الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

الوظيفة القلبية عند الأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي وعلاقتها بالعلاج المديد بالستيروئيدات السكرية

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا:
غزل جوان شيخاني

إشراف الدكتورة:
ديانا الأسمر
أستاذ في كلية الطب البشري

دمشق 2023 م

الإهداء

" من لايشكر الناس لايشكر الله "

أتوجه بالشكر لكل أساتذتي الكرام في مشفى الأطفال الجامعي ...

إلى أستاذتي الرائعة المبدعة **الأستاذة الدكتورة ديانا الأسمر ..**
شكراً لعطائك الدائم ومحبتك الصادقة ودعمك المتواصل طوال مسيرتي المتواضعة في

مشفى الأطفال وخلال إجراء البحث فقد كنتِ السند الحقيقي والمعلم الأغلى ...

والشكر موصول لأعضاء اللجنة الكرام :

الأستاذ الغالي والأب والمعلم الراقي

الأستاذ الدكتور سمير سرور

الأستاذة الغالية صاحبة الفضل الكبير والقلب المحب والمشجع دوماً
الأستاذة الدكتورة هدى داؤد

إلى من علّمتني وربّتني وأعطتني وحفرت في قلبي حبها السرمدي
من فرشت قلبي بالورود وأنارت لي ظلمات الليالي.
لوالدتي العظيمة منى المصري ...

شكراً من القلب لصديقة الدرب والوعد .. أجمل هدايا القدر .. رفيقة الخطوة والأطروحة .. الحاضرة دوماً إلى جانبي

د. ميريام حسكور.

فهرس المحتويات

العنوان	الصفحة
الملخص	1
الجزء التمهيدي	2
الجزء النظري	7
1- تمهيد.	8
2- أنماط فرط تنسج الكظر الخلقي والتظاهرات السريرية.	8
3- التشخيص.	10
4- التمييز بين أنماط المتلازمة.	10
5- العلاج.	10
5-1- العلاج في المرحلة الجنينية.	11
5-2- العلاج في عمر حديثي الولادة.	12
5-3- العلاج في عمر الطفولة.	12
5-4- العلاج أثناء الشدة.	13
5-5- العلاجات التجريبية الحديثة.	14
5-6- المراقبة.	14
6- الاختلاطات.	15
7- تأثير الستيروئيدات على العضلة القلبية.	15
8- الدراسات المرجعية	16
8-1- دراسة جامعة عين شمس المصرية	16
8-2- دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية	19
الجزء العملي	21
الفصل الأول: أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق	22
1-1- سؤال البحث	22
1-2- هدف البحث	22
1-3- منهج البحث وأدواته	22
1-3-1- تصميم الدراسة	22
1-3-2- عينة الدراسة	22
1-3-3- متغيرات الدراسة	23
1-4- الطرائق والمواد	23
1-5- التحليل الإحصائي	24
الفصل الثاني: النتائج	26

2-1- الخصائص العامة للمشاركين	26
2-1-1- الخصائص العامة لمجموعتي الحالة والشاهد	26
2-1-2- الخصائص العامة للأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي	27
2-2- متغيرات ايكو القلب	29
2-2-1- المقارنة بين مجموعتي الحالة والشاهد	29
2-2-2- المقارنة بين المجموعتين (1) و(2)	29
2-2-3- الارتباط بين المتغيرات القلبية والضغط الشرياني	30
2-2-4- الارتباط بين المتغيرات القلبية وBMI وBSA	30
2-3- تأثير تطبيق الستيروئيدات	30
2-3-1- مقارنة جرعة ستيروئيد بين المجموعتين (1) و(2)	30
2-3-2- الارتباط بين جرعة ستيروئيد وBMI	30
2-3-3- الارتباط بين جرعة ستيروئيد والضغط الشرياني	31
2-3-4- الارتباط بين جرعة ستيروئيد ومدة العلاج	31
2-3-5- الارتباط بين جرعة الستيروئيد والمتغيرات القلبية	32
2-3-6- العلاقة وتأثير جرعة الستيروئيد ومدة العلاج على المتغيرات القلبية	32
الفصل الثالث: المناقشة	33
3-1- السمات العامة للعينة	33
3-2- متغيرات ايكو القلب والعلاج المديد بالستروئيدات	33
3-3- مقارنة الدراسة مع الدراسات المرجعية	34
3-3-1- المقارنة مع دراسة جامعة عين شمس المصرية	34
3-3-3- المقارنة مع دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية	36
الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات	38
4-1- الاستنتاج	38
4-2- صعوبات البحث	38
4-3- التوصيات والمقترحات	38
4-4- موجز	39
الاختصارات	40
المصطلحات	42
الجداول	43
المراجع	44

فهرس الجداول

الجدول	الصفحة
الجزء النظري	7
الجدول (1): مقارنة بين الأنماط الشائعة منCAH ــ	9
الجدول (2): تأثير الستيروئيدات على الجهاز القلبي الوعائي.	16
الجدول (3): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة عين شمس المصرية.	17
الجدول (4): خصائص الأطفال المصابين بـــCAH في دراسة جامعة عين شمس المصرية.	17
الجدول (5): جرعة الستيروئيد للمشاركين في دراسة جامعة عين شمس المصرية.	17
الجدول (6): متغيرات ايكو القلب للمشاركين في دراسة جامعة عين شمس المصرية.	18
الجدول (7): علاقة جرعة الستيروئيد والمتغيرات القلبية في دراسة جامعة عين شمس المصرية.	18
الجدول (8): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية.	19
الجدول (9): متغيرات ايكو القلب للمشاركين في دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية.	19
الجدول (10): علاقة المتغيرات القلبية مع العمر ومدة العلاج في دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية.	20
الجزء العملي	20
الجدول (2–1): الخصائص العامة لمجموعتي الحالة والشاهد.	26
الجدول (2–2): الخصائص العامة للأطفال المصابين بCAH.	27
الجدول (2–3): الخصائص العامة للمجموعتين (1) و(2) .	28
الجدول (2–4): مقارنة جرعة التستيروئيد بين المجموعتين (1) و(2).	28
الجدول (2–5): متغيرات إيكو القلب بين مجموعتي الحالة والشاهد.	29
الجدول (2–6): متغيرات إيكو القلب بين المجموعتين (1) و(2).	29
الجدول (2–7):العلاقة بين المتغيرات القلبية والضغط الشرياني.	30
الجدول (2–8): العلاقة بين المتغيرات القلبية وBMI وBSA.	30
الجدول (2–9): العلاقة بين جرعة ستيروئيد وBMI.	30
الجدول (2–10): العلاقة بين جرعة ستيروئيد والضغط الشرياني.	31
الجدول (2–11): العلاقة بين جرعة الستيروئيد ومدة العلاج.	31
الجدول (2–12): العلاقة بين جرعة الستيروئيد والمتغيرات القلبية.	32
الجدول (13–3): تأثير جرعة الستيروئيد ومدة العلاج على المتغيرت القلبية.	32
الجدول (3–1): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة عين شمس المصرية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.	35
الجدول (3–2): جرعة الستيروئيد للمشاركين في دراسة جامعة عين شمس المصرية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.	36
الجدول (3–3): متغيرات ايكو القلب للمشاركين في دراسة الجامعة الكاميرونية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.	37
الجدول (3–4): علاقة مدة العلاج والمتغيرات القلبية للمشاركين في دراسة الجامعة الكاميرونية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.	37

الملخص

خلفية البحث: تؤثر الستيروئيدات السكرية على وظيفة العضلة القلبية حيث يؤدي التعرض المزمن لجرعات عالية من الستروئيدات إلى تغيرات بنوية ووظيفية في العضلة القلبية.

هدف البحث: تهدف الدراسة إلى تقويم الوظيفة القلبية لدى الأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي وتحديد عوامل الخطر والعلاقة بين العلاج بالستيروئيدات السكرية والمتغيرات القلبية.

المواد والطرائق: أُجرِيت دراسة سريرية حالة شاهد شارك فيها 82 طفلا"، 41 طفلا" شُخِّص لهم فرط تصنع كظر خلقي و41 طفلا" من أطفال أصحاء مراجعين لقسم عيادة الغدد في مستشفى الأسد والأطفال الجامعي بدمشق وهم المحققون لمعايير القبول والاستبعاد وذلك بعد أخذ الموافقة الخطية من ذويهم على إدخالهم في الدراسة خلال الفترة الممتدة بين 2021/3/1 و2022/3/1. قُسِّم الأطفال المصابون إلى مجموعتين حسب مدة تلقي العلاج. شملت متغيرات الدراسة كل من العمر ومدة العلاج وجرعة الستيروئيدات السكرية عند جمع العينات ومتوسط الجرعة اليومية والجرعة التراكمية للستيروئيدات وحالة ضبط المرض من خلال معايرة OHP –17 والطول والوزن والضغط وBMI و FSوEF وE/A وLVMI.

النتائج: تبين من خلال المقارنة بين مجموعتي الحالة والشاهد وجود فروق ذات دلالات إحصائية في متوسط متغير الوظيفة الانبساطية E/A وLVMI حيث بلغ متوسط E/A لمجموعة الحالة 1.2 ± 0.2 بقيم أصغر من متوسط مجموعة الشاهد 1.4 ± 0.2، أما متوسط LVMI في مجموعة الحالة 80 ± وهو أكبر من متوسط مجموعة الشاهد 68.5 ± 10.7 في حين لم توجد هذه الفروق في متوسط متغيرات الوظيفة الانقباضية FS وEF كما وجد ارتباط طردي إيجابي بين E/A وLVMI وكل من مدة العلاج بعامل ارتباط 0.3 و0.5 على التوالي والجرعة التراكمية للستيروئيدات السكرية بعامل الارتباط 0.3 و0.5 في حين لم يوجد هذا الارتباط مع FS وEF، كذلك الأمر بالنسبة لجرعة الستيروئيدات السكرية عند جمع العينات ومتوسط الجرعة اليومية. لم توجد علاقة وتأثير لمدة العلاج على E/A وLVMI بينما وجد علاقة وتأثير للجرعة التراكمية للستيروئيد على LVMI بدلالة p– value =0.002.

الخلاصة: تؤثر الجرعة التراكمية والعلاج طويل الأمد بالستيروئيدات السكرية ضمن الجرعات الموصى بها على مؤشر كتلة البطين الأيسر في حين لا تتأثر الوظيفة الانقباضية لكن دون حدوث قصور صريح في العضلة القلبية.

الكلمات المفتاحية: فرط تصنع الكظر الخلقي، العلاج بالستيروئيدات السكرية، تأثير الستيروئيدات السكرية، الوظيفة القلبية.

الجزء التمهيدي

1- المقدمة:

على الرغم من التقدم الكبير في رعاية الأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي إلا أن هناك ندرةً في الأبحاث التي تدرس تأثير الستيروئيدات السكرية على العضلة القلبية. تنظم الستيروئيدات العديد من العمليات البيولوجية بما في ذلك الاستقلاب الوسيط والاستجابة المناعية والنمو العظمي والإدراك المعرفي والإنجاب وتطور الرئتين، لذلك تعدّ من أكثر الأدوية استخداماً في المجال الطبي ويتم استخدامها في علاج فرط تصنع الكظر الخلقي لتعويض النقص في الستيروئيدات السكرية والمعدنية بما يُمكّن الطفل من نمو طبيعي ونضج جيد للهيكل العظمي مع مراعاة تحقيق التوزان عند إعطاء العلاج.

2- المشكلة البحثية:

على الرغم من تطبيق العلاج بالستيروئيدات السكرية ضمن المجال الموصى به عالمياً من قبل الجمعية الأمريكية لأمراض الغدد لدى الأطفال إلا أن هذه الجرعات تعدّ أكبر من الجرعات الفيزيولوجية كما يصعب تقليد النظام اليوماوي الفيزيولوجي بتطبيق الستيروئيدات الصنعية، مما يطرح التساؤل حول التأثيرات الجانبية للعلاج المديد بالستروئيدات السكرية.

تملك الستيروئيدات السكرية العديد من التأثيرات الجانبية كالتأثير على النمو العظمي لكن عددا" قليلا" من الأبحاث درست التأثيرات القلبية للستيروئيدات خاصة لدى الأطفال، لذلك تم تسليط الضوء في دراستنا على التغيرات القلبية لدى مرضى فرط تنسج الكظر الخلقي وعلاقتها مع العلاج المديد بالستيروئيدات السكرية حيث كان الهدف إجراء دراسة رقابية تحليلية حالة شاهد في محاولة لإيجاد التغيرات القلبية وعلاقتها مع العلاج المديد بالستيروئيدات السكرية لدى هذه الفئة من المرضى.

3- التساؤلات البحثية:

- ما هي التغيرات القلبية لدى الأطفال المصابين بمتلازمة فرط تصنع الكظر الخلقي؟
- هل توجد علاقة بين العلاج المديد بالستروئيدات وحدوث التغيرات القلبية؟

4- هدف البحث:

- تحديد تأثير الستيروئيدات على بنية ووظيفة العضلة القلبية.
- تحديد تأثير مدة التعرض للستيروئيدات على بنية ووظيفة العضلة القلبية.

5- أهمية البحث:

تكمن أهمية البحث في كونه المرة الأولى التي يُطرَح فيها التساؤل حول تأثير العلاج المديد بالستيروئيدات لدى الأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، كما يلقي الضوء على الصعوبات والاختلاطات الناجمة عن العلاج بالستيروئيدات على العضلة القلبية وتمكن النتائج من تحديد التغيرات في وظيفة العضلة القلبية وتحديد عوامل الخطر وبالتالي امكانية إيجاد إستراتيجية موحّدة للمتابعة الدورية لدى هذه الفئة.

6- حدود البحث:

• تعذّر استكمال الدراسة على بعض الأطفال بسبب عدم التزام الأهل بالمتابعة.

7- مناهج البحث وأدواته:

7-1- تصميم الدراسة: دراسة رقابية تحليلية حالة شاهد.

7-2- عينة الدراسة: بلغ عدد المشاركين فيها 82 طفلا" من شعبة جراحة الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق ومن عيادة الغدد والاستقلاب في مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وهم المحققون لمعايير القبول في الدراسة وذلك في الفترة الممتدة بين 2021/3/1 و2022/3/1، بعد الموافقة الخطية من ذويهم على إدخالهم في الدراسة. وكانت معايير القبول والاستبعاد كما يأتي:

• **معايير القبول:**

1. الأطفال الذين أعمارهم بين سنة وحتى 18 سنة.
2. الالتزام بالخطة العلاجية.

• **معايير الاستبعاد:**

1. الأطفال الذين لديهم تشوهات قلبية خلقية.
2. الأطفال الذين لديهم أمراض المناعة الذاتية.
3. الأطفال الذين لديهم آفات رئوية حاصرة.
4. الأطفال الذين تعرضوا للستيروئيدات في أثناء الحياة الرحمية.

8- الطرائق والمواد:

أُجريت دراسة رقابية تحليلية حالة شاهد شارك فيها 82 طفلا" حققوا معايير القبول من أطفال أصحاء وممن شُخِّص لهم فرط تصنع كظر خلقي اعتماداً على التشخيص السريري والقيم المخبرية وعلى رأسها معايرة 17–OHP مع الأخذ بالحسبان التوافق في العدد والعمر وسطح الجسم. خضعت جمهرة الدراسة إلى تصوير القلب عن طريق الإيكو والإيكو دوبلر عبر النافذة الصدرية من قبل الكادر الطبي المختص بأمراض القلب في مستشفى الأسد ومستشفى الأطفال الجامعي بدمشق باستخدام الجهاز (Philips_iE33). أُجريَ الفحص بوضعية الاضطجاع الظهري والاضطجاع الجانبي الأيسر بعد التأكد من الاستقرار الدوراني لجميع المرضى. اعتمدَت القياسات التالية لتقويم الوظيفة الانقباضية:

1. FS الذي يعبر عن النسبة المئوية للتغير في حجم تجويف البطين الأيسر في أثناء الانقباض وحُسِبَ من المعادلة $\{(LVEDd - LVESd) \,/\, LVEDd\} * 100$. عُدّت القيم الطبيعية بين القيم 30–45%.
2. EF الذي يعبر عن قوة البطين الأيسر لضخ الدم إلى الشريان الأبهر وحُسِبَ من المعادلة

$\{(LVEDV - LVESV)/LVEDV\} * 100$. عُدّت القيم الطبيعية بين القيم 50–80%.

كما اعتمدَت E/A لتقويم الوظيفة الانبساطية وهو يعبر عن الجريان عبر الصمام التاجي، عُدّت القيم الطبيعية بين القيم 0.8–2. أُعتمدَ قياس LVMI الذي يعبر عن قياس حجم البطين الأيسر وهندسته ووظيفته. عُدّ البطين الأيسر متضخما" في حال كانت القيم أكبر من 90 لدى الإناث و100 لدى الذكور.

كما سُجل قياس الطول والوزن إلى أقرب 0.1 سم و0.1 كغ وتم حساب BMI وBSA باستخدام المعادلات($weight\ (kg)/height\ (m^2)$ و $\sqrt{((\text{height (cm)} * \text{weight (kg)}) \,/\, 3600)}$

بالتوالي. سُجلَت قيم الضغط باستخدام الجهاز اليدوي الزئبقي لقياس الضغط بعد إراحة الطفل لمدة 10 دقائق بوضعية الجلوس، عُدّ الضغط مرتفعا" في حال تجاوزت القيم الخط المئوي 95 بالنسبة للجنس والطول وكان ثابتاً على عدة قياسات.

حُددت الخطة للعلاج بالستيروئيدات الخاصة بكل مريض بناء على التوصيات الحديثة للجمعية الأمريكية وعُدّ المرض غير مضبوط في حال ارتفاع قيم 17–OHP لقيم أكثر من 12 نانوغرام/مل. سُجِّلَت الجرعات كما يأتي:

• الجرعة عند جمع العينات مقدرةً بالـــ ملغ/ م^2: تمثل الجرعة اليومية التي يأخذها الطفل خلال فترة إجراء البحث.

• الجرعة اليومية الوسطية مقدراة" بالـــ ملغ/ م^2/ يوم: تمثل متوسط الجرعة اليومية التي أخذها الطفل خلال فترة العلاج الكاملة، وهي حاصل قسمة الجرعة التراكمية على عدد أيام العلاج.

• الجرعة التراكمية مقدرةً بالـــ ملغ/ م^2: تمثل مجموع الجرعات اليومية خلال فترة العلاج متضمنة التعديل الحاصل في الجرعات كذلك الجرعات الهجومية.

تم التوصل إلى التحليل الإحصائي المطلوب باستخدام برنامج SPSS v.25 لتطبيق جميع الاختبارات الإحصائية عند مستوى ثقة α=0.05. تم تطبيق عدة اختبارات فروق إحصائية لاختبار فرضيات البحث وفقا لنوع المتغير المدروس ونوع المقارنة المطلوبة، منها اختبار Shapiro–Wilk لتقويم طبيعية التوزع و اختبار T–Test واختبار Mann–Whitney لتقويم وجود اختلاف إحصائي في متوسط المتغيرات القلبية و اختبار عامل ارتباط Spearman Correlation Test لتقويم الارتباط بين جرعة الستيروئيد ومتغيرات ايكو القلب واختبار الانحدار المتعدد القياسي Standard Multiple Regression لتقويم العلاقة والتأثير بين جرعة الستيروئيد والمتغيرات القلبية.

9- الدراسات المرجعية:

9-1- المقارنة مع دراسة جامعة عين شمس المصرية (2021):

التأثيرات العلاجية الطويلة الأمد للقشرانيات السكرية على وظائف القلب لدى الأطفال المصابين بفرط تنسج الكظر الخلقي؛ دراسة سريرية حالة–شاهد

للباحثين نيرمين حسين عمر، ورنا عبدالكريم محمد، وأمنية يوسف، ونادين نبيل طمية، وهبة الصفدي. قسم طب الأطفال، في جامعة عين شمس، القاهرة، مصر.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم الوظيفة القلبية لدى الأطفال المصابين بفرط تنسج الكظر الخلقي وتحديد عوامل الخطر والعلاقة بين العلاج بالستيروئيدات والمتغيرات القلبية.

حيث اختير (47) طفلا" مصاب بفرط تنسج الكظر الخلقي وأُجريت المقارنة مع (47) طفلا" سليما"، ثم قُسِّم الأطفال المصابون إلى مجموعتين حسب مدة تلقي العلاج (مجموعة A: أقل من 6 سنوات ومجموعة B: أكثر من 6 سنوات).

وكانت النتيجة الأولية للدراسة وجود ضخامة في الحجرات القلبية، كما وجِد لدى المرضى FS منخفض، واضطرابات في الوظيفة الانبساطية، وانخفاض متوسط نسبة الصمام التاجي ومثلث الشرف (e´/a´) (e´ الانبساط الباكر، وa´ الانبساط المتأخر كذلك انخفاض سرعة التدفق أثناء الانقباض (s´)، وارتفاع نسبة الصمام التاجي (E/e)، وارتفاع مؤشر البطين الأيسر (P– TDI Tei Value $\leq$ 0.05)؛ حيث ارتبطت الجرعة التراكمية للستيروئيد مع متغيرات الوظيفة الانقباضية والانبساطية للعضلة القلبية.

9-2- المقارنة مع دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية (2017):

تقويم الوظيفة القلبية لدى الأطفال المصابين بفرط تنسج الكظر الخلقي دراسة حالة شاهد في الكاميرون؛ دراسة سريرية حالة-شاهد

للباحثين طونب نينغوم، و ساب نوغ اوم، وشالو، ومبونو بيتوكو، وبومباهي، و موافو تمبو، وشيابي، وكينغ، وكوكي ندمبو.

كلية الطب البشري و العلوم الطبية في جامعة ياوندي، ياوندي، الكاميرون.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم الوظيفة القلبية لدى الأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي ومقارنتها مع الأطفال الطبيعيين.

أجريت دراسة حالة شاهد حيث اختير (19) طفلا" مصابا" بفرط تنسج الكظر الخلقي للمقارنة مع مجموعة الشاهد من (3) أطفال سليمين. شملت متغيرات الدراسة EF وFS وLVMI وE/A وقطر الأذينة اليسرى والصمام ثلاثي الشرف وضغط الشريان الرئوي في أثناء الانقباض.

وكانت النتيجة الأولية للدراسة وجود ضخامة في كتلة البطين الأيسر لدى مجموعة الحالة حيث بلغ متوسط EF في مجموعة الحالة (71.95 ± 7.8) ومتوسط FS (40.67 ± 7.02) وهي قيم أكبر مما هي عليه في مجموعة الشاهد لكن لا توجد أهمية إحصائية لهذه الفروق، بينما تأثرت الوظيفة الانبساطية بشكل أكبر لدى مجموعة الحالة، أما وظيفة البطين الأيمن فهي متماثلة في المجموعتين. ارتبطت هذه الموجودات بشكل كبير مع تقدم العمر عند التشخيص ومدة العلاج.

10- مكونات البحث:

10-1- يتكون البحث من جزأين أولهما القسم النظري الذي يتحدث عن الإطار النظري العام لموضوع الدراسة.

10-2- وثانيهما القسم العملي الذي يتضمن الإطار العام العملي والمواد والطرائق المتبعة خلال الدراسة وصولاً للنتائج ومناقشتها وانتهاء بالاستنتاجات والتوصيات المقترحة. ويتكون من أربعة فصول:

1. الفصل الأول: يتضمن سؤال البحث، والهدف، وتصميم الدراسة، والطرائق والمواد المتبعة.
2. الفصل الثاني: يعرض النتائج التي توصلت إليها الدراسة وفق جداول ومخططات.
3. الفصل الثالث: يناقش النتائج ويقارنها مع الدراسات العالمية.
4. الفصل الرابع: يعرض الاستنتاجات والتوصيات المقترحة وأهم العقبات التي واجهتنا خلال إنجاز البحث.

الـــجـــزء الـــنـــظـــري

فرط تصنع الكظر الخلقي
Congenital Adrenal Hyperplasia

1- تمهيد:

تتوضع الغدد الكظرية فوق الكلى وهي مسؤولة عن إنتاج العديد من الهرمونات أهمها:

- الستيروئيدات المعدنية كالألدوستيرون الذي ينظم مستويات الصوديوم والبوتاسيوم في الجسم.
- الستيروئيدات السكرية كالكورتيزول الذي ينظم استجابة الجسم للمرض أو الجهد من خلال التحكم في كيفية استخدام السكر.
- الأندروجينات كالتستوستيرون الذي يساعد في النمو والتمايز الجنسي.

يقصد بفرط تنسج الكظر الخلقي CAH مجموعة من الاضطرابات الوراثية الجسدية المتنحية التي تؤثر على الغدد الكظرية في إفرازها للهرمونات المختلفة وبالتالي ظهور أعراض المتلازمة كشذوذ في تطور الأعضاء التناسلية الجنينية وظهور علامات تذكير لدى الأجنة الإناث واضطرابات البلوغ المبكر لدى الذكور المصابين.

2- أنماط فرط تنسج الكظر الخلقي والتظاهرات السريرية:

يوجد أكثر من نمط للـــ CAH تبدأ من الأشكال الشديدة الناتجة عن الفقدان الكامل للهرمونات الكظرية إلى الأشكال الأخف شدة التي تحتفظ بفعالية متبقية للأنزيمات. عُرضت أهم الفروقات الجينية والسريرية والمخبرية للأنماط الشائعة من CAH في الجدول (1).

يشكل **21-OHD** أكثر من 90% من حالات CAH. تبلغ نسبة الحدوث 1/15000-1/20000 من الولادات حيث تبلغ نسبة الأطفال المصابين بالشكل المضيع للملح 70% بينما 30% مصابين بالشكل المرجل البسيط وتختلف هذه النسبة باختلاف البلدان والأعراق. يورث 21-OHDكصفة جسدية متنحية حيث يقع الجين CYP21P وCYP21 على الصبغي 6p21.3. يسبب هذا العوزَ أكثرُ من 90 طفرة يمنع بعضها تشكل البروتين وينقص بعضها فعاليته حيث تعتمد شدة المرض على نوع الطفرة، ففي الحالات المضيعة للملح مثلاً تكون الطفرة مخربة لفعالية الإنزيم ويكون المريض متماثل الزيجوت، في حين تكون الإصابة أخف في الحالات المتغايرة الزيجوت[1].

ينشأ **21-OHD** من خلل في تحول 17-OHP إلى 11-Deoxycortisol وبالتالي إلى نقص إنتاج Cortisol كذلك يحصل خلل في تحويل Progesterone إلى DOC وبالتالي إلى نقص إنتاج Aldosterone، مما يؤدي إلى انخفاض نسبة التلقيم الراجع السلبي للغدة النخامية وبالتالي زيادة ACTH وبالتالي زيادة في إنتاج الأندروجينات الكظرية [2].

الجدول (1): مقارنة بين الأنماط الشائعة من CAH

الاضطراب	الجين المصاب	الأعراض و العلامات	الموجودات المخبرية
عوز 21- هيدروكسيلاز الشكل الكلاسيكي (3)	CYP21 6p21.3	-عوز الستروئيدات السكرية. -عوز الستيروئيدات المعدنية (نوب مضيعة للملح). -ابهام أعضاء تناسلية لدى الإناث وعلامات ترجيل لدى الذكور والإناث.	ACTH↑ Cortisol↓ 17-OHP↑↑ القاعدي والمحرض Na↓ K↑ رينين المصل↑ أندروجين المصل↑
عوز 21- هيدروكسيلاز غير الكلاسيكي (4-5)	CYP21 6p21.3	-غير عرضي. -بلوغ مبكر، شعرانية، عد جلدي، اضطرابات الطمث، العقم.	17-OHP↑↑ القاعدي والمحرض أندروجين المصل↑
عوز 11- بيتا هيدروكسيلاز (6)	CYP11B1 8q24.3	-عوز الستروئيدات السكرية. -ابهام أعضاء تناسلية لدى الإناث وعلامات ترجيل لدى الذكور والإناث. -ارتفاع ضغط.	ACTH↑ Cortisol↓ 17-OHP↑↑ القاعدي والمحرض أندروجين المصل↑ رينين المصل↓ K↓
عوز 3- بيتا هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز (7-8)	HASD3B2 1p13.1	-عوز الستروئيدات السكرية. -عوز الستيروئيدات المعدنية (نوب مضيعة للملح). -ابهام أعضاء تناسلية لدى الذكور والإناث -بلوغ مبكر، اضطرابات بلوغ.	ACTH↑ Cortisol↓ ستيروئيدات Δ5 القاعدية والمحرضة↑↑ Na↓ K↑ رينين المصل↑ DHEA↑ أندرستينديون وتستوستيرون واستروجين↓
عوز 17- الفا هيدروكسيلاز (9)	CYP17 10q24.3	-عوز الستيروئيدات المعدنية. -ابهام أعضاء تناسلية لدى الذكور. -طفالة جنسية. -ارتفاع ضغط.	ACTH↑ Cortisol↓ DOC و كورتيكوستيرون↑ 17α-OH↓ ونقص الاستجابة لـ ACTH أندروجين واستروجين↓ رينين المصل↓ K↓
تضخم الغدة الكظرية الدهني (10-11)	STAR 8q11.2	-عوز الستروئيدات السكرية. -عوز الستيروئيدات المعدنية (نوب مضيعة للملح). -ابهام أعضاء تناسلية لدى الذكور. -صعف في تطور البلوغ أو قصور مبيضين مبكر لدى الإناث.	ACTH↑ كافة الستيروئيدات↓ Na↓ K↑ رينين المصل↑ الدوستيرون↓ أو غياب الاستجابة لـ hCG لدى الذكور↓ LH↑ FSH↑ استراديول↓
عوز P450 أوكسيد ريدوكتاز (12)	POR 7q11.3	-عوز الستروئيدات السكرية. -ابهام أعضاء تناسلية لدى الذكور والإناث -شعرانية لدى الأم، Antley-Bixler	ACTH↑ Cortisol↓ بروجسترون، برغنينولون↑ أندروجينات قبل الولادة↑ أندروجين واستروجين عند البلوغ↓ نسبة الاستروجين للأندروجين↓

↑تشير إلى الزيادة، ↓تشير إلى النقصان.

تقسم الأنماط السريرية لـــ 21-OHD إلى **الشكل الكلاسيكي Classic Form** الذي بدوره يقسم إلى **الشكل المرجل البسيط Simple Virilizing Form** و**الشكل المضيع للملح Salt Wasting Form** إضافة إلى **الشكل غير الكلاسيكي أو ذو البدء المتأخر Nonclassic or Late Onset Form.** تتراوح المظاهر السريرية حسب شدة الإصابة حيث يُلحظ عند الرضع الإناث إبهام في الأعضاء التناسلية عند الولادة وصعوبة في تحديد الجنس، بينما يبدو الرضع الذكور طبيعيين ظاهرياً عند الولادة وبالتالي يكونون عرضة لتأخر التشخيص لحين ظهور علامات قصور كظر وبالتالي أكثر عرضة لنوب مضيعة للملح وانخفاض في ضغط الدم التي تتميز بالخمول وضعف الشهية والتجفاف والإقياء ونقص سكر الدم، وتتميز مخبرياً بانخفاض في صوديوم وارتفاع بوتاسيوم الدم. بينما يتظاهر في عمر الطفولة الباكرة بعلامات البلوغ المبكر مثل نمو أشعار العانة وتسارع النمو وضخامة في العضلات وظهور العد الجلدي وتضخم القضيب والبروستات والصفن مع بقاء الخصيتين بحجم صغير نسبياً مقارنة مع القضيب المتضخم، أما عند الإناث فيزداد حجم البظر بشكل واضح أو تظاهر سريري يشبه PCOS[3].

3- التشخيص:

يتم تحديد إصابة الجنين بـــ21-OHD **أثناء الحياة الرحمية** من خلال معايرة 17-OHP في السائل الأمنيوسي وفحص عينة من الزُّغابات المَشيمية لإجراء التنميط الجيني في الأسبوع الرابع عشر كما يمكن تحليل الحمض النووي الجيني الخالي من الخلايا في مصل الأم ابتداءً من الأسبوع التاسع.

يُوصي بتحري 21-OHD لدى جميع **الأطفال حديثي الولادة** خلال اليوم الثاني والرابع بعد الولادة حيث يرتفع مستوى 17-OHP لتراكيز 35-50 ng/mL (105-150 nmol/L) في عينة دم عشوائية، علماً أن مستوى17-OHP يكون مرتفعا" خلال أول 48 ساعة من الحياة عند الرضع غير المصابين بـــCAH كما في حالة الصدمة الإنتانية والخداج[3].

يلاحظ لدى **الأطفال المصابين بالشكل المضيع للملح** مستويات مرتفعة من 17-OHP و مستويات منخفضة من Cortisol، بينما في **الشكل المرجل البسيط** تكون مستويات Cortisol طبيعية أو منخفضة بشكل غير متناسب مع مستوى ACTH و17-OHP، كما ترتفع مستويات Androstenedione وTestosterone لدى الإناث بينما تبقى طبيعية لدى الذكور المصابين[13].

4- التمييز بين أنماط المتلازمة:

يتم ذلك من خلال المقارنة بين المستويات المصلية للـــ17-OHP قبل وبعد التحريض بـــACTH خارجي المنشأ، حيث تُجرى معايرة 17-OHP بشكل أساسي ثم بعد الدقيقة 60 من إعطاء

250 مكغ من Teracosactide/Synacthen® ويُعد ارتفاع مستويات المصلية أكثر من 3.6 ng/ml (أكثر من 11 nmol/L) مشخصاً. يمكن الاستعانة بالتنميط الجيني لتأكيد التشخيص[13].

5- العلاج:

يهدف العلاج إلى تعويض الستيروئيدات السكرية والمعدنية بما يُمكّن الطفل من نمو طبيعي ونضج جيد للهيكل العظمي. تختلف أهداف العلاج تبعاً للمرحلة العمرية ولكن هناك صعوبات للعلاج في جميع الأعمار مما يتطلب فريقا" من مقدمي الرعاية الصحية مثل أطباء الجهاز البولي واختصاصيّ علم النفس واختصاصيّ علم الوراثة.

5-1- العلاج في المرحلة الجنينية:

يُعد العلاج بـــDexamethasone أثناء الحمل فعالا" في تجنب تذكير الأعضاء التناسلية الخارجية في الجنين الأنثى حيث يمكن أن يعبر Dexamethasone المشيمة لتثبيط المحور الوطائي النخامي الكظري الجنيني على عكس Hydrocortisone الذي يتم تعطيله بوساطة 11β-HSD المشيمي. يبدأ العلاج بـــDexamethasone بعد تأكيد الحمل لدى الحالات عالية الخطورة حيث يبدأ تذكير الأجنة المصابة في وقت مبكر من 4 إلى 9 أسبوع حملي مع الاستمرار على هذا العلاج حتى يتم تأكيد التشخيص وتحديد جنس الجنين عن طريق أخذ عينة من الزغابات المشيمية بعمر 8 إلى 10 أسبوع حملي أو باستخدام طرق التشخيص الجزيئي الجديدة التي تحلل الـــ DNA الحر للجنين في دم الأم باستخدام تقنية الـــPCR، عندها فقط تتطلب الإناث العلاج طوال فترة الحمل[14].

تعطى الأم الحامل 20-25 مكغ/ كغ/ يوم مقسمة إلى ثلاث جرعات (الجرعة القصوى 1.5ملغ/ يوم). يؤدي استخدام Dexamethasone لدى الأم إلى تأثيرات على الغدة الكظرية كما يمكن أن يكون له آثار ضارة طويلة الأمد على الجنين بما في ذلك العقابيل الاستقلابية والنفسية والفكرية مما أثار الجدل حول استخدام العلاج بالستيروئيد قبل الولادة واستمرار إدراجه كعلاج تجريبي حتى الآن[14-15].

5-2- العلاج في عمر حديثي الولادة:

يتطلب **إبهام الأعضاء التناسلية لدى حديث الولادة** رعاية طبية مستعجلة تتضمن القصة المرضية والفحص السريري وإجراء التصوير بالايكو لتقويم الأعضاء التناسلية الداخلية (الرحم والمبيضين أو مكان توضع الخصيتين) وإجراء صيغة صبغية أو اختبار FISH.

يُعطى العلاج بـــHydrocortisone وFludrocortisone عند الشك بـــCAH مع وجود **قيمتين إيجابيتين للاختبارات الماسحة** وذلك بعد إرسال العينة المصلية لقياس 17-OHP. يجب

مراقبة الشوارد وسكر الدم بشكل يومي في حال عدم الرغبة بالبدء بالعلاج حتى صدور نتائج الاختبار المصلي، كما يجب متابعة هؤلاء المرضى من قبل اختصاصيّ غدد الصم لدى الأطفال.

تُعد **النوبة المضيعة الملح لدى حديثي الولادة** المصابين بـــCAH حالة إسعافية مهددة للحياة في حال عدم التداخل الإسعافي في الوقت المناسب، من هنا تأتي أهمية الإختبارات المسحية للتقصي عن المرض وضرورة البدء الباكر بالعلاج. يتضمن التدبير الأولي للنوبة الكظرية **إصلاح الصدمة الدورانية** من خلال تسريب 10–20 مل/ كغ محلول ملحي بشكل سريع عن طريق الوريد وفي حال وجود نقص في سكر الدم يتم تسريب 2–4 مل/ كغ محلول سكري 10%، ثم الاستمرار بسوائل الحاجة اليومية بمحلول ملحي 0.9% أو محلول ملحي مضافاً إليه محلول سكري 5%. لا تعطى المحاليل الوريدية الملحية منخفضة التوتر لأنها تزيد من نقص صوديوم الدم، كما لا تعطى المحاليل الوريدية السكرية 5% دون إضافة المحاليل الملحية. يُعطى السيروم السكري 5% مضافاً إليه الأنسولين في حال عدم تحسن ارتفاع البوتاسيوم بعد البدء بالستيروئيدات الوريدية. يتضمن العلاج إعطاء **جرعة هجومية من Hydrocortisone** 50–100مغ/ م^2 لمرة واحدة عن طريق الوريد وثم يُتابع العلاج بجرعة 50–100 ملغ/ م^2/ يوم مقسمة على أربع جرعات، ويستمر العلاج بهذه الجرعات حتى استقرار المريض والعودة للتغذية الفموية، في حين لا تعطى الستيروئيدات المعدنية في أثناء النوبة الكظرية الحادة[16].

يُتابَع **العلاج بـــHydrocortisone** بجرعة 20–30 ملغ/ م^2/ يوم مقسمة إلى ثلاث جرعات بالإضافة لـــ**Fludrocortisone** بجرعة 100 مكغ مرتين باليوم و1 غ/ يوم أو مايعادل 2–4 ميلي مكافئ/ كغ/ يوم من **كلوم الصوديوم الفموي** مقسمة لعدة جرعات. يجب البدء بالتخفيض التدريجي عند تطبيق جرعات عالية من Hydrocortisone (50 ملغ/ م^2/ يوم) عند هجوع المرض وعودة مستويات الهرمونات إلى تراكيزها الطبيعية وذلك لتجنب التأثيرات الجانبية للجرعات العالية من الستيروئيدات[17].

5–3– العلاج في عمر الطفولة:

تُعد الستيروئيدات طويلة الأمد (Prednisolone وPrednisone وDexamethasone) أكثر فاعلية في العلاج ولكن لا تُعطى قبل نهاية البلوغ لتجنب إنغلاق المشاش الباكر. تُعطى الستيروئيدات المعدنية لجميع الأطفال المصابين بالشكل الكلاسيكي من CAH سواء ترافق مع ضياع للملح أو لم يترافق، حيث أثبتت الدراسات أن إعطاء الستيروئيدات المعدنية لدى الأطفال المصابين بالشكل المرجل البسيط يُحسن من الطول النهائي.

- يستمر العلاج بـــ**Hydrocortisone** 10–15 ملغ/ م^2/ يوم مقسمة إلى ثلاث جرعات. تُعد هذه الجرعة أعلى من الحاجة اليومية للستيروئيدات التي تقدر ب 7–9 ملغ/ م^2/ يوم

لدى حديثي الولادة و6–7 ملغ/ م^2/ يوم لدى الأطفال والمراهقين. لا يزال موضوع تقسيم وإعطاء جرعات Hydrocortisone موضوع نقاش مستمر مع عدم وجود دراسات كافية تدعم إما استبدال نَظْم يوماوي (إعطاء أعلى جرعة في الصباح) أو العلاج بالمرحلة العكسية (إعطاء أكبر جرعة في المساء) [18].

- يُعطى **Dexamethasone** بجرعة 0.25–0,375 ملغ/ م^2 كجرعة وحيدة لكن قد يحتاج بعض الأطفال إلى العلاج بجرعتين [19].
- يُعطى **Fludrocortisone** بجرعة 50–200 مكغ/ يوم (ما يعادل 0.05–0.2 ملغ/ يوم) كجرعة وحيدة أو مقسمة إلى جرعتين، ثم يبدأ التخفيض التدريجي من عمر 6 أشهر حتى عمر السنة خوفاً من زيادة الحساسية تجاه الستيروئيدات المعدنية بالتزامن مع نضوج الكلى خلال السنة الأولى من الحياة[20].
- يُعطى **كلور الصوديوم الفموي** بجرعة 1–3 غ/ يوم أو مايعادل 17–51 ميلي مكافئ/ يوم أو 4 ميلي مكافئ/ كغ/ يوم مقسمة لعدة جرعات. يتم إيقاف العلاج في نهاية السنة الأولى عندما يبدأ الطفل بتناول طعام المائدة حيث يسهل إضافة ملح الطعام إلى وجبات الطفل[21].
- تُعد **الجراحة** معقدة جداً لدى مرضى CAH المصابين بإبهام الأعضاء التناسلية حيث تجرى الجراحة التصحيحية التجميلية (تصحيح البظر وتصنيع المهبل) في مراحل الطفولة الباكرة على مرحلة واحدة أو عدة مراحل باستخدام أحدث تقنيات رأب المهبل وجراحة البظر وجراحة الشفرين[18].

يُعد استئصال الغدة الكظرية ثنائي الجانب الخط الأخير في العلاج بسبب الاعتماد على السيروئيدات القشرية من مصدر خارجي مدى الحياة وإمكانية حدوث أورام مفرزة للـــ ACTH في الغدة النخامية بالإضافة إلى المضاعفات الجراحية والتخديرية[18].

5–4– العلاج في أثناء الشدة:

يحدث أثناء الإنتان الدموي الحاد زيادة في معدل الاستقلاب القاعدي مما يستدعي الانتباه لتعديل جرعة الستيروئيدات السكرية لتجنب النوبة المضيعة للملح، حيث تُرفع جرعة Hydrocortisoneإلى الضعف أو ثلاثة أضعاف خاصة الإنتانات المعوية المترافقة مع ترفع حروري وإسهالات بينما لا تُرفع جرعة Fludrocortisone، أما في حال الإنتان المعوي مترافق مع إقياءات وضعف تقبل وارد فموي فيُعطى Hydrocortisone عن طريق العضل.

تُعدَّل الجرعات في الإنتانات الشديدة وقبل العمليات الجراحية وفق ما يلي[16–17]:

1– العمر أصغر من 3 سنوات: Hydrocortisone 25 ملغ وريدي كجرعة وحيدة ثم 25–30 ملغ/ يوم إما مقسمة إلى 4 جرعات أو تسريب وريدي مستمر.

2- العمر أكبر من 3 سنوات وأقل من 12 سنة: Hydrocortisone 50 ملغ وريدي كجرعة وحيدة ثم 50-60 ملغ/ يوم إما مقسمة إلى 4 جرعات أو تسريب وريدي مستمر.

3- أكبر من 12 سنة: Hydrocortisone 100 ملغ وريدي كجرعة وحيدة ثم 100 ملغ/ يوم إما مقسمة إلى 4 جرعات أو تسريب وريدي مستمر.

4- Hydrocortisone 50-100 ملغ/ $م^2$ كجرعة وحيدة ثم 50-100 ملغ/ $م^2$/ يوم إما مقسمة إلى 4 جرعات أو تسريب وريدي مستمر.

لا تُرفع جرعة الستيروئيد السكري في الإنتانات غير المترافقة مع ترفع حروري أو في التوتر النفسي (الامتحانات المدرسية) أو الجهد العضلي (التمارين الرياضية). تعالج نوب نقص السكر المعزول غير المترافقة مع مرض إنتاني خلال السنوات الأربع الأولى من الحياة بتقسيم جرعة Hydrocortisone إلى 4 جرعات بفاصل 6 ساعات بين الجرعات[16-17].

5-5- العلاجات التجريبية الحديثة:

تهدف الدراسات الحديثة إلى التقليل من جرعة الستيروئيدات السكرية مع الحد من التأثيرات الجانبية للأندروجينات. أجريت دراسة عشوائية قارنت بين 28 طفلا" مصابا" بـــCAH تلقوا العلاج بـــFlutamide (مضاد أندروجيني) وTestolactone (يثبط تحول الأندروجين إلى Estrogen) وHydrocortisone (بجرعة 8.3 ملغ/ $م^2$/ يوم) وFludrocortison و28 طفلا" مصابا" بـــCAH تلقوا العلاج بـــHydrocortisone (بجرعة 13.3 ملغ/ $م^2$/ يوم) وFludrocortison. وجد الباحثون بقاء تركيز الأندروجينات عالية لدى الأطفال المعالجين بأربعة أصناف دوائية وذلك بسبب اعتماد جرعات أقل من Hydrocortisone، إلا أن هؤلاء المرضى لديهم نمو طولي ونضج عظمي طبيعي بعد عامين من العلاج.

كما درس الباحثون امكانية تطبيق العلاج بهرمون النمو ومشابهات GnRH لتعويض قصر القامة الناتج عن انغلاق المشاش الباكر بسبب العلاج بالستيروئيدات. أكدت إحدى الدراسات لدى المقارنة بين 20 طفلا" مصابا" بـــCAH تلقوا العلاج بهرمون النمو لمدة سنتين (8 أطفال منهن تلقوا العلاج بـــGnRH من أجل البلوغ الباكر) و20 طفلا" آخر مصاب بـــCAH تلقوا العلاج بـــHydrocortisone، أن الأطفال اللذين تلقوا العلاج بهرمون النمو لديهم زيادة في معدل النمو والطول النهائي[22].

6-5- المراقبة:

تُقيَّم الاستجابة بعد 10-14 يوما" من بدء العلاج ثم شهرياً أول ثلاثة أشهر من الحياة ثم كل ثلاثة أشهر في عمر الطفولة الباكرة ثم كل ستة أشهر من خلال معايرة 17-OHP و Androstenedione وقياس فعالية الرينين ومراقبة ضغط الدم الشرياني وسرعة النمو والنضج

العظمي كما يفيد قياس Testosterone عند صعوبة ضبط المرض. يوجد مقاومة للستيروئيدات المعدنية في عمر الرضع لذلك يجب تقويم الاستجابة بشكل متكرر وتعديل الجرعات خاصة خلال الأشهر الثمانية عشر الأولى[23].

- تبلغ القيم المخبرية المستهدفة لـ**17-OHP** 4-12 ng/mL وهي قيم مرتفعة عن القيم الطبيعية للأشخاص السليمين والتي تتراوح بين 0-2 ng/ml. تعكس القيم الطبيعية من 17-OHP لدى مرضى CAH إعطاء جرعة علاجية زائدة من Hydrocortisone[23].
- تعكس القيم الطبيعية **لقياس فعالية الرينين** والتي تتراوح بين 0.6-4.3 ng/mL/hour استجابة جيدة للعلاج بينما تعكس القيم المنخفضة إعطاء جرعة علاجية زائدة مما يعرض المريض لخطر تطور ارتفاع في ضغط الدم الشرياني، حيث أثبتت الدراسات ارتباط ارتفاع الضغط الشرياني لدى الأطفال المصابين بـCAH مع الجرعات العالية من Fludrocortisone وانخفاض قياس فعالية الرينين[23].
- كما تُقوم الاستجابة من خلال مراقبة Pregnanetriol في البول أو اللعاب. يجب مراقبة العمر العظمي مرة على الأقل بعد عمر السنيتن أو كل 6 أشهر في حال ملاحظة زيادة سريعة في الطول بالنسبة للعمر[24].

6- الاختلاطات:

تختلف الاختلاطات باختلاف المرحلة العمرية وتشمل حدوث **البلوغ الباكر المركزي** لاسيما عند تأخر التشخيص أو عدم القدرة على ضبط الأندروجين، يُشخَّص بمعايرة LH ويستفيد هؤلاء المرضى من العلاج بنظائر GnRH. يرتبط البلوغ الباكر المركزي لدى الذكور المصابين بشكل وثيق بالعمر العظمي بالأخص بعد عمر 12 سنة بينما لا يوجد مثل هذا الارتباط لدى الفتيات.

ارتباط تطبيق الجرعات العالية من Hydrocortisone والتي تزيد عن 17 ملغ/ م^2/ يوم مع **انخفاض سرعة النمو الطولي** لدى كلا الجنسين مما ينتج عنه **قصر قامة** لدى البالغين حيث أثبتت دراسة تحليلية جمعت 18 دراسة بين عامي 1997-2001 أن متوسط الطول النهائي لمرضى CAH أقل من المتوسط الطبيعي السكان بـ(10 ± 1.2 سم)، إضافة **لزيادة الوزن** و**البدانة** و**ارتفاع ضغط الدم الانقباضي النهاري** و**غياب الانخفاض الفيزيولوجي الليلي**[25].

قد تحدث لدى الإناث في مرحلة البلوغ **شعرانية وعدم انتظام الطمث** بالإضافة إلى خلل الوظيفية الجنسية وما يتبعه من مشاكل نفسية حيث تتحسن معدلات تحفيز الإباضة مع العلاج بـ Gonadotropin بعد تثبيط مستويات الهرمون ACTH الليلي بإعطاء Dexamethasone بجرعة 0.25-0.5 ملغ، كما قد يصاب الذكور بتضخم الخصيتين بسبب ما يسمى **أورام راحة غدة الكظر الخصيوية** التي تحدث بعد التثبيط بالستيروئيدات السكرية ويحتاج هؤلاء المرضى عادة إلى علاج

هرموني منتظم بدلاً من التحويل لاختصاصي جراحة بولية مع الانتباه لما ينتج عن ذلك من خطر إزالة الخصية بشكل خاطئ خشية الورم وقد يحدث **قصور ثانوي في الغدد التناسلية** قابل للتراجع بعد العلاج بالستيروئيدات السكرية[25-26].

7- تأثير الستيروئيدات على العضلة القلبية:

تؤثر الستيروئيدات على الأنسجة من خلال تنبيه MRs وهي النوع الأول من المستقبلات الستيروئيدية عالية الألفة للـــCortisol وكذلك تنبيه GRs وهي النوع الثاني من المستقبلات الستيروئيدية داخل الخلوية منخفضة الألفة للـــCortisol. ترتبط MRs في الأنبوب البعيد للكلى والكولون والغدد اللعابية والغدد العرقية وبطانة الأوعية الدموية بشكل حصري مع Aldosterone بسبب استبعاد الـــCortisol قبل الارتباط بالمستقبل بوساطة الأنزيم 11β-HSD2 الذي يحول Cortisol إلى المستقلب الخامل 11-Keto Cortisone، أما في الأنسجة الأخرى كالحصين وعضلة القلب والعضلات الملساء في جدران الأوعية الدموية والأنسجة الدهنية فترتبط MRs مع الـــ Cortisolبشكل أكبر من ارتباطها مع Aldosterone بسبب غياب الأنزيم 11β-HSD2 [27-28].

تعاكس الستيروئيدات السكرية تأثير الأنسولين حيث ترفع سكر الدم من خلال تحرير السكر من المخازن (الغليكوجين والشحوم الثلاثية والبروتين) لاستخدامها في عملية الأكسدة في المتيوكوندريا، كما ترفع الستيروئيدات السكرية من ضغط الدم الشرياني من خلال عود امتصاص الصوديوم في الكلى بالتالي زيادة حجم البلاما. لُخّصَ تأثير الستيروئيدات السكرية على الجهاز القلبي الوعائي في الجدول (2).

الجدول (2): تأثير الستيروئيدات على الجهاز القلبي الوعائي

موقع التأثير	تأثير الستيروئيدات السكرية	تأثير الستيروئيدات المعدنية
العضلات الاملساء في جدران الأوعية الدموية	⬆ القلوصية ⬇ تكاثر الخلايا ⬇ هجرة الخلايا	⬆ التهاب حول الأوعية ⬆⬇ تقبض الأوعية
الخلايا البطانية	⬇ الموسعات المعتمدة على البطانة ⬇ تجدد البطانة	⬆⬇ توسع الأوعية
العضلة القلبية	–	⬆ التليف
البالعات	⬆⬇ السيتوكينات ⬆ الموت الخلوي المبرمج ⬇ بلعمة المعتدلات	–
الأعضاء الأخرى	البدانة/ ارتفاع الضغط/ ارتفاع شحوم الدم مقاومة الأنسولين/ عدم تحمل السكر زيادة التخثر	ارتفاع الضغط زيادة التخثر

⬆تشير إلى الزيادة، ⬇تشير إلى النقصان، ⬆⬇تشير إلى إما الزيادة أو النقصان

بناء على ذلك فإن استجابة جدران الأوعية الدموية المرتبطة بتأثير الستيروئيدات السكرية تعكس التوازن بين تنبيه GR وMR، وبين التأثيرات الجهازية والموضعية، وبين المحددات الأخرى لتفاعل المستقبلات مع عمليات النسخ الجيني والعمليات غير الجينية؛ لذلك يصعب التنبؤ بدور الستيروئيدات السكرية في حدوث وإنذار الأمراض القلبية الوعائية[29-30].

8- الدراسات المرجعية

8-1- دراسة جامعة عين شمس المصرية (2021)[31]:

التأثيرات العلاجية الطويلة الأمد للقشرانيات السكرية على وظائف القلب لدى الأطفال المصابين بفرط تنسج الكظر الخلقي؛ دراسة سريرية حالة-شاهد.

للباحثين نيرمين حسين عمر، ورنا عبدالكريم محمد، وأمنية يوسف، ونادين نبيل طمية، وهبة الصفدي. قسم طب الأطفال، في جامعة عين شمس، القاهرة، مصر.

هدفت هذه الدراسة إلى تقويم الوظيفة القلبية لدى الأطفال المصابين بـــ CAH وتحديد عوامل الخطر والعلاقة بين العلاج بالستيروئيدات والمتغيرات القلبية. اختير 47 طفل مصاب بـــCAH الناتج عن 21-OHD وأُجريت المقارنة مع 47 طفلا" سليما"، ثم قُسِّم الأطفال المصابون إلى مجموعتين حسب مدة تلقي العلاج ضمت مجموعة A المصابين لمدة زمنية أقل من 6 سنوات ومجموعة B المصابين لمدة زمنية أكثر من 6 سنوات. حُسبَت الجرعة التراكمية ومتوسط الجرعة اليومية للستيروئيد كما أُجري ايكو القلب لعينة الدراسة لتقويم الوظيفة القلبية وأبعاد حجرات القلب وتقويم وظيفة الصمامات باستخدام الدوبلر. عُرضت خصائص الدراسة في الجدول (3) والجدول (4) والجدول (5).

الجدول (3): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة عين شمس المصرية.

الخصائص		الحالة	الشاهد
العمر (متوسط)		6.02	6
الوزن (الانحراف المعياري)		0.34	0.13
الطول (الانحراف المعياري)		-0.19	0.48
BSA(متوسط)		1	0.99
الضغط الانقباضي		100	100
الضغط الانبساطي		72	64
Tanner	I	53.2	68.1
	II	17	8.5
	III	14.9	14.9
	IV	10.3	8.5
	V	4.3	0

الجدول (4): خصائص الأطفال المصابين بـــCAH في دراسة جامعة عين شمس المصرية.

الخصائص	المجموعة A	المجموعة B

العمر (متوسط)	3.99	13.4
الوزن (الانحراف المعياري)	0.43	0.18
الطول (الانحراف المعياري)	0.74	1.13
BSA(متوسط)	0.75	1.34
الضغط الانقباضي	81.6	85.5
الضغط الانبساطي	77.6	61.5
Testosterone	0.17	0.25
Na	2.62 ± 138.04	2.13 ± 138.56
K	0.43 ± 4.17	0.7 ± 4.29

الجدول (5): جرعة الستيروئيد للمشاركين في دراسة جامعة عين شمس المصرية.

جرعة الستيروئيد	**المجموعة A**	**المجموعة B**
مدة العلاج	2.7 ± 3.99	1.03± 13.4
الجرعة عند جمع العينات	4.73 ± 12.56	3.99 ± 15.88
الجرعة اليومية	3.69 ± 10.91	2.06 ± 14.28
الجرعة التراكمية	1235 ± 9381	2552 ± 60303

بينت النتيجة الأولية للدراسة من خلال المقارنة بين مجموعتي الحالة والشاهد وجود ضخامة في الحجرات القلبية بدلالة أبعاد النمط M–Mode. وجِد لدى المرضى FS منخفض 22.93 ± 13.9، وانخفاض متوسط نسبة الصمام التاجي 0.88 ± 0.11، ومثلث الشرف 0.91 ± 0.13 كذلك انخفاض سرعة الجريان في أثناء الانقباض (s´) للصمام التاجي ومثلث الشرف 5.81 ± 0.71 و7.60 ± 2.54 على التوالي بينما ارتفعت نسبة الصمام التاجي (E/e) 5.81 ± 0.65 ومؤشر البطين الأيسر TDI Tei 0.37 ± 0.03 كما يوضح الجدول (6).

الجدول (6): متغيرات ايكو القلب للمشاركين في دراسة جامعة عين شمس المصرية.

المتغيرات	**الحالة**	**الشاهد**	**P–Value**
LVEDd	8.20 ± 33.94	5.29 ± 29.76	0.004
LVESd	2.30 ± 22.81	1.62 ± 20.54	0.001
IVST	1.53 ± 5.33	5.33 ± 4.43	0.001
LVPWT	1.51 ± 5.34	0.69 ± 4.23	0.001
LVMI	8.11 ± 28.31	7.42 ± 19.9	0.001
FS	13.9 ± 22.93	1.4 ± 38.12	0.001
Average mitral s´ velocity (cm/s)	*0.71 ± 5.81*	*1.50 ± 8.07*	*0.001*
Average mitral e´/a´ ratio	0.11 ± 0.88	0.15 ± 1.55	0.001
Tricuspid s´ velocity (cm/s)	*2.54 ± 7.60*	*1.85 ± 9.71*	*0.001*
Tricuspid e´/a´ ratio	0.13 ± 0.91	0.36 ± 1.28	0.001
Average mitral E/e ratio	0.65 ± 5.81	0.46 ± 3.80	0.001
TDI LV Tei index	0.03 ± 0.37	0.02 ± 0.30	0.001

وصل الباحثون لاستنتاج وجود تأثير للعلاج طويل الأمد بالستيروئيدات على المتغيرات القلبية حيث ارتبط التغير في سرعة الجريان في أثناء الانقباض (s´) عبر الصمام التاجي والصمام مثلث

الشرف مع مدة العلاج والجرعة التراكمية ومتوسط الجرعة اليومية كما يوضح الجدول (7) يؤكّد هذا الارتباط من خلال وجود اختلاف ذي دلالة إحصائية في قيم هذه المتغيرات بين المجموعتين A وB كما يوضح الجدول (6).

الجدول (7): علاقة جرعة الستيروئيد والمتغيرات القلبية في دراسة جامعة عين شمس المصرية.

	مدة العلاج		الجرعة عند جمع العينات ملغ/ م^2/ يوم		الجرعة التراكمية ملغ		الجرعة التراكمية ملغ/ م^2		متوسط الجرعة اليومية ملغ/ م^2/ يوم	
	r	P-Value	r	P-Value	R	P-Value	r	P-Value	r	P-Value
Average mitral s´ velocity (cm/s)	0.47-	*0.001*	0.207-	0.163	0.39-	0.10	0.4-	*0.005*	0.113-	0.47
Tricuspid s´ velocity (cm/s)	0.76-	*0.001*	0.401-	*0.005*	0.68-	*0.001*	0.7-	*0.001*	0.316-	*0.041*
الضغط الانقباضي	0.53	*0.001*	0.245	0.097	0.56	*0.001*	0.55	*0.001*	0.422	*0.005*
الضغط الانبساطي	0.77	*0.001*	0.251	0.089	0.79	*0.001*	0.78	*0.001*	0.516	*0.001*

كانت قوة هذه الدراسة هي طرح موضوع بحثي جديد والتفصيل في متغيرات إيكو القلب بالنمط M-Mode والإيكو دوبلر لتقويم أفضل للعلاقة بين العلاج بالستيروئيدات واضطراب الوظيفة القلبية بينما محددات الدراسة شملت عينة صغيرة نسبياً وخاصة عند اعادة توزيع المرضى المصابين بـــCAH مما لم يسمح بالكشف عن الفوارق الدقيقة في المتغيرات القلبية.

8-2- دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية (2017)[32]:

تقويم الوظيفة القلبية لدى الأطفال المصابين بفرط تنسج الكظر الخلقي دراسة حالة شاهد في الكاميرون؛ دراسة سريرية حالة-شاهد.

للباحثين طونب نينغوم، وساب نوغ اوم، وشالو، ومبونو بيتوكو، وبومباهي، وموافو تمبو، وكوكي ندمبو.

كلية الطب البشري و العلوم الطبية في جامعة ياوندي، ياوندي، الكاميرون.

هدفت هذه الدراسة تقويم الوظيفة القلبية لدى الأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي ومقارنتها مع الأطفال الطبيعيين. اختير 19 طفلا" مصابا" بـــCAH الناتج عن 21-OHD وأُجريت المقارنة مع 19 طفلا" سليما". شملت متغيرات الدراسة EF وFS وLVMI وE/A وقطر الأذينة اليسرى والصمام ثلاثي الشرف وضغط الشريان الرئوي أثناء الانقباض كما يوضح الجدول (8).

الجدول (8): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية.

الخصائص	الحالة	الشاهد
العمر	6 ± 4	6 ± 4
الوزن	23.8 ± 13.4	23 ± 11.6

الطول	26.2 ± 113	24.2 ± 118.5
BMI	2.9 ± 17.1	2 ± 15.4

كانت النتيجة الأولية للدراسة من خلال المقارنة بين مجموعتي الحالة والشاهد وجود ضخامة في الحجرات القلبية بدلالة أبعاد النمط M–Mode. وجِد لدى المرضى ارتفاع في متوسط كل من LVMI 46.02 ± 17.4 و EF 71.95 ± 7.8 و FS 40.67 ± 7.02 لكن الأهمية الإحصائية لتغير متوسط LVMI، في حين لم تتأثر متغيرات وظيفة البطين الأيمن كما يوضح الجدول (9).

الجدول (9): متغيرات ايكو القلب للمشاركين في دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية.

المتغيرات	الحالة	الشاهد	P–Value
EF	7.8 ± 71.95	7.9 ± 69.29	0.23
Stroke Volume	13.58 ± 47.56	10.83 ± 43.15	0.19
FS	7.02 ± 40.67	5.64 ± 37.25	0.052
Cardiac Output (L/min)	1.54 ± 3.376	1.11 ± 3.58	0.62
Cardiac Index (L/min/m^2)	1.07 ± 4.40	0.94 ± 4.38	0.93
E wave velocity (m/s)	0.32 ± 0.8	0.13 ± 0.99	0.08
A wave velocity (m/s)	0.35 ± 0.76	0.10 ± 0.57	0.08
E/A ratio	0.96 ± 1.38	0.33 ± 1.80	0.06
Mitral deceleration time	42.81 ± 147.48	40.3 ± 137.47	0.4
LVDd	7.9 ± 35.99	4.94 ± 35.46	0.75
LVSd	4.90 ± 21.31	3.55 ± 22.22	0.42
LAD	4.62 ± 23.41	3.64 ± 22.71	0.53
LVMI	*17.14 ± 46.02*	*7.64 ± 31.64*	*0.001*

وصل الباحثون لاستنتاج وجود تأثير للعمر عند التشخيص ومدة العلاج على المتغيرات القلبية كما يوضح الجدول (10). فسر الباحثون ذلك بتأثير زيادة الفترة الزمنية للتعرض للمستويات العالية من الأندروجين عند تأخر تشخيص المرض مما يؤدي إلى تأثيرات ضخامية على العضلة القلبية بدلالة وجود ارتباط إحصائي لقطر الصمام الأبهري مع العمر عند التشخيص حيث بلغ عامل الارتباط 0.8.

الجدول (10): علاقة المتغيرات القلبية مع العمر ومدة العلاج في دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية.

	العمر عند التشخيص		مدة العلاج	
	r	P–Value	R	P–Value
EF	0.1–	0.68	0.31	0.23
Stroke Volume	0.38	0.1	0.17	0.53
FS	0.004	0.98	0.34	0.19
LVMI	*0.14*	*0.54*	*0.05–*	*0.85*
Cardiac Output	0.44	0.06	0.5	0.06
Cardiac Index	*0.2*	*0.4*	*0.09–*	*0.73*
E/A ratio	0.24	0.3	0.34–	0.18
E wave velocity	0.19	0.4	0.42–	0.09
A wave velocity	0.25–	0.2	0.11	0.68

0.04	0.51	0.1	0.37	**Mitral deceleration time**
0.08	0.44	0.033	0.49	**LAD**
0.002	0.72	0.055	0.44	**TAPSE**
0.007	0.45-	0.81	0.05-	**Systolic pulmonary pressure**
0.16	0.37	*0.001*	*0.82*	***Aortic diameter***

كانت قوة هذه الدراسة أنها ركزت على المتغيرات القلبية لدى الأطفال المصابين بـــCAH كما أكدت على ضرورة التشخيص الباكر للمتلازمة والضبط الجيد للاندروجينات ومراقبة دورية للوظيفة القلبية بينما محددات الدراسة شملت عينة صغيرة نسبياً وعدم التفصيل في الجرعات العلاجية كعامل خطورة والاكتفاء بدراسة العامل الزمني.

الجزء العملي

الفصل الأول

أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق

1-1- سؤال البحث:

- ما هي التغيرات القلبية لدى الأطفال المصابين بمتلازمة فرط تصنع الكظر الخلقي؟
- هل توجد علاقة بين العلاج المديد بالستروئيدات وحدوث التغيرات القلبية؟

1-2- هدف البحث:

- تحديد تأثير الستيروئيدات على بنية ووظيفة العضلة القلبية.
- تحديد تأثير مدة التعرض للستيروئيدات على بنية ووظيفة العضلة القلبية.

1-3- منهج البحث وأدواته:

1-3-1- تصميم الدراسة: دراسة رقابية تحليلية حالة شاهد.

1-3-2- عينة الدراسة: بلغ عدد المشاركين فيها 82 طفلا" من شعبة جراحة الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق ومن عيادة الغدد والاستقلاب في مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وهم المحققون لمعايير القبول في الدراسة وذلك في الفترة الممتدة بين 2021/3/1 و2022/3/1 بعد الموافقة الخطية من ذويهم على إدخالهم في الدراسة وكانت معايير القبول والاستبعاد كما يأتي:

معايير القبول

1. الأطفال الذين أعمارهم بين سنة وحتى 18 سنة.
2. الالتزام بالخطة العلاجية.

معايير الاستبعاد

1. الأطفال الذين لديهم تشوهات قلبية خلقية.
2. الأطفال الذين لديهم أمراض المناعة الذاتية.
3. الأطفال الذين لديهم آفات رئوية حاصرة.
4. الأطفال الذين تعرضوا للستيروئيدات في أثناء الحياة الرحمية.

1-3-3- متغيرات الدراسة:

- العمر مقدراً بالسنوات
- مدة العلاج مقدرةً بالسنوات
- جرعة الستيروئيد عند اجراء جمع العينات مقدرةً بالـــ ملغ/ م^2
- متوسط جرعة الستيروئيد اليومية مقدرةً بالـــ ملغ/ م^2/ يوم
- جرعة الستيروئيد التراكمية مقدرةً بالـــ ملغ/ م^2
- ضبط المرض من خلال معايرة 17- OHP
- الطول مقدراً بالـــ سم
- الوزن مقدراً بالـــ كغ
- مشعر كتلة الجسم مقدراً بالـــ كغ/م^2
- FS كنسبة مئوية
- EF كنسبة مئوية
- E/A
- LVMI مقدراً بالـــ غ/م^2
- BP الإنقباضي والإنبساطي

1-4- الطرائق والمواد:

أُجريت دراسة رقابية تحليلية حالة شاهد شملت 82 طفلا" حققوا معايير القبول من أطفال أصحاء وممن شُخِّص لهم فرط تصنع كظر خلقي اعتماداً على التشخيص السريري والمخبري مع الأخذ بالحسبان التوافق في العدد والعمر وسطح الجسم. خضعت جمهرة الدراسة إلى تصوير القلب عن طريق الإيكو والإيكو دوبلر عبر النافذة الصدرية من قبل الكادر الطبي المختصص بأمراض القلب في مستشفى الأسد ومستشفى الأطفال الجامعي بدمشق باستخدام الجهاز Philips_iE33. أُجريَ الفحص بوضعية الاضطجاع الظهري والاضطجاع الجانبي الأيسر بعد التأكد من الاستقرار الدوراني لجميع المرضى. أُعتمدَت القياسات التالية لتقويم الوظيفة الانقباضية:

1. **FS** الذي يعبر عن النسبة المئوية للتغير في حجم تجويف البطين الأيسر في أثناء الانقباض وحُسِبَ من المعادلة $\{(LVEDd - LVESd) \,/\, LVEDd\} * 100$. عُدّت القيم الطبيعية بين القيم 30-45% [33].
2. **EF** الذي يعبر عن قوة البطين الأيسر لضخ الدم إلى الشريان الأبهر وحُسِبَ من المعادلة

$\{(LVEDV - LVESV)/LVEDV\} * 100$. عُدّت القيم الطبيعية بين 50-80% [33].

كما اعتمدَت **E/A** لتقويم الوظيفة الانبساطية وهو يعبر عن الجريان عبر الصمام التاجي، عُدّت القيم الطبيعية بين القيم 0.8–2 [34-35]. اعتمدَ قياس **LVMI** الذي يعبر عن قياس حجم البطين الأيسر وهندسته ووظيفته. عُدَّ البطين الأيسر متضخما" في حال القيم أكبر من 90 لدى الإناث و100 لدى الذكور، تم إدراج القيم الطبيعية لـــLVMI نسبة للعمر والجنس ضمن الجدول (1) والجدول (2) في الملحق اعتماداً على القيم المرجعية لـــParks Pediatric Cardiology[36].

كما سُجل قياس **الطول** و**الوزن** إلى أقرب 0.1 سم و0.1 كغ وتم حساب **BMI** و**BSA** باستخدام المعادلات $weight\ (kg)/height\ (m^2)$ و $\sqrt{((\text{height (cm)} * \text{weight (kg)}) / 3600)}$ بالتوالي. اعتمدت مخططات منظمة الصحة العالمية لمراقبة النمو لدى الأطفال التي تصنف الأطفال إلى طبيعيّ الوزن في حال قيم BMI تتراوح بين 18.5–25 وناقصي الوزن في القيم الأقل من 18.5 وزائدي الوزن في القيم التي تتراوح بين 25–30 أما القيم الأكبر من 30 فيصنف الأطفال على أنهم بدينون.

سُجلَت قيم **الضغط** باستخدام الجهاز اليدوي الزئبقي لقياس الضغط بعد إراحة الطفل لمدة 10 دقائق بوضعية الجلوس، عُدّ الضغط مرتفعا" في حال تجاوزت القيم الخط المئوي 95 بالنسبة للجنس والطول وكان ثابتاً على عدة قياسات. حُددت الخطة العلاجية الخاصة بكل مريض بناء على التوصيات الحديثة للجمعية الأمريكية للغدد فيما يخص العلاج بالستيروئيدات لدى مرضى CAH، وعُدّ المرض غير مضبوط لدى إجراءOHP–17 في مخبر موثوق مستخدماً تقنية مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالأنزيم ELIZA وارتفاع القيم لأكثر من 12 نانوغرام/مل.

سُجِّلَت الجرعات كما يأتي:

- **الجرعة عند جمع العينات:** تمثل الجرعة اليومية التي يأخذها الطفل خلال فترة إجراء البحث.
- **الجرعة اليومية الوسطية:** تمثل متوسط الجرعة اليومية التي أخذها الطفل خلال فترة العلاج الكاملة، وهي حاصل قسمة الجرعة التراكمية على عدد أيام العلاج.
- **الجرعة التراكمية مقدرةً:** تمثل مجموع الجرعات اليومية خلال فترة العلاج متضمنة التعديل الحاصل في الجرعات كذلك الجرعات الهجومية.

قُسم الأطفال المصابين بـــCAH إلى مجموعتين اعتماداً على المدة الزمنية لتلقي العلاج ضمت المجموعة 1 الأطفال الذين تلقوا العلاج لمدة زمنية أقل من 6 سنوات أما المجموعة 2 الذين تلقوا العلاج لمدة أكثر من 6 سنوات حيث اختيرت هذه المدة كقيمة وسطية لسنوات العلاج لعينة الدراسة.

1-5- التحليل الإحصائي:

وصلنا إلى التحليل الإحصائي المطلوب على مرحلتين:

• **أولاهما جمع البيانات:** حيث أدرجت استمارات ورقية في سجلات المرضى ثم تعبئة المتغيرات ثم إدخال البيانات إلى الحاسوب على شكل جدول إلكتروني spreadsheet exel.

• **وثانيتهما مرحلة المعالجة الإحصائية:** لُخصت الخصائص العامة ومخرجات الدراسة باستخدام الأعداد الإجمالية والنسب المئوية للمتغيرات الاسمية والفئوية إضافة إلى المتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات العددية. تم التوصل إلى التحليل الإحصائي المطلوب باستخدام برنامج SPSS v.25 لتطبيق جميع الاختبارات الإحصائية عند مستوى ثقة $\alpha=0.05$. تم تطبيق عدة اختبارات فروق إحصائية لاختبار فرضيات البحث وفقا لنوع المتغير المدروس ونوع المقارنة المطلوبة منها اختبار Shapiro–Wilk لتقويم طبيعية التوزع و اختبار T–Test واختبار Mann–Whitney لتقويم وجود اختلاف احصائي في متوسط المتغيرات القلبية و اختبار عامل ارتباط Spearman Correlation Test لتقويم الارتباط بين جرعة الستيروئيد ومتغيرات ايكو القلب واختبار الانحدار المتعدد القياسي Standard Multiple Regression لتقويم العلاقة والتأثير بين جرعة الستيروئيد والمتغيرات القلبية.

الفصل الثاني

النتائج

Results

2-1- الخصائص العامة للمشاركين:

بلغ عدد المشاركين في البحث 82 طفلا" خلال فترة متابعة سنة لم يتغيب فيها أي طفل عن المتابعة، تم توزيع الأطفال المشاركين بشكل متساو بين مجموعتي الحالة والشاهد، حيث ضمت مجموعة الحالة الأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي الذين بلغ عددهم 41 طفلا" أما مجموعة الشاهد فضمت الأطفال الأصحاء الذين بلغ عددهم 41 طفلا". قُسِّم الأطفال إلى مجموعتين حيث المجموعة 1 ضمت 17 طفلا" مصابا" بفرط تصنع الكظر الخلقي لمدة أقل من 6 سنوات أما المجموعة 2 فضمت 24 طفلا" مصابا" لمدة أكثر من 6 سنوات.

2-1-1- الخصائص العامة لمجموعتي الحالة والشاهد:

لم توجد فروق ذات أهمية إحصائية بين مجموعتي الحالة والشاهد فيما يخص متوسط العمر والطول والوزن، كما لم يوجد ارتفاع في الضغط الانقباضي أو الانبساطي لدى أي مريض، في حين وجدت فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط BMI الجدول (2-1).

بلغ عدد الأطفال الذين لديهم وزن طبيعي 63 طفلا" (77%) و15 طفلا" لديهم وزن زائد (18%) بينما 4 أطفال لديهم وزن ناقص (5%).

الجدول (2-1): الخصائص العامة لمجموعتي الحالة والشاهد.

	الحالة n°=41		الشاهد n°=41		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
العمر	9.8	4.4	9.8	4.2	+0.9
الطول	130	22.6	124	19.8	+0.2
الوزن	33	13.1	33.5	12.5	+0.9
BMI	18.7	2.7	20	3.2	*0.005
BSA	1.07	2.7	1.1	0.2	+0.5
الضغط الانقباضي	11	0.7	11.2	0.8	+0.7
الضغط الانبساطي	7.2	0.7	7.2	0.8	+0.9

+Mann-Whitney Test, *T-Test.

2-1-2- الخصائص العامة للأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي:

بلغ عدد الأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي 41 طفلا" منهم:

- 70% لديهم وزن طبيعي و20% لديهم وزن زائد و10% لديهم وزن ناقص.
- 15% لديهم ضبط غير جيد بينما 85% لديهم قيم طبيعية لـــ 17- OHP.
- 12% لديهم النمط المضيع للملح مع قيم شوارد طبيعية ولم يكن أي طفل منهم يأخذ فلودروكورتيزون عند جمع العينات.
- 85% من الأطفال معالجين بالهيدروكورتيزون فقط و10% معالجين بالهيدروكورتيزون والديكساميتازون و5% معالجين بالديسكاميتازون فقط الجدول (2-2)

الجدول (2-2): الخصائص العامة للأطفال المصابين بـــCAH.

		العدد	النسبة المئوية
BMI	طبيعي	29	70
	زائد	8	20
	ناقص	4	10
نمط المتلازمة	المرجل البسيط	35	88
	المضيع للملح	6	12
17- OHP	ضبط جيد	35	85
	ضبط غير جيد	6	15
نمط العلاج	Hydrocortisone	35	85
	Hydrocortisone & Dexamethasone	4	10
	Dexamethasone	2	5

شكلت المجموعة 1 المؤلفة من الأطفال المصابين بـــCAH لمدة أقل من 6 سنوات ما يقارب 41% من مجموع الأطفال مصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي وأما المجموعة 2 المؤلفة من الأطفال المصابين بـــCAH لمدة أكبر من 6 سنوات فشكلت 58%. يُبين الجدول (2-3) الخصائص العامة للمجموعتين حيث وجدت فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط العمر والطول والوزن وBMI و BSA والضغط الشرياني في حين لم يوجد ارتفاع في قيم الضغط لدى أي مريض.

الجدول (2-3): الخصائص العامة للمجموعتين (1) و(2).

	المجموعة 1 n°=17 أقل من 6 سنوات		المجموعة 2 n°=24 أكبر من 6 سنوات		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
العمر	5.3	1.7	13	2.4	*0.001+*
الطول	107	11	146.2	11.9	*0.001+*
الوزن	20.5	5.4	42	8.6	*0.001+*
BMI	17.6	2.6	19.4	2.6	*0.04**
BSA	0.81	1.2	1.2	0.1	*0.001+*
الضغط الانقباضي	10.6	0.6	11.5	0.5	*0.001+*
الضغط الانبساطي	6.7	0.4	7.6	0.6	*0.001+*

+Mann-Whitney Test *T-Test.

بلغ متوسط جرعة الستيروئيد لدى مرضى CAH كما يأتي:

- متوسط الجرعة عند جمع العينات: 15.9 ± 4.8 ملغ/ م^2
- متوسط الجرعة اليومية: 18.7 ± 2.3 ملغ/ م^2/ يوم.
- متوسط الجرعة التراكمية: 58520.3 ± 316115 ملغ/ م^2.

في حين بلغ متوسط مدة العلاج 8.6 ± 4.6 سنوات. كما يبين الجدول (2-4).

وجدت فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط مدة العلاج بين المجموعة 1- 3.7 ± 1.3 والمجموعة 2- 12.1 ± 2.4. وجدت فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط الجرعة عند جمع العينات بمتوسط أكبر للمجموعة 1- 17.9 ± 3 مقارنة مع متوسط المجموعة 2- 14.5 ± 5.3. وجدت فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط الجرعة اليومية بمتوسط أكبر للمجموعة 1- 19.7 ± 1.9 مقارنة مع متوسط المجموعة 2- 18.1 ± 2.4. وجدت فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط الجرعة التراكمية بمتوسط أكبر للمجموعة 2- 80649.3 ± 20721 مقارنة متوسط المجموعة 1- 27279 ± 10491 وذلك بدلالة P-Value ≤ 0.05 الجدول (2-4).

الجدول (2-4): مقارنة جرعة الستيروئيد بين المجموعتين 1 و2

	مرضى CAH		المجموعة(1) n°=17		المجموعة(2) n°=24		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
مدة العلاج	8.6	4.6	3.7	1.3	12.1	2.4	*0.001+*
الجرعة عند جمع العينات	15.9	4.8	17.9	3	14.5	5.3	*0.001+*
الجرعة اليومية	18.7	2.3	19.7	1.9	18.1	2.4	*0.001**
الجرعة التراكمية	58520.3	316115	27279	10491	80649.3	20721	*0.001**

+Mann-Whitney Test, *T-Test.

2-2- متغيرات إيكو القلب:

2-2-1- المقارنة بين مجموعتي الحالة والشاهد:

وجدت فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط E/A وLVMI في حين لم توجد فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط FS وEF بدلالة p-value >0.05. بلغ متوسط E/A لمجموعة الحالة 1.2 ± 0.2 بقيم أصغر من متوسط مجموعة الشاهد 1.4 ± 0.2، أما متوسط LVMI في مجموعة الحالة 80 ± 12 وهو أكبر من متوسط مجموعة الشاهد 68.5 ± 10.7. بلغ متوسط FS لمجموعة الحالة 40.5 ± 7 بقيم أصغر من متوسط مجموعة الشاهد 45 ± 9.4، أما متوسط EF في مجموعة الحالة 60.9 ± 10.7 وهو أصغر من متوسط مجموعة الشاهد 67 ± 7.4 الجدول (2-5).

الجدول (2-5): متغيرات ايكو القلب بين مجموعتي الحالة والشاهد

	الحالة n°=41		الشاهد n°=41		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
FS	40.5	7	45	9.4	+0.1
EF	60.9	10.7	67	7.4	*0.2
E/A	1.2	0.2	1.4	0.2	***+0.04***
LVMI	80	12	68.5	10.7	***+0.02***

+Mann-Whitney Test, *T-Test.

2-2-2- المقارنة بين المجموعتين 1 و2:

وجدت فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط E/A وLVMI في حين لم توجد فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط FS وEF بدلالة p-value >0.05. بلغ متوسط E/A للمجموعة 2- 1.4 ± 0.2 بقيم أصغر من متوسط المجموعة 1- 1.6 ± 0.2، أما متوسط LVMI في المجموعة 2- 86.6 ± 9 وهو أكبر من متوسط المجموعة 1- 71 ± 11. بلغ متوسط FS للمجموعة 1- 36.6 ± 3 بقيم أصغر من متوسط المجموعة 2- 40 ± 2 أما متوسط EF في المجموعة 1- 56.2 ± 9 وهو أصغر من متوسط المجموعة 2- 64 ± 9 الجدول (2-6).

الجدول (2-6): متغيرات ايكو القلب بين المجموعتين 1 و2

	المجموعة 1 n°=17		المجموعة 2 n°=24		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
FS	36.6	3	40	2	+0.7
EF	56.2	9	64	10	*0.2
E/A	1.6	0.2	1.4	0.2	***+0.01***
LVMI	71	11	86.6	9	***+0.01***

+Mann-Whitney Test, *T-Test.

2-2-3- الارتباط بين المتغيرات القلبية والضغط الشرياني:

وجد ارتباط طردي إيجابي ذو أهمية إحصائية بين LVMI والضغط الانقباضي والانبساطي بعامل ارتباط 0.3 لكل منهما، كذلك وجد ارتباط طردي إيجابي ذو أهمية إحصائية بين E/A والضغط الانبساطي بعامل ارتباط 0.3 في حين لم يوجد مثل هذا الارتباط للضغط الانقباضي. كما لم يوجد ارتباط بين FS وEF والضغط الانقباضي والانبساطي بدلالة p-value >0.05 الجدول (2-7).

الجدول (2-7): العلاقة بين المتغيرات القلبية والضغط الشرياني

	FS		EF		E/A		LVMI	
	r	P-Value*	R	P-Value*	R	P-Value*	R	P-Value*
الضغط الانقباضي	0.2	0.9	0.04	0.7	0.2	0.2	0.3	***0.02***
الضغط الانبساطي	0.2	0.1	0.1	0.5	0.3	***0.05***	0.3	***0.03***

*Spearman Correlation Test.

2-2-4- الارتباط بين المتغيرات القلبية وBMI وBSA:

وجد ارتباط طردي إيجابي ذو أهمية إحصائية بين E/A وLVMI وBSA بعامل ارتباط 0.3 لكل منها في حين لم يوجد ارتباط بين FS وEF وBSA، كذلك لا يوجد ارتباط بين BMI مع أي من المتغيرات القلبية بدلالة p-value >0.05 الجدول (2-8).

الجدول (2-8): العلاقة بين المتغيرات القلبية وBMI وBSA

	FS		EF		E/A		LVMI	
	r	P-Value*	R	P-Value*	R	P-Value*	R	P-Value*
BMI	0.2	0.9	0.3	0.8	0.1	0.4	0.1	0.3
BSA	0.2	0.2	0.1	0.4	0.3	***0.04***	0.3	***0.02***

*Spearman Correlation Test.

2-3- تأثير تطبيق الستيروئيدات:

2-3-1- الارتباط بين جرعة ستيروئيد وBMI:

لم يوجد ارتباط ذو أهمية إحصائية بين BMI ومدة العلاج ومتوسط جرعة الستيروئيد اليومية والتراكمية وعند جمع العينات بدلالة p-value >0.05 كما يبين الجدول (2-9).

الجدول (2-9): العلاقة بين جرعة ستيروئيد وBMI

	مدة العلاج		الجرعة التراكمية		الجرعة اليومية		الجرعة عند جمع العينات	
	r	P-Value*	R	P-Value*	R	P-Value*	R	P-Value*
BMI	0.2	0.08	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.4

*Spearman Correlation Test.

2-3-2- الارتباط بين جرعة ستيروئيد والضغط الشرياني:

وجد ارتباط طردي إيجابي ذو أهمية إحصائية بين مدة العلاج والضغط الانقباضي والانبساطي بعامل ارتباط 0.7 للضغط الانقباضي و0.6 للضغط الانبساطي، كذلك وجد ارتباط طردي إيجابي ذو أهمية إحصائية بين الجرعة التراكمية والضغط الانقباضي والانبساطي بعامل ارتباط 0.6 للضغط الانقباضي و0.5 للضغط الانبساطي، في حين لم يوجد ارتباط بين متوسط الجرعة اليومية وجرعة الستيروئيد عند أخذ العينات والضغط الانقباضي والانبساطي بدلالة p-value >0.05 الجدول (2-10).

الجدول (2-10): العلاقة بين جرعة ستيروئيد والضغط الشرياني

	مدة العلاج		الجرعة التراكمية		الجرعة اليومية		الجرعة عند جمع العينات	
	r	P-Value*	R	P-Value*	R	P-Value*	R	P-Value*
الضغط الانقباضي	0.7	***0.001***	0.6	***0.001***	0.1	0.07	0.3	0.06
الضغط الانبساطي	0.6	***0.001***	0.56	***0.001***	0.2	0.07	0.3	0.06

***Spearman Correlation Test.**

2-3-3- الارتباط بين جرعة ستيروئيد ومدة العلاج:

وجد ارتباط طردي إيجابي ذو أهمية إحصائية بين مدة العلاج والجرعة التراكمية للستيروئيد بعامل ارتباط قوي 0.9 في حين لم يوجد ارتباط بين مدة العلاج والجرعة عند جمع العينات ومتوسط الجرعية اليومية بدلالة p-value >0.05 الجدول (2-11).

الجدول (2-11): العلاقة بين جرعة ستيروئيد ومدة العلاج

	الجرعة التراكمية		الجرعة اليومية		الجرعة عند جمع العينات	
	R	P-Value*	r	P-Value*	R	P-Value*
مدة العلاج	0.9	***0.001***	0.2	0.07	0.3	0.06

***Spearman Correlation Test.**

2-3-4- الارتباط بين جرعة الستيروئيد والمتغيرات القلبية:

وجد ارتباط طردي إيجابي ذو أهمية إحصائية بين متغير الوظيفة الانبساطية ومدة العلاج حيث بلغ عامل الارتباط 0.3 لـــ E/A وكذلك 0.5 لـــ LVMI، بينما لم يوجد ارتباط بين متغيرات الوظيفة الانقباضية FS وEF ومدة العلاج بدلالة p-value >0.05. وجد ارتباط طردي إيجابي ذو أهمية إحصائية بين متغير الوظيفة الانبساطية والجرعة التراكمية للستيروئيدات حيث بلغ عامل الارتباط 0.3 لـــ E/A وكذلك 0.5 لـــ LVMI، بينما لم يوجد ارتباط بين متغيرات الوظيفة

الانقباضية FS وEF ومتوسط الجرعة اليومية وجرعة التراكمية للستيروئيدات بدلالة p-value 0.05>. لم يوجد ارتباط ذو أهمية إحصائية بين متغير الوظيفة الانقباضية والانبساطية وLVMI وكل من متوسط جرعة الستيروئيد اليومية والجرعة عند جمع العينات بدلالة p-value >0.05 كما يوضح الجدول (2-12).

الجدول (2-12): العلاقة بين جرعة الستيروئيد والمتغيرات القلبية

	مدة العلاج		الجرعة التراكمية		الجرعة اليومية		الجرعة عند جمع العينات	
	r	P-Value*	R	P-Value*	R	P-Value*	R	P-Value*
FS	0.1	0.4	0.1	0.4	0.22	0.1	0.015	0.3
EF	0.19	0.2	0.2	0.7	0.16	0.31	0.04	0.7
E/A	0.3	***0.002***	0.3	***0.01***	0.14	0.38	0.04	0.7
LVMI	0.5	***0.01***	0.5	***0.002***	0.16	0.31	0.9	0.5

***Spearman Correlation Test.**

2-3-5- العلاقة وتأثير جرعة الستيروئيد ومدة العلاج على المتغيرات القلبية:

وجد تأثير ذو أهمية إحصائية للجرعة التراكمية للستيروئيد على LVMI في حين لم تؤثر مدة العلاج والجرعة عند جمع العينات ومتوسط الجرعة اليومية على LVMI. كما لم يوجد تأثير ذو أهمية إحصائية لمدة العلاج وجرعة الستيروئيد على E/A بدلالة p-value >0.05 كما يوضح الجدول (2-13).

الجدول (2-13): تأثير جرعة الستيروئيد ومدة العلاج على المتغيرات القلبية

	LVMI	E/A
	P-Value∞	P-Value∞
مدة العلاج	0.07	0.7
الجرعة عند جمع العينات	0.2	0.12
الجرعة اليومية	0.4	0.12
الجرعة التراكمية	***0.002***	0.25

∞ **Standard Multiple Regression.**

الفصل الثالث

المناقشة

3-1- السمات العامة للعينة:

راجع 82 طفلا" في الفترة الممتدة بين 2021/3/1 و2022/3/1 قسم عيادة الغدد في كل من مستشفى الأطفال ومستشفى الأسد الجامعي بدمشق وكان عدد الأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي 41 طفلاً بنسبة 50% من عدد المشاركين، وزعوا ضمن مجموعتين مجموعة ضمت 17 طفلاً تلقوا العلاج لمدة أقل من 6 سنوات و24 طفلاً تلقوا العلاج لمدة أكثر من 6 سنوات.

لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في العمر والطول والوزن وذلك لاختيار عينة شاهد توافق عينة الحالة فيما يخص العمر وسطح الجسم. لم يشاهد ارتفاع في الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي لدى أي طفل.

3-2- متغيرات ايكو القلب والعلاج المديد بالستروئيدات:

ركزت دراستنا بشكل خاص على موجودات ايكو القلب لدى الأطفال والمراهقين المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي، لأنه على الرغم من العوز الحاصل في تصنيع الستيروئيدات في قشر الكظر إلّا أن الحاجة لإعطاء جرعات عالية من الستروئيدات بقيم أكبر من القيم الفيزيولوجية، وذلك لتحقيق استقرار هرموني وشاردي مما يضمن نمو طبيعي للطفل، قد يؤدي إلى تأثيرات غير مرغوب بها على الجهاز القلبي الوعائي.

وجدنا تغيرات ذات أهمية إحصائية في الوظيفة الانبساطية E/A ومؤشر كتلة البطين الأيسر LVMI من خلال وجود الفروق الإحصائية بين متوسط مجموعتي الحالة والشاهد في حين لم تتأثر الوظيفة الانقباضية FS وEF لأنه على الرغم من أن متوسط FS وEF في مجموعة الحالة أقل مما هو عليه في مجموعة الشاهد إلا أن هذه الفروق لم تكن لها أهمية إحصائية.

وجدنا تغيرات ذات أهمية إحصائية في الوظيفة الانبساطية E/A وLVMI عند دراسة المتغيرات القلبية لدى مرضى فرط تصنع الكظر الخلقي من خلال إثبات الفروق الإحصائية بين متوسط المجموعة 1 والمجموعة 2 في حين لم تتأثر الوظيفة الانقباضية FS وEF مما يطرح امكانية تأثير طويل الأمد للستيروئيدات على العضلة القلبية.

ربطت دراستنا زيادة LVMI والتغير في الوظيفة الانبساطية E/A مع العلاج المديد والجرعة التراكمية للستيروئيدات دون المقدرة على تحديد جرعة محددة أو مدة زمنية محددة بدأت خلالها التغيرات القلبية، في حين لم يوجد ارتباط مع الجرعة عند جمع العينات ومتوسط الجرعة اليومية للستيروئيدات على الرغم من ارتفاع القيم لدى الأطفال الذين تلقوا العلاج لمدة زمنية أقل من 6 سنوات

بمتوسط 17.9 ± 3 ملغ/ م^2 لجرعة الستيروئيد عند جمع العينات و19.7 ± 1.9 ملغ/ م^2/ يوم متوسط الجرعة اليومية مقارنةً مع الأطفال الذين تلقوا العلاج لمدة زمنية أكثر من 6 سنوات.

لكن على الرغم من إثبات هذا الارتباط إلّا أنه لم يوجد تأثير ذو أهمية إحصائية لمدة العلاج على التغير في LVMI الذي تأثر فقط بالجرعة التراكمية للستيروئيد، بينما التغير الحاصل في الوظيفة الانبساطية E/A لم يتأثر بالجرعة التراكمية أو مدة العلاج، أي أن تأثير العلاج المديد بالستيروئيدات على العضلة القلبية مقتصر بتأثير الجرعة التراكمية على مؤشر كتلة البطين الأيسر LVMI دون حدوث قصور صريح في وظيفة العضلة القلبية.

لم نستطع تفسير ارتباط التغير في كل من E/A وLVMI مع الضغط الانقباضي والانبساطي على الرغم من عدم وجود حالات لارتفاع الضغط الشرياني، حيث ارتبط الضغط مع العلاج المديد والجرعة التراكمية للستيروئيدات مما يطرح امكانية التأثير غير المباشر للستيروئيد على العضلة القلبية من خلال التأثير على الأوعية الدموية والضغط الشرياني.

يرجح العلماء والباحثون حدوث ضخامة في العضلة القلبية لدى مرضى فرط تصنع الكظر الخلقي إلى العلاج بالستيروئيدات إما بسبب التأثير المباشر على المستقبلات في العضلة القلبية أو بسبب التأثير غير المباشر عن طريق تثبيط المحور الموجه للغدد التناسلية، حيث تؤدي الزيادة في الستيروئيدات سواء من مصدر خارجي أو مصدر داخلي كمتلازمة كوشنغ إلى إعادة بناء هيكلية العضلة القلبية وذلك من خلال تفعيل مستقبلات انجوتنسين 2 وضخامة متركزة في البطين الأيسر ونقص في الوظيفة القلبية.

تؤثر الستيروئيدات بشكل غير مباشر على العضلة القلبية من خلال التقليل من التأثير الفيزيولوجي للتستوستيرون على العضلة القلبية والأوعية الدموية وبالتالي زيادة خطر الوفيات القلبية حيث توجهت العديد من الأبحاث لدراسة تأثير الأندروجين مقابل القليل من الأبحاث التي توجهت لدراسة التأثيرات التراكمية للستيروئيدات خاصة لدى البالغين.

3-3- مقارنة الدراسة مع الدراسات المرجعية:

3-3-1- المقارنة مع دراسة جامعة عين شمس المصرية:

التأثيرات العلاجية الطويلة الأمد للقشرانيات السكرية على وظائف القلب لدى الأطفال المصابين بفرط تنسج الكظر الخلقي؛ دراسة سريرية حالة-شاهد؛ 2021

للباحثين نيرمين حسين عمر، ورنا عبدالكريم محمد، وأمنية يوسف، ونادين نبيل طمية، وهبة الصفدي. قسم طب الأطفال، في جامعة عين شمس، القاهرة، مصر.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم الوظيفة القلبية لدى الأطفال المصابين بفرط تنسج الكظر الخلقي وتحديد عوامل الخطر والعلاقة بين العلاج بالستيروئيدات والمتغيرات القلبية.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم الوظيفة القلبية لدى الأطفال المصابين بـــ CAH وتحديد عوامل الخطر والعلاقة بين العلاج بالستيروئيدات والمتغيرات القلبية. حيث اختير 47 طفلا" مصابا" بـــCAH الناتج عن 21-OHD وأُجريت المقارنة مع 47 طفلا" سليما"، ثم قُسِّم الأطفال المصابون إلى مجموعتين حسب مدة تلقي العلاج (مجموعة A: أقل من 6 سنوات ومجموعة B: أكثر من 6 سنوات). حُسبَت الجرعة التراكمية ومتوسط الجرعة اليومية للستيروئيد كما أُجري إيكو القلب لعينة الدراسة لتقويم الوظيفة القلبية وأبعاد حجرات القلب وتقويم وظيفة الصمامات باستخدام الدوبلر. يوضح الجدول (3-1) الخصائص الرئيسة للأفراد المشاركين في الدراسة ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

كانت النتيجة الأولية للدراسة وجود ضخامة في الحجرات القلبية بدلالة انخفاض في FS و متوسط نسبة الصمام التاجي ومثلث الشرف وارتفاع في نسبة الصمام التاجي E/e وLVMI. نلحظ تقاربا" في اختلاف النتائج بين مجموعتي الحالة والشاهد بين دراستنا ودراسة جامعة عين شمس المصرية مع قيم أعلى في دراستنا ترجح اختلاف القياسات القلبية نظراً لاختلاف متوسط العمر وبالتالي القياسات القلبية.

الجدول (3-1): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة عين شمس المصرية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

الخصائص	الحالة		الشاهد	
	دراستنا n°=41	دراسة جامعة عين شمس n°=47	دراستنا n°=41	دراسة جامعة عين شمس n°=47
العمر (متوسط)	9.8	6.02	9.8	6
الوزن (الانحراف المعياري)	13.1	0.34	19.8	0.13
الطول (الانحراف المعياري)	22.2	-0.19	12.5	0.48
BSA(متوسط)	2.1	1	1.1	0.99
الضغط الانقباضي	110	100	112	100
الضغط الانبساطي	72	72	72	64
FS	7 ± 40.5	13.9 ± 22.93	9.4 ± 45	1.4 ± 38.12
EF	10.7 ± 60.9	6.4 ± 33	7.4 ± 67	3.2 ± 30.8
E/A	0.2 ± 1.2	0.13± 0.91	0.2 ± 1.4	0.36 ± 1.28
LVMI	*12 ± 80*	*8.11 ± 28.31*	*10.7 ± 68.5*	*7.42 ± 19.9*

لدى المقارنة في الجرعات العلاجية لُحظ اختلاف كبير في الجرعة التراكمية بين الدراستين كما يوضح الجدول (3-2) حيث بلغت نسبة أعلى في مجموعتي دراستنا، يفسر ذلك بسبب عدم القدرة على التشخيص الباكر وغياب المسح الوليدي وبالتالي الحاجة لإعطاء جرعات عالية من الستيروئيدات للحصول على ضبط جيد للأعراض.

الجدول (3-2): جرعة الستيروئيد للمشاركين في دراسة جامعة عين شمس المصرية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا

الخصائص	أقل من 6 سنوات		أكثر من 6 سنوات	
	دراستنا n°=41	دراسة جامعة عين شمس n°=47	دراستنا n°=41	دراسة جامعة عين شمس n°=47
مدة العلاج	3.7 ± 1.3	3.99 ± 2.7	12.1 ± 2.4	13.4 ±1.03
الجرعة عند جمع العينات	17.9 ± 3	12.56 ± 4.73	14.5 ± 5.3	15.88 ± 3.99
الجرعة اليومية	19.7 ± 1.9	10.91 ± 3.69	18.1 ± 2.4	14.28 ± 2.06
الجرعة التراكمية	27279 ± 10491	9381 ± 1235	80649.3 ± 20721	60303 ± 2552

كانت قوة دراسة عين شمس المصرية في التفصيل في متغيرات إيكو القلب بالنمط M-Mode والإيكو دوبلر ودراسة علاقتها مع جرعة الستيروئيدات حيث ارتبط التغير في سرعة الجريان في أثناء الانقباض s' عبر الصمام التاجي والصمام مثلث الشرف مع مدة العلاج والجرعة التراكمية ومتوسط الجرعة اليومية بينما في دراستنا ارتبط فقط LVMI مع الجرعة التراكمية دون متوسط الجرعة اليومية.

تفيد الدراستان في التأكيد على أهمية إجراء إيكو دوبلر لتقويم أفضل للعلاقة بين العلاج بالستيروئيدات واضطراب الوظيفة القلبية.

3-3-2- المقارنة مع دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية:

تقويم الوظيفة القلبية لدى الأطفال المصابين بفرط تنسج الكظر الخلقي دراسة حالة شاهد في الكاميرون؛ دراسة سريرية حالة-شاهد؛ 2017

للباحثين طونب نينغوم، وساب نوغ اوم، وشالو، ومبونو بيتوكو، وبومباهي، وموافو تمبو، وكوكي ندمبو.

كلية الطب البشري و العلوم الطبية في جامعة ياوندي، ياوندي، الكاميرون.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم الوظيفة القلبية لدى الأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي ومقارنتها مع الأطفال الطبيعيين. حيث اختير 19 طفلا" مصابا" بـــCAH الناتج عن 21- OHD وأُجريت المقارنة مع 19 طفلا" سليما". شملت متغيرات الدراسة EF وFS وLVMI وE/A وقطر الأذينة اليسرى والصمام ثلاثي الشرف وضغط الشريان الرئوي في أثناء الانقباض. يوضح الجدول (3-3) الخصائص الرئيسة للأفراد المشاركين في الدراسة ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

الجدول (3-3): متغيرات ايكو القلب للمشاركين في دراسة الجامعة الكاميرونية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا

الخصائص	الحالة		الشاهد	
	دراستنا n°=41	دراسة جامعة كاميرون n°=19	دراستنا n°=41	دراسة جامعة كاميرون n°=39
العمر	4.4 ± 9.8	4 ± 6	4.2 ± 9.8	4 ± 6
الوزن	13.1 ± 33	13.4 ± 23.8	12.5 ± 33.5	11.6 ± 23
الطول	22.6 ± 130	26.2 ± 113	19.8 ± 124	24.2 ± 118.5
BMI	2.7 ± 18.7	2.9 ± 17.1	3.2 ± 20	2 ± 15.4
FS	7 ± 40.5	7.02 ± 40.67	9.4 ± 45	5.64 ± 37.25
EF	10.7 ± 60.9	7.8 ± 71.95	7.4 ± 67	7.9 ± 69.29
E/A	0.2 ± 1.2	0.96 ± 1.38	0.2 ± 1.4	0.33 ± 1.80
LVMI	12 ± 80	17.14 ± 46.02	10.7 ± 68.5	7.64 ± 31.64

كانت النتيجة الأولية للدراسة وجود ضخامة في الحجرات القلبية بدلالة ارتفاع متوسط كل من LVMI وEF وFS. نلحظ تقاربا" في اختلاف النتائج بين مجموعتي الحالة والشاهد بين دراستنا ودراسة جامعة ياوندي الكاميرونية مع قيم أعلى لـــLVMI في دراستنا.

ركزت دراسة الجامعة الكاميرونية على تأثير للعمر عند التشخيص ومدة العلاج على المتغيرات القلبية حيث أكدت على وجود ارتباط إحصائي لقطر الصمام الأبهري مع العمر عند التشخيص دون وجود ارتباط إحصائي مع LVMI وEF وFS، بينما في دراستنا أكدنا وجود ارتباط إحصائي بين مدة العلاج مع LVMI و E/A كما يوضح الجدول (3-4).

الجدول (3-4): علاقة مدة العلاج والمتغيرات القلبية للمشاركين في دراسة الجامعة الكاميرونية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا

الخصائص	مدة العلاج			
	دراستنا		دراسة جامعة كاميرون	
	R	P-Value*	R	P-Value*
FS	0.1	0.4	0.34	0.19
EF	0.19	0.2	0.31	0.2
E/A	0.3	***0.002***	0.34	0.18
LVMI	0.5	***0.01***	0.04	0.85

كانت قوة دراسة جامعة ياوندي الكاميرونية أنها أكدت على ضرورة التشخيص الباكر للمتلازمة والضبط الجيد للاندروجينات حيث ارتبط التغير في قطر الصمام الأبهري مع العمر عند التشخيص بينما في دراستنا ارتبط LVMI مع الجرعة التراكمية للستيروئيدات.

تفيد الدراستان في التأكيد على أهمية التشخيص الباكر ومراقبة دورية للوظيفة القلبية.

الفصل الرابع
الاستنتاجات والتوصيات

4-1- الاستنتاج:

أثبتت الدراسة تغيرا" في الوظيفة القلبية الانبساطية ومؤشر كتلة البطين الأيسر لدى مرضى CAH كما أثبتت العلاقة وتأثير الجرعة التراكمية للستيروئيدات –حتى ضمن الجرعات الموصى بها– على مؤشر كتلة البطين الأيسر لكن دون حدوث قصور صريح في وظيفة العضلة القلبية.

4-2- صعوبات البحث:

تنوعت الصعوبات التي واجهت الدراسة بسبب جمع العينات من أكثر من قسم ضمن مستشفى الأطفال ومستشفى الأسد الجامعي وعدم وجود أرشيف يوثق الخطة العلاجية لكل مريض والاعتماد على ذاكرة الأهل لحساب الجرعة العلاجية والتغير في الخطة العلاجية.

4-3- التوصيات والمقترحات:

• على مستوى مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق:

الاستمرار في متابعة مرضى الدراسة وإجراء إيكو قلب روتيني لكل الأطفال الموضوعين على علاج مديد بالستيروئيدات.

• على مستوى المجتمع:

1. إقامة دورات توعية لأهل الأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي وتقدم التثقيف الشامل عن متلازمة واختلاطات المعالجة المديدة بالستيروئيدات وتأمين التحاليل والإجراءات بشكل مجاني لزيادة مستوى المطاوعة العلاجية.
2. الستروئيدات علاج تعويضي يجب مراقبته المستمرة للحفاظ على الضبط الجيد وتجنب الاختلاطات لذا وَجب التثقيف الصحي العام والموجّه لأهل الأطفال.

• على مستوى البحث العلمي:

1. إجراء دراسات تشمل النتائج بعيدة الأمد لأكثر من 10 سنوات بعد البلوغ.
2. إجراء دراسات متابعة دورية سنوية لمرضى الدراسة لإمكانية تحديد الجرعة التراكمية ومدة العلاج التي تبدأ عندها التغيرات القلبية.

4-4- موجز:

ألّقت هذه الدراسة الضوء على مشكلة تتعلق بالعلاج المديد بالستيروئيدات للأطفال المصابين بفرط تصنع الكظر الخلقي والتأثير على العضلة القلبية. ودعّمت بنتائجها ضرورة إجراء إيكو قلب بشكل روتيني لدى الأطفال المصابين بالمتلازمة.

حيث يمكن بهذه المراقبة رصد تغيرات الوظيفة الانقباضية والانبساطية في المراحل الأولى قبل حدوث قصور في العضلة القلبية، مما يقلل من العبء الاقتصادي من حيث انخفاض المراضة والوفيات وتحقيق نمو متوازن لدى هؤلاء المرضى، وذلك عبر تضافر الجهود المبذولة من قبل الكادر الطبي والأهل لتقديم العناية المثلى لهؤلاء المرضى.

الاختصارات

الاختصار	المصطلح الإنكليزي	المصطلح العربي
3β–HSD	3β– Hydroxysteroid Dehydrogenase	3– بيتا هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز
3β–HSDD	3β– Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency	عوز 3– بيتا هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز
11β–HSD	11β–Hydroxysteroid Dehydrogenase	11–بيتا هيدروكسي ستيرويد ديهايدروجيناز
11β–OH	11β– Hydroxylase	11– بيتا هيدروكسيلاز
11β–OHD	11β– Hydroxylase Deficiency	عوز 11– بيتا هيدروكسيلاز
17α–OH	17α– Hydroxylase	17– الفا هيدروكسيلاز
17α–OHD	17α– Hydroxylase Deficiency	عوز 17– الفا هيدروكسيلاز
17–OHP	17– Hydroxyprogesterone	17–هيدروكسي بروجستيرون
21–OH	21– Hydroxylase	21–هيدروكسيلاز
21–OHD	21– Hydroxylase Deficiency	عوز 21–هيدروكسيلاز
4Δ	17–Hydroxypregnenolone Pregnenolone Androstenedione	17– هيدروكسي بريغنينولون بريغنينولون أندرستينديون
5Δ	17–Hydroxypregnenolone Pregnenolone DHEA	17– هيدروكسي بريغنينولون بريغنينولون ديهيدرو إيبي أندروستيرون
P450-O	P450 Oxidoreductase	P450 أوكسيد ريدوكتاز
P450-OD	P450 Oxidoreductase Deficiency	عوزP450 أوكسيد ريدوكتاز
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone	الهرمون الموجه لقشر الكظر
BMI	Body Mass Index	مؤشر كتلة الجسم
BSA	Body Surface Area	مساحة سطح الجسم
CAH	Congenital Adrenal Hyperplasia	فرط تنسج الكظر الخلقي
CRH	Corticotropin Releasing Hormone	الهرمون المطلق لموجهة القشر
DHEA	Dehydroepiandrosterone	ديهيدرو إيبي أندروستيرون
DNA	Deoxyribonucleic Acid	حمض الديوكسي ريبونيوكليك
DOC	11–Deoxycorticosteron	11– دايوكسي كورتيكوستيرون
EF	Ejection Fraction	الكسر القذفي
FISH	Fluorescence in Situ Hybridization	التهجين الموضعي المتألق
FS	Fractional Shortening	زمن التقصير الجزئي
FSH	Follicle Stimulating Hormone	الهرمون المنشط للجريب

الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية	Gonadotropin Releasing Hormone	**GnRH**
المستقبل السيروئيدي السكري	Glucocorticoid Receptor	**GR**
مستضد الكريات البيضاء البشرية	Human Leukocyte Antigens	**HLA**
النموزج التخثري لتقييم مقاومة الأنسولين	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance	**HOMA-IR**
الوطاء النخامى الكظر	Hypothalamic Pituitary Adrenal	**HPA**
هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز	Hydroxy Steroid Dehydrogenase	**HSD**
سماكة الحاجز بين البطينين	Intra-Ventricular Septal Thickness	**IVST**
الهرمون المنشط للجسم الأصفر	Luteinizing Hormone	**LH**
كتلة البطين الأيسر	Left Ventricular Mass	**LVM**
مؤشر كتلة البطين الأيسر	Left Ventricle Mass Index	**LVMI**
قطر البطين الأيسر في نهاية النقباض	Left Ventricular End-Diastolic diameter	**LVEDd**
قطر البطين الأيسر في نهاية الانبساط	Left Ventricle End-Systolic diameter	**LVESd**
حجم البطين الأيسر في نهاية النقباض	Left Ventricle End- Diastolic Volume	**LVEDV**
حجم البطين الأيسر في نهاية الانبساط	Left Ventricle End- Systolic Volume	**LVESV**
ثخانة الجدار الخلفي للبطين الأيسر	Left Ventricular Posterior Wall Thickness	**LVPWT**
المستقبل السيروئيدي المعدني	Mineralocorticoid Receptor	**MR**
متلازمة المبيض متعدد الكيسات	Polycystic Ovaries Syndrome	**PCOS**
تفاعل البوليمراز المتسلسل	Polymerase Chain Reaction	**PCR**
نظام الرينين-أنجيوتنسين	Renin-Angiotensin System	**RAS**
البروتين التنظيمي الستيروئيدي الميتوكوندري	Steroidogenic Acute Regulatory Protein	**StAR**
عيب الحاجز بين البطينين	Ventricular Septal Defect	**VSD**

المصطلحات

المصطلح الإنكليزي	المصطلح العربي
11–Deoxycortisol	11– ديوكسي كورتيزول
17–Hydroxypregnenolone	17– هيدروكسي بريغنينولون
17–Hydroxyprogesterone	17– هيدروكسي بروجسترون
Adrenal Crisis	النوبة الكظرية
Adrenaline	أدرينالين
Aldosterone	ألدوستيرون
Androstenedione	أندرستينديون
Antley–Bixler Syndrome	متلازمة انتلي– بيكسلر
Beclomethasone	بيكلوميثازون
Circadian	نَظْم يوماوي
Corticosterone	كورتيكوستيرون
Cortisol	كورتيزول
Cyproterone Acetate	سيبروتيرون اسيتات
Deletion	حزف الجينات
Dexamethasone	ديكساميتازون
Estriol	استريول
Estrogen	استروجين
Estrone	أسترون
Fludrocortisone	فلودروكورتيزون
Flutamide	فلوتاميد
Gonadotropin	موجهة الغدد التناسلية
Hydrocortisone	هيدروكورتيزون
Meta–Analysis	دراسة تحليلية
Prednisolone	بريدنيزولون
Prednisone	بريدنيزون
Pregnanetriol	بريغنانينتريول
Pregnenolone	بريغنينولون
Progesterone	بروجسترون
Spironolactone	سبيرنولاكتون
Synacthen	سيناكتين
Testosterone	تستوستيرون
Vasopressin	فازوبريسين

الجداول

الجدول (1): القيم الطبيعية لـــLVM وLVMI نسبة للعمر لدى الأطفال الذكور

	LVM				LVMI			
العمر	50%	90%	95%	الحد الأقصى	50%	90%	95%	الحد الأقصى
6≥ أشهر	10.94	16.28	17.60	21.18	56.44	75.72	80.10	83.00
6 أشهر-2 سنة	23.88	32.47	33.70	36.32	44.95	61.27	68.60	74.75
2-4 سنة	33.32	45.48	48.4	58.13	39.50	48.74	52.40	77.07
4-6 سنة	45.49	59.26	63.20	83.51	36.96	45.12	48.10	57.25
6-8 سنة	51.73	70.48	77.40	97.29	32.79	40.18	44.60	59.47
8-10 سنة	62.09	84.61	91.10	122.0	29.11	38.25	...41	53.19
10-12 سنة	74.10	105.3	111.0	124.7	28.18	36.42	38.20	43.05
12-14 سنة	97.96	138.1	150.0	202.3	28.8	39.08	41.40	47.75
14-16 سنة	125.7	167.2	181.0	212.0	28.77	38.47	40.50	46.01
أكبر من 16سنة	131.5	183.1	204.0	256.7	29.0	37.73	39.4	46.33

الجدول(2): القيم الطبيعية لـــLVM وLVMI نسبة للعمر لدى الأطفال الإناث.

	LVM				LVMI			
العمر	50%	90%	95%	الحد الأقصى	50%	90%	95%	الحد الأقصى
6≥ أشهر	11.15	16.05	16.50	28.74	55.38	73.47	85.60	109.2
6 أشهر-2 سنة	22.25	31.98	34.60	35.98	42.04	52.86	57.10	61.06
2-4 سنة	33.38	43.88	46.10	50.98	37.88	47.65	55.30	66.58
4-6 سنة	39.67	50.38	57.30	76.64	32.29	43.47	44.30	59.25
6-8 سنة	48.38	65.54	72.10	89.30	29.71	37.73	43.50	54.76
8-10 سنة	54.76	75.49	83.60	91.82	26.63	34.30	36.00	44.35
10-12 سنة	71.66	98.00	102.0	149.1	26.11	33.05	35.70	44.88
12-14 سنة	92.36	119.8	128.0	165.9	26.68	34.65	38.20	43.59
14-16 سنة	98.73	130.0	143.0	235.0	26.51	34.89	36.90	54.33
أكبر من 16سنة	101.6	139.5	154.0	201.4	26.35	37.93	40.00	50.74

المراجع

1.Edelbi,Sahar.(2016).Congenital adrenal hyperplasia**.**http://arab-ency.com.sy/medical/details/482/5

2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 2000;21:245-291.

3. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4205-4214.

4. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1570-1578.

5. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:453-462.

6. Pang S, Levine LS, Lorenzen F, et al. Hormonal studies in obligate heterozygotes and siblings of patients with 11β-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1980;50: 586-589.

7. Rheaume E, Simard J, Morel Y, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3β-hydroxysteroid dehydrogenase gene. Nat Genet. 1992;1:239-245.

8. Simard J, Ricketts M-L, Gingras S, et al. Molecular biology of the 3β-hydroxysteroid dehydrogenase/δ5-δ4 isomerase gene family. Endocr Rev. 2005;26:525-582.

9. Biglieri EG. 17 Alpha-hydroxylase deficiency: 1963-1966. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:48-50.

10. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF 3rd, et al. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. International Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia Consortium. N Engl J Med. 1996;335:1870-1878.

11. Arlt W, Walker EA, Draper N, et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. Lancet. 2004;363:2128-2135.

12. Fluck CE, Tajima T, Pandey AV, et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. Nat Genet. 2004;36:228-230.

13. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. J Clin Endocrinol Metab. 1983;57: 320-326.

14. Joehrer K, Geley S, Strasser-Wozak EM, et al. CYP11B1 mutations causing non-classic adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency. Hum Mol Genet. 1997;6:1829-1834.

15. Peters CJ, Nugent T, Perry LA, et al. Cosegregation of a novel homozygous CYP11B1 mutation with the phenotype of non-classical congenital adrenal hyperplasia in a consanguineous family. Horm Res. 2007;67:189-193.

16. Miller WL. Clinical review 54: Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:241.

17. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4133

18. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(9):4048-4053.

19. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylaze Deficiency:An Endocrine Society*Clinical Practice Guideline,Phyllis W.Speiser,1,2,Wiebke Arlt,3 Richard J.Auchus,4 Laurence S.Baskin,5 Gerard S. Conway,6 Deborah P.Merke,7,8Heino F.L.Meyer-Bahlburg,9 Walter L.Miller,5 M.Hassan Murad,10 Sharon E.Oberfield,11 and Perrin C. White 12. J Clin Endocrinol Metab, November 2018, 103(11):1-46.

20. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23:193-208.

21. Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, et al. Guidlines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperlasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative. Int J Pediatr Endocrinol 2010;2010:275213.

22. Mora S, Saggion F, Russo G, et al. Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. Bone 1996; 18:337.

23. Nimkam S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. Horm Res 2007;67:53.

24. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, et al. Consensus statement on 21-hydroxylase defiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Horm Res 2002;58:188.

25. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000;21:245.

26. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, et al. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23:209-220.

27. Fox FA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Jr, Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A & Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. Journal of the American Medical Association 2007 297 1892–1900.

28. Stewart PM & Krozowski ZS. 11Beta hydroxysteroid dehydrogenase. Vitamins and Hormones 1999 57 249–324.

29. Kayes-Wandover KM & White PC. Steroidogenic enzyme gene expression in the human heart. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000 85 2519–2525.

30. Cai T-Q, Wong B, Mundt SS, Thieringer R & Wright SD. Induction of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 but not -2 in human aortic smooth muscle cells by inflammatory stimuli. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2001 77 117–122.

31. Effect of Long-Term Glucocorticoid Therapy on Cardiac Function in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946608/

32. Assessment of Cardiac Function in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia: a Case Control Study in Cameroon.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427378/

33. Eidem BW, O'Leary PW, Cetta F. Echocardiography in pediatric and adult congenital heart disease. 2nd Edn. Alphen aan den Rijn, Netherlands: Wolters Kluwer; 2015.

34. Little WC, Warner JG Jr., Rankin KM, et al: Evaluation of left ventricular diastolic function from the the pattern of left ventricular filling. Clin Cardiol 1998;21:5–9.

35. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, et al: Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am CollCardiol 2006;47:500–506.

36. 69. Age specific 20.Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. J Am reference intervals for indexed left ventricular mass in children Soc Echocardiogr 2009;22:709–714.

Abstract

Background: Glucocorticoids seems to have an impact on cardiac function. Chronic exposure and higher doses may cause adverse effects on the myocardium, especially in young patients receiving long-term therapy.

Objective: This study aims to assess cardiac function in children with congenital adrenal hyperplasia and its relation to glucocorticoid dose and therapy duration.

Materials and Methods: A case-control study was conducted in the endocrinology clinic at The Al Asad and Children's Hospital of Damascus University. Forty-one patients with CAH were compared to forty-one controls whom were enrolled from those who met the admission criteria for the study between 01/03/2021 and 01/03/2022 after written consent of their parents. Mean daily glucocorticoid and cumulative glucocorticoid doses were calculated. Other risk factors included height, weight, systolic and diastolic blood pressure and BMI. Echocardiography was performed for patients and controls to evaluate cardiac functions (FS, EF, E/A, LVMI)

Results: Compared to controls, patients had lower E/A value 1.2 ± 0.2 and higher LVMI value 80 ± 12 without siginficant changes in FS and EF. A positive correlation was found between LVMI and E/A and the cumulative glucocorticoid dose 0.5 and 0.3 without any correlation with the changes is EF and FS. Standard Multiple Regression Test shown a strong relation between LVMI and the cumulative glucocorticoid dose P-Value 0.002.

Conclusion: Long-term glucocorticoid therapy even within the recommended therapeutic range adversely affects cardiac functions in children with CAH, resulting in increased LVMI but without significant cardiac disfunction.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, long-term glucocorticoid therapy, glucocorticoids effects, cardiac function

Syrian Arab Republic

Ministry of High Education

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics

Cardiac function in children with congenital adrenal hyperplasia and its relation with long-term glucocorticosteroids therapy.

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Pediatrics

By: dr. Ghazal Jwan Shekhani

Supervisor:
Prof. M. Diana Alasmar
Faculty of Medicine
Damascus University

Damascus 2023