث أن التنشيط المفرط يمكن أن يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية وزيادة نفوذيتها ، وهي السبب الكامن وراء العواقب الوخيمة للصدمة الإنتانية .

- ✓ تشمل المواد الفعالة المطلقة من الكريات البيض المنشّطة والصفائح الدموية والخلايا البطانية عامل تنشيط الصفائح الدموية Platelet-Activating Factor (PAF) ، الثرموبوكسان (TBX) ، الليكوترينات (LTE) ، أكسيد النيتريك (NO)، الهيستامين والبراديكينين والبروستاجلاندين (PGE)



الشكل (2) الاستجابة الالتهابية في الإنتان

الفصل 8 الصدمة الإنتانية والتغيرات الغدية [9]

يلاحظ بداية وجود ارتفاع هام ومبكر بإنتاج الكورتيزول عند مرضى الصدمة الإنتانية إلا انه يتطور لاحقاً لقصور كظري ناجم عن الصدمة ونقص تروية الأعضاء بما فيها الكظر . بشكل أدق يلاحظ انخفاض مستويات الكورتيزول في الدم (غالبًا مع زيادة مستويات الكورتيزول الحر بسبب انخفاض الارتباط بالبروتين) ، وانخفاض إفراز الكورتيزول استجابةً لهرمون قشر الكظر (ACTH) ، وانخفاض استقلاب الكورتيزول ، وضعف استجابة الأنسجة للكورتيزول .

في المرضى الذين يطورون استجابة طبيعية للغدة الكظرية ، ستزيد مستويات الكورتيزول في البلازما من ثلاثة إلى عشرة أضعاف ، ما لم يتسبب انتان الدم في حدوث نزوف كظرية ثنائية الجانب . في كل من البالغين والأطفال المصابين بالصدمة الإنتانية ، يرتبط مستوى الكورتيزول القاعدي غير الكافي و / أو استجابة الكورتيزول غير الكافية لـ ACTH بالنتائج السيئة.

يعرف **قصور الغدة الكظرية النسبي** في المرضى المصابين بأمراض خطيرة ، بقيمة دلتا الكورتيزول <9 ميكروغرام / ديسيلتر بعد التحريض ب 250 ميكروغرام من ACTH الاصطناعية ، ويلاحظ في 50% من حالات الصدمة الإنتانية .

و **القصور المطلق للغدة الكظرية في الصدمة الإنتانية عند الأطفال** بقيمة الكورتيزول العشوائي في الدم **(أقل من 18 ميكروغرام / ديسيلتر)** .

تتضمن سيطرة الجسم على الالتهاب تفاعلًا معقدًا بين الغدد الصم العصبية والجهاز المناعي. على المستوى الخلوي ، يتفاعل نظامان حيويان بإحكام للغاية للحفاظ على التوازن ؛ يشجع نظام العامل النووي nuclear factor kappa B (NF-B) على إطلاق الوسائط الالتهابية ، في حين أن مركب glucocorticoid- glucocorticoid receptor alpha (G-GRα) لمستقبلات الستيروئيدات القشرية يثبط الالتهاب .

تم العثور على هذين النظامين في جميع الخلايا ، وفي حالة الراحة ، يتم تعطيلهما. طالما أن هذين النظامين يتعارضان بشكل متساوٍ مع بعضهما البعض ، يتم الحفاظ على التوازن. أي خلل في صالح النشاط الحيوي لـ NF-Bسيؤدي إلى التهاب غير منضبط .

هناك الآن أدلة كثيرة على أن عجز المضيف عن تركيب استجابة مناسبة من الغدة النخامية والغدة الكظرية يلعب دورًا رئيسيًا في التأثيرات الالتهابية الجهازية أثناء الانتان والتي قد تتطور لقصورالأعضاء والموت .

عادة ما استأنف المتعافون من الصدمة وظيفة الغدد الصماء الطبيعية بعد أسابيع إلى أشهر من الخروج من المستشفى.[8]

الفصل 9 فيزيولوجيا الكظر / تقييمه المخبري [10]

على العكس من الخلايا المنتجة لعديدات الببتيد والكاتيكولامينات؛ فإنّ خلايا القشر الكظريّ تتميّز

- بعدم امتلاكها لخاصية التخزين والإدّخار للستيروئيدات المنتجة
- .الستيروئيدات القشرية ولعة بالدسم تنتشر بسهولة عبر الغشاء الخلويّ

ولذا فإنّ الإنتاج المتجدّد لهذه الهرمونات ضروريٌّ جدّا للحفاظ على مستوياتها الوظيفيّة في المصل، وهذا التنظيم يحدث على مستويين

1. ***على مستوى كامل العضويّة*** :وذلك بتواسط الجهاز الوطائيّ– النخامي بالنسبة للستيروئيدات السكريّة، والكلويّ بالنسبة للستيروئيدات المعدنيّة.

حيث إنّ إفراز الستيروئيد السكريّ انطلاقاً من القشر الكظريّ يخضع لسيطرة ACTH النخامي، والأخير ، نصف عمره الحيويّ في الدم لايتجاوز (7إلى 12) دقيقةً. ويفرز ال ACTH استجابة للعامل الوطائيّ المحرّض CRH وهو يُفرز بتحريضٍ من عدة عوامل : (الساعة البيولوجيّة، انخفاض مستوى الكورتزول المصليّ , الشدّة بأنواعها, والسيروتونين) , في حين يعتبر النورادرينالين من العوامل المثبطة لإفرازه.

عوامل أخرى تحرّض ACTH هي: الارجنين ،الفازوبرسين , نقص سكّر الدمّ المحرّض بالانسولين, الحمَّيات المولِّدة للحرارة ؛. لكن يبقىCRH العامل الاهم المنظم والمحرض لافرازACTH

2. ***على مستوى الخليّة القشريّة الكظريّة***: تقوم الموجّهة الكظريّة بالتّأثير على إنتاج الكورتيزول ب :

- **الاستجابة الحادّة** :نقل الكولسترول لداخل حافة الغشاء الداخلي المتقدّرة منقولاً عبر cAMP المرسال الثاني لمعظم عمليات الموجهة الكظرية ACTH داخل الخلية متآزرا مع البروتين STAR، وقدح عملية انتاج الستيروئيد وتتحرّض خلال ثوانٍ الى دقائق، لذلك كان لابد من مستويات داخل خلوية ثابتة من البروتين الوسيط لضمان نجاح هذا التفعيل.

- **الاستجابة المزمنة** :زيادة تعبيريّة الهدركسلة CYP450 في كل الخلايا المنتجة للهرمونات (سواء بالقشر الكظري أوخلايا ليدغ في الخصى أو الخلايا الجريبية المبيضية أو المشيمة), وتحتاج من ساعات لأيام.

يستجيب الجسم السويّ لحالة الشدّة بزيادة انتاجه من الستيروئيدات السكريّة بكميات تصل الى 10 أضعاف؛ رافعاً سكّر الدمّ والانتاج القلبيّ والمقويّة الوعائيّة، وهذه الاستجابة غير عشوائيّة، وإنّما منظّمة بصورة عالية عبر الهرمون الوطائيّ CRH الذي يحرّض بصورة مباشرة الفص الأماميّ للنخامى على انتاج وإفراز ACTH وهذا الأخير يمارس تأثيره بصورة مباشرة على الخلايا الهدف "القشريّة الكظريّة" ضمن مايسمى استجابة حادة أو مزمنة، وبالمحصلة ارتفاع تركيز الكورتزول بالدم المحيطيّ، والأخير يقوم بعملية .التلقيم الراجع السلبيّ بتثبيط كلٍّ منCRH و ACTH .

الستيروئيدات السكريّة: يعتبر الكورتزول أكثر الستيروئيدات السكريّة الجائلة في الجسم أهميّةً، 90% منه مرتبط بالبروتنين CBG (Corticosteroied –Binding Globin) والذي بدوره يربط البريدلون ، والبروجسترون والألدسترون بألفة عالية ، لكن ليس الديكساميتازون.

الجزء الحرُّ من الكورتزول هو الجزءُ الفعّال ويشكل 10% من إجماليّ كورتزول الدمّ في الحالة القاعديّة، ونصف عمره الحيويّ 60-80 دقيقة وذلك بالنسبة للكورتزول داخليّ المنشأ، وعندما ترتفع معدّلاته بالدمّ يصل نصف عمره الحيويّ الى 2 ساعة. يتمتع الأطفال حديثو الولادة بعمر نصف هيدروكورتيزون مصلي أطول من الأطفال أو البالغين يصل بعد إعطاء الهيدروكورتيزون عند الرضع حديثي الولادة: حوالي 3.5-4 ساعات عند الرضع الناضجين وأكثر من ضعف ذلك عند الخدج .

استقلاب كافّة الستيروئيدات كبديّ ؛ وهنا المستقلبات (السلفات glucuronidated) إمّا أنْ تعود الى الدوران عبرالأوردة الكبديّة، أو أنْ تفرز عبر الصفراء الى لمعة الأمعاء، في حين تفرز glococorticoids عبرالكلية مع البول، وتعتبر معايرتُها من الاستقصاءات المشخصّة في قصور الكظر.

الستيروئيدات عند الولدان وعلاقتها بالمخاض والولادة

- إنّ المخاض والولادة حالةُ شدّة عند الامّ تؤدّي إلى ارتفاع كورتيزول الدمّ التالي (بزيادة الانتاج أثناء المخاض و الولادة يرتفع كورتزول الدم الاموي ل 10 أضعاف تراكيزه القاعديّة على الاقل (يتجاوز عشرة أضعاف تراكيز الكورتزون) ، في حين يكون تركيز الكورتزول مساويا للكورتزون في الاوردة السرية وبلاسما الوليد . (الارتفاع بالستيروئيد القشري غير فعال حيويا عند الوليد) .
- يحتاج الوليد السويّ لفترة لاتقل عن 3 أسابيع لينتج كورتزوله بشكلٍ منتظمٍ وكافٍ بسبب تلك الكميات من الكورتزون.
- لاتوجد دورية يومية بتراكيز الكورتزول عند حديثي الولادة الخدج وتمام الحمل منهم.
- وثمة آليةً أخرى عند الوليد وهي أنَ كظر الجنين يعمل متحرّضا ب CRH المشيميّ منتجاً كورتيزول ، والأخير بارتفاعه يحرّض إفراز كميّات متزايدة من (CRH تلقيم راجع ايجابيّ) ليصل جنينيّا لمستويات عالية جدّاً في كل من دم الامّ ودم الجنين ، وعند الولادة تهبط مستوياته المصليّة فجأةً ، وتمرّ فترة تكون فيها النخامى مقاومة لمستويات CRH الزهيدة والمتزايدة تدريجياً عند الوليد المُنتجة من وطاء الوليد (التي كانت تعمل تحت تاثير التراكيز العالية ل CRHالمشيميّ) وهذه المقاومة عابرة؛ تستمرّ لعدة أيام إلى أنْ تستعيد النخامى بعدها دورها الوظيفيّ بتحفيز الكظر لإنتاج الكورتزول .

هذه الفترة تمر بسلام عند الولدان الأصحاء، أما عند السقيمين منهم فيحدث اضطراب وعائيٌ دورانيٌ خطير تالٍ لأيّة شدّة.

- بالمقابل فإنّ تركيز كورتزول الدم في الأيام ال 10 الأولى لولدان تمام الحمل أعلى ب 1.5 إلى 2 من تركيزه في مراحل الحياة اللاحقة في الرضاعة والطفولة نسبًة لحجم الجسم المتنامي، لكنّ محور التنظيم السابق هو الذي قد لا يكون ناضجا استجابة للشدة رغم تمام الحمل.

التأثيرات الحيويّة للستيروئيدات السكرية :

نلخّصها بدورها المحوريّ في تنظيم استقلاب الكربوهيدرات والدسم والبروتين.

- ✓ تثبيط القبط الخلوي للسكر وتحفز اصطناع الغلوكوجين و استحداث السكّر اعتبارا من الحموض الدسمة الحرة والحموض الامينية كركائز وبالتالي رافعة لسكّر الدمّ.
- ✓ حالّة للدسم رغم ذلك ينجم عن الافراز الفائض منها بدانة خاصة هي نتيجة الفعل المتداخل للكورتزول الزائد المتزامن مع الانتاج الداخلي للانسولين محرضا الشهية الزائدة والتوزع الواسم للشحوم buffalo hump
- ✓ تحفّز التدرُّكَ البروتينيّ الخلويّ مولدّةً توازناً آزوتيّاً سلبيّاً في الجسم (زيادة الازوت بالبول وتفعيل حلقة البولة) ومنقصةً من مجمل الكتلة العضليّة.

- ✓ ومن ناحية أخرى تثبّط الاستجابة الالتهابيّة والمناعيّة في الجسم (سيتم تفصيلها لاحقا)، بالاضافة لدورها في تثبيط امتصاص الكلس المعتمد على فيتامين D من الأمعاء والحثّ على سحبه من مطرق العظم محدثة الخرع أو تليّن العظام وفقاً للعمر
- ✓ دورها في الوظيفة القلبية الوعائية سيفسر لاحقا

تقييم الوظيفة الكظرية مخبريا:

تقييم وظيفة الغدة الكظرية في حالات الصدمة الانتانية معقد بسبب التغيرات في كمية الكورتيزول الحر المنتشر والمتعلق بالتغيرات في بروتينات الارتباط (CBG Corticosteroied –Binding Globin) ، وتركيز الألبومين.

1- **معايرة الكورتيزول**: الوحدة المستخدمة هي نانومول/لتر أو = مكروغرام/دل .

عند المولود **بتمام الحمل** يرتفع مستوى الكورتزول بعيد الولادة حتّى200 _ 300 نانومول/لتر ويتناقص تدريجيّاً ليستقرّ باليوم السابع من العمر ,حيث تتراوح قيمة الكورتيزول بين 100_ 120 نانومول/لتر، ويمكن أن ينخفض بالأسبوع الثاني لما دون 100 نانومول/لتر. أمّا عند **الخديج** فتكون قيم الكورتيزول أعلى بالمقارنة مع الولدان بتمام الحمل (ولكنّه يقارب الأرقام المشاهدة عند الولدان السقيمين، حيث تبلغ القيم لديهم 300-400 نانومول/لتر بعد الولادة ، ثمّ تنخفض إلى قرابة 280 نانومول/لتر بحلول اليوم السابع من العمر.

يتمّ إفراز الكورتيزول بصورةٍ **نبضيّة** (بأربع أو خمس هبّاتٍ إفرازيّة تتكرّر كلّ 6 ساعاتٍ تقريباً)، ويكون معدّل انتاج الكورتيزول وسطيّاً حوالى 8 مغ/م^2 / يوم عند الولدان بتمام الحمل ، وحوالي21 ± 11 مغ/م^2/ يوم عند الولدان الخدّج , يتعلق معدل الافراز بسطح الجسم ويكون بذروته بعمر الوليد , ليهبط بعد الأسبوع (4_3). لايوجد اختلافٌ ليليّ نهاريّ في إفراز الكورتزول قبل عمر 3 شهور.

مساوئ هذا الاختبار سواءً القاعديّ Baseline أم بعد التحريض Delta:

- المعايرة تكون لاجمالي الكورتزول، الحر منه والمرتبط، وليس للقسم الفعّال (الحرّ) و معلوم أنّه عند الأصحّاء يكون المرتبط قرابة% 90 بينما الحرّ فقط% 10 ، في حين في حالة الشدّة تصير النسبة مقاربةً ل 50% المرتبط ل الحرّ 50% .
- ألبومين الدم: بيّنت دراسة المرضى الذين لديهم نقصٌ في تركيز البروتين الكليّ ، وبشكل خاص الألبومين دون 2,5 غ / دلتر أنّ تركيز إجمالي الكورتزول يكون أخفض ممّاهو عليه .عند نظرائهم مع تركيز ألبومين المصل فوق 2,5 غ / دلتر
- في حالات الشدّة وعند المرضى السقيمين لايعبّر تركيز الكورتزل عن فعاليّته، وذلك بسبب ما يتعرّض له محيطيّاً من مقاومة على مستوى مستقبلاته في الخلايا الهدف ، أو بسبب قلبه إلى الكورتيزون غير الفعّال حيويّاً . حساسيّته تعتمد بشكلٍ كبير على تقنيّة جمع العينة ومعايرتها وتختلف بشكل واضح بين مخبر وآخر
-

يمكن عيار الكورتيزول وتقدير إفرازه بعدّة طرق

1) المعايرة العشوائيّة وتسمى **كورتيزول المصل القاعدي**.
2) قيمة الكورتيزول الصباحيّة يتراوح عموماً بين 10 -20 مكغ/دل، وبحال كان أقل من 3 مكغ/دل(80 نانومول /ل) فيشير ذلك إلى وجود قصورٍ كظريّ مرجّح كتشخيص . وقيمة أكثر من 20 مكغ/دل تستبعد القصور الكظريّ الأوليّ، ولكنّها لا تستبعد القصور الثانويّ دائماً.
3) عيار الكورتيزول في اللعاب : يستفاد منه في تشخيص فرط النشاط ، وليس له قيمة تشخيصيّة في القصور الكظريّ (لأنّ قيمته تعادل تقريبيّاً % 10 فقط من قيمة الكورتيزول المصلي)
4) عيار الكورتيزول الحرّ في بول 24 ساعة : مع العلم إنّ القيم الطبيعيّة عند الأطفال تتعلّق بحجم الجسم، وتُقدّر بين 25 و 65 مكغ /م^2 / 24 ساعة .وهي عموماً صعبة التقييم بعمر الوليد لكبر سطح الجسم نسبةً لحجمه والقيمة الّتي تتماشى مع قصورٍ كظريّ عموماً هي أقلّ من 10 مكغ 24 /ساعة.
5) معايرة 17 هيدروكسي كورتيكوستيروئيد (17 -OHCS) في البول: يتعلق بحجم الجسم , وصعب تقنيا، يقدر بحوالي 1,2± 2,9 مغ /م2 /24 ساعة .

2- **معايرة** ACTH**:**

الواحدة المستخدمة هي بيكوغرام/مل أو بيكومول / اللتر , تعاير بالمقايسة المناعيّة كما الكورتزول، ولابدّ من تحديد وقت جمع العينة نظراً لأنها تملك افرازاً نبضياً دوريّاً يختلف بين الليل والنهار.

عند ال 8 صباحاً يكون 20-120 بيكوغرام / مل وعند ال 4 مساءً يكون (50-0)، يجب أن تعاير بالتزامن مع الكورتزول عند اختبارات التحريض.

اختبارات التحريض*:*

1- اختبار التحريض بACTH: تحريض الوظيفة الكظريّة بالموجّهة الكظرية إمّا بالجرعة المنخفضة0.1 - 1مكغ أو بالجرعة العالية 125 مكغ . والأكثر تطبيقاً هو الجرعة العالية ، حيث إنّه حرمان الكظر من التحريض المستمر (كما في قصورالنخامى) يجعله مقاوماً للتحريض بالجرعة الدنيا من الموجهة الكظريّة ، وتقدّر استجابة الكورتيزول الطبيعيّة بعد 30_60 دقيقة بذروة تصل ل 20 ≤ مكغ/دل، بالاضافة الى معايرته القاعدية في الساعة - 0

في وحدات العناية المشدّدة نتوقّع القصور الكظريّ النسبيّ (الاستجابة الكظرية الغيرمتناسبة مع حالة الشدة) عند الولدان الذين يتجاوز الكورتيزول القاعدي عندهم 15 مكغ\ دلتر414 نانومول\ ل (و أقل من 34 مكغ/ دل) ، وعند إجراء اختبار التحريض بجرعة 125 مكغ من الموجّهة الكظريّة ومعايرتة في 30دقيقة و ال 60 دقيقة ,ولم تتجاوز الاستجابة المتحرضة قيمة ال 9 مكغ\ دلتر عن القيمة القاعديّة الناقصة بدايةً , أوفي حال كانت قيمة الكورتيزول القاعدي اقل من 15 مكغ/ دل يعتبر دليل كاف لقصور الاستجابة الكظرية عند الولدان السقيمين. هذا و يبقى اختبار نقص السكّر المحدث بالأنسولين المعيار الذهبيّ في التشخيص.

2- **اختبار التحريض بالCRH :** لايستطّب عند الولدان؛ ذلك أنّ النخامى عندهم تكون بحالة تثبّط عابرٍ،وله دور في تشخيص داء كوشينغ وتمييزه عن كوشينغ الكاذب.

3- **اختبار التحريض بميترابون Metyrapone:** يثبّط خميرة 11 B هيدروكسيلاز في قشر الكظر مولدّاً نقص كورتزول ومحرضّاً افرازACTH قد يحرّض نوبة قصور كظريّ حادّ، محدثاً انخفاض الألدوسترون، وذلك عند المرضى المتوقّع. لديهم قصور كظريّ بدئيّ.

4- **اختبار تحمّل الإنسولين**:

يُعطى(0,05 - 0,075)وحدة/ كغ من الانسولين النظاميّ وريديّاً، ثم يعاير كورتزول المصل وسكّر الدم في الساعة 0 وكلّ ربع ساعة، وذلك لساعة من الزمن، اعتباراً من الساعة 8 صباحاً.

الاستجابة السويّة هي ارتفاع كورتزول الدم لضعف قيمته القاعديّة تقريباً،والمتزامن مع انخفاض سكّر الدم،أو أنْ يرتفع فوق 20 مكغ/ دلتر، **وهو الاختبار الذهبيّ حالياً لتقيم الاداء الكظريّ، حساسيّةً ونوعيّةً.**

يجب أن ينخفض سكرالدم لما دون 45 مغ / دل أو أقل من % 50 من القيمة في الساعة 0 والا يعاد تحميل جرعة الأنسولين , **ويعتبر مضاد استطباب عند الولدان و الرضع.**

الفصل 10 الستيروئيدات القشرية في الصدمة الإنتانية وجدوى العلاج بها [1-9]

تمارس الستيروئيدات القشرية السكرية دورها في الانتان والصدمة الانتانية من خلال الآثار التالية :[1-24]

- **غيرالجينومية** تنتج عن تفاعل مواقع الستيروئيدات القشرية السكرية ومواقع محددة بالغشاء الخلوي ، وتحدث خلال الدقائق القليلة التالية للتعرض للستيروئيدات القشرية السكرية ، بما في ذلك انخفاض تراكم الصفائح الدموية ، الالتصاقات الخلوية وتراكم كينازات الفوسفوتيروزين داخل الخلايا .

✓ **الجينومية** تشمل تأثيرات **للتثبيط** (غير مباشرة ، تمنع قراءة الجينات التي ترمز لمعظم الوسائط ماقبل التهابية) و**التفعيل** (مباشرة تتطلب بضعة أيام من التعرض للستيروئيدات السكرية ، تقوم بتنظيم العوامل الرئيسية المضادة للالتهاب). حقيقة إن التأثير الصافي للستيروئيدات القشرية على الخلايا المناعية هو **إعادة البرمجة** بدلاً من التثبيط . أكدت الدراسات أن الستيروئيدات القشرية تحفّزأنواعا معينة من الخلايا الوحيدة المضادة للالتهاب والتي تهاجر بسرعة إلى الأنسجة الملتهبة. من الواضح أن هذه الآليات الجزيئية لعمل الستيروئيدات القشرية هي مناسبة تمامًا للتصدي للالتهاب غير المنضبط الذي يميز الإنتان.

الستيروئيدات القشرية السكرية واستعادة التوازن القلب والأوعية الدموية في انتان الدم [1-27]

التظاهرات الوعائية للإنتان أقل وضوحا وذات مستويات متفاوتة بدرجة كبيرة عند الخداج وحديثي الولادة منها عند الأطفال والبالغين .تتظاهر بحالة من عدم الاستقرار الدوراني وانخفاض النتاج القلبي ونقص المقاومة الوعائية المحيطية . تتمثل الآليات الكامنة وراء التأثيرات القلبية الوعائية للستيروئيدات القشرية ، بتحفيز احتباس الصوديوم عن طريق كل من المستقبلات المعدنية القشرية والسكرية. وبالتالي ، **ستساهم في تصحيح نقص حجم الدم** الذي يميز المرحلة المبكرة من الإنتان. بالإضافة إلى ذلك ، من خلال تفضيل تراكم الصوديوم والماء في جدار الأوعية الدموية ، سوف تساهم الستيرويدات القشرية في **زيادة مقاومة الأوعية الدموية الجهازية**. كذلك تستعيد الستيروئيدات في غضون دقائق إلى ساعات حساسية الأوعية تجاه مستقبل ألفا والذي يؤدي لزيادة لاحقة في متوسط ضغط الشرايين ومقاومة الأوعية الدموية الجهازية. تجدر الإشارة إلى أن الايقاف المبكر للستيروئيدات بعد 72 ساعة من بدء العلاج قد يتسبب في نكس الالتهاب ويسيء لحالة الاستقرار الدوراني .

الستيرويدات القشرية لها تأثير ضئيل إن لم يكن لها تأثير على الدورة الدموية الرئوية أو المشعر القلبي ؛ أدى العلاج بجرعات معتدلة من الهيدروكورتيزون إلى زيادة كثافة الشعيرات الدموية والتروية لدى مرضى الصدمة الإنتانية . أخيرًا ، **تدعم الستيروئيدات القشرية استعادة التقلبات الفيزيولوجية في الجهاز القلبي الوعائي .**

الستيرويدات القشرية تستعيد وظيفة الأعضاء وتخفض من طول إقامة المرضى الذين يعانون من انتان الدم في وحدات العناية المركزة [1-28]

تقلل الستيروئيدات القشرية (وقد تمنع) من شدة القصور الوظيفي للأعضاء عن طريق الحد من التهاب الأنسجة وتحسين التروية وتحفيز إعادة الإصلاح النسيجي . فهي تمنع NF-B تمامًا في الرئة في المرضى الذين يعانون من متلازمة الضائقة التنفسية الحادة. كما تمنع اطلاق عامل النخر الورمي من أنسجة **الأوعية الدموية** والعضلات الملساء عند مرضى الصدمة الانتانية ، و على مستوى **الكلية** تثبط نشاط iNOS الكلوي بعد إنتان الدم لمنع إصابة القشرة بنقص الأكسجة ، وتحسين توصيل الأكسجين الكلوي لاستعادة استهلاكه ، و على مستوى **الدماغ** أظهرت انخفاضًا واضحا في درجة SOFA في أسبوع واحد بعد العلاج . الستيرويدات القشرية أثرت كذلك بشكل إيجابي على وظائف **القلب** والأوعية الدموية والرئة والكبد والكلى. ولأن المرضى الذين عولجوا بالستيروئيدات القشرية وصلوا للفطام بشكل أسرع عن طريق علاج القصور الوعائي والتهوية الميكانيكية ، فقد **أخفضت الستيرويدات القشرية من متوسط فترة الاقامة في وحدات العناية المركزة بحدود 4.5 أيام.**

الستيرويدات القشرية والبقاء على قيد الحياة في انتان الدم [10]

نتائج الدراسات السريرية حول استخدام الستيروئيدات والبقيا متضاربة للغاية. ووفقا للتجارب الضخمة المجراة على الستيروئيدات القشرية الخاصة بعلاج الإنتان ، فإن البقاء على قيد الحياة يستفيد من العلاج

المطول بجرعة منخفضة إلى معتدلة من الستيرويدات القشرية (أقل من 1 ملغ/كغ يوميًا من الهيدروكورتيزون أو ما يعادله). في حين أن دورة قصيرة من الكورتيكوستيروئيدات ذات الجرعات العالية كانت لا تفيد أو ذات آثار ضارة.

سلامة استخدام الستيرويدات القشرية في انتان الدم [9]

لم تجد الدراسات الأخيرة للستيروئيدات القشرية في الإنتان الشديد أي زيادة في خطر الإصابة بالعدوى الثانوية أو النزيف المعدي المعوي أو ضعف العضلات . كان لدى المرضى الذين عولجوا بالهيدروكورتيزون معدل أعلى من نكس الصدمة ، والتي قد لا تكون بالضرورة مرتبطة بإنتان جديد موثق.

الشرط الضروري لبدء استخدام الستيروئيدات القشرية في المرضى الذين يعانون من الانتانات الشديدة هو الحاجة إلى علاج بمقبضات الأوعية ؛ فيجب أن تبدأ الستيرويدات القشرية في المرضى الذين يعانون من **صدمة إنتانية تتطلب أكثر من 0.5 ميكروغرام / كيلوغرام / دقيقة من النورادرينالين أو ما يعادلها**.

بناءً على نتائج التجارب المجراة على الحيوانات والتجارب السريرية ، يجب أن تبدأ الستيرويدات القشرية في غضون الـ 24 ساعة الأولى من الصدمة الإنتانية ، **و** ان يتم ايقافها على مدى أكثر من 3 إلى 6 أيام بعد 5 أيام من العلاج بجرعة كاملة. بسبب التأثيرات الجينية المستمرة للستيروئيدات . لكن في المرضى الذين لم يتحسن اعتمادهم على مقبضات الأوعية بعد يومين من العلاج يجب إيقافها .

كيف ينبغي إعطاء الستيرويدات القشرية؟[9]

يفضل الهيدروكورتيزون ، وهو الهرمون الطبيعي ، على الستيرويدات القشرية الصناعية. حيث يعتبر الهيدروكورتيزون الخط الثالث في علاج صدمة حديثي الولادة بعد الإنعاش بالحجم والدوبامين . بالإضافة إلى تأثيرات تثبيط السيتوكينات ، فقد ثبت أن الهيدروكورتيزون يزيد من حساسية الجهاز القلبي الوعائي تجاه الكاتيكولامينات الداخلية أو الخارجية ، مما يؤدي إلى تحسين قلوصية العضلة القلبية ، وحجم الضربة القلبية ، والمقاومة الوعائية الجهازية ، والصبيب البولي . في التجارب السريرية العشوائية لعلاج الصدمة الإنتانية عند الوليد ، ثبت أن الهيدروكورتيزون يزيد من ضغط الدم ، ويقلل معدل ضربات القلب ويقلل من الحاجة للمقويات القلبية عند الخدج والولدان الناضجين.

الجرعة المقبولة تتراوح بمجال من 20-100 مجم / م ^{2} / يوم. " كجرعة إجهاد" لعلاج الأطفال حديثي الولادة الذين يعانون من انخفاض ضغط الدم ، وكلما انخفضت الجرعة كلما زادت الاستجابة للعلاج ، بعض الدراسات توصي باستخدام 45 مغ / م ^{2} م / يوم أو 1 مغ / كغ كل 8 ساعات لمحاكاة الإفراز الفيزيولوجي الداخلي للكورتيزول في حالات الشدة . قد يؤدي إعطاء "جرعات الإجهاد "هذه إلى زيادة غير ضرورية في التعرض للهيدروكورتيزون عند الأطفال ، خاصة عند الأطفال حديثي الولادة للغاية ، مما يؤدي إلى عواقب سلبية خصوصا أن نصف عمر الهيدروكورتيزون طويل عند الأطفال حديثي الولادة.

يمكن إعطاء الهيدروكورتيزون على شكل بلعات bolus أوبشكل تسريب مستمر، بينما قد يترافق التسريب المستمر مع تقلبات أقل للسكر ، إلا أنه قد يؤدي لقصور الغدة الكظرية بعد سحبه .

لا يزال ارتباط فلودروكورتيزون بجرعة 50 ميكروغرام يوميًا إلى الهيدروكورتيزون مثيرًا للجدل.

عموما فإن الدراسات السريرية للعلاج بالهيدروكورتيزون بجرعة الشدة SDH لدى كل من البالغين والأطفال في الصدمة الإنتانية مع قصور بالغدة الكظرية المطلقة المشتبه بها أو المثبتة أثبتت نتائج ملتبسة.

التأثيرات الجانبية للعلاج بالهيدروكورتيزون [5]

1- ارتفاع السكر في الدم وارتفاع ضغط الدم واحتباس الملح والماء.
2- هناك خطر متزايد من حدوث انثقاب الجهاز الهضمي عند العلاج المتزامن مع الإندوميتاسين.
3- زيادة خطرالإصابة بعدوى المبيضات المنتشرة.
4- تأثيرات غدية :استجابة غير طبيعية لكل من هرمون قشر الكظر وإفراز الكورتيزول .
5- تأثيرات عصبية : ارتبطت الدورات المطولة من العلاج بالهيدروكورتيزون عند الخداج بتأخر اللغة والحركة.

القسم العملي

1- مقدمة ومبررات البحث:

بعد مرور أكثر من نصف قرن على أول تجربة عشوائية حول جدوى العلاج بالستيرويدات القشرية في الإنتان والصدمة الإنتانية ، هناك استخدام واسع النطاق للستيروئيدات من قبل الأطباء في جميع أنحاء العالم على الرغم من التناقض الموجود بين الفوائد و المخاطر. من المرجح أن الاعتماد الواسع والطويل الأمد للستيروئيدات القشرية لعلاج الانتانات الشديدة يعتمد على الحالات المهددة الحياة ، مثل الصدمة والقصور التنفسي. تم تصميم هذه الدراسة للحصول على تقييم واضح لاستخدام الستيرويدات القشرية وكيفية اتخاذ القرار لإعطائها .

3- أهداف البحث:

1) الهدف الأساسي من دراستنا هو تقييم جدوى العلاج بالكورتيزون بجرعة الشدة Sever Dose Hydrodortidon SDH عند الولدان الذين يعانون من صدمة إنتانية تعتمد على المقويات القلبية ، وعلاقته بالنتائج السريرية والإنذار وفترة الاستشفاء.

2) فائدة العلاج بالهكورتيزون في تحسين المقوية الوعائية عند الولدان المصابين بصدمة إنتانية و تقليل الحاجة للمقويات القلبية .

3) الهدف الثانوي هو البحث عن ارتباط العلاج بالكورتيزول بجرعة الشدة SDH مع مستويات الكورتيزول القاعدي الحر العشوائية rSTC random Serum Total Cortisol وشدة المرض .

3- مكان وزمان الدراسة:

شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بالفترة بين2019/1/1ولغاية2020/1/1

4- وسائل الدراسة :

ملفات المرضى حيث تم ملء البيانات المطلوبة لكل مريض وفق استبيان مخصص، سيتم عرضه لاحقا ، يتضمن:

- المعايير التشخيصية السريرية للإنتان والصدمة الإنتانية: معدل ضربات القلب , معدل مرات التنفس ,الضغط الشرياني ,الصادر البولي , زمن الامتلاء الشعري ..
- والمعايير التشخيصية المخبرية والشعاعية : تعداد الكريات البيض , تعداد العدلات المطلق , البروتين الارتكاسي c.
- تحديد الدليل على وجود إنتان مخبريا أو شعاعيا أو سريريا

5- العينة وشروط الدخول بالدراسة: تشمل الدراسة جميع الولدان المقبولين في وحدة العناية المشددة لحديثي الولادة في مشفى الاطفال والمشخص لهم صدمة انتانية .

- سيتم اختيار مرضى الصدمة الإنتانية بناء على التعريف:

ترافق إنتان الدم بقصور في الجهاز القلبي الوعائي رغم إعطاء 40 مل/ كغ أو أكثر من السوائل الوريدية السوية التوتر خلال ساعة أو تسرع بنظم القلب مع علامات لنقص التروية والتي تتضمن ضعف النبض المحيطي مع تبدل بالوعي وزمن امتلاء شعري >3 ثانية ونقص بالصبيب البولي وكل ذلك عند طفل لديه إنتان مشتبه أو مثبت .

- تم تعريف **الاعتماد على المقويات القلبية** على أنه الحاجة المستمرة لتسريب الدوبامين بجرعة أكبر من 5 مغ/كغ/د لمدة 6 ساعات أو أكثر بعد الإنعاش الأولي بالسوائل في الصدمة الإنتانية. لغرض هذه الدراسة ، تم اعتبار المقويات ضمن مجموعتين الأولى تشمل الدوبامين> 5 ميكروغرام / كغ / دقيقة ، لوحده أو مع دوبوتامين بأي جرعة والثانية تشمل دوبوتامين بجرعة >= 10 مكغ/كغ/د بالإضافة إلى أي جرعة الأدرينالين، والنورادرينالين

- واستبعد من الدراسة الولدان الذين لديهم تشوهات خلقية بما فيها أمراض القلب الخلقية ، الخداج ، نقص الأكسجة حول الولادة ،الأفات إستقلابية

6- نمط وطريقة الدراسة:

دراسة مستقبلية وصفية لمجموعة من الولدان المقبولين بشعبة الوليد والخديج في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق والمشخص لهم صدمة إنتانية بإجراء معايرة كورتيزول المصل الصباحي خلال 48 ساعة الأولى من التشخيص ومن ثم سيتم تصنيف المرضى في مجموعتين حسب عيار الكورتيزول المصلي :مجموعة المرضى ذوي مستوى كورتيزول منخفض أقل من 18 مغ/دل ' والمرضى ذوي كورتيزول دم سوي أو مرتفع (وظيفة كظرية سوية أو استجابة غير ملائمة للغدة الكظرية) : أكثر أو يساوي 18 مغ / دل ، ليتم تطبيق هيدروكورتيزون وريدي بجرعة 100 مغ /م2 يوميا مقسمة على أربع جرعات ولمدة 5 أيام ، لدى المرضى ذوي كورتيزول الدم المنخفض ، ومن ثم معرفة مدى الاستجابة للعلاج .

تم فحص الحالات سريريا ووضع التشخيص (حيث أخذت قيمة الضغط الشرياني بحساب المتوسط لثلاث قيم متتالية) وسحب عينات دم للزرع وعينات لمعرفة تعداد الدم الكامل وتعداد العدلات المطلق وCRP وتعداد الصفيحات عند التشخيص ومن ثم معايرة كورتيزول المصل وسكر الدم ، و إجراء ALT , ALB PTT, PT, Crea , لمعرفة قصور الأعضاء مع اخذ زروعات من السوائل المشكوك بوجود انتان بها وصورة صدر عند الشك بانتان رئوي .

هناك مجموعة من المرضى تم تطبيق الهيدروكورتيزون لديها قبل صدور نتيجة عيار الكورتيزول المصلي بناء على السريريات فسوف تتم ايضا مقارنة النتائج بين مجموعتي تطبيق الهيدروكورتيزون وعدم التطبيق بغض النظر عن مستوى كورتيزول المصل .

كانت مجموعة تطبيق الهيدروكورتيزون 48 مريضا مقسمة بالتساوي ل 24 ناقصي الكورتيزول و 24 بكورتيزول مصل سوي او مرتفع للمقارنة

استمارة بحث علمي ..

تأثير كورتيزول المصل ومقارباته العلاجية على إنذار الصدمة الإنتانية عند الولدان

الاسم : العمر الحالي :

الجنس : العمر الحملي :

تاريخ القبول : تاريخ الخروج أو الوفاة:

○ إنتان باكر ○ إنتان متأخر

- معايير سريرية:

معدل ضربات القلب معدل التنفس الحاجة لمقويات قلبية

الحرارة الضغط الشرياني الصبيب البولي الحاجة لتهوية آلية

- معايير مخبرية:

WBC ANC CRP GPT

PT PTT CREAT ALB

سكر دم

- دليل وجود الإنتان:

زرع دم زرع مفرزات قصبية زرع سائل دماغي شوكي

زرع بول CXR

○ إنتان سلبيات الغرام ○ إيجابيات الغرام ○ فطور

- الصادات :
- كورتيزول المصل

- في حال تطبيق كورتيزون

الضغط الشرياني الحاجة لمقويات

creat Gpt سكر الدم

7- النتائج::

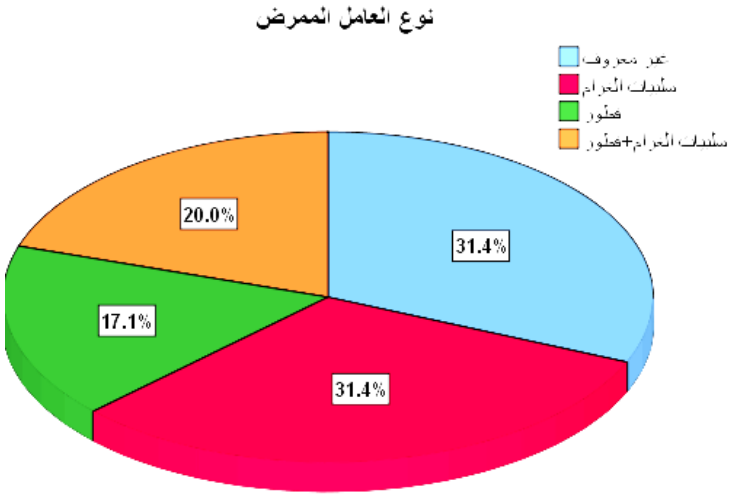
أولاً: التحليل الوصفي للمتغيرات الديموغرافية والمتغيرات النوعية:

من أجل التعرف على خصائص العينة أجرينا التوصيفات من حيث الجنس ، نوع الانتان ، توضع الانتان ، نوع العامل الممرض ، الحاجة لمقويات ، الحاجة لتهوية آلية، قصور الاعضاء المتعدد و الإنذار فكانت النتائج

جدول (1)

التوزع النسبي للمرضى حسب المتغيرات الديموغرافية والمتغيرات النوعية

		70=N	100%
الجنس	ذكر	38	54.3
	أنثى	32	45.7
نوع الإنتان	باكر	52	74.3
	متأخر	18	25.7
توضع الإنتان	بدون توضع	12	17.1
	رئوي	32	45.7
	بولي	6	8.6
	سحائي	6	8.6
	بولي+رئوي	12	17.1
	بولي+رئوي+سحائي	2	2.9
نوع العامل الممرض	غير معروف	22	31.4
	سلبيات الغرام	22	31.4
	فطور	12	17.1
	سلبيات الغرام+فطور	14	20



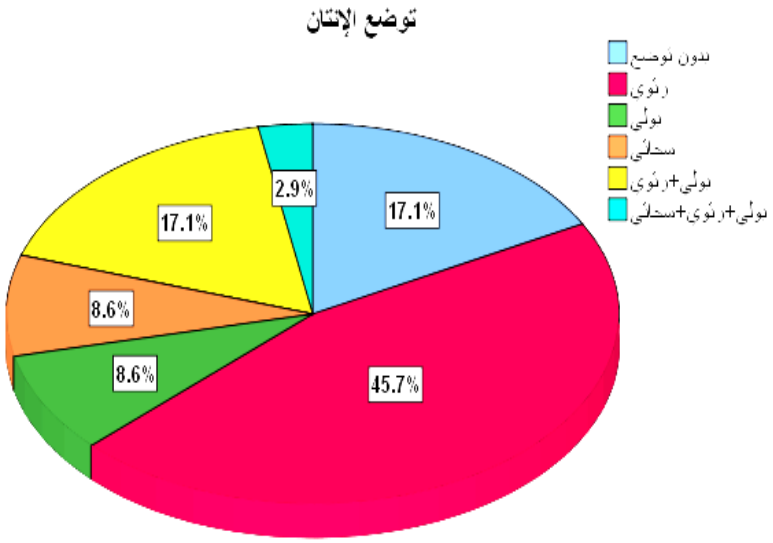
الشكل (1)

التمثيل البياني بالفطيرة لتوزع المرضى حسب نوع العامل الممرض

- نلاحظ من الجدول نسبة متقاربة للذكور والاناث في عينتنا مع رجحان للذكوربنسبة 54%
- كان توضع الانتان رئوي في 45% من الحالات تلاه الانتان بدون توضع 17%
- العامل الممرض غير محدد في 31 % من الحالات وغلبت العوامل سلبية الغرام بنسبة 31 %

الشكل (2)

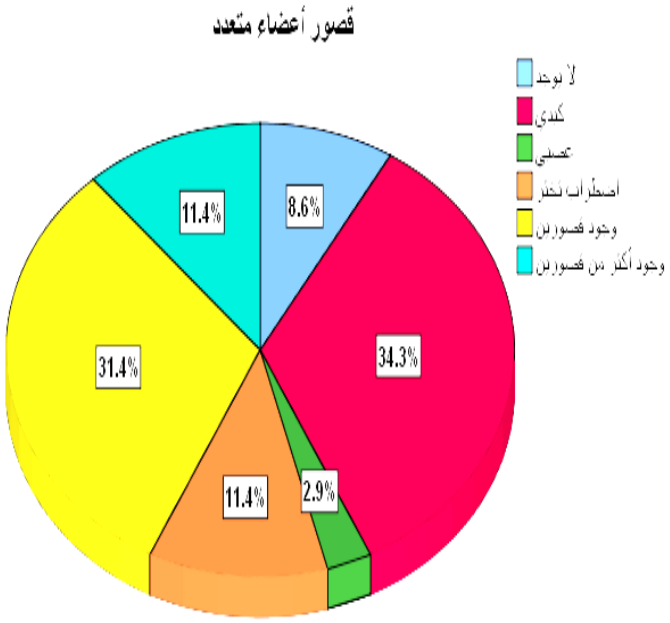
التمثيل البياني بالفطيرة لتوزع المرضى حسب توضع الإنتان



تتمة الجدول (1)
التوزع النسبي لبقية المتغيرات الكيفية

		N=70	%100
الحاجة لمقويات قلبية	دوبامين<5 ملغ/كغ/د -+ دوبوتامين	44	62.9
	دوبامين >=10 ملغ/كغ/د + أدرينالين أو نور أدرينالين	26	37.1
الحاجة لتهوية آلية	لا	18	25.7
	نعم	52	74.3
قصور أعضاء متعدد	لا يوجد	6	8.6
	وجود قصور لعضو أو أكثر	64	91.4
	كبدي	24	34.3
	عصبي	2	2.9
	اضطراب تخثر	8	11.4
	قصور أكثر من عضو	30	42.8
الاستشفاء	وفاة	50	71.4
	بقيا	20	28.6

- نلاحظ 63 % من المرضى احتاجو دوبامين بدون الحاجة للأدرينالين او النورادرينالين مقابل 37% احتاجو الادرينالين بالاضافة للدوبامين .
- الحاجة للتهوية الآلية بدى 74% من المرضى
- 91.4% من المرضى تظاهروا بقصور أعضاء : قصور كبدي 34% من مجموع الحالات و 42% كانوا بقصور أكثر من عضو .
- نسبة وفيات المرضى 71.4 % وبالنظر للدراسات العالمية نجد هذه النسبة مرتفعة



الشكل (3)

التمثيل البياني بالفطيرة لتوزع المرضى حسب وجود قصور أعضاء متعدد

ثانياً: التحليل الوصفي للمتغيرات الكمية:

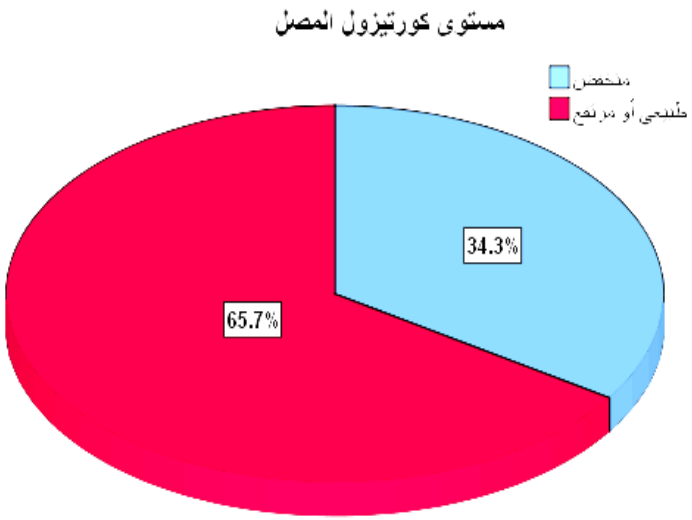
في ظل هذا التحليل نقوم بحساب الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية (مدة الاستشفاء، سكر الدم ،كورتيزول المصل ، WBC، ANC, CRP)

جدول (2)

الإحصاءات الوصفية لمتغيرات الدراسة الكمية

	Mean	Minimum	Maximum	طبيعي	مضطرب
مدة الاستشفاء	11.51	1	30		
WBC	11723.71	700	38500	28 %40	42 %60
ANC	7863.14	110	30000	16 %23	54 %77
CRP	84.4	11	300	0	70 %100
سكر الدم	67.11	20	144	44 %63	26 %37
كورتيزول المصل	34	5	200	46 طبيعي او مرتفع %65.7	24 منخفض %34.3

- بلغ متوسط مدة استشفاء المرضى 12يوم وكانت تغيرات مدة الاستشفاء يوم واحد إلى 30 يوما .
- ***متو***سط تعداد الكريات 11723 كرية / م^2 وتغيراته من 700 الى 38500 وكانت القيم طبيعية في 40% من العينة ومضطربة في 60% : 37% بقيمة منخفضة (أقل من 9000) و23 % مرتفعة (أكثر من 20000 / م^2)
- متوسط قيمة ANC 7863 / م^2 مع مجال واسع من 110 الى 30000 وكانت 23% ضمن الطبيعي مقابل 77% بقيمة مضطربة (40% منخفضة عن قيمة الطبيعي (اقل من 1800 عدلة / م^2) و 37 % مرتفعة عن الطبيعي (أكثر من 7000/ م^2))
- متوسط قيمة CRP 85 مع مجال واسع من 11 ل 300 وكانت كل قيم CRP مرتفعة .
- متوسط سكر الدم 67 مغ / دل مع تفاوت القيم من الادنى 20 للأعلى 144 وتوزعت القيم بين 37% منخفضة (اقل من 50 مغ /دل) وطبيعية في الباقي .
- متوسط كورتيزول المصل 34 مغ / دل وتفاوت من 5 الى 200 وتوزعت العينة بين حوالي 34% بقصور كظر (كورتيزول المصل أقل من 18 مغ / دل) و 67 % بوظيفة سوية او استجابة غدية غير ملائمة (اكبراو تساوي 18 مغ / دل)



الشكل (4)
التمثيل البياني بالفطيرة لتوزع المرضى حسب مستوى قيم كورتيزول المصل

ثالثا : دراسة **الفروق الإحصائية** في كل من (الجنس وسكر الدم والحاجة إلى تهوية آلية والحاجة لمقويات قلبية ووجود قصور أعضاء الانذار) بين مجموعة المرضى ناقصي كوريتزول الدم ومجموعة المرضى سوي أو مرتفع كورتيزل الدم :

جدول (3)

دراسة العلاقة بين مستوى كورتيزول المصل والمتغيرات الأخرى

مستوى كورتيزول المصل * العوامل الاخرى					
		كورتيزول المصل			p.value
		مرتفع أو سوي (N=46)	منخفض (N=24)		
متوسط قيمة كورتيزول المصل		45.087	12.792		0.000*
سكر الدم	مرتفع أو سوي	30	14	N	0.578
		%65	%58	%	
	منخفض	16	10	N	
		%34.8	%41	%	
الجنس	ذكر	26	12	N	0.609
		56.5%	50%	%	
	أنثى	20	12	N	
		43.5%	50.0%	%	
الحاجة إلى مقويات قلبية	دوبامين > 5 ملغ/كغ/د + دوبوتامين	30	14	N	0.578
		65.2%	58.3%	%	
	دوبامين > =10 ملغ/كغ/د + أدرينالين أو نور أدرينالين	16	10	N	
		34.8%	41.7%	%	
الحاجة إلى تهوية آلية	نعم	36	16	N	0.299
		78.3%	66.7%	%	
	لا	10	8	N	
		21.7%	33.3%	%	
وجود قصور أعضاء متعدد	لا يوجد	4	2	N	0.886
		8.7%	8.3%	%	
	قصور بعضو واحد	22	12	N	
		47.8%	50.0%	%	
	قصور بعدة أعضاء	20	10	N	
		43.5%	41.7%	%	
الإنذار	وفاة	28	22	N	0.001*
		60.9%	91.7%	%	
	شفاء	18	2	N	
		39.1%	8.3%	%	

- عدد المرضى بقصور كورتيزول كان24 مقابل 46 بكورتيزول سوي أو مرتفع (34% مقابل 66%)
- نلاحظ متوسط قيمة الكورتيزول في مرضى قصور الكظر يساوي 12.7 مغ/دل مقابل متوسط كورتيزول 45 مغ/دل في عينة المرضى بدون قصور كظر وكانت قيمة P value <0.05 مما يدل على وجود دلالة إحصائية بين المجموعتين
- بلغت نسبة الوفيات للمرضى ناقصي كورتيزول الدم 91% مقابل وفيات بنسبة 61% من مجموعة كورتيزول الدم الطبيعي او المرتفع وكان هناك دلالة إحصائية هامة (p value<0.05) مما يدل على **أن انخفاض كورتيزول المصل هو عامل خطورة هام للوفاة .**
- ترافقت مجموعة المرضى ناقصي كورتيزول المصل بحاجة أعلا للأدرينالين وبقيم سكر منخفضة بشكل أكبر من المجموعة الأخرى لكن لم يكن هناك فروق إحصائية هامة . كما لم يكن هناك فروق هامة إحصائيا بالنسبة لبقية المتغيرات .

رابعا : الدراسة الوصفية والإحصائية للمتغيرات النوعية والكمية للمرضى الذين تم تطبيق الهيدروكورتيزون لديهم قبل وبعد التطبيق :

جدول (4)

التوزع النسبي للمرضى حسب الحاجة لمقويات قلبية (قبل وبعد تطبيق الهيدروكورتيزون)

		N	%
الحاجة لمقويات قلبية قبل التطبيق	دوبامين >5 ملغ/كغ/د + دوبوتامين	28	%58.3
	دوبامين > =10 ملغ/كغ/د + أدرينالين أو نور أدرينالين	20	%41.7
الحاجة لمقويات قلبية بعد التطبيق	لا يوجد	12	%24
	دوبامين >5 ملغ/كغ/د + دوبوتامين	20	%40
	دوبامين=> 10 ملغ/كغ/د + أدرينالين أو نور أدرينالين	18	%36
	المجموع	48	100

- بلغ حجم عينة تطبيق الهيدروكورتيزون 48 مريضاً
- نلاحظ وجود تحسن ملحوظ بالحاجة للمقويات بعد التطبيق الهيدروكورتيزون حيث تخلص 12 مريض (24%) من المقويات وتحسنت نسبة الحاجة لدوبامين > 5 مكغ / كغ / د من 58% ل 40% من المرضى كما تحسنت نسبة الحاجة لدوبامين >= 10 مكغ/كغ/د من 41% ل 36 % من إجمالي المرضى الذين خضعوا للعلاج بالهيدروكورتيزون

جدول (5)

دراسة الفروق الإحصائية للحاجة لمقويات قلبية قبل وبعد تطبيق الهيدروكورتيزون

الحاجة لمقويات قلبية * تطبيق الهيدروكورتيزون					
			تطبيق الهيدروكورتيزون		p.value
			قبل	بعد	
الحاجة لمقويات قلبية	لا يوجد	N	0	10	0.001*
		%	0%	20.8%	
	دوبامين> 5 ملغ/كغ/د + دوبوتامين	N	28	20	0.102
		%	58.3%	41.7%	
	دوبامين >=10 ملغ/كغ/د + أدرينالين أو نور أدرينالين	N	20	18	0.676
		%	41.7%	37.5%	

هناك دلالة إحصائية هامة في الحاجة لمقويات قلبية (p value <0.05)حيث ساهم تطبيق الهيدروكورتيزون في فطام 12 مريضاً عن المقويات القلبية وهذا يعزز دور الهيدروكورتيزون في تحسين المقوية الوعائية وتخفيض الحاجة للدعم القلبي .

جدول (6)

متوسط قيمة الضغط الشرياني قبل وبعد التطبيق

	Mean	Min	Max
الضغط الانقباضي قبل تطبيق الهيدروكورتيزون	61.46	47	85
الضغط الانبساطي قبل تطبيق الهيدروكورتيزون	30.67	21	50
الضغط الانقباضي بعد تطبيق الهيدروكورتيزون	74.54	62	93
الضغط الانبساطي بعد تطبيق الهيدروكورتيزون	43.08	35	60

- متوسط الضغط الانقباضي قبل التطبيق 61.5مم ز مقابل 74.5 مم زبعد التطبيق
- متوسط الضغط الانبساطي قبل التطبيق 30.5 مم ز مقابل 43 مم ز بعد التطبيق

جدول (7)

التوزع النسبي للمرضى حسب الحاجة لتهوية آلية (قبل تطبيق الهيدروكورتيزون)

		N	%
الحاجة لتهوية آلية قبل تطبيق الهيدروكورتيزون	لا	12	25.0
	نعم	36	75.0
الحاجة لتهوية آلية بعد تطبيق الهيدروكورتيزون	لا	16	33.3
	نعم	32	66.7
	المجموع	48	100

نلاحظ وجود تحسن ضئيل في الحاجة للتهوية الآلية حيث فطم 4 مرضى من أصل 36 مريضاً وضعوا على جهاز التهوية الآلية

جدول (8)

دراسة الفروق الاحصائية بين المتغيرات قبل وبعد تطبيق الهيدروكورتيزون

تطبيق الهيدروكورتيزون * العوامل الأخرى				
		تطبيق الهيدروكورتيزون		p.value
		قبل	بعد	
متوسط BP الضغط الانقباضي		61.5∓11	74.5∓10	0.000*
متوسط BP الضغط الانبساطي		30.7∓7.8	43.1∓7	0.000*
الحاجة إلى تهوية آلية	N	36	32	0.347
	%	%75	%66.7	

- نلاحظ وجود فروق إحصائية هامة بين كل من متوسط قيمة الضغط الانقباضي والانبساطي قبل وبعد التطبيق (p value < 0.05) وبالتالي للهيدروكورتيزون دور هام في تحسين الضغط الشرياني عند ولدان الصدمة الإنتانية
- لم يلاحظ فروق احصائية لأعداد مرضى التهوية الآلية قبل وبعد التطبيق

خامساً: دراسة الفروق الإحصائية في كل من (نسبة الوفيات ومدة الاستشفاء) بين مجموعتي المرضى (الذين طبق عليهم والذين لم يطبق عليهم الهيدروكورتيزون:

جدول (9)

الإحصاءات الوصفية لمدة الاستشفاء عند مجموعتي المرضى والفروق الإحصائية بين المتوسطين

	الهيدروكورتيزون تطبيق	N	Mean	Std. Deviation	p-value
مدة الاستشفاء	لا	20	14.9	10.2	0.07
	نعم	50	10.16	7.4	

*($p - value < 0.05$) يوجد دلالة إحصائية عند مستوى

بلغ متوسط مدة الاستشفاء في مجموعة الشواهد حوالي 15 يوماً مع انحراف معياري 10.2 مقابل متوسط فترة استشفاء لمجموعة الحالات حوالي 10 أيام مع انحراف معياري 7.4
نلاحظ أن تطبيق الهيدروكورتيزون أنقص من فترة الاستشفاء حوالي 4.5 يوماً لكن لم تظهر دلالة إحصائية هامة (p value < 0.05)

جدول (10)

دراسة الفروق الإحصائية للوفيات بين المجموعتين: التي طبقت والتي لم تطبق هيدروكورتيزون

الإنذار * تطبيق الهيدروكورتيزون				
			تطبيق الهيدروكورتيزون	p.value
			لا	نعم
الانذار	وفاة	N	12	38
		%	54.5	79.2
	شفاء	N	10	10
		%	45.5	20.8
				0.055

نلاحظ وجود فرق بين نسبة وفيات المرضى الذين طبقو هيدروكورتيزون 79% مقابل 54% للمرضى الذين لم يطبقو هيدروكورتيزون و بين 71% كنسبة وفيات ضمن العينة الإجمالية قد يتم عزوها لارتفاع جرعة الهيدروكورتيزون المطبقة وعدم التخفيض التدريجي لفترة 5 أيام وللانتان الثانوي ربما ، لكن لم يكن هناك دلالة إحصائية لهذه الفروق

TABLE 1. PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND TRIALS OF LOW-DOSE CORTICOSTEROIDS IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK

Study	Study (*N*)	Study Population	Steroid Treatment	Primary Outcome	28-Day Placebo Mortality (%)	28-Day Treatment Mortality (%)	Conclusion
Bollaert (41)	41	Vasopressor-dependent septic shock on ventilator for >48 h	Hydrocortisone 100 mg q8h for 5 d, then wean over 6 d	Shock reversal	63	32	Hydrocortisone treatment significantly improved hemodynamic abnormalities of septic shock
Briegel (42)	40	Vasopressor-dependent septic shock on ventilator	Hydrocortisone 100 mg load, then 0.18 mg/kg/h continuous infusion until reversal of shock, then wean over 6 d	Shock reversal	30	20	Hydrocortisone treatment significantly decreased time to cessation of vasopressor treatment
Yildiz (43)	40	Patients with sepsis (ACCP-SCCM criteria) (52)	Prednisolone 5 mg at 06:00 and 2.5 mg at 18:00 for 10 d	28-d All-cause mortality	60	40	Trend toward decreased mortality with physiological-dose steroid treatment
Annane (29)	300	Vasopressor-dependent septic shock	Hydrocortisone 50 mg q6h for 7 d and fludrocortisone 50 μg daily for 7 d	28-d Survival distribution from randomization in nonresponders	63	53	Hydrocortisone treatment significantly improved survival and shock reversal in nonresponders to ACTH stimulation test
Oppert (46)	40	Vasopressor-dependent septic shock	Hydrocortisone 50 mg bolus, then 0.18 mg/kg/h until vasopressor discontinued, then wean to 0.06 mg/kg/h for 24 h, then reduced by 0.02 mg/kg/h/d until off	Time to vasopressor discontinuation	48	39	Hydrocortisone treatment significantly improved shock reversal and decreased level of proinflammatory cytokines
Sprung (48)	499	Septic shock	Hydrocortisone 50 mg q6h for 5 d then 50 mg q12h for 3 d, then 50 mg q24h for 3 d	28-d Mortality rate in nonresponders to ACTH stimulation test	36.1 in Nonresponder, 31.5 overall	39.2 in Nonresponder, 34.3 overall	Hydrocortisone treatment did not significantly improve 28-d survival or shock reversal in septic shock nonresponders to ACTH stimulation test

جدول (11)

علاقة العلاج بالهيدروكورتيزون وربطه بالوفيات في دراسات عالمية للبالغين

دراسة الفروق الإحصائية للوفيات الذين كان لديهم مستوى كورتيزول المصل سوي أو مرتفع بين مجموعتي المرضى الذين طبق عليهم والذين لم يطبق عليهم الهيدروكورتيزون):

		تطبيق الهيدروكورتيزون		p.value
		نعم n=24	لا n=22	
وفيات مجموعة كورتيزول المصل سوي أو مرتفع	N	16	12	0.185
	%	66.7%	54.5%	

العينة بكورتيزول دم منخفض 46 مريضاً 24 منهم تم تطبيق الهيدروكورتيزون لديهم وتوفي منهم 16 بنسبة 66.7 % أما الذين لم يطبقوا 22 مريضاً توفي منهم 12 مريضاً أي بنسبة 54.5% أي كانت نسبة الوفيات أعلى قليلا عند من طبقوا الهيدروكورتيزون ولكن لم يكن لهذه الفروق أي دلالة إحصائية هامة .

المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية :

- نسبة وفيات حديثي الولادة مع صدمة إنتانية مرتفعة 71% مقارنة مع الدراسات العالمية حيث تراوحت نسبة الوفيات في دراسات عديدة بين 10-25 % وقد نعزو ذلك لتأخر مراجعة الأطفال للمستشفى وتأخر قبولهم في قسم العناية المركزة لحديثي الولادة بسبب نقص الشواغر، و التأخر في التدبير لعدم نوعية أعراض الصدمة الإنتانية وصعوبة وضع التشخيص والمقاومة العالية للصادات.
- قصور الكظر المطلق شائع في حالات الصدمة الإنتانية وفي دراستنا بنسبة 34 % وترافقت مع نسبة اعلى للوفيات .
- للعلاج بالهيدروكورتيزون دور هام في تحسين قيم الضغط الشرياني و تقليل الحاجة للمقويات القلبية .
- لم يلعب تطبيق بالهيدروكورتيزون دورا في خفض الحاجة للتهوية الآلية
- ساعد العلاج بالهيدروكورتيزون من تقليص فترة المكوث بالمشفى بنسبة 4.5 يوماً من 15 يوماً كمتوسط فترة استشفاء عند غير المعالجين ل 10.5 يوماً عند المعالجين لكنه لم يخفض نسبة الوفيات عند المرضى بل على العكس زادت نسبة الوفيات في مجموعة التطبيق لكن لم يكن لذلك دلالة إحصائية هامة .

وبالمقارنة مع دراسة في فيلادلفيا Sherri Kubis, Jennifer Blake Nichols), Hewlett, Nadir Yehya, Vijay Srinivasan) نشرت من قبل [30] **Pediatr Crit Care Med** شملت 70 مريضاً طفلاً أكبر من 44 أسبوع في قسم العناية المشددة مقبولين بصدمة إنتانية معتمدة على الكاتيكولامين :

- بلغت نسبة الوفيات للعينة الاجمالية 16%
- مجموعة القصور الكظري بكورتيزول المصل الحر < 18 مغ/دل 30من أصل 70 وبنسبة 43% والوظيفة الكظرية السوية أو غير الملائمة بكورتيزول >18 مغ/دل 40 بنسبة 57% وهي مقاربة لنسب دراستنا .
- لا فرق بين المجموعتين قبل التطبيق من ناحية الوفيات أو فترة المكوث في المشفى ،مع زيادة الحاجة للمقويات في المجموعة بكورتيزول دم >18 مغ/دل .
- هناك فرق هام بعد تطبيق الكورتيزول حيث عانى مرضى كورتيزول الدم > 18 مغ/ دل من وفيات أعلا (مشابه لدراستنا) وإقامة أطول في المشفى وحاجة أكبر للمقويات القلبية (متعارض مع دراستنا) مقارنة بالمجموعة ناقصة الكورتيزول **بعد التطبيق** .

و في دراسة قدمتها الجمعية الامريكية لطب الاطفال في واشنطن (Noori, S., Friedlich, P., Wong, P., Ebrahimi, M., Siassi, B., & Seri, I. 2006) تم دراسة الزيادة في ضغط الدم والنقص في المقويات القلبية بعد إعطاء الهيدروكورتيزون . بحلول 48 ساعة ، انخفضت جرعة الدوبامين بنسبة 72٪ ؛ زاد ضغط الدم وحجم الضربة القلبية بنسبة 31٪ و 33٪ على التوالي [21]

- في دراسة CORTICUS وهي عبارة عن دراسة متعددة المراكز ، مستقبلية ، عشوائية ، مزدوجة التعمية ، تم العلاج بـ 50 مجم من الهيدروكورتيزون كل 6 ساعات لمدة 5 أيام مقابل العلاج الوهمي في 499 مريضًا بالغًا يعانون من الصدمة الإنتانية لم يكن هناك فرق في معدل الوفيات لمدة 28 يومًا بين مجموعتي العلاج بالهيدروكورتيزون والعلاج الوهمي (39٪ مقابل 36٪ على التوالي) كما لوحظ زيادة متوسط الضغط الشرياني ومقاومة الأوعية الدموية الجهازية ونقص الحاجة للمقويات القلبية أثناء العلاج.
- وفي دراسة أخرى (Menon, K., McNally, D., Acharya, A., O'Hearn, K., Choong, K., Wong, H. R., … Lawson, M. (2018)) في المكسيك نشرت في The Journal Of Pediatrics حول جدوى تطبيق الهيدروكورتيزون لرفع الضغط عند حديثي الولادة ارتفع معدل الوفيات عند الرضع مع جرعات أكبر من 30 مغ/دل [16]

معظم الدراسات السابقة أظهرت أن الجرعات المنخفضة من الكورتيكوستيروئيدات تقصر مدة الصدمة والعناية المركزة لدى البالغين المصابين بالإنتان ، الفائدة على الوفيات أقل وضوحا بكثير. تتراوح من تحسن إلى سوء إلى عدم وجود فائدة.

الخلاصة:

إن تأثير صدمة الإنتان الوليدي على معدلات المراضة والوفيات مرتفع للغاية لذا يجب العمل بشكل كبير للسيطرة على العدوى المستشفوية ، وتحقيق الاستقرار الدوراني بشكل مبكر في المستقبل في وحدات العناية المركزة لحديثي الولادة ، للحد من هذه الوفيات .

بالنسبة لدراستنا والتي كانت الأولى في مشفى الأطفال الجامعي بلغت العينة 70 مريضاً من ولدان الصدمة الإنتانية ،و كان قصور الكظر شائع في 34% وترافق مع وفيات أعلا .

أما حول جدوى تطبيق الهيدروكورتيزون عند المرضى (تم تطبيقه على 48 مريضاً ؛ 50% بكورتيزول منخفض و 50% كورتيزول دم سوي أو مرتفع) وجدنا للكورتيزون دوراً واضحاً في ارتفاع الضغط وتحسين الحاجة للمقويات القلبية ، وتقليل فترة الاستشفاء .

لكن على العكس زادت نسبة الوفيات بعد تطبيق الهيدروكورتيزون ربما يعود ذلك لإعطاء جرعة مرتفعة ولفترة قصيرة نسبيا دون تخفيض تدريجي مما أدى في كثير من الأحيان لصدمة عكوسة .

التوصيات :

1. التشخيص المبكر للإنتان والصدمة الإنتانية عند الولدان بالاشتباه في كل مولود جديد مع عدم انتظام دقات القلب أو ضيق التنفس أو صعوبة التغذية أو تغيير لون الجلد أو تسرع التنفس وانخفاض التروية .
2. التدخل السريع لتحسين التروية في صدمة الولدان والذي يشكل حجر الأساس في التدبير .
3. اجراء معايرة لكورتيزول المصل قبل البدء بالمعالجة بالستيروئيدات القشرية .
4. دراسات أكبر وأشمل باستخدام جرعات مخفضة من الهيدروكورتيزون مقارنةً بجرعات أكبر(كالتي استخدمت في دراستنا) في ولدان الصدمة الانتانية .
5. استخدام جرعات منخفضة من الستيروئيدات القشرية وبحذر ، قد تكون جرعة 45 مغ/م^2/يوم لمدة 5 أيام على الأقل يتلوه الإنقاص التدريجي ل 5 أيام أخرى كافية في حالات الصدمة الانتانية عند الولدان .
6. المراقبة اللصيقة للمرضى أثناء تطبيق العلاج والبحث عن التأثيرات الجانبية التي قد زادت من نسبة الوفيات .

Reference :

1. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):439-479. doi:10.1016/j.clp.2010.04.002 [PubMed]
2. Hahn EO, Houser HB, Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of cortisone on acute streptococcal infections and post-streptococcal complications.
3. B.Batton , R.Martin , M,Kim et al . Neonatal shock: management. Updated June 2020. [UPTODATE]
4. Tricia L.Gomella ,Fabien G.Eyal ,Fayez. Bany-Mohammed .GOMELLA NEONATOLOGY Management ,Procedures, On-call Problems , Disease, and Drugs . Eighth edition2020 ;pp:615-630.
5. *Patel, G. P., & Balk, R. A. (2012, January 15). Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1897CI*
6. B.Batton , R.Martin , M,Kim et al . Neonatal shock: Etiology, clinical manifestations, and evaluation. Updated June 2020. [UPTODATE]
7. von Rosenstiel N, von Rosenstiel I, Adam D. Management of sepsis and septic shock in infants and children. *Paediatr Drugs*. 2001;3(1):9-27. doi:10.2165/00128072-200103010-00002[PubMed]
8. Annane D. Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):7. Published 2011 Apr 13. doi:10.1186/2110-5820-1-7 [PubMed]
9. Silveira Rde C, Giacomini C, Procianoy RS. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. Sepse e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(3):280-290. [PubMed]
10. Patricia A.Donohoue ,Michael S.Kappy ,David B.Allen .Pediatric practice Endocrinology .Adrenal disease,Copyright 2010 by The McGraw-Hill Companies.USA ;pp :132-174
11. Fleischmann, R., Kremer, J., Cush, J., Schulze-Koops, H., Connell, C. A., Bradley, J. D., … Kanik, K. S. (2012). Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. New England Journal of Medicine, 367(6), 495–507. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071
12. Venn, R. (2001). Hydrocortisone therapy in septic shock. *Critical Care*, *3*(1). https://doi.org/10.1186/ccf-2001-2841

13. Sepsis: recognition, diagnosis and early management: © NICE (2017) Sepsis: recognition, diagnosis and early management. (2018, April 1). *BJU International*. Blackwell Publishing Ltd. https://doi.org/10.1111/bju.14179

14. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., … Angus, D. C. (2016, February 23). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287

15. Matot, I., & Sprung, C. L. (1998). Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? *Critical Care Medicine*. https://doi.org/10.1097/00003246-199804000-00002

16. Annane, D., Sébille, V., Charpentier, C., Bollaert, P. E., François, B., Korach, J. M., … Bellissant, E. (2002). Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Journal of the American Medical Association*, *288*(7), 862–871. https://doi.org/10.1001/jama.288.7.862

17. Menon, K., McNally, D., Acharya, A., O'Hearn, K., Choong, K., Wong, H. R., … Lawson, M. (2018). Random serum free cortisol and total cortisol measurements in pediatric septic shock. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *31*(7), 757–762. https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0027

18. Menon, K., McNally, D., Acharya, A., O'Hearn, K., Choong, K., Wong, H. R., … Lawson, M. (2018). Random serum free cortisol and total cortisol measurements in pediatric septic shock. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *31*(7), 757–762. https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0027

19. Cohen, R. (2011, February). Use of corticosteroids in septic shock. Minerva Anestesiologica.

20. Alder, M. N., Opoka, A. M., & Wong, H. R. (2018). The glucocorticoid receptor and cortisol levels in pediatric septic shock. Critical Care, 22(1). https://doi.org/10.1186/s13054-018-2177-8

21. Sprung, C. L., Annane, D., Keh, D., Moreno, R., Singer, M., Freivogel, K., … Briegel, J. (2008). Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. New England Journal of Medicine, 358(2), 111–124. https://doi.org/10.1056/NEJMoa071366

22. Noori, S., Friedlich, P., Wong, P., Ebrahimi, M., Siassi, B., & Seri, I. (2006). Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. Pediatrics, 118(4), 1456–1466. https://doi.org/10.1542/peds.2006-0661

23. Northern Devon Healthcare, & NHS. (2016). Sepsis Management Guidelines (early and late onset) for Neonates. Sepsis Management Guidelines (Early and Late Onset) for Neonates, 2, 1–21.

24. J Clin Invest. 1951;30:274–281. doi: 10.1172/JCI102441. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

25. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. J Clin Invest. 2007;117(2):289– 296. doi: 10.1172/JCI30555. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

26. Varga G, Ehrchen J, Tsianakas A, Tenbrock K, Rattenholl A, Seeliger S, Mack M, Roth J, Sunderkoetter C. Glucocorticoids induce an activated, anti-inflammatory monocyte subset in mice that resembles myeloid-derived suppressor cells. J Leukoc Biol. 2008;84(3):644–650. doi: 10.1189/jlb.1107768. [PubMed] [Cross Ref]

27. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, Gajdos P. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. Br J Clin Pharmacol. 1998;46(6):589–597. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00833.x. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref

28. Johannes T, Mik EG, Klingel K, Dieterich HJ, Unertl KE, Ince C. Low-dose dexamethasone-supplemented fluid resuscitation reverses endotoxin-induced acute renal failure and prevents cortical microvascular hypoxia. Shock. 2009;31(5):521–528. doi: 10.1097/SHK.0b013e318188d198. [PubMed] [Cross Ref

29. . Cooperative Study Group. The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections. JAMA. 1963;183:462–465.

30. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated metaanalysis. Clin Microbiol Infect. 2009;15:308–318. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02752.x. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

31. Blake Nichols, Sherri Kubis, Jennifer Hewlett, Nadir Yehya, Vijay Srinivasan, Hydrocortisone Therapy in Catecholamine Resistant Pediatric Septic Shock: A Pragmatic Analysis of Clinician Practice and Association with Outcomes, Pediatr Crit Care Med /2016

32. Kristi L. Watterberg .Hydrocortisone Dosing for Hypotension in Newborn Infants: Less Is More . The Journal Of Pediatrics/2016

33. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. Pediatr Crit Care Med. 2008;9(2):186-191. doi:10.1097/PCC.0b013e31816689a8