ؤوالجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـــامعة دمشق
كلية الطـب البشري
قسـم طب الأطفال

القصور الكظري الثانوي عند الولدان

" أسبابه – تشخيصه – تدبيره "

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا

مزن محمد خليل

بإشراف

الدكتور: محمد نادر عيد

الأستاذ المساعد الدكتور في قسم الأطفال

من كلية الطب البشري – جامعة دمشق

1443 هـ/2022 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة Apporval

نُوقِشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان (القصور الكظري الثانوي عند الولدان " أسبابه – تشخيصه – تدبيره ") في جلسة علنية بتاريخ / /2022 م، وبعد الاطلاع على النسخة المُعدَّلة المُقدَّمة من قبل طالبة الدراسات العليا: **مزن محمد خليل** تبين أنه تم التقيد بكافة الملاحظات، وتم إجراء كافة التصويبات المطلوبة، **وأُجِيزَت من قبل أعضاء لجنة التحكيم التالية أسماؤهم:**

الدكتور محمد نادر عيد: الأستاذ المساعد الدكتور في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفاً.

الاسم : أ.م.د. محمد نادر عيد

الدكتور مطيع الكرم: الأستاذ الدكتور في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : أ.د. مطيع الكرم

الدكتور أسد الإبراهيم: المدرس الدكتور في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : م.د. أسد الإبراهيم

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل علمي آخر أو أُنجِزَ للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الأسم والتوقيع:

مزن محمد خليل

شهادة المشرف

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطورحة نتيجة عمل قامت به المُرشَّحة **مزن محمد خليل** تحت إشراف الأستاذ المساعد الدكتور **محمد نادر عيد** جامعة دمشق- كلية الطب البشري – قسم طب الأطفال، وأية مراجع أخرى بُحِثَت في هذه الرسائل مُوثّقة في النص.

المشرف

الأستاذ المساعد الدكتور محمد نادر عيد

شكر وتقدير Acknowledgment

الأستاذ المساعد الدكتور محمد نادر عيد

المشرف على هذا البحث، الأستاذ المتميز و صاحب الفضل الكبير، الذي أعطاني من وقته وعلمه كثيراً، ولم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة، لك مني كل التقدير والحب، والشكر الخالص لإشرافه على هذا البحث، مع تمنياتي له بدوام الصحة والعافية.

الأستاذ الدكتور مطيع الكرم

الذي تفضَّل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث، وقدم نصائحه وملاحظاته بكامل المحبة والدعم، ولم يبخل بمساعدة أو معلومة، لك مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

المدرس الدكتور أسد الإبراهيم

الذي شرَّفني بتقييم البحث من خلال المشاركة في لجنة الحكم، وما قدمه من ملاحظات ونصائح، لك مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

فهرس المحتويات Table of Contents

القسم	الصفحة
الملخص	14
الجزء التمهيدي:	16
1- المقدمة	16
2- المشكلة البحثية	16
3- تساؤلات البحث	16
4- فرضيات البحث	17
5- مسلمات البحث	17
6- هدف البحث	17
7- أهمية البحث	17
8- حدود البحث	18
9- مناهج البحث وأدواته	18
10- الدراسات المرجعية	20
11- مكونات البحث	21
الجزء الأول: القسم النظري	23
الفصل الأول: مقدمة في الغدة الكظرية Introduction in Adrenal Gland	24
1-1- تمهيد	24
1-1- مقدمة تشريحية وفيزيولوجية Anatomy and Physiology Introduction	24
1-2- المخاض والولادة وعند الولدان	26
1-4- موجز	27
الفصل الثاني: أسباب قصور الكظر عند الأطفال Causes of Adrenal Insufficiency in Children	29
2-1- تمهيد	29
2-2- تصنيف قصور الكظر Classification of Adrenal Insufficiency	29

29	2-3- قصور الكظر المركزي Overview of Clinical Manifestations of Central Adrenal Insufficiency
30	2-3-1- نقص في القشرانيات السكرية Glucocorticoid deficienct
30	2-3-2- التظاهرات العصبية للآفة المسببة الكامنة Related cental nervous system manifestations
30	2-4- قصور الكظر الثانوي Secondary Adrenal Insufficiency
30	2-4-1- قصور الغدة النخامية Hypopituitarism
32	2-4-2- عوز الهرمون الموجه للكظر المعزول Isolated Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) deficiency
33	2-5- قصور الكظر الثالثي Teritary Adrenal Insufficiency
34	2-5-1- قصور النخامى بسبب اضطراب وظيفة الوطاء Hypopituitarism due to impaired hypothalamic function
35	2-5-2- عوز ACTH المعزول الناتج عن تثبيط وظيفة الوطاء Isolated ACTH deficiency from suppressed hypothalamic function
37	2-6- موجز
38	الفصل الثالث: المظاهر السريرية وتشخيص قصور الكظر عند الأطفال Clinical Manifestations and Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Children
38	3-1- موجز
38	3-2- المظاهر السريرية لقصور الغدة الكظرية Clinical Manifestations
38	3-2-1- قصور الغدة الكظرية البدئي Primary Adrenal Insufficiency
39	3-2-1-1- نقص القشرانيات السكرية Glucocorticoid deficiency
40	3-2-1-2- نقص القشرانيات المعدنية Mineralocorticoid deficiency
40	3-2-1-3- الأندروجينات الكظرية Adrenal Androgens
41	3-2-1-4- النوبة الكظرية
42	3-2-2- قصور الغدة الكظرية المركزي
44	3-3- المقاربة التشخيصية لقصور الكظر Diagnostic Approach

3-4- التقييم البدئي لقصور الكظر Initial Evaluation	45
3-4-1- الكورتيزول القاعدي (من دون تحريض) Basal (unstimulated) Cortisol	45
3-4-2- تفسير النتائج Interpretation	45
3-4-3- حالات خاصة Special Circumstances	46
3-4-4- اختبارات داعمة Supportive Tests	47
3-4-4-1- اختبارات نقص القشرانيات المعدنية Tests for mineralocorticoid deficiency	47
3-4-4-2- ACTH	48
3-4-4-3- 17-هيدروكسي بروجستيرون 17-HydroxyProgesterone	48
3-4-4-4- الأندروجين الكظري Adrenal Androgens	48
3-4-5- مزيد من الاختبارات	49
3-4-6- التمييز بين قصور الغدة الكظرية البدئي والمركزي	50
3-4-7- تقييم السبب Evaluate of Cause	52
3-5- موجز	54
الفصل الرابع: معالجة قصور الكظر عند الأطفال Treatment of Adrenal Insufficiency in Children	55
4-1- تمهيد	55
4-2- المعالجة	55
4-2-1- المعالجة المعيضة بالهرمونات الكظرية Adrenal Hormone Replacement Therapy	55
4-2-1-1- القشرانيات السكرية Glucocorticoids	55
4-2-1-2- القشرانيات المعدنية Mineralocoricoids	58
4-2-2- المعالجة في حالات الشدة Treatment in Stress Conditions	60
4-2-3- معالجة النوبة الكظرية Treatment of Adrenal Crisis	63
4-3- موجز	65
الفصل الخامس: القصور الكظري الثانوي (النسبي) بعد الحالات الحرجة عند الولدان Secondary Adrenal Insufficiency (Relative) after the critically ill in Neonates	66

5-1- تمهيد	66
5-2- الشيوع Prevalence	66
5-3- الآلية المرضية Pathology	67
5-4- التشخيص Diagnosis	68
5-5- الآليات المُحتَملة للاضطراب الشاردي الحاصل لدى المرضى	69
5-5-1- نقص الصوديوم	69
5-5-2- فرط البوتاسيوم	69
5-5-3- دور إنتان الدم في قصور الكظر الثانوي أو النسبي:	70
5-5-4- دور الإنتان في إظهار قصور كظر بدئي	71
5-5- العلاج Treatment	71
5-6- موجز	72
الجزء الثاني: القسم العملي	**73**
الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق	**74**
1-1- تمهيد	74
1-2- خلفية البحث	74
1-3- تساؤلات البحث	75
1-4- هدف البحث	75
1-5- عينة الدراسة	75
1-6- مواد وطرائق الدراسة	76
1-7- الاعتبارات الأخلاقية	78
1-8- حجم العينة	78
1-9- المفاهيم والاعتبارات	78
استمارة البحث	81
الموافقة المستنيرة	82
1-10- طرق التحليل الإحصائي	83
1-11- موجز	84
الفصل الثاني: النتائج Results	**85**
2-1- تمهيد	85

2-2- دراسة الجنس والعمر عند القبول وعند التشخيص	85
2-3- دراسة ظروف الحمل	86
2-4- دراسة الظروف والاختلاطات في أثناء الولادة	87
2-5- دراسة تقييم الوليد والعمر الحملي	88
2-6- دراسة الصورة السريرية المسيطرة عند القبول	89
2-7- دراسة الأعراض والعلامات	90
2-8- دراسة التوتر الشرياني والنبض عند القبول وعند التشخيص	91
2-9- مقارنة نتائج التحاليل المخبرية عند القبول وعند التشخيص	92
2-10- مقارنة تقييم نتائج التحاليل المخبرية عند القبول وعند التشخيص	93
2-11- تحاليل إضافية عند التشخيص	95
2-12- دراسة نتائج الزرع الجرثومي لمختلف سوائل الجسم	96
2-13- دراسة نتائج الاستقصاءات الشعاعية	97
2-14- دراسة موقع الإنتان	99
2-15- دراسة خطة العلاج	99
2-16- دراسة نتائج التحاليل المخبرية بعد بدء العلاج	100
2-17- تقييم نتائج التحاليل المخبرية بعد بدء العلاج	101
2-18- دراسة أسباب قصور الكظر ونوعه	102
2-19- دراسة الإنذار والنتائج	104
2-20- انتشار قصور الكظر الثانوي والمركزي:	105
2-21- موجز	106
الفصل الثالث: المناقشة Discussion	107
3-1- تمهيد	107
3-2- مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج	107
3-3- موجز	113
الجزء الثالث: خاتمة Conclusion	114
1-1- تمهيد	114
1-2- الاستنتاجات	114
1-3- صعوبات البحث	114

4-1- التوصيات	**115**
المراجع References	**116**
الملخص باللغة الانكليزية English Abstract	**124**

قائمة الجداول List of Tables

اسم الجدول ورقمه	الصفحة
الجدول (2–1): دراسة الجنس والعمر عند القبول وعند التشخيص	85
الجدول (2–2): دراسة ظروف الحمل	86
الجدول (2–3): دراسة الظروف والاختلاطات في أثناء الولادة	87
الجدول (2–4): دراسة تقييم الوليد والعمر الحملي	88
الجدول (2–5): دراسة الصورة السريرية المسيطرة عند القبول	89
الجدول (2–6): دراسة الأعراض والعلامات	90
الجدول (2–7): دراسة التوتر الشرياني والنبض عند القبول وعند التشخيص	91
الجدول (2–8): مقارنة نتائج التحاليل المخبرية عند القبول وعند التشخيص	92
الجدول (2–9): مقارنة تقييم نتائج التحاليل المخبرية عند القبول وعند التشخيص	93
الجدول (2–10): تحاليل إضافية عند التشخيص	95
الجدول (2–11): دراسة نتائج الزرع الجرثومي لمختلف سوائل الجسم	96
الجدول (2–12): دراسة نتائج الاستقصاءات الشعاعية	97
الجدول (2–13): دراسة موقع الإنتان	99
الجدول (2–14): دراسة خطة العلاج	99
الجدول (2–15): دراسة نتائج التحاليل المخبرية بعد بدء العلاج	100
الجدول (2–16): تقييم نتائج التحاليل المخبرية بعد بدء العلاج	101
الجدول (2–17): دراسة أسباب قصور الكظر ونوعه	102
الجدول (2–18): دراسة الإنذار والنتائج	104
الجدول (2–19): دراسة انتشار قصور الكظر الثانوي والمركزي	105

قائمة الأشكال List of Figures

اسم الشكل ورقمه	الصفحة

جدول المصطلحات والاختصارات الطبية Table of Abbreviations

الاختصار	الشرح
CRH	الهرمون المطلق للمنمية القشرية Corticotrophin-Releasing Hormone
ACTH	الهرمون الموجه للقشرة الكظرية AdrenoCorticoTropic Hormone
ALT	ناقلة أمين الألانين Alanine Aminotransferase
Cl	الكلور Chlorine
CRP	البروتين الارتكاسي C-Reactive Protein
CSF	السائل الدماغي الشوكي Cerebrospinal Fluid
DBP	ضغط الدم الانبساطي Diastolic Blood Pressure
HCO3	البيكربونات Bicarbonate
HGB	الخضاب Hemoglobin
K	البوتاسيوم Potassium
mEq	ميلي مكافئ Milliequivalents
Na	الصوديوم Sodium
PCO2	ضغط ثاني أكسيد الكربون الجزئي Partial Pressure Of Carbon Dioxide
PH	الأس الهيدروجيني أو باهاء الدم Potential Of Hydrogen
PLT	الدموية الصفيحات Platelet
RDS	متلازمة الشدة التنفسية Respiratory Distress Syndrome
S.g	الكثافة النوعية Specific Gravity
S.td	الانحراف المعياري Standard Deviation
SBP	ضغط الدم الانقباضي Systolic Blood Pressure

الملخص

خلفية البحث:

إن القصور الكظري الثانوي هو ظاهرة وصفت في كل الأعمار، وخاصةً عند المرضى المصابين بأمراض حرجة محددة، حيث تشير الدراسات إلى أن نسبة 70% من مرضى العناية المركزة مع صورة سريرية للإصابة بصدمة إنتانية أو قلبية المنشأ يعانون من قصور كظر عابر، ويكتسب أهمية عند حديثي الولادة خاصة الخدج بسبب عدم نضج المحور تحت المهاد–النخامى الكظر بشكل كافٍ عند الكثير منهم.

هدف البحث:

دراسة حالات قصور الكظر الثانوي المقبولة في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، الانتشار وعوامل الخطر وطرق التشخيص والتدبير والإنذار.

المواد والطرائق:

دراسة **مقطعية راجعة ومستعرضة Cross-Sectional and Retrospective Study**، أجريت في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، شملت حديثي الولادة المصابين بقصور كظر ثانوي للإصابة بحالات طبية حرجة المقبولين في المشفى ما بين 1/آب/2019 إلى 1/آب/2021.

النتائج:

ضم البحث 23 حديث ولادة بعمر <28 يوماً (11 ذكراً، 12 أنثى، متوسط العمر عند القبول 9.6 أيام وعند التشخيص 13.2 يوماً)، العمر الحملي عند الولادة 36.6 أسبوعاً، سبعة مرضى خدج، 21 مريضاً لديهم علامات إنتان عند القبول.

شملت الأعراض، الوهن العام/تثبط 82.6%، تسرع التنفس 82.6%، صدمة دورانية 69.6%، تسرع قلب 60.9%، غثيان/قياء 52.2%، قهم أو ضعف رضاعة 47.8%، نقص سكر الدم 43.5%، اسهال 39.1%، انخفاض حرارة 30.4%، ارتفاع حرارة 4.3%، اختلاج 17.4%، متوسط التوتر الشرياني عند التشخيص 33/59 ملم ز.

عند التشخيص جميع المرضى لديهم انخفاض صوديوم المصل، 39.1% ارتفاع بوتاسيوم المصل، 43.5% حماض استقلابي، 56.5% الكورتيزول <15 ميكروغرام/دل، 43.5% الكورتيزول 15–30 ميكروغرام/دل.

تمت معايرة ACTH عند 8 مرضى (لديهم الكورتيزول 15–30 ميكروغرام/دل)، وكان ACTH >46بيكوغرام/دل (المتوسط 25.8 بيكوغرام/دل).

في 8 حالات مُشخَّص قصور كظر مركزي، ولم يُحدَّد نوع قصور الكظر لدى 15 مريضاً.

غالبية المرضى كان لديهم أكثر من سبب لقصور الكظر لكن كان اشيعها إنتان الدم (ترافق مع إنتان تنفسي في 16 حالة، ومع التهاب سحايا في حالتين)، 5 مرضى كان لديهم نزف دماغي.

توفي 20 مريضاً (متوسط المدة بين القبول والتشخيص 4.1 أيام، متوسط مدة الاستشفاء 7.2 أيام)، ونجى ثلاثة مرضى (متوسط المدة بين القبول والتشخيص 1.3 أيام، متوسط مدة الاستشفاء 9 أيام).

بلغت نسبة انتشار قصور الكظر الثانوي للحالات الطبية الحرجة 1000/5.7 بما فيها حالات قصور الكظر المركزي بنسبة انتشار 1000/1.99.

الاستنتاجات:

يشكل قصور الكظر الثانوي للحالات الطبية الحرجة عند الولدان معضلة تشخيصية بسبب تشابه أعراضه مع أعراض الحالات الطبية الحرجة المسببة، ويترافق مع نسبة وفيات مرتفعة، وإن التشخيص الباكر يحسن من الإنذار.

كلمات رئيسية (مفتاحية): الولدان، قصور الكظر، المرض الحرج.

الجزء التمهيدي:

1- المقدمة:

قصور الكظري الثانوي هو ظاهرة وصفت في كل الأعمار، وخاصةً عند المرضى المصابين بأمراض حرجة محددة، حيث تشير الدراسات إلى أن نسبة 70% من مرضى العناية المركزة مع صورة سريرية للإصابة بصدمة إنتانية أو قلبية المنشأ، يعانون من قصور كظري عابر مرافق، كما أن كثيراً من المرضى الخدج لديهم انخفاض في معايير الكورتيزول واستجابة أقل للتعويض الخارجي منه، والقصور الكظري هو عابر عند هؤلاء المرضى وهو يعكس عدم النضج الكظري الطبيعي عند الخدج [Fechner et al., 2018, 1351-1364].

2- المشكلة البحثية:

إن القصور الكظري الثانوي هو حالة طبية شائعة، لها أهمية خاصة وإمراضية ملحوظة عند حديثي الولادة، وقد تشكل خطراً على حياتهم في حال تأخر التشخيص.

3- تساؤلات البحث:

في هذه الدراسة سنحاول الإجابة عن سؤالين:

1. ما هي نسبة انتشار قصور الكظر عند حديثي الولادة المقبولين في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
2. ما هي عوامل الخطر والحالات المسببة والأعراض وطرق الكشف عنه، والتدبير والإنذار.

4- فرضيات البحث:

تختلف نسبة انتشار قصور الكظز عند حديثي الولادة المقبولين في شعبة حديثي الولادة، ولذلك فإنه من المفترض اختلاف الحالات المسببة والأعراض وطرق الكشف عنه واختلاف عوامل الخطر وبالتالي اختلاف طرق التدبير والعلاج والإنذار.

5- مسلمات البحث:

بسبب اختلاف الدراسات حول أن الولدان المصابين بأمراض حرجة لديهم مستويات الموجهة الكظرية والكورتيزول في المصل أصغر من الولدان السليمين بنفس العمر، وكذلك عند الخدج المصابين بأمراض حرجة من الخدج السليمين، لذلك فقد ركزت دراستنا على دراسة حالات قصور الكظر الثانوي المقبولة في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، الانتشار وعوامل الخطر وطرق التشخيص والتدبير والإنذار.

6- هدف البحث:

دراسة حالات قصور الكظر الثانوي المقبولة في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، الانتشار وعوامل الخطر وطرق التشخيص والتدبير والإنذار.

7- أهمية البحث:

قصور الكظر الثانوي عند حديثي الولادة يشكل خطراً على حياة الوليد، خاصة عندما يترافق مع حالات طبية حرجة، لذا فإن تسليط الضوء على هذه الحالة المرضية وطرق التشخيص والعلاج قد يساهم في التشخيص والتدبير الباكرين مما يساهم في تحسين الإنذار.

8- حدود البحث:

- ❖ الدراسة مقطعية من دون مجموعة شاهد.
- ❖ لم تُجرَ التحاليل المطلوبة لاستكمال دراسة نوع وآلية قصور الكظر في كثير من الحالات، بسبب عدم توفرها في بعض الحالات أو بسبب الحالة الحرجة للطفل مما استدعى العلاج فور الكشف عن قصور الكظر.

9- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: **دراسة مقطعية راجعة ومستعرضة Cross-Sectional and Retrospective Study**، أجريت في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ما بين 1/آب/2019 إلى 1/آب/2021، **وفق المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- ❖ العمر أصغر من 28 يوم.
- ❖ الأطفال المصابين بقصور كظر مؤكد عن طريق معايرة الكورتيزول القاعدي المصلي وملاحظة انخفاضه عن الحد الطبيعي أو عن القيمه الملائمة المتوقعة لحالة الشدة (غالباً لديهم انخفاض تركيز الصوديوم والغلوكوز مع/بدون ارتفاع تركيز البوتاسيوم في المصل وانخفاض في التوتر الشرياني).

معايير الاستبعاد:

- ☒ الإصابة بالمتلازمة الكظرية التناسلية عن طريق معايرة 17-هيدروكسي بروجسترون أو إثبات تشوهات أو نزوف في الغدة اللكظرية عن طريق إيكو البطن.
- ☒ رفض ذوي الطفل الاشتراك في البحث.

المواد والطرائق:

تمت الدراسة بطريقة راجعة ومستعرضة، في القسم الراجع للدراسة رُوجِعَ أرشيف المشفى واستُخرِجَت حالات قصور الكظر الثانوي المحققة لمعايير البحث واستخلاص البيانات المطلوبة منها حسب توفرها، أما في القسم المستعرض للدراسة بعد قبول الطفل في المشفى ولديه معايير الإصابة بقصور الكظر الثانوي و أخذ موافقة ذويه على الاشتراك في البحث، جُمِعَت البيانات الآتية:

- قصة سريرية مفصلة تتضمن اختلاطات الحمل والولادة والعمر الحملي وطريقة الولادة وظروف ما حول الولادة وتعرض الوليد لشدة في أثناء الولادة وحالة الطفل عند الولادة، والأعراض.
- نتائج الفحص السريري والعلامات الحيوية (الضغط، النبض، الحرارة، عدد مرات التنفس، لون الجلد، علامات تجفاف ، الحالة العامة للوليد).
- نتائج التحاليل المخبرية (عند القبول وعند التشخيص وبعد العلاج حسب توفرها) وتتضمن قياس سكر الدم والشوارد (الصوديوم والبوتاسيوم والكلور) وتحاليل هرمونية تتضمن معايرة الكورتيزول وACTH (عند توفرها)، والهرمونات الأخرى، وتحليل بول مع معايرة الشوارد في البول والكثافة النوعية للبول.
- نتائج الاستقصاءات الشعاعية (تصوير بالأمواج فوق الصوتية للكظرين، صورة الصدر، وغيرها بحسب حالة المريض).
- تسجيل خطة العلاج المعتمدة من قبل الأخصائي المشرف على المريض وتطور حالة الوليد في المشفى وتسجيل التشخيص النهائي ونتائج العلاج وحالات الوفاة، وسَتُستَبعَدُ الحالات المصابة بقصور كظر بدئي.
- نظمنا البيانات ضمن استمارات خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات أُدخِلَت إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً واستخلاص النتائج.

10- الدراسات المرجعية:

- في دراسة للباحث EL-Gauer [El-Gayer et al., 2012, 229-233]: وجد أن الولدان المصابين بأمراض حرجة لديهم مستويات الموجهة الكظرية والكورتيزول في المصل أصغر من الولدان السليمين في العمر نفسه، وكذلك عند الخدج المصابين بأمراض حرجة من الخدج السليمين.
- في دراسة للباحث Marik (Marik et al., 2008, 1937-1949]: وجد أن نسبة انتشار قصور الكظر عند المرضى المصابين بحالات حرجة تراوحت ما بين 0–77%.
- في دراسة للباحث Sondhi [Sondhi et al., 2021, 1-3]: وجد أن 72% من حديثي الولادة الذين لديهم أمراض قلبية ولادية وسيخضعون للجراحة لديهم قصور كظر.
- في مراجعة للباحث Prigent (Prigent et al., 2004, 243-252]: تحدثت عن آليات إنتان الدم في حدوث قصور الكظر الثانوي او النسبي.
- في دراسة للباحث den Brinker (den Brinker et al., 2005, 5110-5117]: تحدث عن دور المكورات السحائية خاصة عند حدوث الصدمة الدورانية في حدوث قصور الكظر (البدئي والمركزي).
- في دراسة للباحث Sosa (Sosa et al., 2021, 69-75]: تحدث عن تأثير المرض الشديد في المحور تحت المهاد–النخامى–الكظر ودوره في حدوث قصور الكظر.

11- مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أجزاء والمراجع:

الجزء الأول:

وهو القسم النظري، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل, **ويتكون هذا الجزء من خمسة فصول:**

- **الفصل الأول: مقدمة في الغدة الكظرية:** يحوي مقدمة تشريحية وفيزيولوجية في الغدة الكظرية، وتطور الغدة الكظرية عند الولدان.
- **الفصل الثاني:: الفصل الثاني: أسباب قصور الكظر عند الأطفال:** يحوي أسباب قصور قشر الكظر البدئي والثانوي والثالثي.
- **الفصل الثالث: المظاهر السريرية وتشخيص قصور الكظر عند الأطفال:** يحوي المظاهر السريرة وكيفية تشخيص وتقييم قصور قشر الكظر البدئي والثانوي.
- **الفصل الرابع: معالجة قصور الكظر عند الأطفال:** يحوي معالجة قصورقشر الكظر البدئي والثانوي ومعالجة النوبة الكظرية.
- **الفصل الخامس: القصور الكظري الثانوي (النسبي) بعد الحالات الحرجة عند الولدان:** يحوي لمحة عن قصور قشر الكظر الثانوي النسبي التالي للحالات الحرجة من ناحية الشيوع والأعراض والتشخيص والعلاج.

الجزء الثاني:

ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم, **ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:**

- **الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق:** ويحوي خلفية البحث، تساؤلات البحث، هدف البحث، مواد وطرائق البحث (تصميم الدراسة – عينة الدراسة– معايير الادخال والاستبعاد – المواد والطرائق)، الاعتبارات الإخلاقية، حجم العينة، المفاهيم والاعتبارات، استمارة البحث العلمي المُستَخدمة، الموافقة المستنيرة، طرق التحليل الإحصائي المُستَخدمة.
- **الفصل الثاني: النتائج:** ويحوي عرض للنتائج الاحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.
- **الفصل الثالث: المناقشة:** ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا لها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المُشَابهة.

الجزء الثالث: خاتمة Conclusion: وتحوي الاستنتاجات والصعوبات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرَى لاحقاً حول هذا الموضوع.

المراجع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: مقدمة في الغدة الكظرية

Introduction in Adrenal Gland

1-1- تمهيد:

تُعَدُّ الغدة الكظرية مقراً مهماً لعمليات الاستقلاب والشدة في جسم الإنسان، وتُعَدُّ مرحلة الوليد مرحلة مهمة في تطور الغدة الكظرية بسبب كثرة الاضطرابات وحالات الشدة التي تحدث عند الوليد[1]، وسيلقي هذا الفصل الضوء على المقدمة التشريحية والفيزيولوجية للغدة الكظرية والنمو الجنيني للغدة الكظرية وخطوات تضنيع هرمونات قشر الكظر.

1-2- مقدمة تشريحية وفيزيولوجية Anatomy and Physiology

Introduction:

يتطور قشر الكظر من الوريقة المتوسطة، وإن وزن الغدة الكظرية الجنينية يكون أكبر نسبةً إلى وزن الجسم بحوالي 10-20 مرة من وزنها عند البالغين، أما عند الولادة يكون حجم الكظر مساوياً له بحجمه عند البالغين، وفي البلوغ يصل وزنها النهائي ما بين 8-12 غ[1].

يتطور لب الكظر من الوريقة الخارجية العصبية[1].

هنالك ثلاث مناطق فعالة وظيفياً في قشر الكظر وهي[1]:

1- **المنطقة الجنينية الداخلية (الشبكية):** تشترك مع المنطقة الحزمية في إنتاج الأندروجينات الكظرية.

2- **المنطقة الإنتقالية (الحزمية):** وهي مسؤولة عن إنتاج الكورتيزول cortisol القشراني السكري الطبيعي الأقوى عند البشر.

3- **المنطقة الخارجية (الكبيبية):** وتنتج الألدسترون وهو القشراني المعدني الطبيعي الأكثر قوة عند الانسان.

تأتي التروية الدموية للكظر من الشريانين الكظريين المتفرعين عن الشريان الكلوي والأبهر حيث تتشكل الضفيرة تحت المحفظة والتي ترسل فروعاً شرينية للب الكظري وتتفاغر مشكلة حلقات شعرية في اللب ومنها تعود كفروع وريدية للقشر، وهذا ما يجعل مستوى تركيز الكورتيزول في اللب أعلى من وريدات القشر[1].

تتم عملية تنظيم نضج القشر الكظري وتطور وظيفته من خلال المحور الوطائي النخامي الكظري والذي ينتج القشرانيات السكرية وفعالية جملة رينين–أنجيوتونسين بالنسبة للقشرانيات المعدنية[1].

تنتج نخامى الجنين البشري الهرمون الموجه للقشرة الكظرية AdrenoCorticoTropic Hormone (ACTH) بدءاً من الأسبوع الحملي السادس، لكن تطور الكظر لا يكون معتمداً على ACTH بل على عدد من الجينات وعلى هرومون HCG، أما بعد ذلك يتم الاعتماد بشكلٍ مباشر على ACTH [1].

تتكون هرمونات القشر الكظري انطلاقاً من الكوليسترول وفق سلسلة يتم التحكم بها من خلال خمائر تختلف في فعاليتها بين مناطق القشر الكظري، **حيث يتم التصنيع من خلال أربع خطوات[1]:**

1- **الخطوة الأولى:** هي قلب جزئية الكوليسترول إلى بريغنينولون.

2- **الخطوة الثانية:** تحويل الـ بريغنينولون إلى بروجسترون وتحويل 17–هيدروكي بريغنينولون إلى 17–هيدروكسي بروجسترون بواسطة 3–بيتا هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز.

3- **الخطوة الثالثة:** تتضمن قلب الـ بريغنينولون إلى 17-هيدروكسي بريغنينولون والـ بروجستيرون إلى 17-هيدروكسي بروجسترون، وهذه الخطوة ضرورية لاصطناع الستيروئيدات السكرية.

4- **الخطوة الرابعة:** هي عملية تحويل 17-هيدروكسي بروجسترون إلى 11-ديوكسي كورتيزول، والبروجسترون إلى 11-ديوكسي كورتيكوسترون، وهذه الخطوة ضرورية لاصطناع الستيروئيدات السكرية والمعدنية بإنزيم 21-هيدروكسيلاز.

إن الغدة الكظرية ليس لها خاصية تخزين وإدخار الستيروئيدات المُنتَجة، لذا تعتمد على عملية الإنتاج المتجدد[1].

يستجيب الجسم في حالة الشدة لزيادة إنتاج مستويات الستيروئيدات السكرية بكمية تصل إلى 10 أضعاف على شكل استجابة منظمة عبر الهرمون المطلق للمنمية القشرية Corticotrophin-Releasing Hormone (CRH) والهرمون الموجه للقشرة الكظرية AdrenoCorticoTropic Hormone (ACTH) مما يؤدي إلى رفع سكر الدم والحصيل القلبي والمقاومة الوعائية، أما منظومة رينين-أنجيوتونسين تؤدي إلى تنبيه مستقبلات خاصة في الجهاز قرب الكبيبات حيث تستجيب لإفراز الرينين الذي يساهم في إنتاج الأنجيوتونسين-1 والذي يقلبه الكبد إلى أنجيوتونسين-2 مما يؤدي إلى إفراز الألدوسترون حيث يسبب في تقبض وعائي وعودة إمتصاص الصوديوم والماء والكلور وطرح البوتاسيوم والحمض على مستوى الأنابيب الجامعة، ويحدث تفعيل جهاز الرينين-أنجيوتونسين في حالات نقص الحجم داخل الوعائي وهبوط التوتر الشرياني[1].

1-3- المخاض والولادة وعند الولدان:

يحتاج الوليد لفترة 3 أسابيع لينتج الكورتيزول بشكلٍ منتظم، ولا يوجد دورية يومية لتركيز الكورتيزول عند حديثي الولادة سواءً كانوا خدجاً أم تامي الحمل، وهذه الفترة حساسة لأنه عند الأطفال الذين يعانون من شدة قد يحدث لديهم اضطراب وعائي دوراني خطير لأن المحور الوطائي النخامي الكظري قد لا يكون ناضجاً في الأيام الأولى من الحياة وبالتالي قد لا يستجيب لحالات الشدة حتى عند تامي الحمل (لو كان الطفل تام الحمل)، وفي البداية يكون لدينا تركيز 17–هيدروكسي بروجسترون مرتفع بشكلٍ طبيعي لذا يُفضَّل تأجيل التحري المسحي لـ 17–هيدروكسي بروجسترون إلى اليوم الثاني بعد الولادة، أما الخدج تكون وظيفة قشر الكظر غير طبيعية في حالة الشدة بسبب العمر الحملي الصغير[1].

تتأثر وظيفة الغدة الكظري بعددٍ من العوامل[1]:

1- **البدانة:** حيث تترافق بزيادة إنتاج الكورتيزول وزيادة طرحه.

2- **سوء التغذية:** حيث تترافق بارتفاع كورتيزول المصل.

3- **اضطرابات الغدة الدرقية.**

4- **اضطرابات الكبد:** حيث يؤدي قصور الكبد إلى نقص الاستقلاب الحيوي للكورتيزول.

5- **أمراض الكلية:** حيث تترافق بنقص الإطراح البولي لمستقلبات الكورتيزول، وإن ارتفاع البوتاسيوم في حالات القصور الكلوي يُحرِّض محور الرينين–أنجيوتونسين (القشرانيات المعدنية).

6- **الأدوية.**

1-4- موجز:

تُغَذُّ الغدة الكظرية مقراً مهماً لعمليات الاستقلاب والشدة في جسم الإنسان، وتُعَدُّ مرحلة الوليد مرحلة مهمة في تطور الغدة الكظرية بسبب كثرة الاضطرابات وحالات الشدة التي تحدث عند الوليد،

وبالتالي كان لا بد من معرفة مراحل تشكيل هرمونات قشر الكظر ومعرفة العوامل التي تؤثر على قشر الكظر.

الفصل الثاني: أسباب قصور الكظر عند الأطفال

Causes of Adrenal Insufficiency in Children

2-1- تمهيد:

إن قصور قشر الكظر هو حالة مهددة للحياة، تتميز بعدم مقدرة قشر الكظر على إفراز كميات كافية من القشرانيات المعدنية أو القشرانيات السكرية[1,2]، وفي بحثنا سوف نقوم باستثناء أمراض لب الكظر، حيث سنتحدث فقط عن أمراض قشر الكظر.

2-2- تصنيف قصور الكظر Classification of Adrenal Insufficiency:

1- **قصور الكظر البدئي Primary adrenal insufficiency:** إن القصور البدئي Primary adrenal insufficiency ينجم عن أمراض تصيب الكظر بشكلٍ مباشر وإن أشيع أشكاله فرط تنسج الكظر الخلقي Congenital adrenal hyperplasia (CAH) [1].

2- **قصور الكظر المركزي Central adrenal insufficiency:** وهو يتميز بنقص إفراز ACTH وهو يُقسَم إلى ثانوي وثالثي[1].

2-3- قصور الكظر المركزي Overview of Clinical Manifestations of Central Adrenal Insufficiency:

يتميز قصور الكظر المركزي Central Adrenal Insufficiency بوجود[1]:

2-3-1- نقص في القشرانيات السكرية Glucocorticoid deficienct:

وما يتعلق به من أعراض وعلامات وتشمل: (الضعف weakness، التعب، الألم العضلي، الألم المفصلي، نقص السكر والذي قد يكون شديداً)، وهذا مشابه لما يحصل في قصور الكظر البدئي، لكن من دون وجود التصبغات الجلدية بسبب عدم ارتفاع ACTH [1].

2-3-2- التظاهرات العصبية للآفة المسببة الكامنة Related cental nervous system manifestations [1].

2-4- قصور الكظر الثانوي Secondary Adrenal Insufficiency:

ينجم عن عيب يصيب الغدة النخامية، مما يؤثر في إفراز ACTH، وإن عوز ACTH قد يكون معزولاً أو مترافقاً مع نقص في الهرمونات الأخرى[1].

أسباب قصور الكظر الثانوي عند الأطفال Causes of Secondary Adrenal Insufficiency in Children:

1- اضطرابات النخامى Pituitary disorders: وتتضمن[1]:

a. **خلقي Congenital:** طفرة الجين PROP1، طفرة الجين POUIF1 (PIT1)، طفرة الجين TBX19 (TPIT)، طفرة الجين POMC، عوزن ACTH المعزول مجهول السبب[1].

b. **مكتسب Acquired:** أورام الدماغ، نزوف الدماغ، جراحة الدماغ، تشعيع القحف Cranial radiation، الاستعمال المزمن لمركبات الأفيون[1].

2-4-1- قصور الغدة النخامية Hypopituitarism:

1- **الأسباب الخلقية Congenital causes:** وتنجم الأسباب الخلقية عن عيوب جينية تغير في التطور الطبيعي للغدة النخامية، حيث إن العيوب في واحدة من أي حلقات التطور قد تُسبِّب عيباً في واحد أو أكثر من هرمونات النخامى الأمامية[3].

2- **الأسباب المُكتَسبة Aquired causes:** وتضم كلاً من[1]:

a. **النزف Hemorrhage:** حيث إن الرضوض قد ينجم عنها نزوف في منطقة الغدة النخامية أو الوطاء (قصور كظر مركزي)، أما عند الخدج فقد يحدث نزف داخل القحف عفوي من دون رض مما قد يؤدي إلى حدوث قصور غدة نخامية[1].

b. **الأورام Tumors:** إن الأورام التي تنشأ حول السرج التركي sella turcica (مثل الورم القحفي البلعومي) قد يؤدي إلى حدوث قصور نخامى، كما أن المرضى الخاضعين للجراحة والتشعيع على القحف لمعالجة ورم دماغي في منطقة الغدة النخامية أو الوطاء هم على خطورة لقصور النخامى، وإن الخطر المُرتَبط بالتشعيع يعتمد على ساحة التشعيع وجرعتها[4,5].

c. **فرط حمل الحديد Iron Overload:** حيث إن المرضى الذين هم بحاجة إلى نقل دم متكرر ولديهم فرط حمل حديد هم على خطورة عالية لحدوث عوز هرمونات الغدة النخامية بما في ذلك موجهات القند gonadotropins و ACTH، وهذا يشمل بشكلٍ رئيسي مرضى التلاسيميا الكبرى وبشكلٍ خاص الذكور منهم[6]، ومن غير المعلوم ما إذا كانت هذه الإصابة عكوسة بعد تطبيق المعالجة المناسبة بخالبات الحديد chelation therapy [1].

2-4-2- عوز الهرمون الموجه للكظر المعزول Isolated Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) deficiency:

وهو من الأسباب النادرة لقصور الكظر الثانوي، وفي هذه الحالات لا يحصل أي إفراز لـ ACTH كإستجابة لـ الهرمون المحرر لـ ACTH (CRH) بسبب طفرات في سبل الإصطناع الحيوي للـ ACTH، **وتتضمن[1]:**

1- **طفرات Proopiomelanocortin (POMC):** ويتظاهر عند الطفل في أعمار مبكرة على شكل بدانة وشعر أحمر وقصور كظر ثانوي[1].

2- **طفرات TPIT (TBX19):** وتُدعَى طفرات عامل صندوق T، ويتظاهر المرضى بنقص سكر دم مع/من دون ركودة صفراوية في مرحلة حديث الولادة[1].

3- **طفرات NFKB2:** والذي يترافق بالعوز المناعي الشائع المتغير common variable immune deficiency (CVID) [7,8].

4- **عوز قالب طليعة البروتين1 Proprotein convertase 1 deficiency:** ويتظاهر على شكل بدانة وقصور أقناد وقصور كظر مع نقص سكر تالٍ للطعام وإسهال مزمن[1].

وفي حالات عوز ACTH المعزول يكون إفراز الدرق وهرمون النمو طبيعياً ويكون النضوج والبلوغ الجنسي طبيعياً، أما شعر العانة عند الفتيات فقد يكون غائباً بسبب عوز الأندروجينات الكظرية والتظاهر الأساسي يكون على شكل نقص سكر عند الولدان[1].

2-5- قصور الكظر الثالثي Teritary Adrenal Insufficiency:

سببه اضطراب وظيفة الوطاء، وعادةً يكون لدينا إفراز ضئيل لهرمون CRH الذي بدوره يؤثر في إفراز هرمون ACTH من النخامى، وكما يحصل في قصور الكظر الثانوي فإن قصور الكظر الثالثي قد يحدث بالتوازي مع أعواز هرمونية أخرى أو قد يكون معزولاً[1].

أسباب قصور الكظر الثالثي عند الأطفال Causes of Teritary Adrenal Insusficiency in Children:

1- **عوز ACTH deficiency ACTH:** عيب الجين CRH، عوز قالب طليعة البروتين 3/1 Proprotein convertase 1/3 deficiency (تعبيرية مضطربة لـ POMC impaired POMC processing) [1].

2- **التشوهات الخلقية في الدماغ Congenital malformation of the brain:** فرط تصنع العصب البصري Optic nerve hyperplasia/نقص التصنع البصري الحاجزي septo-optic dysplasia [1].

3- **الأمراض الارتشاحية Infiltratvie diseases (وهي أيضاً سبب لقصور الكظر الثانوي):** داء توسع الأصبغة الدموية Hemochromatosis، الساركوئيد Sarcoidosis، كثرة المنسجات لخلايا لانغرهانس Langerhans cell histiocytosis [1].

4- **أذية الدماغ Brain injury:** أورام الدماغ، نزوف الدماغ، جراحة الدماغ، تشعيع القحف[1].

5- **عوز ACTH المعزول المُؤقَّت بسبب تثبيط إفراز CRH الوطائي:** إيقاف العلاج الدوائي بالستيروئيدات السكرية، العلاج بالـ ميغسترول أسيتات Megestrol acetate (Megace)،

استئصال ورم مفرز للكورتيزول أحادي الجانب، استئصال ورم مفرز لـ ACTH، الأطفال المولودين لأمهات معالجين بالستيروئيدات السكرية[1].

2-5-1- قصور النخامى بسبب اضطراب وظيفة الوطاء Hypopituitarism due to impaired hypothalamic function:

وهو إما خلقي وإما مكتسب[1].

1- **أسباب خلقية Congenital causes:** وتشمل عيوب الدماغ على الخط المتوسط والتي ترتبط بقصور الوطاء وبالتالي قصور النخامى، ومن هذه الحالات نقص تصنع العصب البصري، وأيضاً سُجِّلَت عدة حالات مرتبطة بتناذر برادرويلي Prader-Willi syndrome [9].

2- **أسباب مكتسبة Acquited causes:** والتي تشمل[1]:

a. **الأمراض الارتشاحية:** وهي الحالات التي تؤدي إلى تدمير النسيج الوطائي ومنها ترسبات الحديد كما في الثلاسيميا وكذلك تحدث في الساركوئيد وكثرة المنسجات بخلايا لانغرهانس[1].

b. **القهم العصبي Anorexia nervosa:** ويتظاهر على شكل اضطرابات هرمونية مثل انقطاع الطمث الثانوي وقصور الدرق وكذلك اضطراب إفراز ACTH بالاستجابة لحالات الشدة مما يؤدي إلى قصور كظر يتميز بشكلٍ عام بمستويات مرتفعة من الكورتيزول[10].

c. **الإصابة injury:** مثل الإصابة الناتجة عن الرض والعمليات الجراحية والنزف والتشعيع[1].

2-5-2- عوز ACTH المعزول الناتج عن تثبيط وظيفة الوطاء Isolated ACTH deficiency from suppressed hypothalamic function:

حيث يُعَدُّ تثبيط المحور الوطائي النخامي الكظري السبب الأشيع لحالات قصور الكظر والذي يكون ناتجاً عن قطع العلاج بالستيرئيدات السكرية خارجية المنشأ بعد المعالجة بالستيروئيدات القشرية لفترةٍ طويلة[1].

إن العلاج بالستيروئيدات السكرية glucocorticoid therapy خارجية المنشأ يكبح الوظيفة الطبيعية وآلية التلقيم الراجع على المحور الوطائي النخامي الكظري، وإن سحب الستيروئيدات القشرية يتظاهر على شكل أعراض قصور كظر لأن استجابة المحور الوطائي النخامي الكظري غير كافية، وهذا ما نجده مثبتاً في حالات الشدة والعمليات الجراحية الكبرى والإنتان[1].

إن ما يلي يمكن اعتباره إرشاداتً توجيهية لإيقاف العلاج بالستيروئيدات السكرية وتأثيرها في المحور النخامي الكظري[1]:

1- إذا كانت الجرعة المُعطَاة من الستيروئيدات السكرية أقل من جرعة الصيانة الفيزيولوجية، هذا يعني أنه لا يوجد تثبيط كبير أو مهم لهذا المحور، وبالتالي لا حاجة للفطام ولا حاجة للعلاج بالستيروئيدات خارجية المنشأ في حالات الشدة[1].
2- إذا كانت الجرعة المُعطَاة أكبر من جرعة الصيانة الفيزيولوجية وفترة العلاج أقل من 4 أسابيع فإنَّ من المتوقع تعافياً سريعاً للمحور المذكور، وبالتالي لا حاجة للفطام عن الستيروئيدات ولا حاجة للعلاج بستيروئيدات سكرية خارجية في حالات الشدة[1].
3- إذا كانت الجرعة المُعطَاة أكبر من جرعة الصيانة الفيزيولوجية ومدة العلاج أكثر من 4 أسابيع فإنه من المُحتَمل أن يكون المحور مُثبَّطاً، وهو بحاجة لفترة 6 أسابيع للتعافي عند

نصف المرضى و 6 أشهر عند المرضى كلهم[11]، وبالتالي خلال هذه الفترة قد نحتاج إلى ستيروئيدات خارجية في حالات الشدة.

4- على الرغم من أن تثبيط المحور الوطائي النخامي الكظري يحدث بشكلٍ أساسي نتيجة تناول جرعات من ستيروئيدات فموياً عن الطريق الخلالي إلا أنه قد يحدث أيضاً بعد قطع العلاج بالستيروئيدات الموضعية الموجودة في البخاخات الأنفية والقطرات العينية[12,13] ومركبات إنشاقية[14] ومحاليل جلدية [15] و فلوتيكازون fluticasone أو بوديسوناید budesonide المُبتَلع في علاج التهاب المريء الحامضي[16].

<u>في حال علاج الأم بالستيروئيدات Maternal glucocorticoid therapy فإننا نجد ما يلي:</u>

1- عند الولدان لأمهات مُعَالجات بالهيدروكورتيزون يكون إفراز الكورتيزول طبيعياًعند الولدان لأن كمية بسيطة من الهيدروكورتيزون تعبر عبر المشيمة[17]، وبالنتيجة لا يوجد تثبيط للمحور الوطائي النخامي الكظري عند الولدان، أما عند المعالجة لفترات طويلة عند الأمهات وبجرعاتٍ عالية فإنه قد يحدث تثبيط للمحور المذكور وخاصةً عند استعمال الـ ديكساميتازون[24]، وبالتالي يجب مراقبة هؤلاء الولدان لتحري نوب نقص السكر عبر إجراء قياسات متعددة لغلوكوز المصل حيث يتظاهر هؤلاء الأطفال سريرياً بشكل صعوبة إرضاع وإقياء ونوام وارتعاشات jitteriness ونوب نقص سكر دم[1].

2- عند الولدان ناقصي الوزن بشكلٍ شديد حيث تُضطَر الأمهات إلى تناول الستيروئيدات (مثل البيتاميتازون لمنع حدوث تناذر الشدة التنفسية عند الوليد ARDS) قد يحدث لديهم تثبيط عابر للمحور الوطائي النخامي الكظري وبالتالي توجد خطورة لنوب نقص سكر الدم في الأيام الأولى للحياة[18].

3- عند الولدان الذين يُولَدون بالقرب من تمام الحمل مع نوب نقص سكر الدم بعد تناول الأمهات لستيروئيدات يُدبَّرون بالمعالجة المعاوضة بالغلوكوز فموياً، وعدد قليل قد يحدث لديهم نوب شديدة أو مُطوَّلة، عندئذٍ يتم إعطاء الغلوكوز وريدياً مع العلاج المعيض بالستيروئيدات السكرية، وهذا ما ينطبق على الأطفال الذين لا يمكن إدخال التغذية الفموية لديهم[1].

عند استئصال الأورام الغدية الكظرية أو سرطانات قشر الكظر عند الأطفال، وهي حالات نادرة لكنها مسؤولة عن 10-20% من حالات تناذر كوشينغ، لكن يحصل إفراز ذاتي عالٍ للكورتيزول أي بشكلٍ مستقل عن إفراز ACTH مما يؤدي إلى تثبيط للمحور الوطائي النخامي الكظري، وبعد استئصال الورم المنتج للكورتيزول أحادي الجانب يُعَامل المرضى معاملة المريض المفطوم عن الستيروئيدات السكرية خارجية المنشأ، وإذا لم تُعطَى المعالجة المعيضة بشكلٍ كافٍ فإنه تتطور لدى المرضى قصور كظر وخاصةً في حالات الشدة ويتظاهر سريرياً على شكل تعب وصداع وإقياء و/أو نقص سكر دم[1].

2-6- موجز:

إن قصور قشر الكظر هو حالة مهددة للحياة، تتميز بعدم مقدرة قشر الكظر على إفراز كميات كافية من القشرانيات المعدنية أو القشرانيات السكرية، وهي تختلف في الأسباب المُحتَملة لقصور قشر الكظر من حيث إن كانت بدئية أو ثانوية أو ثالثية، وبالتالي ما يهمنا في بحثنا هو قصور قشر الكظر الثانوي الذي يتفرع منه موضوع بحثنا الذي هو قصور قشر الكظر النسبي (نوع من أنواع الثانوي),

الفصل الثالث: المظاهر السريرية وتشخيص قصور الكظر عند الأطفال

Clinical Manifestations and Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Children

3-1- تمهيد:

تختلف علامات وأعراض قصور الغدة الكظرية باختلاف فئة (فئات) الهرمون الناقص وشدته، حيث تنقسم هرمونات قشر الكظر إلى قشرانيات سكرية glucocorticoids (الكورتيزول cortisol)، والقشرانيات المعدنية mineralocorticoids (الألدوستيرون aldosterone)، وأندروجينات الغدة الكظرية adrenal androgens (أندروستينيديون androstenedione، ديهيدرو إيبياندروستيرون dehydroepiandrosterone). حيث إنه في قصور الغدة الكظرية البدئي قد يكون هناك نقص في أي من هذه الهرمونات أو كلها، وإن المرضى الذين يعانون من قصور ثانوي أو مركزي لا يعانون من نقص القشرانيات المعدنية أو فرط التصبغ المرتبط بهرمون ACTH [19].

3-2- المظاهر السريرية لقصور الغدة الكظرية Clinical Manifestations:

3-2-1- قصور الغدة الكظرية البدئي Primary Adrenal Insufficiency:

بشكلٍ عام فإن الموجودات السريرية للأطفال غير المُعَالجين غالباً ما تكون غير محددة وتشمل التعب والغثيان والقي، وتعتمد الأعراض الإضافية على الهرمونات المُحدَّدة المتأثرة، وغالباً ما يتم

ملاحظة علامات نقص القشرانيات المعدنية (مثل انخفاض ضغط الدم والتجفاف و/أو اضطرابات الكهارل)، ويُحدَّد السبب الكامن وراء قصور الغدة الكظرية نوع ومدى النقص، **وتتضمن ما يأتي[19]:**

3-2-1-1- نقص القشرانيات السكرية Glucocorticoid deficiency:

تشمل النتائج السريرية والمخبرية المرتبطة بنقص القشرانيات السكرية غير المُعَالج أو المُعَالج بشكلٍ ناقص ما يلي[20]:

- الضعف والتعب.
- الغثيان والإقياء.
- نقص سكر الدم الصيامي (خاصةً عند الرضع والأطفال الصغار) بسبب نقص الآليات المضادة، مما يؤدي إلى زيادة حساسية للأنسولين[2].
- صداع خاصةً في \الصباح.
- ألم البطن.
- نقص صوديوم الدم (مع/بدون فرط بوتاسيوم الدم في حالة قصور الغدة الكظرية الأولي).
- فرط تصبغ الجلد.
- فقدان الوزن وفقدان الشهية (خاصةً في النقص المزمن)[19].

يكون فرط تصبغ الجلد أكثر وضوحاً في المناطق المعرضة للضغط (المرفقين والركبتين والتجاعيد الراحية والإبطين) وفي الأغشية المخاطية (اللسان والحنك وحدود اللثة) والندوب، وقد يكون فرط التصبغ أكثر وضوحاً في الأشخاص ذوي الجلد الداكن في حدود اللثة والأغشية المخاطية، ويرجع فرط التصبغ إلى زيادة إنتاج بروأوبيوميلانوكورتين proopiomelanocortin (POMC) الذي يحدث بسبب نقص الكورتيزول (وهو طليعة هرمون ينقسم إلى كميات متساوية من الهرمونات النشطة بيولوجياً

ACTHوهرمون تحفيز الخلايا الصباغية melanocortin (MSH) وبيتا إندورفين beta-endorphin، ويؤدي ارتفاع MSH إلى زيادة تصنيع الميلانين مما يسبب فرط تصبغ[19].

3-2-1-2- نقص القشرانيات المعدنية Mineralocorticoid deficiency:

إن الموجودات السريرية التي لوحظت مع نقص القشرانيات المعدنية غير المعالج أو ناقص المعالجة (مثل الألدوستيرون) تشمل [20]:

- الدوار.
- الصدع.
- اشتهاء الملح salt craving.
- الغثيان والإقياء.
- النوام lethargy.
- التجفاف.
- انخفاض ضغط الدم.
- نقص صوديوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم.

تنجم هذه العلامات والأعراض في المقام الأول عن فقدان الصوديوم في البول و/أو احتباس البوتاسيوم والحماض الاستقلابي[19].

3-2-1-3- الأندروجينات الكظرية Adrenal Androgens:

إن قشرة الغدة الكظرية هي مصدر رئيسي لإنتاج سلائف الأندروجين في الأطفال قبل سن البلوغ والإناث من الأعمار كلها، وإن المرضى الذين يعانون من (فرط تصنع الغدة الكظرية الخلقي CAH ونقص 21 هيدروكسيلاز ونقص 11 بيتا هيدروكسيلاز) لديهم إنتاج مفرط من الأندروجين وهو السبب

الأكثر شيوعاً لقصور الغدة الكظرية البدئي، ويرجع إنتاج الأندروجين المفرط إلى توقف التصنيع الحيوي للستيرويد، مما يزيد من إشارات ACTH [19].

قد تشمل الأشكال الأخرى لقصور الغدة الكظرية نقص الأندروجين في الغدة الكظرية، ويمكن أن تكون النتائج السريرية لنقص الأندروجين في الغدة الكظرية لدى الأفراد بعد البلوغ مخاتلة وتتضمن نقصاً أو غياباً لشعر الإبط والعانة وانخفاض الرغبة الجنسية لدى الإناث، وتُعتَبر الموجودات السريرية غير مُعتَادة عند الذكور عند البلوغ والبالغين لأن معظم إنتاج الأندروجين لديهم يحدث في الخصيتين، وإن الأطفال قبل سن البلوغ الذين يعانون من نقص الأندروجين الكظري لا تظهر عليهم أعراض[19].

3-2-1-4- النوبة الكظرية:

تنجم النوبة الكظرية عن قصور حاد في الغدة الكظرية إن كان بدئياً أو ثانوياً، وإن التشخيص الفوري للنوبة الكظرية وعلاجها أمر بالغ الأهمية لتقليل معدلات الإصابة بالأمراض والوفيات[19].

- عند الأفراد المُشخَّصين سابقاً بقصور الغدة الكظرية قد تحدث النوبة الكظرية بسبب الإجهاد السريع (على سبيل المثال: الجراحة، الإنتان، أو الصدمة) أو عن طريق التوقف عن العلاج المعيض[19].
- المرضى الذين يعانون من الصدمة الإنتانية أو أولئك الذين يتلقون العلاج المُضَاد للتخثر قد يُصَابون بقصور حاد في الغدة الكظرية ونوبة بسبب النزف الكظري الثنائي أو الاحتشاء، وتشمل العلامات والأعراض انخفاض ضغط الدم والصدمة التي لا تستجيب للإنعاش الجدي بالسوائل والأدوية رافعة الضغط مصحوبةً بنقص صوديوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم[19].

أما التشخيص التفريقي للنوبة الكظرية فيشمل الحالات الأخرى التي يمكن أن تسبب علامات أو أعراضاً مشابهة[19]:

- الأطفال المصابون باعتلال طرق بولية انسدادي أو التهاب الحويضة والكلية أو التهاب الكلية الخلالي قد يُصَابون بنوبة فقدان الملح تشبه النوبة الكظرية التي تنقص الملح وتتظاهر بالإقياءات ونقص صوديوم الدم، وفرط بوتاسيوم الدم [21]، ويحدث هذا بسبب مقاومة الألدوستيرون الثانوية القابلة للعكس بسبب المرض الكلوي، ومن المرُجَّح أن يحدث عند الرضع أكثر من الأطفال الأكبر سناً، وعند أي رضيع يعاني من نوبة فقدان الملح يجب استبعاد احتمال الإصابة بالتهاب الحويضة والكلية (عن طريق تحليل البول)، وقد تظهر هذه الأنواع من نوبات فقدان الملح في أي عمر[19].
- المرضى الذين يعانون من أمراض الكلية المزمنة قد يُصَابون بنقص صوديوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم بسبب عدم كفاية إنتاج الرينين وما يترتب على ذلك من نقص الألدوستيرون[22].

3-2-2- قصور الغدة الكظرية المركزي:

يتميز قصور الغدة الكظرية المركزي بما يلي[19]:

- **نقص القشرانيات السكرية:** يمكن أن تشمل العلامات والأعراض الضعف والتعب ونقص السكر في الدم، وقد تكون النوبات الحادة من نقص السكر في الدم شديدة مما يؤدي إلى حدوث نوبة صرعية وغيبوبة، وهذه النتائج السريرية مماثلة لتلك التي تظهر في قصور الغدة الكظرية البدئي[19].
- **المظاهر السريرية ذات الصلة:** بالإضافة إلى ذلك، **فإن العديد من المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الكظرية المركزي لديهم علامات وأعراض تعكس السبب الكامن وراء هذا الاضطراب[19]:**
  - أولئك الذين يُعَانون من مرض تحت المهاد أو الغدة النخامية قد يُعَانون من نقص هرموني في الغدة النخامية الأمامي خاصةً هرمون النمو (أعراض نقص سكر الدم عند

الرضـع والأطفـال الصـغار وفشـل النمـو)، وموجهـات الـدرق (أعـراض قصـور الغـدة الدرقية)، وموجهات القند (علامات/أعراض قصور الغدد التناسلية)، ووجودها يعتمد على العمر[19].

- أولئك الذين يعانون من ورم في الغدة النخامية أو تحت المهاد قد يكون لديهم مظاهر سريرية بسبب تأثير الكتلة، مثل الصداع وعيوب المجال البصري أو الاختلاجات[19].

سمات قصور الغدة الكظرية المركزي التي تختلف عن قصور الغدة الكظرية البدئي[19]:

- المرضـى الـذين يعـانون مـن قصـور الغـدة الكظريـة المركـزي لا يعـانون مـن نقـص القشـرانيات المعدنية، نتيجة لذلك فإنه عادةً ما تكون شوارد المصل طبيعية لأن محور الرينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون يظل سليماً، ومع ذلك فقد يعاني المرضى الذين يعانون من أشكال مركزية من قصور الغدة الكظرية من نقص صوديوم الدم المعزول والشديد في بعض الأحيان (من دون فرط بوتاسيوم الدم)، ويُعَدُّ نقص صوديوم الدم تمددياً بسبب فقدان الدور الإفراغي للكورتيزول في طرح الماء الحر[19].
- لا يعاني المرضى من التجفاف (أي لا يعانون من نقص حجم الدم)[19].
- تُعَدُّ النوبة الكظرية أقل شيوعاً منها في قصور الغدة الكظرية البدئي، ولكنها يمكن أن تحدث بسبب نقص الكورتيزول وحده[19].
- لا يوجد فرط تصبغ لأن إفراز POMC و MSH لا يزداد[19].

3-3- المقاربة التشخيصية لقصور الكظر Diagnostic Approach:

إن التأكيد المخبري للموجودات السريرية هو عملية تتكون من ثلاث مراحل[19]:

- **تأكيد قصور الغدة الكظرية من خلال انخفاض إفراز الكورتيزول[19].**
- **تحديد ما إذا كان قصور الغدة الكظرية بدئياً أم مركزياً:** حيث يُشَار إلى قصور الغدة الكظرية البدئي من خلال انخفاض الكورتيزول الصباحي وارتفاع هرمون قشر الكظر (ACTH) مع احتمال نقص سكر الدم بالإضافة إلى نقص القشرانيات السكرية، فإن هؤلاء المرضى مُعرَّضون لخطر الإصابة بنقص القشرانيات المعدنية والذي يُشَار إليه بنقص صوديوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم وارتفاع نشاط الرينين في المصل (PRA) وانخفاض مستويات الألدوستيرون (إذا تمت معايرته)، و يُشَار إلى قصور الغدة الكظرية المركزي من خلال انخفاض مستويات (ACTH) وانخفاض الكورتيزول الصباحي، وإن هؤلاء المرضى يُعَانون من نقص القشرانيات السكرية ولكن ليس نقص القشرانيات المعدنية، لذلك يكون لدى المرضى نتائج طبيعية للبوتاسيوم في الدم ونشاط الرينين في المصل والألدوستيرون، ويعاني كثير من هؤلاء المرضى من نقص في واحد أو أكثر من هرمونات الغدة النخامية الأخرى (هرمون النمو، الهرمون المنبه للغدة الدرقية، الهرمون اللوتيني (LH) Luteinizing Hormone، الهرمون المنبه للجريب (Follicle-Stimulating Hormone (FSH)[19].
- تقييم سبب الاضطراب الأساسي (على سبيل المثال: أمراض المناعة الذاتية التي تشمل الغدد الكظرية أو آفة الغدة النخامية التي تضر بوظيفة الدماغ الطبيعية)[19].

3-4- التقييم البدئي لقصور الكظر Initial Evaluation:

3-4-1- الكورتيزول القاعدي (من دون تحريض) Basal (unstimulated) Cortisol:

إن خطوة الفحص الأولية في التشخيص المخبري لقصور الغدة الكظرية هي قياس الكورتيزول في الدم في الصباح الباكر (بين الساعة 6 و 8 صباحاً)، وإن اختبار الصباح الباكر ضروري بسبب الاختلاف النهاري في قيم الكورتيزول المصلي[7]، أما بالنسبة للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 6 أشهر فيكون توقيت الاختبار في الصباح الباكر أقل أهمية لأن الأطفال الصغار ليس لديهم اختلاف نهاري كبير في قيم الكورتيزول المصلي، وتُجرَى اختبارات أخرى (على سبيل المثال: الشوارد) بشكلٍ عام في الوقت نفسه لدعم التشخيص والتقييم لأسباب محددة اعتماداً على خصائص المريض[19].

3-4-2- تفسير النتائج Interpretation:

إذا كان مستوى الكورتيزول القاعدي منخفضاً فمن المُحتَمل حدوث قصور في الغدة الكظرية، وقد تتضمن الخطوات التالية اختبار تحريض (ACTH) لتأكيد التشخيص، **لكن الحاجة إلى ذلك تعتمد على الخصائص السريرية للمريض[19]:**

- إذا كان الكورتيزول القاعدي الصباحي منخفضاً (على سبيل المثال: أصغر من 3 ميكروغرام/ديسيلتر[8]) ولدى المريض دليل سريري قوي على قصور الغدة الكظرية (على سبيل المثال: فرط تصبغ، اضطرابات الشوارد، أو غيرها من نقص هرمونات الغدة النخامية)، قد يُقرِّر الطبيب أن هذه المجموعة من النتائج كافية لتأكيد تشخيص قصور الغدة الكظرية وبدء العلاج[19].

- إذا كان الكورتيزول القاعدي منخفضاً وكان المريض مستقراً ولا تظهر عليه علامات سريرية قوية لأعراض قصور الغدة الكظرية، فمن المُستَحسن إجراء اختبار تحريض ACTH لوضع التشخيص النهائي[19].
- إذا كان الكورتيزول القاعدي غير مُحدَّد فإن الخيارات تشمل تكرار الاختبار الأساسي في ظل الظروف المثلى (الصباح الباكر عندما لا يكون الطفل مريضاً) أو إجراء اختبار تحريض ACTH [19].
- إذا كان الكورتيزول القاعدي طبيعياً (على سبيل المثال: 8 ميكروغرام/ديسيلتر) فإن قصور الغدة الكظرية غير مُحتَمل بافتراض أن الاختبار أُجرِيَ في ظل الظروف المثلى، وإذا كان هناك قلق سريري مستمر بشأن قصور الغدة الكظرية فقد تشمل الاختبارات الإضافية تكرار الكورتيزول القاعدي و/أو إجراء اختبار تحريض ACTH [19].
- يجب تفسير النتائج باستخدام مجالات مرجعية خاصة بالعمر والمُختَبر[19].

3-4-3- حالات خاصة Special Circumstances:

- **الرضع:** ترتبط مستويات الكورتيزول في الصباح الباكر بعوامل عدة بما في ذلك: محور الغدة النخامية–الغدة الكظرية غير الناضج، وعدم نضج إيقاع الساعة البيولوجية، وأنماط النوم المتنوعة، والاختلافات في الغلوبيولين المرتبط بالكورتيزول[23].
- **الإجهاد أو المرض:** قد يبدو أن كورتيزول المصل عند مريض يعاني من قصور في الغدة الكظرية طبيعي بشكلٍ كاذب إذا كان الطفل مريضاً جداً أو مُرهقاً في وقت الاختبار، ويمكن أن يؤدي الإجهاد إلى زيادة هرمون الكورتيزول لدى هؤلاء المرضى بحيث يقع ضمن المعدل الطبيعي[19].

- **المرض الحرج:** مثل إنتان الدم وهو سبب ثابت لقصور الغدة الكظرية الأولي (المعروف باسم قصور الكظر المرتبط بالأمراض الحرجة Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI)). وبالتالي يجب أن يكون هناك مؤشر مرتفع للاشتباه في قصور الغدة الكظرية لدى هؤلاء المرضى، ولا تكفي نتيجة الكورتيزول القاعدي لاستبعاد CIRCI [19].

3-4-4- اختبارات داعمة Supportive Tests:

يجب القيام باختبارات إضافية، اعتماداً على السمات السريرية للمريض[19]:

3-4-4-1- اختبارات نقص القشرانيات المعدنية Tests for mineralocorticoid deficiency:

- **الشوارد والغلوكوز:** عند المرضى الذين يُشتَبه في إصابتهم بقصور الغدة الكظرية لتحديد الاضطرابات الناجمة عن نقص القشرانيات المعدنية التي قد تتطلب تدبيراً عاجلاً، فإنه يشير نقص الصوديوم مع فرط البوتاسيوم الدم عند مريض لديه وظائف كلية طبيعية إلى نقص القشرانيات المعدنية[19].
- **نشاط الرينين في البلازما Plasma Renin Activity (PRA) أو الرينين المباشر أو اختبار فعالية الرينين:** يُعَدُّ الارتفاع في PRA أو الرينين مؤشراً مبكراً وحساساً لنقص القشرانيات المعدنية ويجب قياسها عند المرضى المعرضين لخطر كبير للإصابة بالنوبة الكظرية الحادة[23-25]، وفي الممارسة السريرية يُنصَح بتضمين هذه الاختبارات في التقييم الأولي للأطفال حديثي الولادة الذين يُشتَبه في إصابتهم بفرط الغدة الكظرية الخلقي (CAH) (على سبيل المثال: عند الرضيع ذي المظهر التناسلي غير النمطي، أو فحص إيجابي عند حديثي الولادة، أو نقص الصوديوم وفرط البوتاسيوم)،

وقد تكون هذه الاختبارات مفيدة أيضاً في مراقبة مدى كفاية العلاج ببدائل القشرانيات المعدنية[19].

- **<u>الألدوستيرون:</u>** ألدوستيرون المصل هو مؤشر آخر لنقص القشرانيات المعدنية، حيث يُعَدُّ قياس الألدوستيرون وسلائفه مفيداً للغاية في كشف العيوب الأنزيمية الخاصة بتصنيع القشرانيات المعدنية، وهي اضطرابات نادرة[19].

<u>3-4-4-2- ACTH:</u>

نقوم بإجراء هذا الاختبار على مرضى مُختَارين للمساعدة في التمييز بين قصور الغدة الكظرية البدئي والمركزي، وإن هذا الاختبار ليس ضرورياً عند إجراء اختبار تحريض ACTH أو إذا كان نوع قصور الغدة الكظرية يمكن تحديده من خلال السمات السريرية، ويجب سحب العينة في الوقت نفسه مع الكورتيزول القاعدي وتثفيلها مباشرةً بعد جمع الدم لفصل المصل، والذي يجب بعد ذلك تجميده على الفور[19].

<u>3-4-4-3- 17-هيدروكسي بروجستيرون 17-HydroxyProgesterone:</u>

نقوم بإجراء هذا الاختبار عند جميع المرضى الذين يُعَانون من قصور الغدة الكظرية البدئي لتقييم (CAH) والشكل الكلاسيكي منه يكون بسبب عوز 21-هيدروكسيلاز 21-hydroxylase (أكثرها شيوعاً) حيث يرتفع بشكل ملحوظ 17-هيدروكسي بروجستيرون، ونقيس أحياناً مستقلبات الستيروئيد الأخرى للتمييز بين نقص 21-هيدروكسيلاز والأشكال النادرة الأخرى من (CAH) [19].

<u>3-4-4-4- الأندروجين الكظري Adrenal Androgens:</u>

قد تكون اختبارات أندروجينات الغدة الكظرية (على سبيل المثال: ديهيدرو إيبي أندروستيرون سلفات dehydroepiandrosterone sulfate وأندروستينيون androstenedione) وسلائفها الستيروئيدية مفيدةً في تحديد التشخيص ونوع CAH، وترتفع نسبة الأندروجين الكظري في بعض

أشكال CAH قبل بدء العلاج بسبب نقص تصنيع الستيروئيد الحيوي بما في ذلك (CAH) الكلاسيكي بسبب نقص 21–هيدروكسيلاز أو نقص 11–بيتا–هيدروكسيلاز 11-beta-hydroxylase، وعُثِرَ أيضاً على تراكيز مرتفعة بشكل طفيف من كبريتات ديهيدرو إيبي أندروستيرون (40 –115 ميكروغرام/ديسيلتر [1.1–3.1 ميكرومول/ لتر]) في الغدة الكظرية غير الناضجة، وهو متغير طبيعي عند الأطفال قبل سن البلوغ[19]..

عادةً ما تكون الأندروجينات الكظرية منخفضة أو غير طبيعية عند المرضى الذين يعانون من أشكال أخرى من قصور الغدة الكظرية، وقياساتها ليست مطلوبة لوضع التشخيص الأولي، وإن القيم الطبيعية تعتمد على القيم المرجعية للمخبر وتختلف حسب العمر والجنس، وعلى عكس الاختبارات الأخرى لوظيفة قشرة الكظر، فإنها تتأثر بالحد الأدنى بالظروف الفيزيولوجية مثل الإجهاد وحالة الإماهة لدى المريض[19].

1) اختبار تحريض Adrenocorticotropic hormone stimulation test ACTH:

إذا كان الكورتيزول القاعدي منخفضاً فيجب إجراء اختبار تحريض ACTH الهرمون لتأكيد تشخيص قصور الغدة الكظرية[26,27]، ومع ذلك فإن اختبار تحريض ACTH ليس دائماً ضرورياً أو عملياً، ويعتمد قرار إجراء هذا الاختبار على السيناريو السريري، وفي معظم أشكال قصور الغدة الكظرية يكون الكورتيزول القاعدي منخفضاً ويفشل في الارتفاع بعد تحريض ACTH، وعند المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الكظرية المركزي لفترة قصيرة يكون الكورتيزول القاعدي منخفضاً وقد يرتفع بعد تحريض ACTH خاصةً إذا استُخدِمَ اختبار الجرعة المنخفضة[19].

3–4–5– مزيد من الاختبارات:

إذا شُخِّصَ قصور الغدة الكظرية فإن الخطوة التالية هي تحديد مستوى الخلل (بدئي أو مركزي)، ثم تحديد السبب[19].

3-4-6- التمييز بين قصور الغدة الكظرية البدئي والمركزي:

عند المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الكظرية غالباً ما يكون التمييز بين قصور الغدة الكظرية البدئي والمركزي (الثانوي أو الثالثي) واضحاً من الخصائص السريرية و/أو الاختبارات الأولية، **كأمثلة[19]:**

- **من المحتمل أن يحدث قصور الغدة الكظرية البدئي عند المرضى الذين يعانون من أي مما يأتي:**
  - **علامات أو أعراض CAH [19].**
  - **علامات نقص القشرانيات المعدنية:** مثل نقص الصوديوم، فرط البوتاسيوم، أو ارتفاع نشاط الرينين في البلازما[PRA] ، وأحياناً انخفاض ضغط الدم[19].
  - **ارتفاع تركيز (ACTH) المصلي القاعدي (غير محرض، الساعة 8 صباحاً):** إذا تم معايرته في قصور الغدة الكظرية البدئي يكون ACTH عادةً أكثر من ضعف الحد الأعلى للمجال المرجعي وغالبًا > 100 بيكوغرام/مل[23,26].
  - **انخفاض تركيز الكورتيزول القاعدي:** الذي يفشل في الارتفاع بشكل ملحوظ بعد تحريض ACTH، ومع ذلك فإن هذه النتيجة لا تستبعد قصور الغدة الكظرية المركزي المبكر[19].
- **من المحتمل حدوث قصور غدة كظرية مركزي عند المرضى الذين يعانون من أي مما يأتي[19]:**
  - **استخدام القشرانيات السكرية من مصدر خارجي:** مع سحب كامل أو تدريجي (أو مرض حاد يزيد من الاحتياج للقشرانيات السكرية)[19].

- **<u>النقص المتعدد لهرمونات الغدة النخامية:</u>** مثل عيوب الخط المتوسط الوجهي القحفي midline craniofacial defects، نقص تنسج العصب البصري أو أمراض أخرى معروفة في الجهاز العصبي المركزي[19].
- **<u>انخفاض تركيز ACTH القاعدي (دون تحريض، الساعة 8 صباحاً):</u>** إذا تم معايرته[19].
- **<u>انخفاض تركيز الكورتيزول القاعدي:</u>** الذي يرتفع مع تحريض ACTH، ومع ذلك قد لا يرتفع الكورتيزول لأن النقص المزمن في تحريض ACTH يُضعِف قدرة قشرة الغدة الكظرية على إنتاج الكورتيزول استجابةً للإعطاء الحاد للـ ACTH، وإن المرضى الذين يُعَانون من قصور الغدة الكظرية المركزي حديث الظهور (لمدة 4–6 أسابيع) قد يكون لديهم حساسية كافية للغدة الكظرية للاستجابة لتحريض ACTH لأن قشرة الغدة الكظرية ليست ضامرة، وعند هؤلاء المرضى من المُرجَّح أن يساعد بروتوكول الجرعة المنخفضة في التمييز بين قصور الغدة الكظرية البدئي والمركزي[27].

في الممارسة السريرية، ليس من الضروري عادةً تحديد ما إذا كان نقص ACTH ناتجاً عن سبب ثانوي (عيب في الغدة النخامية) أو ثالثي (عيب تحت المهاد) لأن العرض السريري وكذلك العلاج هو نفسه، ومع ذلك إذا رغب الطبيب في التمييز بين المرضى الذين يُعَانون من قصور الغدة الكظرية الثالثي (على سبيل المثال: بسبب إصابة تحت المهاد) فيمكن استخدام اختبار تحريض (CRH)، وعند المرضى الذين يُعَانون من قصور الغدة الكظرية العالي سترتفع مستويات ACTH في المصل استجابةً للـ CRH، أما بالنسبة لأولئك الذين يُعَانون من قصور الغدة الكظرية الثانوي أو في ظروف نادرة من عيب مستقبل CRH فإنه لن يكون هناك ارتفاع محرض بالهرمون CRH لإفراز ACTH [19].

3-4-7- تقييم السبب Evaluate of Cause:

- **قصور الغدة الكظرية البدئي:** إذا شُخِّصَ قصور الغدة الكظرية البدئي فإنه يجب إجراء مزيد من الاختبارات لتحديد السبب، **وتشمل الاعتبارات الرئيسية ما يلي[19]:**
  - **عند الأطفال حديثي الولادة أو الأفراد الذين يُعَانون من مظهر تناسلي غير نمطي أو نوبة كظرية مضيعة للملح:** يكون السبب الأكثر احتمالاً لقصور الغدة الكظرية هو (CAH)، وإن قياس 17-هيدروكسي بروجسترون هو الاختبار المسحي لتحري السبب الأكثر شيوعاً لهذا الاضطراب (نقص 21-هيدروكسيلاز)[19].
  - **عند الأطفال الأكبر سناً:** يُعَدُّ قصور الغدة الكظرية المناعي الذاتي أحد الاعتبارات المهمة والذي يُشخَّص من خلال عيار الأجسام المُضَادة الكظرية، فإذا كانت الأجسام المُضَادة إيجابية يجب تحري المتلازمات المناعية الذاتية التي تصيب غدد متعددة عن طريق قياس الأجسام المضادة للغدد الصم الأخرى بما في ذلك الغدة الدرقية والغدد جارات الدرق وخلايا الجزيرة[26]، أما إذا كانت الأجسام المُضَادة سلبية فهناك اعتبارات مهمة أخرى تشمل الإنتان (مثل السل) ونقص تنسج الغدة الكظرية الخلقي، أو حثل المادة البيضاء الكظري أو اعتلال الأعصاب النخاعي الكظري (عند الأطفال الذكور)[19].
  - **عند الذكور:** يُعَدُّ حثل المادة البيضاء الكظري سبباً مهماً لقصور الغدة الكظرية، أما بالنسبة لبعض المرضى فإن قصور الغدة الكظرية (بما في ذلك النوبة الكظرية) هي الشكاية الأساسية مع/من دون أعراض دماغية أو اعتلال الأعصاب النخاعي[28].
  - يجب التفكير بنزف الغدة الكظرية عند المرضى المُصَابين بالصدمة الإنتانية أو أولئك الذين يتلقون علاجاً مضاداً للتخثر.[19]

- **<u>قصور الغدة الكظرية المركزي:</u>** غالباً ما يكون السبب واضحاً من السياق السريري[19].

يُعَدُّ العلاج بالقشرانيات السكرية المزمن سبباً شائعاً لقصور الغدة الكظرية المركزي، وتعمل الجرعات العالية من القشرانيات السكرية على تثبيط المحور الوطائي– النخامي–الكظري، ويُسبِّب السحب المفاجئ القصور الكظري[19].

- **<u>المرضى المصابون بأمراض الجهاز العصبي المركزي (على سبيل المثال: التشوهات الخلقية بما في ذلك العيوب القحفية الوجهية على الخط المتوسط، ونقص تنسج العصب البصري، ورضوض الرأس، أو أورام الدماغ):</u>** قد يعانون من قصور الغدة الكظرية بسبب ضعف إفراز ACTH من الغدة النخامية، وغالباً ما يعاني هؤلاء المرضى من نقص هرموني متعدد في الغدة النخامية، لذلك يجب تقييم قصور الغدة الدرقية المركزي عن طريق قياس هرمون التيروكسين، ويجب أيضاً مراقبة نمو المريض عن كثب (خاصة سرعة النمو) وقياس مستوى هرمون النمو إذا كان هناك أي دليل سريري على فشل النمو[19].
- يمكن أن يُسبَّب استخدام المواد الأفيونية المزمنة قصوراً في الغدة الكظرية عن طريق تثبيط المحور الوطائي–الغدة النخامية–الغدة الكظرية[29].

نادرًا ما يحدث قصور الغدة الكظرية المركزي بسبب اضطراب جيني يؤدي لخلل وظيفي مُعمَّم في الغدة النخامية (طفرات جينية POU1F1 أو PROP1) أو نقص ACTH معزول (TPIT/TBX19 و POMC وربما CRH)[19].

3-5- موجز:

تختلف أعراض والعلامات السريرية والمقاربة التتشخيصية بين قصور قشر الكظر البدئي والثانوي حيث أنه في قصور الغدة الكظرية البدئي قد يكون هناك نقص في أي من هذه الهرمونات أو كلها، وإن المرضى الذين يعانون من قصور ثانوي أو مركزي لا يعانون من نقص القشرانيات المعدنية أو فرط التصبغ المرتبط بهرمون ACTH، وبالتالي تختلف متابعة الاختلاطات ومعرفة الإنذار والعلاج لقشر الكظر الثانوي (النسبي) الذي هو موضوع بحثنا.

الفصل الرابع: معالجة قصور الكظر عند الأطفال

Treatment of Adrenal Insufficiency in Children

4-1- تمهيد:

عند مرضى قصور الغدة الكظرية البدئي يشمل العلاج المعالجة المعيضة بالقشرانيات السكرية والقشرانيات المعدنية، ويجب زيادة الجرعات القشرية السكرية في أوقات الإجهاد، أما مرضى قصور الغدة الكظرية المركزية أو الذين لديهم مقاومة لـ (ACTH) يحتاجون فقط إلى القشرانيات السكرية[30].

4-2- المعالجة:

4-2-1- المعالجة المعيضة بالهرمونات الكظرية Adrenal Hormone Replacement Therapy:

4-2-1-1- القشرانيات السكرية Glucocorticoids:

من المُفضَّل استخدام الهيدروكورتيزون كخط أول لاستعاضة القشرانيات السكرية في قصور الكظر عند الأطفال، وهذا لأن الهيدروكورتيزون له مدة تأثير قصيرة من العمل وقوة أقل من القشرانيات السكرية الأخرى، مما يسمح بالمعايرة الدقيقة للجرعة المثلى، وإنه بدلاً من الهيدروكورتيزون يمكن استخدام بريدنيزولون أو بريدنيزون اللذين يتميزان بجرعات أقل تواتراً ولكن من الممكن أن تُثبِّط النمو، وتتمتع هذه القشرانيات السكرية الصنعية بعمر نصفي أطول من الهيدروكورتيزون مما يجعل من الممكن إعطاء جرعات يومية أو مرتين يومياً، كما أنها أقوى بأربع إلى خمس مرات تقريباً من الهيدروكورتيزون من حيث تثبيط (ACTH) [31] وأكثر فاعلية من 5-15 مرة من حيث تثبيط النمو[32].

إن المستحضرات القشرانية السكرية الصنعية الأكثر فعالية مثل ديكساميثازون لا تُستَخدم عموماً كعلاج عند الأطفال على الرغم من أنها تُستَخدم أحياناً للبالغين[33]، أما بالنسبة للديكساميثازون قد يكون تأثيره المثبط للـ ACTH من 35–50 ضعفاً من الهيدروكورتيزون لكن التأثير المُثبَّط للنمو قد يكون 75–95 مرةً أعلى، وإن هذه الفعالية الكبيرة تجعل من الصعب معايرة الجرعة المناسبة للأطفال، وومع ذلك مع توفر المُعلَّق الفموي كشكل تجاري استُخدِمَ الديكساميثازون بنجاح عند بعض الأطفال دون التسبب في تثبيط النمو[36-34].

يفتقر بريدنيزولون و بريدنيزون و ديكساميثازون إلى نشاط قشراني معدني بشكلٍ كبير[30].

في حال أُختِيرَت هذه القشرانيات السكرية لعلاج مرضى قصور الغدة الكظرية البدئي يجب أن يشمل برنامج العلاج أيضاً فلودروكورتيزون المعدني، وقد يلزم أن تكون جرعة فلودروكورتيزون أعلى مما هو مطلوب إذا كان المريض مُعَالجاً سابقاً بالهيدروكورتيزون[30].

تختلف جرعة القشرانيات السكرية باختلاف سبب قصور الغدة الكظرية[30]:

- **CAH الكلاسيكي بسبب نقص 21–هيدروكسيلاز:** حيث إن جرعة الستيروئيد السكري اللازمة لقمع الأندروجينات الكظرية المُفرِطة المُحرَّضة بـ ACTH أعلى بكثير من تلك المطلوبة لعلاج الأسباب الأخرى لقصور الغدة الكظرية بشكلٍ مناسب، والجرعات المطلوبة عند حديثي الولادة أعلى مرتين تقريباً من الأطفال الأكبر سناً بناءً على مساحة سطح الجسم[30].
- **الأسباب الأخرى لقصور الغدة الكظرية البدئي:** عند الأطفال المُصَابين بقصور الغدة الكظرية البدئي غير الناجم عن فرط التصنع الخلقي تتراوح جرعة البدء من الهيدروكورتيزون عن طريق الفم من 7–10 ملغ/م^2/يوم[33]. ويحتاج الرضع عادةً إلى جرعات أعلى إلى حدٍ ما من أجل التعويض المناسب، ويجب بعد ذلك معايرة الجرعة

حسب احتياجات المريض الفردية اعتماداً على الاستجابة السريرية والنمو، وهذا أعلى إلى حدٍ ما من مُعدَّل إفراز الكورتيزول اليومي العادي بسبب عمر النصف القصير للهيدروكورتيزون الذي يُعطىَ عن طريق الفم وتدميره الجزئي بحموضة المعدة، وتُحسَب مساحة سطح الجسم من طول الطفل ووزنه باستخدام مخطط أو آلة حاسبة[33]، وتُقسَم جرعة الهيدروكورتيزون اليومية الكلية عن طريق الفم عادةً إلى ثلاث جرعات وتُعطَى كل ثماني ساعات، ويجب تعديل الجرعة على المدى البعيد وفقاً لمتطلبات الأفراد كما هو مُوضَّح في الاستجابة الكيموحيوية والفيزيولوجية للعلاج بما في ذلك معدل النمو[30].

- **<u>قصور الغدة الكظرية المركزي:</u>** وهو القصور (الثانوي أو الثالثي)، والذي يتميز بنقص ACTH، ويُعَالَج باستخدام القشرانيات السكرية بجرعات التعويض الفيزيولوجية في الحد الأدنى من نطاق الجرعة المتوقعة أي هيدروكورتيزون 7–10 ملغ/م^2/يوم، ويجب معايرة الجرعة بعناية لمنع الإفراط في العلاج والذي يبدو أنه يحدث بشكلٍ أكبر وبجرعاتٍ أقل عند الأطفال المُصَابين بنقص ACTH مقارنةً بأولئك المُصَابين بقصور الغدة الكظرية البدئي، وإن العلاج بالقشرانيات المعدنية غير ضروري لأن هؤلاء المرضى لديهم محور الرينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون طبيعي وبالتالي إفراز القشرانيات المعدنية طبيعي، وتُعَدُّ معدلات النمو بما يتعلق بالوزن والطول والصحة العامة من أكثر العوامل المفيدة التي يجب إتباعها لتعديل الجرعة[30]، **<u>وتعتمد جرعات البدء بالعلاج بالكورتيزول على تقدير معدلات إفراز الكورتيزول الطبيعية والتي تختلف بناءً على عمر الأشخاص[30]</u>**:

- ✓ **فبالنسبة للأطفال حديثي الولادة** تبلغ معدلات إفراز الكورتيزول حوالي 12 ملغ/ م^2/يوم، وذكرت الدراسات السابقة أن إفراز الكورتيزول عند الولادة كان أعلى بمقدار 1.5 مرة من البالغين، و**بحلول عمر ثلاثة أسابيع** انخفض إلى 1.2 مرة عن البالغين[37]، **أما بالنسبة للرضع والأطفال الأكبر سناً** يبلغ مُعدَل إفراز الكورتيزول اليومي حوالي 7 ملغ/ م^2/يوم، وأظهرت الدراسات مُعدَّلات إنتاج الكورتيزول من حوالي 4–7 ملغ/ م^2/يوم عند الأطفال الذين تتراوح أعمارهم من 8–17 عاماً[38,39] وحوالي 6 ملغ/م^2/يوم عند الشباب[40].

4-2-1-2- القشرانيات المعدنية Mineralocoricoids:

إن مرضى قصور الغدة الكظرية البدئي يحتاجون إلى علاج القشرانيات المعدنية بـ الفلودروكورتيزون fludrocortisone، أما بالنسبة للأطفال المُصَابين بقصور الغدة الكظرية المركزي فإن العلاج بالقشرانيات المعدنية ليس ضرورياً، ولا يعاني هؤلاء الأطفال من نقص القشرانيات المعدنية لأن ACTH ليس المُنظِّم الفيزيولوجي لتحرر الألدوستيرون (الذي يتوسط فيه نظام الـ رينين–أنجيوتنسين)، ومع ذلك قد يعاني هؤلاء المرضى من نقص في هرمونات الغدة النخامية الأخرى التي قد تتطلب المعالجة المُعِيضة[30].

إن الجرعة اليومية المُعتَادة من فلودروكورتيزون هي 0.1 ملغ عندما تُعطَى بالتزامن مع الهيدروكورتيزون (والذي له بعض النشاط القشري المعدني)، وعند استخدام بريدنيزون أو بريدنيزولون (اللذين يساهمان بنشاط قشراني معدني أقل) أو ديكساميثازون (الذي لا يحتوي أساساً على نشاط قشراني معدني) قد تكون هناك حاجة لجرعات أعلى من فلودروكورتيزون[33]، وهناك حاجة أيضاً لجرعات أعلى في بعض الأحيان عند الرضع، وخلاف ذلك لا تُعَدَّل جرعة القشرانيات المعدنية حسب العمر أو مساحة سطح الجسم لأن معدل إفراز الألدوستيرون ثابت تقريباً طوال العمر، وإن الرضع الذين تقل

أعمارهم عن عامٍ واحد والذين يعانون من نقص القشرانيات المعدنية يجب أن يتناولوا كلور الصوديوم بالإضافة إلى العلاج بالقشرانيات المعدنية، وتبلغ الجرعة حوالي 1 غ (17 ميلي مكافئ) يومياً، ويحتاج الرضع إلى الصوديوم بسبب انخفاض مدخولهم الغذائي من الصوديوم في الحليب الاصطناعي وحليب الثدي ومقاومة الكلية النسبية للقشرانيات المعدنية في هذه الفئة العمرية[30].

عند الرضع يجب تقييم الاستجابة للعلاج شهرياً في الأشهر الثلاثة الأولى بعد بدء العلاج، وكل ثلاثة أشهر عند الرضع الأكبر سنًا، وكل ستة أشهر بعد ذلك في أثناء نمو الطفل، وفي بعض الأحيان قد يتطلب الأمر سريرياً المراقبة الأكثر تكراراً، بعد اكتمال النمو قد تكون المراقبة السنوية كافية، وتعتمد التعديلات في جرعات الهيدروكورتيزون والفلودروكورتيزون في المقام الأول على معدلات النمو ونضج الهيكل العظمي (العمر العظمي)، بالإضافة إلى ذلك يجب إجراء متابعة دورية للشوارد ونشاط الرينين في المصل (PRA) لتحري كفاية القشرانيات المعدنية[30].

توفر المتابعة الدقيقة للنمو الجسدي (الطول والوزن ومعدل تغير العمر العظمي) أهم الإرشادات التوجيهية لتعديل الجرعة الدوائية[30].

- **<u>جرعة غير كافية من القشرانيات السكرية:</u>** إن كل من زيادة الوزن غير الكافية والأعراض المعدية المعوية غالباً ما تشير إلى جرعات غير كافية من القشرانيات السكرية، ومع ذلك قد تُكوِّن أيضاً أعراضاً لعدم كفاية القشرانيات المعدنية، لذلك يجب تفسيرها في سياق الأعراض الأخرى والمراقبة المخبرية لحالة القشرانيات المعدنية، وإن زيادة فرط التصبغ أو الصداع الصباحي تُوجِّه نحو نقص القشرانيات السكرية، ولا نراقب بشكل روتيني تراكيز الـ ACTH في المصل لأنه عند المرضى الذين يتلقون جرعات بديلة مناسبة بناءً على المعايير السريرية تكون المستويات متغيرة للغاية وتظل عادةً أعلى من المعدل الطبيعي[30].

- **الجرعة المفرطة من القشرانيات السكرية:** إن الزيادة المفرطة في الوزن مع انخفاض سرعة النمو الطولي أو الوجه القمري المدور، أو أعراض أو علامات أخرى لمتلازمة كوشينغ تُشِير إلى أن الجرعة مفرطة[30].
- **عدم كفاية جرعة القشرانيات المعدنية:** تشمل أعراض عدم كفاية القشرانيات المعدنية اشتهاء الملح وضعف زيادة الوزن، وتشمل العلامات انخفاض ضغط الدم والتجفاف ونقص الصوديوم مع فرط البوتاسيوم، وفي هذه الحالة يرتفع مستوى (PRA)[33]، وقد يشير ارتفاع مستوى PRA أيضاً إلى التجفاف وقد يتحول إلى الطبيعي مع استهلاك كميات أكبر من الماء، وإذا لم يُعَدُّ PRA إلى مستواه الطبيعي بعد هذه المناورة فإن هذا يشير إلى فقدان الملح المستمر، وإن الخطوة التالية هي زيادة جرعة الـ فلودروكورتيزون و/أو الملح الخارجي (عند الرضع) لتقليل مستوى PRA المرتفع[30].
- **الجرعة المفرطة من القشرانيات المعدنية:** في هذه الحالة غالباً ما يوجد ارتفاع في ضغط الدم، ويتظاهر على شكل PRA مكبوت[30].

4-2-2- المعالجة في حالات الشدة Treatment in Stress Conditions:

يحتاج مرضى قصور الغدة الكظرية البدئي أو الثانوي أو الثالثي إلى جرعات إضافية من القشرانيات السكرية عند تعرضهم للشدة، والهدف الأساسي من العلاج هو تجنب العواقب الخطيرة للنوبة الكظرية، **وتُوفِّر برامج العلاج الموصوفة أدناه تغطية واسعة للقشرانيات السكرية للإجهاد الحاد، ولكن المراقبة والمعالجة المستمرة مطلوبة إذا طالت مدة الشدة[30]:**

- **في حالة المرض:** قد لا تتطلب العدوى البسيطة و/أو الحمى المنخفضة الدرجة (التهاب الحلق، سيلان الأنف، الحمى حتى 38 درجة مئوية) تغيير الجرعة، وفي أثناء ظروف الشدة المعتدلة (على سبيل المثال: إنتانات الجهاز التنفسي العلوي الشديدة) يجب أن تكون الجرعة

ضعف الجرعة المعتادة، وفي حالة الشدة الشديدة (على سبيل المثال: درجة الحرارة فوق 38 درجة مئوية و/أو الإقياء) يجب زيادة جرعة الـ هيدروكورتيزون إلى ثلاثة أضعاف الجرعة المعتادة[33]، أما بالنسبة للمرضى الذين يتلقون العلاج بالـ ديكساميثازون أو الـ بريدنيزون فمن المهم ملاحظة أن زيادة جرعة هذه الأدوية في أثناء المرض الحاد قد لا تُحقِّق مستويات الكورتيزول اللازمة بسرعة كافية، وبالتالي فمن الأفضل استخدام الـ هيدروكورتيزون الفموي لتوفير مزايا الزيادة السريعة في مستويات الكورتيزول وكذلك تأثيره القشراني المعدني[41]، وفي ظل ظروف االشدة غالباً ما يكون الرضع والأطفال غير قادرين على تحمل العلاج عن طريق الفم، في مثل هذه الحالات يُنصَح الوالدان بإعطاء حقنة عضلية تبلغ حوالي 50 ملغ/م^2 من الهيدروكورتيزون باستخدام مساحة سطح الجسم المحسوبة من ارتفاع و وزن الطفل، **<u>وبدلاً من ذلك يمكن استخدام نظام جرعات أبسط قائم على العمر [33]:</u>** من 0–3 سنوات هيدروكورتيزون 25 ملغ عضلي، من 3–12 عاماً هيدروكورتيزون 50 ملغ عضلي، 12 عاماً فما فوق هيدروكورتيزون 100 ملغ عضلي، وإن الخطوات السابقة من العلاج تُوفِّر ما يصل إلى ست ساعات من التغطية حتى تتمكن الأسرة من الحصول على العناية الطبية، ويجب على أخصائي الغدد الصماء المُعالِج تقديم ورقة تُوضِّح هذه الخطوات والخطوات الإضافية للتدبير في الميدان و/أو قسم الطوارئ لكل مرضى قصور الغدة الكظرية، ويجب على كل مريض ارتداء هوية طبية (على سبيل المثال: سوار أو قلادة) وأن يحمل بطاقة المعلومات الطبية الطارئة المرفقة بها، وإذا كانت متوفرة. يجب أن يشير كلاهما إلى تشخيص "قصور الغدة الكظرية" والطبيب للاتصال في حالة الطوارئ[30].

- **<u>الإجراءات الجراحية:</u>** أثناء التخدير العام مع الجراحة أو من دونها يزيد معدل إفراز الكورتيزول بشكلٍ كبير عند الأشخاص الطبيعيين[42]، وبالمثل عند مرضى قصور الغدة

الكظرية تزداد متطلبات القشرانيات السكرية، وفي العمل الجراحي البسيط إلى المتوسط – تماشياً مع إرشادات طب الأطفال الصادرة عن جمعية الغدد الصماء[33] يُوصَى بإعطاء الهيدروكورتيزون العضلي كجرعة وحيدة تبلغ 50 ملغ/م^2، **بدلاً من ذلك يمكن استخدام المخطط المُبسَّط التالي الموجه حسب العمر [30]:** من 0–3 سنوات جرعة هيدروكورتيزون 25 ملغ دفش وريدي، من 3–12 عاماًهيدروكورتيزون 50 ملغ دفش وريدي، 12 سنة فما فوق هيدروكورتيزون 100 ملغ دفش وريدي، وإذا دخل المريض إلى المستشفى بعد العملية فإننا نعطي الجرعة البدئية نفسها بمعدل ثابت على مدى 24 ساعة أو على أربع جرعات مقسمة على مدار 24 ساعة، وتُقَلَّل جرعات الهيدروكورتيزون بسرعة وفقاً لوتيرة التحسن السريري بشكلٍ عام عن طريق تقليل الجرعة تدريجياً للوصول إلى الجرعة المُعتَادة في غضون يوم إلى يومين، **أما بالنسبة للعمليات الجراحية التي تتطلب تخديراً عاماً و/أو التي ترتبط بصدمة أو ولادة أو مرض يتطلب عناية مركزة نقترح استخدام بروتوكول يتضمن جرعات مستمرة من القشرانيات السكرية على النحو التالي[33]:**

- **قبل التخدير:** نعطي هيدروكورتيزون بجرعة 50 ملغ/م^2 عن طريق الحقن الوريدي السريع (جرعة البالغين 100 ملغ)، ويتبع ذلك هيدروكورتيزون 50–100 ملغ/م^2/يوم (جرعة البالغين 200 ملغ/يوم) كتسريب مستمر أو مُقسَّمة كل ست ساعات[30].
- **في اليوم التالي:** نعطي الهيدروكورتيزون بثلاثة إلى أربعة أضعاف جرعة العلاج المعتادة للمريض إما عن طريق الفم إذا كان مستقراً سريرياً أو تسريب وريدي ثابت أو مُقسَّم إلى أربع جرعات كل ست ساعات إذا كان غير مستقر سريرياً، وإذا كان

المريض يعاني من انخفاض كبير في ضغط الدم أو اضطرابات شاردية، قد تكون هناك حاجة إلى هيدروكورتيزون إضافي[30].

- **تستمر جرعات الشدة:** بشكلٍ عام حتى يتمكن المريض من تحمل الوارد عن طريق الفم، دون ترفع حروري، ومستقر هيموديناميكياً، ويُحَدَّد التوقيت حسب طبيعة الجراحة ووقت الشفاء المتوقع[30].

تُوفِّر هذه الجرعات العالية الحاجة من القشرانيات السكرية الإضافية اللازمة بالإضافة إلى تغطية القشرانيات المعدنية، حيث لا تتوفر المستحضرات الوريدية ذات التأثيرات القشرية المعدنية البحتة، وإن هيدروكورتيزون 20 ملغ له نفس تأثير 0.1 ملغ فلودروكورتيزون القشراني المعدني[30].

4-2-3- معالجة النوبة الكظرية Treatment of Adrenal Crisis:

يُعَدُّ الإدراك السريع والعلاج الفوري لنوبة فقدان الملح أمراً بالغ الأهمية للبقاء على قيد الحياة، ويجب بدء العلاج بالشوارد والسوائل في أسرع وقت ممكن[43].

إن المظاهر السريرية السائدة للنوبة الكظرية هي انخفاض ضغط الدم والصدمة، وعادةً مع نقص صوديوم وفرط بوتاسيوم، وغالباً ما يعاني المرضى من أعراض غير نوعية مثل القهم والغثيان واالإقياء وآلام البطن والضعف والتعب والتخليط والحمى و/أو غياب الوعي، ويتم تفسيرها بسبب نقص القشرانيات المعدنية وبالتالي يمكن أن تحدث النوبة الكظرية عند المرضى الذين يتلقون جرعات فيزيولوجية أو حتى علاجية من القشرانيات السكرية الصنعية دون تلبية متطلباتهم من القشرانيات المعدنية[30].

من المُرجَّح أن تحدث النوبة الكظرية في قصور الغدة الكظرية البدئي بسبب نقص القشرانيات المعدنية المُصَاحِب وفقدان الملح، ومع ذلك قد يعاني مرضى قصور الغدة الكظرية المركزي أيضاً من انخفاض ضغط الدم والصدمة ويتطلبون المعالجة بالستيروئيد لمنع ذلك، ولا يعاني هؤلاء المرضى من

اضطرابات الشوارد النموذجية والتجفاف الحاد الذي يظهر عندما يعاني المصابون بقصور الغدة الكظرية البدئي من النوبة الكظرية.

عند الرضع المصابون بالنوبة الكظرية قد يكون السبب هو CAH الكلاسيك، ومع ذلك مع توفر الفحوص المسحية عند حديثي الولادة نُشخِّص معظم هؤلاء الأطفال قبل حدوث النوبة الكظرية[30]، **أمَّا بالنسبة للرضع والأطفال االمصابين بالنوبة الكظرية غير الناتجة عن CAH الخلقي نقترح اتخاذ التدابير الآتية بمجرد الاشتباه في حدوثها[30]:**

- **سحب عينات دم:** يجب سحب العينات للتحري العاجل عن الشوارد والغلوكوز عند المرضى من دون تشخيص مسبق لقصور الغدة الكظرية، ويجب الحصول على عينات دم إضافية لقياس الكورتيزول و (ACTH) قبل بدء العلاج بالقشرانيات السكرية[30].
- **السوائل والشوارد:** نعطي جرعة من المحلول الملحي العادي مع D5 (5٪ دكستروز مع 0.9٪ محلول ملحي بدون بوتاسيوم) 20 مل/كلغ وريدي لمدة ساعة واحدة، ويؤدي ذلك إلى تحسين التجفاف ناقص الصوديوم وكذلك نقص السكر إذا كان موجوداً، وقد يحتاج المرضى الذين يعانون من نقص السكر في الدم إلى كميات إضافية من المحلول السكري، وعادةً ما يظل تركيز البوتاسيوم مرتفعاً وقد يستمر الحماض، وقد يكون من الضروري استخدام الأنسولين والغلوكوز أو راتينج تبادل الصوديوم والبوتاسيوم مثل Kayexalate إذا كان فرط بوتاسيوم الدم مرتبطاً بتغييرات تخطيطية على تخطيط القلب الكهربائي[30].
- **القشرانيات السكرية والقشرانيات المعدنية:** يجب البدء بالعلاج باستخدام القشرانيات السكرية في أسرع وقت ممكن ويُعطَى على شكل جرعة وريدية على مدار دقائق عدة، ونستخدم هيدروكورتيزون صوديوم سكسينات hydrocortisone sodium succinate بجرعة 50 ملغ/م^2 للأطفال أو 100 ملغ للبالغين[33]، **بدلاً من ذلك يمكن استخدام الجرعات القائمة**

على العمر على النحو الآتي: من 0–3 سنوات هيدروكورتيزون 25 ملغ وريدي، من 3–12 عاماً هيدروكورتيزون 50 ملغ وريدي، 12 عاماً فما فوق هيدروكورتيزون 100 ملغ وريدي، ويتم اتباع الجرعة البدئية بنفس الجرعة بمعدل ثابت خلال فترة 24 ساعة أو على أربع جرعات مُقسَّمة على مدار 24 ساعة. وطوال مدة العلاج يجب مراقبة الشوارد وتوازن الماء بعناية فائقة لمنع احتباس الماء ومضاعفاته، وبعد معالجة النوبة بشكلٍ بدئي يمكن حساب جرعة الصيانة من القشرانيات السكرية والبدء بها، ولا تُعَدُّ المعالجة المعيضة بالقشرانيات المعدنية (فلودروكورتيزون) ضرورية في أثناء تناول المريض لجرعاتٍ عالية من الهيدروكورتيزون لأن له نشاطاً قشرانياً معدنياً كافياً، ويجب استئناف تناول فلودروكورتيزون مع استئناف جرعة الصيانة من الهيدروكورتيزون[30].

4–3– موجز:

إن العلاج عند مرضى قصور الغدة الكظرية البدئي يشمل العلاج المعالجة المعيضة بالقشرانيات السكرية والقشرانيات المعدنية، ويجب زيادة الجرعات القشرية السكرية في أوقات الإجهاد، أما مرضى قصور الغدة الكظرية الثانوي أو الثالثي إلى جرعات إضافية من القشرانيات السكرية فقط دون إعطائهم قشرانيات معدنية عند تعرضهم للشدة، والهدف الأساسي من العلاج هو تجنب العواقب الخطيرة للنوبة الكظرية.

الفصل الخامس: القصور الكظري الثانوي (النسبي) بعد الحالات الحرجة عند الولدان

Secondary Adrenal Insufficiency (Relative) after the critically ill in Neonates

5-1- موجز:

إن قصور الكظر الثانوي (النسبي) بعد الحالات الحرجة يكون بسبب عدة عوامل، فعند الولدان وخاصةً الخدج يكون المحور الوطائي النخامي الكظري غير ناضج مما يحد على قدرة إنتاج الكورتيزول في حالات الشدة، كما قد يكون هنالك بعض الأسباب الأخرى مثل الحالات التي تصيب أحد عناصر هذا المحور أو الاحتياط الكظري الإفرازي الضعيف أو تثبيط ACTH بالعوامل الالتهابية خلال الحالات الحرجة.

5-2- الشيوع Prevalence:

إن شيوع القصور الكظري الثانوي النسبي غير معروف، والسبب أن الإستجابة الكظرية الطبيعية للمرض الحرج عند الولدان غير محددة في أعمار حملية مختلفة، فعند الخدج تكون استجابة الكورتيزول المُحرَّضة أقل من 18 ميكروغرام/دل عند نصف المرضى الحرجين[44,45]، حيث يكون قصور الكظر هو قيم كورتيزول أقل من 15 ميكروغرام/دل عند الوليد تام الحمل، وبسبب غياب وجود تعريف قياسي لاستجابة الكظر للتحريض بالـ ACTH فهنالك مجال واسع لحدوث قصور الكظر عند الأطفال، وتتراوح

تقديرات الدراسات لحدوث قصور الكظر النسبي بين 17–52%[46]، وعلى الرغم من نسبة الحدوث العالية لكن لا توصيات حتى الآن للقيام بمسح روتيني لوظائف الكظر عند المرضى الحرجين[44].

يجب الانتباه إلى هؤلاء المرضى لأنهم مرضى عاليو الخطورة، بالإضافة للانتباه للفئات عالية الخطورة مثل وجود مشكلة سابقة في الغدة النخامية أو اضطرابات غدة كظرية سابقة أو تعرض سابق وهام للستيروئيدات والأطفال المصابين بالفرفرية الصعقة purpura fulminans، ويُلَاحظ بأن معظم الوفيات لديهم تراكيز كورتيزول أقل وبشكلٍ واضح، ولذلك عند هؤلاء المرضى يوجد عواقب وخيمة لُوحِظَت من قبل الدراسات التي أُجرِيَت على مدار سنوات، حيث درسنا إضافة جرعات بسيطة من الهيدروكورتيزون للولدان الخدج المُعرَّضين للإصابة بعسر التصنع القصبي الرئوي bronchopulmonary dysplasia (BDP) وذلك باختبار التحريض بالـ ACTH حيث بينت الدراسة أن BDP تكون أشيع عند من تكون لديه نسبة الكورتيزول أقل من 17 ميكروغرام/دل[47]، كما بينت دراسة أخرى أن الولدان المصابين بإنتانية الدم sepsis تكون نسبة الوفيات أعلى إذا كان لدينا استجابة الكورتيزول لـ ACTH أقل من 15 ميكروغرام/دل[44].

5–3– الآلية المرضية Pathology:

إن قصور الكظر عند المرضى الحرجين يكون بسبب عوامل عدة، فعند الولدان وخاصةً الخدج يكون المحور الوطائي النخامي الكظري غير ناضج مما يحد على قدرة إنتاج الكورتيزول في حالات الشدة[48]، كما قد يكون هنالك بعض الأسباب الأخرى مثل الحالات التي تصيب أحد عناصر هذا المحور أو الاحتياط الكظري الإفرازي الضعيف أو تثبيط ACTH بالعوامل الالتهابية خلال الحالات الحرجة[49]، وقد وجدت دراسة أن نقص التروية الكظرية والنزف تُسبِّب قصوراً كظرياً حاداً في حالة إنتان الدم[50]، وإن التغيرات الاستقلابية في استقلاب الستيروئيد المُحرَّض دوائياً قد يُسبِّب قصوراً

بالكظر مُحرَّضاً علاجياً مثل بعض الأدوية التي تُستَخدم في وحدة العناية المركزة الخاصة بالولدان مما يؤدي إلى زيادة الوفيات بسبب قصور الكظر[51].

إن الفيزيولوجيا المرضية لقصور الكظر النسبي وتأثير العلاج بالستيروئيدات لا تزال غير مفهومة على المستوى الجزيئي، وتذكر بعض التقارير وجود ارتباط بين أنترلوكين 6 ونقص إفراز الكورتيزول[52] رغم عدم وجود فهم كامل للعلاقة السببية بينهما.

إن ارتفاع الضغط خلال فترة المعالجة بالستيروئيدات القشرية عند الأطفال المعالجين في وحدة العناية المشددة يكون نتيجةً لعدة آليات منها: تثبيط إنتاج النايتريك أوكسيد الذي يكون مرتفعاً في حال إنتان الدم[53] ويتثبط بفعل الستيروئيد[54]، أما الآلية الأخرى فهي إزالة تحسس مستقبلات بيتا أو ألفا[55,56] القابل للعكس باستخدام العلاج بالستيروئيدات.

5-4- التشخيص Diagnosis:

يوجد صعوبة في فهم التشخيص بسبب الاختلاف الواسع للاستقصاءات وغياب وجود حدود مرجعية طبيعية للكورتيزول عند الولدان الطبيعيين أو ذوي المرض الحرج، وتشير الدراسات أن كورتيزول المصل العشوائي غير موثوق عند المرضى الحرجين وإن استخدام اختبار التثبيط بالـ ميتيرابون metyrapone أو اختبار نقص السكر المُحرَّض بالأنسولين غير مناسب عند المرضى الحرجين، ومن الممكن فحص الاستجابة النخامية والكظرية باستخدام CRH أو ACTH الصنعي[44].

نختبر التحريض بالـ CRH عند الولدان بشكلٍ متزايد[45]، لكن الخبرة باستخدامه ما تزال قليلة، ويُعرَّف قصور الكظر من الناحية العملية على فشل في الوصول إلى مستويات مناسبة من الكورتيزول بعد إعطاء التحريض بالـ ACTH [49].

تُفسَّر الصعوبة في تشخيص قصور الكظر النسبي عند الولدان لوجود 90% من كورتيزول المصل بشكلٍ مرتبط، وفي حالات الشدة يحدث نقص في إنتاج البروتين المُشتَق من الكبد (المسؤول عن ربط الكورتيزول) مع ارتفاع في بروتينات الطور الحاد مع انخفاض في إنتاج بروتينات الألبومين و البروتين الرابط للكورتيزول[57] مما يؤدي إلى نقص الكورتيزول المُرتبط وبالتالي نقص تركيز الكورتيزول الكلي مما يعطي صورة غير حقيقية عن إفراز وفعالية السيتروئيدات[44].

يُعَدُّ اختبار التحريض بالـ ACTH هو الاختبار المُفضَّل في تشخيص قصور الكظر النسبي، لكن يوجد اختلاف في الجرعة المناسبة المُستَخدمة من ACTH ومقدار استجابة الكورتيزول بعدها، وما تزال الدراسات جارية للوصول إلى قيمة القطع المثالية، لكن معظم الدراسات تستخدم جرعات منخفضة من الـ ACTH تُقدَّر بـ 1 مكغ/كلغ[44].

5-5- الآليات المُحتَملة للاضطراب الشاردي الحاصل لدى المرضى:

5-5-1- نقص الصوديوم:

1- نقص صوديوم تمددي بسبب الوذمة الشديدة وفقدان الدور التيسيري للكورتيزول على إفراز الماء من الأنابيب الكلوية,

2- نقص الوارد والقياء.

3- نقص القشرانيات المعدنية وبالتالي نقص الصوديوم وزيادة اطراحه من الأبيب الكلوية مع فرط البوتاسيوم.

5-5-2- فرط البوتاسيوم:

1- التخرب الخلوي في حاله الصدمة الشديدة.

2- انحلال الدم في حالة الإنتان الشديد أو DIC.

3- نقل الدم.

4- الحماض الاستقلابي قد يُسبِّب ارتفاع البوتاسيوم بسبب خروجه من الخلايا.

5- دور الوهط الدوراني في زيادة نضح البوتاسيوم من داخل الخلايا إلى الوسط خارج الخلوي، كما يؤدي لضعف إفراز البوتاسيوم من الأنابيب الجامعة، ويزيد نقص الصوديوم من هذا الضعف.

6- تحدث مقاومة لتأثير الألدوسترون وبالنتيجة يرتفع البوتاسيوم.

7- دخول أغلب مرضى الحالات الحرجة في قصور أعضاء متعدد، وعلى رأسها سوء الحالة الكلوية وارتفاع بوتاسيوم مرافق للقصور الكلوي الحاد، حيث يؤدي كل من الحرمان من الصوديوم – تناقص حجم الدم – تناقص في الضغط الدموي الشرياني وتناقص الجريان الكلوي إلى تنشيط الجهاز مجاور الكبب وزيادة إفراز الرينين وتنبيه إفراز الألدوسترون من قشر الكظر في الحالة الطبيعية، ويلعب ACTH دوراً ضئيلاً في تنظيم إفراز الألدوسترون.

5-5-3- دور إنتان الدم في قصور الكظر الثانوي أو النسبي:

1- إن تأثير الوهط الدوراني على تروية الغدة النخامية أو تحت المهاد مما ينقص من انتاج CRH أو ACTH وقد تصل لدرجة إحداث نزف أو نخر تحت المهاد أو في النخامى مما قد يؤدي لضرر غير عكوس.

2- إن الإنتان قد يفاقم قصور كظر مركزي موجود مسبقاً.

3- العلاجات المستخدمة في حالة الصدمة الإنتانية قد تؤثر في المحور الوطائي النخامي الكظري مثل الديازيبام والفينتانيل التي قد تثبط الزيادة المبكرة في انتاج ACTH والكورتيزول عبر التأثير على تحت المهاد أو عبر تثبيط انتاج CRH حيث يحرض الإنتان إنتاج سنثياز أكسيد النتريك من منطقة تحت المهاد أو ارتفاع المادة P (substance P) وبالتالي تفعيل الموت الخلوي المبرمج للخلايا العصبية.

4- من ناحية أخرى فقد يؤدي فرط تنبيه المحور لتثبيط لاحق أو ضعف استجابة مما يسبب قصور كظر نسبي،

5- كما أن الوسائط الالتهابية بما فيها IL-6 وعامل النخر الورمي TNF-α و IL-1β قد تمنع إطلاق ACTH بتأثيره في CRH.

5-5-4- دور الإنتان في إظهار قصور كظر بدئي:

1- إن الإنتان الشديد وخاصةً إنتان الدم قد يسبب نزفاً ضمن الكظر مما يؤدي لقصور كظر بدئي تالٍ للإنتان.

2- بتأثير غزو مباشر للكظر كما في حالة السل أو الإيدز أو CMV.

3- عند استخدام أدوية تثبط بشكل جزئي أو كامل لإنتاج الكورتيزول مثل الكيتوكونازول والفلوكونازول أو الإيميدازول.

4- إن الكورتيكوستاتينات المشتقة من العدلات (مثل α-defensins) تنافس ACTH على مستقبلاته في الكظر مما يؤدي لتثبط انتاج الكورتيزول.

5-6- العلاج Treatment:

لا توجد دراسات كافية حول علاج الولدان الحرجين المصابين بقصور الكظر النسبي، وما يزال العلاج لهؤلاء الولدان قيد التطور، ودُرِسَ كل من الـ ديكساميتازون والـ هيدروكورتيزون في علاج هبوط الضغط الشرياني[58] عند الخدج الحرجين فأظهر الكورتيزون استجابة جيدة في تحسين قيم الضغط الدموي المنخفض والمعنِّد على المقبضات الوعائية وتحقيق حالة استقرار قلبي وعائي[59]، وكذلك الأمر عند الولدان تامي الحمل حيث تحسنت قيم الضغط الدموي الشرياني عند من لديهم مستوى الكورتيزول أقل من 15 ميكورغرام/دل فيما لم تُوجَد أي فائدة عند من لديهم مستويات الكورتيزول طبيعية[44].

أما نتائج الدراسات ما تزال متضاربة سريرياً ومن المُقتَرح أنه يجب استخدام الهيدروكورتيزون فقط عند المرضى الذين يبدون علامات القصور الكظري[44].

وبالتالي يمكن القول بأنه يمكن البدء بالعلاج بالهيدروكورتيزون عند المرضى الحرجين، لكن لا مُسوَّغ للمتابعة بالعلاج عند وجود اختبار تحريض بـ ACTH طبيعي[44].

5-7- موجز:

نستنتج أنه يجب استخدام الهيدروكورتيزون فقط عند المرضى الذين يبدون علامات القصور الكظري، وبالتالي يمكن القول بأنه يمكن البدء بالعلاج بالهيدروكورتيزون عند المرضى الحرجين، لكن لا مبرر للمتابعة بالعلاج عند وجود اختبار تحريض بـ ACTH طبيعي.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق

Objective, Design, Materials and Methods of the Research

1-1- تمهيد:

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة، من حيث الأهداف وطريقة تصميم الدراسة والطرائق المُستَخدمة والمنهج الإحصائي المُتَّبع.

1-2- خلفية البحث:

إن القصور الكظري الثانوي هو حالة طبية شائعة، عند بعض المرضى الذين يتعرضون لحالات طبية حرجة في كل الأعمار، وبالتأكيد له أهمية خاصة وإمراضية ملحوظة عند الولدان، وعند التمكن من تحديد الفئات عالية الخطورة لحدوث القصور الكظري الثانوي عند الولدان، سنتمكن من تسهيل وضع التشخيص وبالتالي المقاربة والعلاج الأمثل المبكر لهذه الفئة المحددة من المرضى وبالتالي تحسين الإنذار[60].

إن نسبة 70% من مرضى العناية المركزة مع صورة سريرية للإصابة بصدمة إنتانية أو قلبية المنشأ يعانون من قصور كظري عابر مرافق، كما أن كثيراً من مرضى الخدج لديهم انخفاض في معايير الكورتيزول واستجابة أقل للتعويض الخارجي منه، والقصور الكظري هو عابر عند هؤلاء المرضى وهو يعكس عدم النضج الكظري الطبيعي عند الخدج[61].

1-3- تساؤلات البحث:

في هذه الدراسة سنحاول الإجابة عن سؤالين:

1. ما هي نسبة انتشار قصور الكظر عند حديثي الولادة المقبولين في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وعوامل الخطر والحالات المسببة.
2. ما هي الأعراض وطرق الكشف عنه، والتدبير والإنذار.

1-4- هدف البحث:

دراسة حالات قصور الكظر الثانوي المقبولة في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، الانتشار وعوامل الخطر وطرق التشخيص والتدبير والإنذار.

1-5-عينة الدراسة:

مرضى حالات قصور الكظر الثانوي المحققة لمعايير البحث والتي أُجرِيَت في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ما بين 1/آب/2019 إلى 1/آب/2021، **وفق المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- العمر أصغر من 28 يوم.
- الأطفال المصابين بقصور كظر مؤكد عن طريق معايرة الكورتيزول القاعدي المصلي وملاحظة انخفاضه عن الحد الطبيعي أو عن القيمه الملائمة المتوقعة لحالة الشدة (غالباً لديهم انخفاض تركيز الصوديوم والغلوكوز مع/بدون ارتفاع تركيز البوتاسيوم في المصل وانخفاض في التوتر الشرياني).

معايير الاستبعاد:

☒ الإصابة بالمتلازمة الكظرية التناسلية عن طريق معايرة 17–هيدروكسي بروجسترون أو إثبات تشوهات أو نزوف في الغدة اللكظرية عن طريق إيكو البطن.

☒ رفض ذوي الطفل الاشتراك في البحث.

1–6– مواد وطرائق الدراسة:

نمط الدراسة: دراسة حالة – شاهد مع تجربة علاجية Case control study with Therapeutic Trials.

مكان الدراسة: مشفى الأطفال الجامعي بدمشق/سوريا.

زمان الدراسة: الفترة الممتدة من 1/آب/2019 إلى 1/آب/2021.

متغيرات الدراسة:

1– العمر.

2– الجنس.

3– الأعراض والعلامات: (إقياءات، وسن، قهم، تجفاف، زلة تنفسية، وهط دوراني، انخفاض ضغط، تسرع نبض، الحرارة، معدل التنفس، نقص وزن، لون الجلد، نقص سكرا لدم، تشوهات.

4– التحاليل المخبرية: CRP، WBC، pH، K-Cl، Na، Glucose، TSH، GH، ACTH، Cortisol.

5– أسباب قصور الكظر الثانوي.

طريقة الدراسة ومراحل العمل:

دُرِسَت بطريقة راجعة ومستعرضة: في القسم الراجع للدراسة مراجعة أرشيف المشفى واستخراج ملفات حالات قصور الكظر الثانوي المحققة لمعايير البحث واستخلاص البيانات المطلوبة منها حسب توفرها، **أما في القسم المستعرض للدراسة** وبعد قبول الطفل في المشفى ولديه معايير الإصابة بقصور الكظر الثانوي و أخذ موافقة ذويه على الاشتراك في البحث، **جُمِعَت البيانات الآتية:**

- ❖ قصة سريرية مفصلة تتضمن اختلاطات الحمل والولادة والعمر الحملي وطريقة الولادة وظروف ما حول الولادة وتعرض الوليد لشدة في أثناء الولادة وحالة الطفل عند الولادة، والأعراض.
- ❖ نتائج الفحص السريري والعلامات الحيوية (الضغط، النبض، الحرارة، عدد مرات التنفس، لون الجلد، علامات تجفاف ، الحالة العامة للوليد).
- ❖ نتائج التحاليل المخبرية (عند القبول وعند التشخيص وبعد العلاج حسب توفرها) وتتضمن قياس سكر الدم والشوارد (الصوديوم والبوتاسيوم والكلور) وتحاليل هرمونية تتضمن معايرة الكورتيزول وACTH (عند توفرها)، والهرمونات الأخرى، وتحليل بول مع معايرة الشوارد في البول والكثافة النوعية للبول.
- ❖ نتائج الاستقصاءات الشعاعية (تصوير بالأمواج فوق الصوتية للكظرين، صورة الصدر، وغيرها بحسب حالة المريض).
- ❖ تسجيل خطة العلاج المعتمدة من قبل الأخصائي المشرف على المريض وتطور حالة الوليد في المشفى وتسجيل التشخيص النهائي ونتائج العلاج وحالات الوفاة، وسيتم استبعاد الحالات المصابة بقصور كظر بدئي.
- ❖ تم تنظيم البيانات ضمن استمارات خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات أُدخِلَت إلى الحاسوب ودرستها إحصائياً واستُخلِصَت النتائج.

1-7- الاعتبارات الأخلاقية:

أخذنا موافقة ذوي الطفل على الاشتراك في البحث، وموافقة إدارة المشفى، كما لم تُذكَر أي معلومات شخصية أو إجراء تداخلات علاجية حيث فقط دُوِّنَت نتائج الاستقصاءات والعلاجات المتبعة في المشفى.

1-8- حجم العينة:

جميع حالات قصور الكظر الثانوي المقبول في شعبة حديثي الولادة في عامي 2019-2020 والنصف الأول من 2021، المحققة لمعايير البحث.

1-9- المفاهيم والاعتبارات:

❖ **القيم المرجعية للتحاليل المخبرية[62]:**

- الهرمون الموجه للكظر adrenocorticotropic hormone (ACTH) في المصل:
  عمر 1-9 أسابيع: 5-46 بيكوغرام/مل، في حالة الشدة يصل إلى ضعفي الطبيعي.
- الكورتيزول Cortisol في المصل: الساعة 8 صباحا، حديثو الولادة:
  - بدون شدة 1-24 ميكروغرام/دل.
  - في حالة الشدة: طبيعي >30 ميكروغرام/دل، استجابة غير ملائمة 15-30 ميكروغرام/دل، نقص <15 ميكروغرام.
- البوتاسيوم potassium (K) في المصل: حديثو الولادة 3.9-5.9 ممكافئ/ل.
- الصوديوم sodium (Na) في المصل: حديثو الولادة 134-144 ممكافئ/ل.

- السكر glucose في المصل: الخديج 20–60 ملغ/دل، حديث الولادة 30–60 ملغ/دل، الرضيع 40–90 ملغ/دل.
- الكلور chloride (Cl) المصل: الخديج 95–110 ممكافئ/ل، حديث الولادة 96–106 ممكافئ/ل.
- PH: عند حديثي الولادة 7.32–7.49.
- البيكربونات HCO3: عند حديثي الولادة 16–24 مل مكافئ/ل.
- PCO2: عند حديثي الولادة 26–41 ملم ز.
- حماض استقلابي Metabolic acidosis: انخفاض PH مع انخفاض البيكربونات مع PCO2 طبيعي أو منخفض.

❖ **<u>قصور الكظر الثانوي Secondary Adrenal insufficiency:</u>**

قصور الكظر الثانوي يشمل قصور الكظر المركزي وقصور قشر الكظر المكتسب أو النسبي التالي لحالة الشدة من دون وجود أسباب بنيوية لقصور الكظر مثل المتلازمة الكظرية التناسلية أو حثل المادة البيضاء الكظري أو الأمراض الوراثية أو الجينية الأخرى غير حالة الشدة، ويتضمن إثبات قصور الكظر وجود أعراض موجهة (إقياءات، عدم كسب وزن، ضعف رضاعة، تثبط عام، اختلاجات، وهط دوراني، تسرع تنفس، نوب توقف تنفس أو زرقة..) **<u>مع الربط بالموجودات المخبرية:</u>**

- انخفاض سكر الدم.
- حماض استقلابي.
- انخفاض الصوديوم.
- ارتفاع البوتاسيوم.

- انخفاض الكلور.
- نقص الكورتيزول: كورتيزول المصل <15 ميكروغرام/دل أو ما بين 15–30 ميكروغرام/دل مع استجابة غير ملائمة للموجهة الكظرية (أقل من ضعفي القيمة الطبيعية) في حالة الشدة[60,61].

وفيما يلي نموذج عن استمارة البحث والموافقة المستنيرة:

استمارة بحث: القصور الكظري الثانوي عند الولدان " أسبابه – تشخيصه - تدبيره "								
الاسم							رقم الاستمارة:	
العمر		الجنس			العمر الحملي		طريقة الولادة	
ظروف الحمل		حالة الوليد عند الولادة			وزن الولادة		الوزن الحالي	
ظروف ما حول الولادة:								
الأعراض والعلامات								
اقياءات	وسن		قهم		تجفاف		زلة تنفسية	
وهط دوراني	انخفاض ضغط		تسرع نبض		الحرارة		معدل التنفس	
نقص وزن:	لون الجلد:		نقص سكر الدم		تشوهات:			
أعراض أخرى:								
التحاليل المخبرية								
التحاليل الدموية	Glucose	Na	Cl	K	PH	Renin A.	WBC	CRP
	قاعدي	Cortisol	ACTH	GH	TSH			
	بعد العلاج	Cortisol	ACTH	Na	Cl	K		
التحاليل البولية	Na	Cl	K	S.g				
الاستقصاءات الشعاعية								
أسباب قصور الكظر الثانوي								
العلاج والمتابعة								
العلاج								
الحالة بعد العلاج							الوفاة	
ملاحظات أخرى								

منظم الإستمارة

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

القصور الكظري الثانوي عند الولدان " أسبابه – تشخيصه – تدبيره "

أنا الطبيبة مزن محمد خليل في قسم الأطفال في كلية الطب البشري بجامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى دراسة **القصور الكظري الثانوي عند الولدان " أسبابه – تشخيصه – تدبيره "**، ويتضمن هذا البحث الاطلاع على ملف الطفل وتسجيل القصة المرضية ونتائج التحاليل والاستقصاءات الشعاعية والعلاج ونتائجه.

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات هامة قد تساهم في فهم أكثر لآليات المرض وطرق العلاج، وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطاؤهم أرقام من دون ذكر أسماء).

كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال الطفل حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم ، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستمارة مشكوراً.

المخاطر والفوائد:

الفوائد: دراسة **القصور الكظري الثانوي عند الولدان " أسبابه – تشخيصه – تدبيره "**.

المخاطر: لن يتم التداخل في خطة التشخيص أو العلاج.

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة عنه، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء من دون أن يُعَرِّض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للطفل المشارك:

توقيع ولي الأمر:

التاريخ : / /

ملاحظة: بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

1-10- طرق التحليل الإحصائي:

بعد الانتهاء من جمع البيانات أدخلنا وبشكل دوري البيانات جميعها إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية التالية:

- **المتوسط الحسابي $\overline{X}$ (Mean):**

ويحسب من العلاقة الآتية

$$\overline{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

حيث: $\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

Xi: مفردات العينة.

n : عدد المفردات

- **الانحراف المعياري σ (S.td):** ويحسب بالعلاقة الآتية: حيث σ : الانحراف المعياري.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\overline{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

Xi: مفردات العينة.

n :عدد المفردات.

$\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

- حُسِبَت التكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها، ومُثِّلَت القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري).

1-11- موجز:

في نهاية هذا الفصل نكون قد ألقينا الضوء على تفاصيل الجزء العملي من الدراسة مع تعريف مُفصَّل بآلية العمل والطرق الإحصائية المُتَّبعة في البحث للوصول إلى إجابة على السؤال البحثي.

الفصل الثاني: النتائج Results

2-1- تمهيد:

يستعرض هذا الفصل نتائج الدراسة بعد جمع العينات وتطبيق المنهج الإحصائي المناسب، ابتداءً من دراسة السمات العامة للعينة وحتى دراسة مدى استجابة المرضى للعلاج بالكورتيزون لحالات قصور قشر الكظر الثانوي.

في نهاية البحث جُمِعَت بيانات 23 مريضاً حققوا معايير البحث، وبدراسة هذه البيانات إحصائياً باستخدام برنامج SPSS، **وصلنا للنتائج الآتية:**

2-2- دراسة الجنس والعمر عند القبول وعند التشخيص:

الجدول (2-1): دراسة الجنس والعمر عند القبول وعند التشخيص						
	العدد		العمر عند القبول (يوم)		العمر عند التشخيص(يوم)	
	Number	%	Mean	S.td	Mean	S.td
الإناث	12	%52.2	9.9	9.4	14.8	8.3
الذكور	11	%47.8	9.2	10.2	11.6	8.6
الكل	23	%100	9.6	9.6	13.2	8.5

من الجدول (2-1) نلاحظ الآتي:

- نسبة الإناث أكبر قليلاً من نسبة الذكور.
- متوسط عمر المرضى عند القبول 9.6 أيام، وقد كان أكبر عند الإناث من الذكور.
- متوسط عمر المرضى عند تشخيص قصور الكظر 13.2 يوماً، وقد كان أكبر عند الإناث من الذكور.

2-3- دراسة ظروف الحمل:

الجدول (2-2): دراسة ظروف الحمل		
	العدد	%
انبثاق أغشية باكر	3	%13
نزف في أثناء الحمل	2	%8.7
إنتانات بولية تناسلية	4	%17.4
تناول مميعات	1	%4.3
تناول مثبطات مخاض	1	%4.3
تناول صادات	5	%21.7
تناول ستيروئيدات	4	%17.4
ربو	1	%4.3
فقر دم	1	%4.3

من الجدول (2-2) نلاحظ الآتي:

- أشيع الاختلاطات في أثناء الحمل كان الإنتان البولي التناسلي عند الحامل يليه انبثاق الأغشية الباكر ويليه النزف أثناء الحمل.
- 21.7% من الحوامل كان لديهن قصة تناول صادات في أثناء الحمل، و17.4% لديهن قصة تناول ستيروئيدات.
- سيدة واحدة كان لديها ربو، وسيدة واحدة كان لديها فقر دم مرافق للحمل.

2-4- دراسة الظروف والاختلاطات في أثناء الولادة:

الجدول (2-3): دراسة الظروف والاختلاطات في أثناء الولادة		
	العدد	%
ولادة مهبلية	10	%43.5
ولادة قيصرية	13	%56.5
ولادة خارج المشفى	3	%13
ولادة في المشفى	20	%87
عسرة ولادة	1	%4.3
نزف أثناء الولادة	1	%4.3
استنشاق عقي	2	%8.7
تأخر صراخ + انعاش الوليد	13	%56.5
نقص أكسجة	2	%8.7
وضع في الحاضنة	14	%60.9

من الجدول (2-3) نلاحظ الآتي:

- في 56.5% من الحالات كانت الولادة قيصرية، بينما مهبلية في 43.5% من الحالات، وفي 87% تمت الولادة في المشفى.
- في حالة واحدة كان هناك عسرة ولادة وكذلك في حالة واحدة كان هناك نزف في أثناء الولادة.
- في حالتين كان لدى الوليد قصة استنشاق عقي، وفي حالتين نقص أكسجة.
- 56.5% من الولدان خضعوا للإنعاش بسبب تأخر الصراخ، وقد احتاج 60.9% من الولدان للوضع في الحاضنة.

2-5- دراسة تقييم الوليد والعمر الحملي:

الجدول (2-4): دراسة تقييم الوليد والعمر الحملي		
	Mean	S.td
أبغار د1	5.7	1.6
أبغار د5	6.5	1.8
وزن الولادة (كغ)	2.5	0.6
الوزن الحالي عند التشخيص (كغ)	2.7	0.7
العمر الحملي (اسبوعاً)	36.6	2.6
	العدد	%
خداجة	7	%30.4
استسقاء دماغ	1	%4.3
تشوهات بالأطراف	1	%4.3
تشوهات في الأطراف + رتق مريء	1	%4.3
تشوهات قلبية	2	%8.7

من الجدول (2-4) نلاحظ الآتي:

- بلغ متوسط نقاط مشغر أبغار في الدقيقة الأولى 5.7، في حين بلغ في الدقيقة الخامسة 6.5.
- بلغ متوسط وزن الولادة 2.5 كغ، بينما كان متوسط الوزن عند التشخيص 2.7 كغ.
- بلغ متوسط العمر الحملي 36.6 أسبوعاً وكانت نسبة الخدجة 30.4%.
- وليد واحد كان لديه استسقاء دماغ وآخر لديه تشوهات بالأطراف وآخر لديه تشوهات في الأطراف مع رتق مريء، بينما كان لدى وليدين تشوهات قلبية.

2-6- دراسة الصورة السريرية المسيطرة عند القبول:

الجدول (2-5): دراسة الصورة السريرية المسيطرة عند القبول		
	العدد	%
اختناق	1	%4.3
خداجة	1	%4.3
شك إنتان دم مستقر دورانياً	5	%21.7
شك إنتان دم مع صدمة دورانية	16	%69.6

من الجدول (2-5) نلاحظ الآتي:

- في 69.6% من الحالات كانت الصدمة الدورانية مع شك إنتان دم مسيطرة على الصورة السريرية عند القبول في المشفى.
- كان لدى 21.7% من المرضى شك بوجود إنتان دم ومستقرين دورانياً عند القبول.
- مريض واحد كان لديه قصة اختناق عند الولادة مع تطور غثيان/إقياء وإسهال، قهم وهياج عند القبول.
- مريض واحد كان قبوله بسبب الخدجة والحاجة لنقل دم.

2-7- دراسة الأعراض والعلامات:

الجدول (2-6): دراسة الأعراض والعلامات		
	العدد	%
غثيان/إقياء	12	%52.2
وسن	7	%30.4
قهم (رفض رضاعة)	11	%47.8
وهن عام/تثبط	19	%82.6
هياج	3	%13
اختلاج	4	%17.4
صدمة	16	%69.6
تسرع قلب	14	%60.9
تسرع تنفس	19	%82.6
ارتفاع حرارة	1	%4.3
انخفاض حرارة	7	%30.4
حرارة طبيعية	15	%65.2
عدم كسب وزن	2	%8.7
نوب انخفاض سكر الدم	10	%43.5
اسهال	9	%39.1

من الجدول (2-6) نلاحظ الآتي:

- 82.6% من المرضى كان لديهم وهن عام/تثبط وبنفس النسبة كان لديهم تسرع تنفس.
- 69.6% من المرضى كان لديهم صدمة دورانية، و60.9% كان لديهم تسرع قلب.
- 52.2% من المرضى كان لديهم غثيان/إقياء، و47.8% لديهم قهم (رفض رضاعة).
- 10 مرضى كان لديهم نوب نقص سكر الدم، و9 مرضى كان لديهم إسهال.
- 7 مرضى كان لديهم وسن، و4 مرضى عانوا من اختلاج، و3 مرضى كان لديهم هياج، ومريضان كان لديهما عدم كسب وزن.

❖ مريض واحد فقط كان لديه ارتفاع حرارة، وسبعة مرضى كان لديهم انخفاض حرارة، بينما 15 مريضاً (65.2%) كانت حرارتهم طبيعية.

2-8- دراسة التوتر الشرياني والنبض عند القبول وعند التشخيص:

الجدول (2-7): دراسة التوتر الشرياني والنبض عند القبول وعند التشخيص				
	عند القبول		عند التشخيص	
	Mean	S.td	Mean	S.td
SBP mm Hg	70	7	59	9
DBP mm Hg	36	5	33	5
Pulse / minute	140.4	13.6	151.7	8.7

من الجدول (2-7) نلاحظ الآتي:

❖ بلغ متوسط التوتر الشرياني الانقباضي عند القبول 70 ملم ز وقد انخفض إلى 59 ملم ز عند التشخيص.

❖ عند القبول كان متوسط التوتر الشرياني الانبساطي 36 ملم ز وانخفض عند التشخيص إلى 33 ملم ز.

❖ بلغ متوسط معدل النبض عند القبول 140.4 نبضة/الدقيقة، وارتفع إلى 151.7 نبضة/الدقيقة عند التشخيص.

2-9- مقارنة نتائج التحاليل المخبرية عند القبول وعند التشخيص:

الجدول (2-8): مقارنة نتائج التحاليل المخبرية عند القبول وعند التشخيص				
عند التشخيص		عند القبول		
S.td	Mean	S.td	Mean	
12306.9	18592.2	9865.8	17343.5	WBC /mm^3
10.6	19.7	15.3	30.9	L%
12.2	68.7	15.3	56.9	N%
1.8	11.9	3.6	14.3	HGB g/dL
179022.3	177565.2	198670.7	281652.2	PLT /mm^3
32.4	57.3	28.3	82	Glucose mg/dL
5.7	119.3	8.5	128.4	Na mEq/L
1.2	6.2	1.2	5.3	K mEq/L
6.6	100.9	5.8	103.4	Cl mEq/L
2.4	1.4	0.4	0.6	Crea mg/dL
23.8	46.9	25.6	34.4	Urea mg/dL
33.3	42.8	55.3	58.6	ALT U/L
33.2	45.4	24.8	15.7	CRP mg/dL
0.13	7.17	0.11	7.34	PH
26.7	57.1	27.6	63.4	PO2 mm Hg
4.3	39.1	12.6	31.5	PCO2 mm Hg
3.9	16.7	6.1	16.6	HCO3 mEq/L
6.7	17.9	-	-	Cortisol mcg/dL

من الجدول (2-8) نلاحظ الآتي:

❖ بالمقارنة مع التحاليل الدموية عند القبول مع التحاليل الدموية عند التشخيص نجد أنه قد ارتفع متوسط كل من تعداد الكريات البيضاء، نسبة العدلات، البوتاسيوم، الكرياتينين، البولة الدموية، البروتين الارتكاسي C، الضغط الجزيئي لثاني أوكسيد الكربون في الدم الشرياني.

❖ ما بين القبول ووقت وضع التشخيص انخفض متوسط كل من نسبة اللمفاويات، الخضاب، تعداد الصفيحات الدموية، الغلوكوز، الصوديوم، ناقلة أمين الألانين، PH الدم الشرياني، الضغط الجزيئي للأكسجين في الدم الشرياني.

❖ لم نعاير الكورتيزول عند القبول، وقد بلغ متوسط الكورتيزول 17.9 ميكرو غرام/دل وهو أصغر من القيم المتوقعة في حالة الشدة عند حديثي الولادة.

2-10- مقارنة تقييم نتائج التحاليل المخبرية عند القبول وعند التشخيص:

الجدول (2-9): مقارنة تقييم نتائج التحاليل المخبرية عند القبول وعند التشخيص				
	عند القبول		عند التشخيص	
	العدد	%	العدد	%
نقص سكر الدم	2	%8.7	15	%65.2
نقص صوديوم المصل	9	%39.1	23	%100
ارتفاع بوتاسيوم المصل	3	%13	9	%39.1
حماض استقلابي	3	%13	10	%43.5
Cortisol <15 mcg/dL	–	–	13	%56.5
Cortisol 15-30 mcg/dL	–	–	10	%43.5
معايرة ACTH	–	–	10/8	%80
ACTH < 46 pg/mL	–	–	8/8	%100
	Mean	S.td	Mean	S.td
ACTH pg/mL	–	–	25.8	10.7

من الجدول (2-9) نلاحظ الآتي:

❖ ارتفعت نسبة حالات نقص سكر الدم من 8.7% عند القبول إلى 65.2% عند التشخيص.

❖ عند القبول 39.1% من المرضى كان لديهم نقص بتركيز صوديوم الدم بينما عند التشخيص المرضى جميعهم كان لديهم نقص صوديوم.

- ❖ 13% من المرضى كان لديهم ارتفاع بوتاسيوم الدم عند القبول وارتفعت النسبة إلى 39.1% عند التشخيص.
- ❖ ثلاثة مرضى كان لديهم حماض استقلابي عند القبول، بينما عند التشخيص كان لدى 10 مرضى حماض استقلابي.
- ❖ عند التشخيص 56.5% من المرضى كانت لديهم قيم كورتيزول المصل أصغر من 15 ميكرو غرام/دل أي منخفض ومشخصة لانخفاض كورتيزول الدم، بينما 43.5% كانت لديهم قيم كورتيزول المصل ما بين 15–30 ميكرو غرام /دل أي أنها تشير لاستجابة غير ملائمة وبالجمع مع باقي الأعراض والعلامات فإنها مشخصة لنقص كورتيزول الدم.
- ❖ المرضى الذين كانت لديهم قيم كورتيزول المصل أصغر من 15 ميكرو غرام/دل (13 مريضاً) لم نعاير قيم ACTH لديهم بسبب سوء الحالة العامة وبُدِئَ بالعلاج بالهيدروكورتيزون فوراً.
- ❖ المرضى الذين كانت لديهم قيم كورتيزول المصل 15–30 ميكرو غرام/دل فقد عايرنا ACTH لدى ثمانية مرضى منهم وكانت قيم ACTH لديهم تشير لقيم غير ملائمة (أقل من 46 بيكو غرام/مل) وبالتالي لديهم قصور كظر مركزي مؤكد وقد بلغ متوسط ACTH لديهم 25.8 بيكو غرام/دل، ولم نعاير لدى مريضين بسبب عدم توفر التحليل يومها.

2-11- تحاليل إضافية عند التشخيص:

الجدول (2-10): تحاليل إضافية عند التشخيص			
	العدد	Mean	S.td
Aldosterone ng/dL	1	72	-
Plasma renin activity ng/mL/hr	1	15	-
Na mEq/L البول (عينة عشوائية)	1	66	-
K mEq/L البول (عينة عشوائية)	1	39	-
Cl البول(عينة عشوائية)	1	74	-
الكثافة النوعية للبول (عينة عشوائية)	12	1.010 (1.020-1.005)	0.005

من الجدول (2-10) نلاحظ الآتي:

- مريض واحد عُويِرَ الألدوسترون لديه وقد كانت ضمن الطبيعي، وكذلك مريض واحد عُويِرَت فعالية الرينين لديه وكانت على الحدود العليا الطبيعية.
- مريض واحد عُويِرَ صوديوم البول لديه في عينة عشوائية وكان مرتفعاً (> 20 ممكافئ/ل)، وكذلك عُويِرَ كلور البول لدى مريض واحد.
- عُويِرَ البوتاسيوم في عينة بول عشوائية لدى 14 مريضاً وكانت القيم ضمن الطبيعي (< 20 ممكافئ/ل) لدى جميعهم.
- عُويِرَت الكثافة النوعية للبول لدى 12 مريضاً كانت ضمن الطبيعي لديهم.

2-12- دراسة نتائج الزرع الجرثومي لمختلف سوائل الجسم:

الجدول (2-11): دراسة نتائج الزرع الجرثومي لمختلف سوائل الجسم			
		العدد	%
زرع البول	لم يجرى	17	%73.9
	عقيم	2	%8.7
	فطور	2	%8.7
	كليبسيلا	2	%8.7
زرع الدم	لم يجرى	18	%78.3
	عقيم	5	%21.7
زرع CSF	لم يجرى	20	%87
	عقيم	3	%13
زرع المفرزات القصبية	لم يجرى	16	%69.6
	بسيدوموناس	1	%4.3
	كليبسيلا	2	%8.7
	عدة أنواع جرثومية	3	%13
	فطور	1	%4.3

من الجدول (2-11) نلاحظ الآتي:

- أُجرِيَ زرع البول لدى 6 مرضى وكان ايجابياً لدى أربعة مرضى، حيث كانت المستعمرات الجرثومية لجراثيم الكليبسيلا لدى مريضين، وكان لدى مريضين فطور.
- زُرِعَ الدم لدى خمسة مرضى وكانت سلبية لديهم، كما زُرِعَ السائل الدماغي الشوكي لدى ثلاثة مرضى وكانت سلبية (مريضان كانت معطيات تحليل السائل الدماغي الشوكي لديهما تشير لالتهاب سحايا جرثومي دون عزل الجراثيم المسببة)، وهنا ننوه أن المرضى كانوا موضوعين على علاج بالصادات مسبقاً قبل إجراء زرع الدم أو السائل الدماغي الشوكي.

❖ زُرِعَت المفرزات القصبية لدى سبعة مرضى، وكُشِفَ عن فطور لدى مريض واحد والبسيدوموناس لدى مريض واحد أيضاً، فيما كُشِفَ عن الكليبسيلا لدى مريضين، بينما كان لدى ثلاثة مرضى أنواع عديدة من الجراثيم.

2-13- دراسة نتائج الاستقصاءات الشعاعية:

الجدول (2-12): دراسة نتائج الاستقصاءات الشعاعية			
		العدد	%
صورة الصدر البسيطة	RDS	1	%4.3
	ذات رئة	15	%65.2
	رتق مريء	1	%4.3
	ضخامة ظل القلب	1	%4.3
	طبيعية	5	%21.7
التصوير الصدوي للبطن	ضمن الطبيعي	23	%100
التصوير الصدوي للقلب	ASD	1	%4.3
	ارتفاع توتر رئوي	4	%17.4
	ارتفاع توتر رئوي + ASD	1	%4.3
	ارتفاع توتر رئوي + PDA	1	%4.3
	بقاء دوران جنيني	2	%8.7
	ضخامة قلبية + قصورات دسامية	1	%4.3
	طبيعي	5	%21.7
	لم يجرى	8	%34.8
تصوير صدوي للجمجمة	طبيعي	3	%13
	فرط صدوية معمم	3	%13
	فرط صدوية + نزف دماغي	2	%8.7
	نزف دماغي	3	%13
	لم يجرى	12	%52.2

من الجدول (2–12) نلاحظ الآتي:

- ❖ على صورة الصدر البسيطة كان لدى مريض واحد علامات متلازمة الشدة التنفسية، ولدى مريض واحد رتق مريء، ولدى مريض واحد أيضاً ضخامة بظل القلب (زيادة المشعر القلبي الصدري)، وكان لدى 15 مريضاً علامات لذات الرئة، بينما كانت صورة الصدر طبيعية لدى خمسة مرضى.
- ❖ كانت الموجودات على تصوير البطن الصدوي لدى جميع المرضى طبيعية، ولم تشاهد اضطرابات في الكظر لديهم.
- ❖ بتصوير صدى القلب كان لدى مريضين فتحة بين الاذينتين وكان لدى أحدهما ارتفاع توتر رئوي مرافق، ومريض واحد كان لديه قناة شريانية سالكة مع ارتفاع بالتوتر الرئوي، ولدى أربعة مرضى ارتفاع بالتوتر الرئوي فقط، ولدى مريضين بقاء دوران جنيني، ومريض واحد كان لديه ضخامة قلبية شاملة مع قصور بالدسامات، وكان صدى القلب طبيعياً لدى خمسة مرضى، فيما لم يُجرَ لدى 8 مرضى.
- ❖ أُجرِيَ تصوير صدوي عبر اليوافيخ لعشرة مرضى، وكان طبيعياً لدى ثلاثة مرضى، وكان لدى ثلاثة مرضى فرط صدوية معمم، ولدى مريضين فرط صدوية مع نزف دماغي، ولدى ثلاثة مرضى نزف دماغي، وبالتالي فإن خمسة مرضى كان لديهم نزف دماغي.

2-14- دراسة موقع الإنتان:

الجدول (2-13): دراسة موقع الإنتان		
	العدد	%
لا إنتان عند القبول	3	%13
جلدي (إثر ختان)	1	%4.3
سحائي	1	%4.3
رئوي	14	%60.9
رئوي بولي	1	%4.3
رئوي سحائي	1	%4.3
غير محدد	2	%8.7

من الجدول (2-13) نلاحظ أنه لم يُكشَف عن مصدر الإنتان لدى مريضين بينما كان أشيع مصدر للإنتان هو الجهاز التنفسي، بينما ثلاثة مرضى لم يكن لديهم إنتان بنتيجة تحاليل القبول.

2-15- دراسة خطة العلاج:

الجدول (2-14) خطة العلاج		
	العدد	%
هيدروكورتيزون	23	%100
داعمات قلبية	20	%87
تعويض سوائل	21	%91.3
إصلاح الشوارد	23	%100
بيكربونات	17	%73.9
نقل دم لمرة واحدة	8	%34.8
نقل دم لأكثر من مرة	7	%30.4

من الجدول (2-14) نلاحظ الآتي:

- جميع المرضى تلقوا علاجاً بالهيدروكورتيزون، وعلاج لإصلاح خلل الشوارد، و17 مريضاً تلقوا البيكربونات.

❖ احتاج 20 مريضاً للعلاج بالداعمات القلبية للسيطرة على الصدمة الدورانية، وعُوِّضَت الشوارد لدى 21 مريضاً.

❖ احتاج 34.8% من الولدان لنقل دم لمرة واحدة، بينما احتاج 30.4% لنقل دم أكثر من مرة.

2-16- دراسة نتائج التحاليل المخبرية بعد بدء العلاج:

الجدول (2-15): دراسة نتائج التحاليل المخبرية بعد بدء العلاج			
S.td	Mean	العدد	
10474.1	15212.2	23	WBC /mm^3
9.3	18.4	23	L%
10.7	71.3	23	N%
17.4	14.7	23	HGB g/dL
198463.2	165847.8	23	PLT /mm^3
21.6	68.7	23	Glucose mg/dL
8.5	123.9	23	Na mEq/L
1.4	5.6	23	K mEq/L
4.4	104.3	8	Cl mEq/L
0.6	1.11	23	Crea mg/dL
31.4	53.2	23	Urea mg/dL
83.2	84.4	7	ALT U/L
29.1	21.4	18	CRP mg/dL
0.16	7.25	20	PH
19.5	56.2	20	PO2 mm Hg
11.9	38	20	PCO2 mm Hg
4.4	15.5	20	HCO3 mEq/L

من الجدول (2-15) نلاحظ الآتي:

❖ بمقارنة نتائج التحاليل الدموية بعد البدء بالعلاج مع نتائجها عند تشخيص قصور الكظر نلاحظ انخفاض متوسط كل من تعداد الكريات البيضاء، نسبة اللمفاويات، تعداد الصفيحات الدموية،

بوتاسيوم المصل، الكرياتينين، البروتين الارتكاسي C، الضغط الجزيئي للأوكسجين وثاني أكسيد الكربون، البيكربونات.

❖ ارتفع متوسط كل من نسبة العدلات، الخضاب، الغلوكوز، الصوديوم، الكلور، البولة، ناقلة أمين الألانين، PH الدم الشرياني.

2-17- تقييم نتائج التحاليل المخبرية بعد بدء العلاج:

الجدول (2-16): تقييم نتائج التحاليل المخبرية بعد بدء العلاج		
	العدد	%
نقص سكر الدم	2	%8.7
نقص صوديوم المصل	17	%73.9
ارتفاع بوتاسيوم المصل	6	%26.1
حماض استقلابي	7	%30.4

من الجدول (2-16) نلاحظ الآتي:

❖ بعد العلاج كان لدى مريضين نقص بمستويات سكر الدم.

❖ كان لدى 17 مريضاً نقص بمستويات صوديوم المصل، ولدى 6 مرضى ارتفاع بمستوى بوتاسيوم المصل، رغم العلاج ومحاولة اصلاح الاضطراب الشاردي.

❖ بقي لدى سبعة مرضى حماض استقلابي.

2-18- دراسة أسباب قصور الكظر ونوعه:

الجدول (2-17) دراسة اسباب قصور الكظر ونوعه						
	الكل		قصور غير محدد		قصور مركزي	
	العدد	%	العدد	%	العدد	%
اختناق حول الولادة	1	%4.3	0	%0	1	%12.5
إنتان دم + التهاب سحايا + خداجة	1	%4.3	0	%0	1	%12.5
إنتان دم + إنتان تنفسي	1	%4.3	1	%6.7	0	%0
إنتان دم + إنتان تنفسي + التهاب سحايا + نزف دماغي + استسقاء دماغ	1	%4.3	0	%0	1	%12.5
إنتان دم + إنتان تنفسي + تثبط نقي	2	%8.7	2	%13.3	0	%0
إنتان دم + إنتان تنفسي + تشوهات قلبية	3	%13	2	%13.3	1	%12.5
إنتان دم + إنتان تنفسي + تشوهات قلبية + خداجة	2	%8.7	1	%6.7	1	%12.5
إنتان دم + إنتان تنفسي + خداجة	4	%17.4	2	%13.3	2	%25
إنتان دم + إنتان تنفسي + رتق مريء	1	%4.3	1	%6.7	0	%0
إنتان دم + إنتان تنفسي + نزف دماغي	2	%8.7	2	%13.3	0	%0
إنتان دم معزول	2	%8.7	1	%6.7	1	%12.5
مجهول السبب + تشوهات قلبية	1	%4.3	1	%6.7	0	%0
نزف دماغي	1	%4.3	1	%6.7	0	%0
نزف دماغي + RDS	1	%4.3	1	%6.7	0	%0
الكل	23	%100	15	%65.2	8	%34.8

من الجدول (2-17) نلاحظ الآتي:

❖ كان الإنتان السبب الأشيع لقصور الكظر، حيث كان لدى 19 مريضاً إنتان دم، ترافق مع إنتان تنفسي لدى 16 مريضاً، ومع التهاب سحايا مع خداجة في مريض واحد، وكان معزولاً لدى مريضين.

- ❖ خمسة مرضى كان لديهم نزف دماغي، ترافق مع متلازمة الضائقة التنفسية لدى مريض واحد، وترافق مع إنتان دم مع إنتان تنفسي في مريضين، وترافق مع التهاب سحايا وإنتان دم مع استسقاء دماغ لدى مريض واحد.
- ❖ مريض واحد كان لديه تشوهات قلبية دون تحديد سبب آخر لقصور الكظر لديه، بينما كان خمسة مرضى آخرين كان لديهم تشوهات قلبية مع إنتان دم وإنتان تنفسي ومن ضمنهم خديجان.
- ❖ في حالتين كان لدى المريض التهاب سحايا، كان أحدهما خديجاً.
- ❖ كان المسبب لقصور الكظر النزف الدماغي فقط في حالة واحدة، والاختناق حول الولادة في حالة واحدة أيضاً.
- ❖ وُضِعَ تشخيص قصور الكظر المركزي لدى 8 مرضى، أحدهم كان بسبب الاختناق حول الولادة، وكان لدى سبعة منهم إنتان دم حيث مريضان لديهما التهاب سحايا وأربعة مرضى لديهم إنتان تنفسي أحدهم لديه تشوهات قلبية مرافقة، وثلاثة كانوا خدج أحدهم لديه تشوهات قلبية.
- ❖ لم يُحَدَّد نوع قصور الكظر لدى 15 مريضاً لعدم توفر معايرة ACTH عند التشخيص أو بسبب الحالة الحرجة للمريض والحاجة للعلاج بالستيروئيدات بسرعة لذا عُدَّ نوع قصور الكظر لديهم ثانوياً غير محدد، وقد كان أشيع سبب لقصور الكظر لديهم إنتان الدم.
- ❖ غالبية المرضى لديهم أكثر من سببين محتملين لقصور الكظر.

2-19- دراسة الإنذار والنتائج:

الجدول (2-18): دراسة الإنذار والنتائج					
	الكل		قصور غير محدد		قصور مركزي
	العدد	%	العدد	%	العدد	%
النجاة	3	%13	0	%0	3	%37.5
الوفاة	20	%87	15	%100	5	%62.5
	الكل		النجاة		الوفيات	
	Mean	S.td	Mean	S.td	Mean	S.td
المدة بين القبول والتشخيص	3.7	4.9	1.3	0.6	4.1	5.1
مدة الاستشفاء	7.4	5.7	9	4.4	7.2	5.9

من الجدول (2-18) نلاحظ الآتي:

- نسبة الوفيات الاجمالية بلغت 87%، وقد كانت 100% في حالة قصور الكظر غير المحدد، بينما كانت 62.5% في قصور الكظر المركزي.
- متوسط المدة بين القبول والتشخيص كان أكبر في حالات الوفيات بأكثر من ثلاثة أضعاف، بينما متوسط مدة الاستشفاء أكبر في حالة النجاة، وبالتالي فإن مدة الاستشفاء بعد التشخيص كانت أصغر في حالة الوفيات، وهذا يشير لكون تأخر التشخيص ينعكس سلباً على حالة المريض.

2-20- انتشار قصور الكظر الثانوي والمركزي:

الجدول (2-19): دراسة انتشار قصور الكظر الثانوي والمركزي								
	كل القبولات		قصور كظر ثانوي		قصور كظر مركزي		انتشار قصور الكظر الثانوي	انتشار قصور الكظر المركزي
	العدد	%	العدد	%	العدد	%		
السنة الأولى	2045	%50.96	9	%39.13	9/4	%44.4	1000/4.4	1000/1.96
السنة الثانية	1968	%49.04	14	%60.87	14/4	%28.6	1000/7.1	1000/2.03
الكل	4013	100	23	%100	23/8	%34.8	1000/5.7	1000/1.99

من الجدول (2-19) نلاحظ الآتي:

- شُخِّصَت 9 حالات قصور كظر ثانوي في السنة الأولى وكان قصور الكظر مركزياً في أربع حالات منها أي بنسبة 44.4%، أما في السنة الثانية شُخِّصَ قصور كظر ثانوي في 14 حالة، وكان قصور الكظر مركزياً في أربع حالات منها أي بنسبة 28.6%، وبالتالي تكون نسبة قصور الكظر المركزي 34.8% من حالات قصور الكظر الثانوي.
- بلغت نسبة انتشار قصور الكظر الثانوي في السنة الأولى 4.4/الألف وارتفعت في السنة الثانية إلى 7.1/الألف، وفي المجمل تكون نسبة الانتشار 5.7/الألف.
- بلغت نسبة انتشار قصور الكظر المركزي 1.96/الألف في السنة الأولى وارتفعت قليلاً في السنة الثانية إلى 2.03/الألف، وفي مجمل السنتين 1.99/الألف.

2-21- موجز:

كان أشيع الأعراض الوهن العام وتسرع التنفس يليهما الصدمة، وأرتفع متوسط تعداد الكريات البيضاء وكذلك نسبة العدلات والبروتين الارتكاسي C، وكان نقص صوديوم أو ارتفاع البوتاسيوم في المصل متواجدان لدى أكثر من ثلث المرضى عند القبول وارتفعت نسبتهما بشكل كبير عند التشخيص حيث أن جميع المرضى كان لديهم نقص صوديوم عند التشخيص، وكان لدى 69.5% من المرضى إنتان تنفسي شديد، ومريض واحد لديه رتق مريء.

بعد بدء العلاج انخفضت نسبة المرضى الذين لديهم نقص بسكر الدم أو نقص صوديوم أو ارتفاع بوتاسيوم المصل وكذلك المصابين بحماض استقلابي، لكن رغم العلاج كانت نسبة الوفيات مرتفعة جداً وذلك بسبب شدة الحالات الحرجة والتي كان على رأسها إنتان الدم.

بسبب عدم توفر التحاليل المخبرية أو بسبب الحالة الحرجة وعدم توفر الوقت لإجراء تحاليل اضافية (حيث تم البدء باستخدام الستيروئيدات في العلاج) تم الاكتفاء بتشخيص قصور الكظر الثانوي غير المحدد باعتبار وجود أعراض موجهة مع تغيرات مخبرية موجهة بالإضافة لنقص كورتيزول المصل (65.2% من الحالات) حيث تم استبعاد حالات قصور الكظر البدئي، ووُضِعَ تشخيص قصور كظر ثانوي مركزي مؤكد عندما يترافق قصور الكظر مع نقص ACTH أو عدم كفايته (<45 بيكوغرام/مل) (34.8% من الحالات).

الفصل الثالث: المناقشة Discussion

3-1- تمهيد:

قصور قشر الكظر الحاد من الحالات المهددة للحياة ويرتبط بمعدلات مراضة ووفيات كبيرة [Shulman et al., 2007] [63]، ويحتاج لتدبير سريع فعال للحد من الإمراضية والوفيات، وعند حديثي الولادة يكتسب قصور الكظر أهمية أكبر بوجود حالات مرضية حرجة تسبب أعراضاً مشابهة، مما يؤخر التشخيص وبالتالي التدبير الفعال.

3-2- مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج:

يُعَدُّ قصور الكظر نادراً نسبياً في المراحل المبكرة من العمر، فهو يؤثر على ما يقارب 1/5000-10000 طفل، ويمكن أن تكون سماته غير واضحة. [Bowden et al., 2006] [64].

انتشار قصور الكظر عند حديثي الولادة غير واضح، حيث لم يُحدَّد مدى الاستجابة الطبيعية للغدة الكظرية في المرض الخطير بشكل كامل عند الولدان في أعمار الحمل المختلفة. [Langer et al., 2006] [65].

في دراسة [Marik et al., 2008] [66] راجعنا أبحاث منشورة عن قصور الكظر تراوحت نسبة انتشار قصور الكظر النسبي في المرضى المصابين بأمراض خطيرة 0-77%، وهذه النسبة مرتبطة بالمعايير التشخيصية المطبقة، كما أنها صعبة الإثبات بسبب محدودية أدوات التقييم، في هذه الدراسة بلغت نسبة انتشار قصور الكظر الثانوي 5.7/ألف وقصور الكظر المركزي 1.99/ألف عند الولدان المقبولين في المشفى، وقد كان لديهم حالات حرجة.

أظهرت أربع دراسات [Pizarro et al. 2005] [67] ، [Hatherill et al., 1999] [68]، [Menon et al., 2002] [69]، [Bone et al., [2002] [70] على الأطفال استُخدِمَ فيها اختبار تحفيز الهرمون الموجه لقشر الكظر انتشاراً نسبياً لقصور الكظر بنسبة 17–52% بين المرضى ذوي الحالات الطبية الحرجة، وبالتالي فإن طريقة التشخيص ومنهجية الابحاث لها تأثير كبير على نسبة الشيوع

جميع المرضى في الدراسة الحالية بعمر أصغر من 28 يوماً وكان 30.4% منهم خدج، وكانت نسبة الإناث أكبر قليلاً من نسبة الذكور، وكان متوسط عمر المرضى عند القبول في المشفى 9.6 أيام وعند التشخيص 13.2 يوماً أي أن متوسط المدة الفاصلة بين القبول وتشخيص قصور الكظر 3.6 يوماً.

بدراسة ظروف الحمل كان تناول الحامل للصادات أشيعها ويليه تناول الستيروئيدات خلال الحمل ومن ثم الإنتانات البولية التناسلية عند الحامل، وإن تناول الستيروئيدات من العوامل المهمة التي قد تكون السبب وراء قصور الكظر المركزي عند الوليد بسبب تأثيرها في المحور النخامي الكظري خلال فترة الحمل، كما أن الإنتان عند الوليد من العوامل المسبب لقصور الكظر النسبي والذي قد يكون نتيجة انتقال العدوى من الأم خلال الولادة بالإضافة لكون انبثاق الأغشية الباكر يحمل مخاطر من ضمنها حدوث إنتان أو شدة عند الجنين. سبعة مرضى كانوا خدج، وهذا يجعلهم أكثر عرضة لنقص نضج المحور النخامي الكظري وكذلك ضعف إفراز الكورتيزول الكظري خاصة بوجود حالة شدة، إن إفراز الكورتيزول الطبيعي يتغير خلال الأسبوع الاول للعمر وقد وجد أن مستويات الكورتيزول عند الخدج أقل بشكل عام عند مقارنتهم مع المواليد بتمام الحمل [Miller et al., 2008] [71]، في دراسة [El-Gayer & Marashli, 2012] [72] وجد أن مستويات الكورتيزول وموجهة الكظر (ACTH) عند الخدج المصابين بحالات حرجة كانت أقل من مستوياتها عند الخدج السليمين، وكذلك عند المواليد بتمام

الحمل، وبالتالي وجد أن العمر الحملي يؤثر في إفراز الكورتيزول وموجهة الكظر وكذلك المرض الشديد وعدم كفاية إفراز الغدة الكظرية في الخدج وكذلك المواليد بتمام الحمل.

في دراسة [Pittinger & Sawin, 2000] [73] كانت مستويات الكورتيزول أقل من 7 ميكرو غرام/دل لدى 79.4% من حديثي ولادة مصابين بأمراض خطيرة، كما وجد أن مستوياته كانت أقل عند غير الناجين لكن من دون أهمية إحصائية، وعند قياس مستويات الكورتيزول بعد التحفيز كانت الاستجابة غير طبيعية عند طفلين من أصل أربعة أطفال غير ناجين أُجرِيَ الاختبار لهم.

من العوامل التي قد تكون سبب الشدة أو مؤهبة لها في الدراسة الحالية الخضوع للإنعاش عند الولادة والذي بلغت نسبته 56.5%، كما أن 60.9% من المرضى احتاجوا للوضع في الحاضنة، كما أن متوسط نقاط مشعر أبغار في الدقيقة الأولى والخامسة كان منخفضاً، وكذلك كان لدى خمسة مرضى تشوهات ولادية.

كان أشيع الأعراض الوهن العام وتسرع التنفس يليهما الصدمة التي وُجدَت لدى 69.6%، ومن اللافت للنظر أن 65.2% من المرضى كان لديهم حرارة طبيعية و30.4% لديهم انخفاض بالحرارة وهذا يشير لوجود خلل في تنظيم الحرارة لديهم.

ارتفع متوسط تعداد الكريات البيضاء وكذلك نسبة العدلات والبروتين الارتكاسي C وهذه علامات على اشتداد الحالة الإنتانية التي كانت موجودة لدى 87% من المرضى عند القبول.

نسبة صغيرة من المرضى كان لديهم حماض استقلابي عند القبول (13%) وارتفعت إلى 43.5% عند التشخيص، كذلك ارتفعت نسبة نقص سكر الدم من 8.7% عند القبول إلى 65.2%، وبالتالي غياب بعض هذه الأعراض لا يستبعد التشخيص.

كان نقص صوديوم أو ارتفاع البوتاسيوم في المصل موجودَين لدى أكثر من ثلث المرضى عند القبول وارتفعت نسبتهما بشكل كبير عند التشخيص حيث إن المرضى جميعهم كان لديهم نقص صوديوم

عند التشخيص، و39.1% لديهم ارتفاع بوتاسيوم، وبالتالي يُعَدُّ نقص الصوديوم أشيع التغيرات المخبرية في هذه الدراسة، وكذلك يشير لتفاقم الاضطراب الشاردي عند المرضى، وإن الاضطراب الشاردي المترافق مع أعراض قصور الكظر أدى للشك بوجود قصور كظر عند المرضى، ولدى معايرة كورتيزول المصل القاعدي لديهم كانت مستوياته منخفضة (<15 ميكرو غرام/دل) لدى 56.5% منهم وكانت تشير لاستجابة غير ملائمة (15–30 ميكرو غرام/دل) لدى البقية، إن نقص الصوديوم قد ينجم عن نقص الوارد والقياء بالإضافة لفقدان الدور التيسيري للكورتيزول على إفراز الماء من الأنابيب الكلوية وبالتالي يتطور نقص صوديوم، أما ارتفاع البوتاسيوم قد ينجم عن التخرب الخلوي أو انحلال الدم وكذلك نقل الدم كما أن الحماض الاستقلابي قد يسبب ارتفاع البوتاسيوم بسبب خروجه من الخلايا بالإضافة لدور الوهط الدوراني في زيادة نضح البوتاسيوم من داخل الخلايا إلى الوسط خارج الخلوي كما يؤدي لضعف إفراز البوتاسيوم من الانابيب الجامعة ويزيد نقص الصوديوم من هذا الضعف، كما قد تحدث مقاومة لتأثير الألدوسترون وبالنتيجة يرتفع البوتاسيوم.

كان لدى 69.5% من المرضى إنتان تنفسي شديد، ومريض واحد لديه رتق مريء.

بتصوير صدى القلب كان لدى 26.1% من المرضى شذوذات قلبية تشمل فتحة بين الأذينين وبقاء القناة الشريانية السالكة ودوران جنين وكلها عوامل مؤهبة لحدوث إنتان الدم الذي هو من العوامل المسبب لقصور الكظر، وكان لدى 26% من المرضى ارتفاع بالتوتر الرئوي، في دراسة [Sondhi et al., 2021] [74] وجد أن 72% من حديثي الولادة الذين لديهم أمراض قلب ولادية كان لديهم قصور كظر قبل الجراحة حيث كان 19% لديهم كورتيزول المصل 15–10 ميكروغرام/دل، و36% لديهم كورتيزول المصل 6–10 ميكروغرام/دل، و36% لديهم كورتيزول المصل <6 ميكروغرام/دل، في حين أن 28% لديهم كورتيزول المصل >15 ميكروغرام/دل.

خمسة مرضى كان لديهم نزف دماغي والذي قد يكون سبب قصور الكظر كما ورد في بحث [Cooper et al., 2007] [60] حيث ذكر النزف الدماغي كسبب لقصور الكظر عند حديثي الولادة.

بعد بدء العلاج انخفضت نسبة المرضى الذين لديهم نقص بسكر الدم أو نقص صوديوم أو ارتفاع بوتاسيوم المصل وكذلك المصابون بحماض استقلابي، لكن رغم العلاج كانت نسبة الوفيات مرتفعة جداً وذلك بسبب شدة الحالات الحرجة والتي كان على رأسها إنتان الدم.

بسبب عدم توفر التحاليل المخبرية أو بسبب الحالة الحرجة وعدم توفر الوقت لإجراء تحاليل إضافية (حيث بُدِئَ باستخدام الستيروئيدات في العلاج) اكتفينا بتشخيص قصور الكظر الثانوي غير المحدد باعتبار وجود أعراض موجهة مع تغيرات مخبرية موجهة بالإضافة لنقص كورتيزول المصل (65.2% من الحالات) حيث تم استبعاد حالات قصور الكظر البدئي، ووضع تشخيص قصور كظر ثانوي مركزي مؤكد عندما يترافق قصور الكظر مع نقص ACTH أو عدم كفايته (<45 بيكوغرام/مل) (34.8% من الحالات).

ثمانية مرضى كان لديهم قصور كظر ثانوي مركزي، سبعة مرضى لديهم إنتان دم وقد ترافق مع الخدجة في ثلاث حالات، تحدثت دراسة [Prigent et al., 2004] [75] عن دور إنتان الدم في قصور الكظر الثانوي أو النسبي عبر تأثير الوهط الدوراني على تروية الغدة النخامية أو تحت المهاد مما ينقص من انتاج CRH أو ACTH وقد تصل لدرجة إحداث نزف أو نخر تحت المهاد أو في النخامى مما قد يؤدي لضرر غير عكوس، كما أن الإنتان قد يفاقم قصور كظر مركزي موجود مسبقاً، كذلك العلاجات المستخدمة في حالة الصدمة الإنتانية قد تؤثر في المحور الوطائي النخامي الكظري مثل الديازيبام والفينتانيل التي قد تثبط الزيادة المبكرة في انتاج ACTH والكورتيزول عبر التأثير على تحت المهاد أو عبر تثبيط انتاج CRH حيث يحرض الإنتان إنتاج سنثياز أكسيد النتريك من منطقة تحت المهاد أو ارتفاع المادة P (substance P) وبالتالي تفعيل الموت الخلوي المبرمج للخلايا العصبية، ومن

ناحية أخرى فقد يؤدي فرط تنبيه المحور لتثبيط لاحق أو ضعف استجابة مما يسبب قصور كظر نسبي، كما أن الوسائط الالتهابية بما فيها IL-6 وعامل النخر الورمي TNF-α و IL-1β قد تمنع إطلاق ACTH بتأثيره في CRH.

كان لدى مريضين التهاب سحايا أدى لقصور كظر مركزي ترافق مع نزف دماغي ووجود استسقاء دماغ ولادي لدى أحدهما ومع الخدجة لدى الآخر، في دراسة [Joosten et al.. 2000] [76] ذكر دور المكورات السحائية في حدوث قصور الكظر وكذلك جاء في دراسة [den Brinker et al., 2005] [77] عن تأثير المكورات السحائية خاصة عند حدوث الصدمة الدورانية في تطور قصور الكظر، حيث أن التهاب السحايا والوسائط الالتهابية قد تؤثر في المهاد والكظر مباشرة بالإضافة قد يؤدي لارتفاع الضغط داخل القحف وتؤثر في تروية النخامى وتحت المهاد.

لم يُحَدَّد نوع قصور الكظر في 15 حالة لذا عُدَّ نوع قصور الكظر غير مُحدَّد فيها (مركزي أو بدئي) لأننا استبعدنا حالات قصور الكظر البدئي المؤكد مسبقاً، وكان السبب الأشيع هو إنتان الدم والذي ترافق مع إنتان تنفسي في 11 حالة، وكان النزف الدماغي السبب في حالتين، وكان لدى مريض تشوهات قلبية فقط.

إن الإنتان الشديد وخاصةً إنتان الدم قد يسبب نزفاً ضمن الكظر مما يؤدي لقصور كظر بدئي تالٍ للإنتان أو بتأثير غزو مباشر للكظر كما في حالة السل أو الإيدز أو CMV أو عند استخدام أدوية تثبط بشكل جزئي أو كامل لإنتاج الكورتيزول مثل الكيتوكونازول والفلوكونازول أو الإيميدازول، كما أن الكورتيكوستاتينات المشتقة من العدلات (مثل α-defensins) تنافس ACTH على مستقبلاته في الكظر مما يؤدي لتثبط انتاج الكورتيزول.

قصور الكظر قد يكون مؤقتاً خاصة عند الخدج كما جاء في بحث [Quintos et al., 2010] [78] وأكد على دوره في عدم استقرار الدوران لديهم في الحالات الحرجة وضعف استجابتهم للدواعم القلبية.

تَحدَّثَ [Sosa et al., 2021] [79] عن تأثير المرض الشديد في المحور تحت المهاد–النخامى–الكظر، وكذلك عن صعوبة التشخيص والتقييم، وذكر من الآليات في إحداث قصور الكظر أنه في المرض الشديد يحدث نقص بإنتاج البروتينات الناقلة للكورتيزول وبالتالي نقص الاحتياطي الموجود ضمن الدوران بينما تبقي تراكيز الجزء الحر طبيعية او مرتفعة مما يؤدي لتثبيط راجع سلبي على المنطقة تحت المهاد (نقص CRH) والنخامى (نقص ACTH) والكظر (نقص الكورتيزول الكلي) وبالتالي قصور كظر واقترح أن تعاير مستويات الكورتيزول الحر في المصل.

في دراسة [Fernandez et al., 2008] [80] كان 74% من حديثي الولادة مع مرض شديد لديهم مستويات كورتيزول منخفضة (<15 ميكروغرام/دل) ولم ترتفع مستويات الكورتيزول لديهم بما يتناسب مع زيادة شدة مرضهم، كما كانت لديهم تراكيز منخفضة من ACTH بالمقارنة مع حديثي الولادة الأصحاء مما يشير إلى أن محور تحت المهاد–النخامى–الكظر لم يستجب كما هو متوقع للمرض الخطير، وهذا مماثل لنتائج الدراسة الحالية.

3-3- موجز:

إن تأخر تشخيص قصور الكظر عند الولدان في الحالات الحرجة يزيد من سوء الإنذار، حيث كان متوسط المدة بين القبول والتشخيص أصغر في حالات النجاة، بينما كانت مدة الاستشفاء أطول مما يشير لحدوث الوفاة بعد فترة قصيرة من التشخيص.

الجزء الثالث: خاتمة Conclusion

1-1- تمهيد:

قصور الكظر الثانوي للحالات الطبية الحرجة عند الولدان يشكل معضلة تشخيصية بسبب تشابه الأعراض مع أعراض المرض المسبب مما يتسبب بتأخر التشخيص، كما يترافق مع نسبة وفيات مرتفعة.

1-2- الاستنتاجات:

- ❖ بلغت نسبة انتشار قصور الكظر المركزي 1.99/ألف.
- ❖ أشيع سبب لقصور الكظر كان إنتان الدم، وكان أشيع مصدر للإنتان هو الجهاز التنفسي.
- ❖ أشيع الأعراض كان الوهن العام/التثبط وتسرع التنفس يليه الوهط الدوراني وتسرع القلب ثم الغثيان/إقياء.
- ❖ جميع المرضى كان لديهم نقص صوديوم المصل و82.6% لديهم نقص بوتاسيوم و65.2% لديهم نقص سكر الدم و43.5% لديهم حماض استقلابي.
- ❖ رغم العلاج بلغت نسبة الوفيات 87%.

1-3- صعوبات البحث:

- ❖ الدراسة مقطعية من دون مجموعة شاهد.
- ❖ لم تُجرَ جميع التحاليل المطلوبة لاستكمال دراسة نوع وآلية قصور الكظر في كثير من الحالات، بسبب عدم توفرها في بعض الحالات أو بسبب الحالة الحرجة للطفل مما استدعى العلاج فور الكشف عن قصور الكظر.

1-4- التوصيات:

❖ نوصي بإجراء دراسة واسعة لتقصي وجود قصور الكظر تتضمن معايرة كورتيزول المصل عند الأطفال الذين لديهم حالات طبية حرجة للكشف عن شيوع قصور الكظر لديهم.

References المراجع

1. UpToDate.com. (2021, Oct. 01). **Causes of central adrenal insufficiency in children.**

2. Bornstein, S.R., Allolio, B., Arlt, W. et al. (2016). **Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:364.

3. de Moraes, D.C., Vaisman, M., Conceição, F.L., Ortiga-Carvalho, T.M. (2012). **Pituitary development: a complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors.** J Endocrinol 2012; 215:239.

4. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. (1993). **Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors.** N Engl J Med 1993; 328:87.

5. Kanumakala, S., Warne, G.L., Zacharin, M.R. (2003). **Evolving hypopituitarism following cranial irradiation.** J Paediatr Child Health 2003; 39:232.

6. Huang, K.E., Mittelman, S.D., Coates, T.D. et al. (2015). **A significant proportion of thalassemia major patients have adrenal insufficiency detectable on provocative testing.** J Pediatr Hematol Oncol 2015; 37:54.

7. Shi, C., Wang, F., Tong, A. et al. (2016). **NFKB2 mutation in common variable immunodeficiency and isolated adrenocorticotropic hormone deficiency: A case report and review of literature.** Medicine (Baltimore) 2016; 95:e5081.

8. Lal, R.A., Bachrach, L.K., Hoffman, A.R. et al. (2017). **A Case Report of Hypoglycemia and Hypogammaglobulinemia: DAVID Syndrome in a Patient With a Novel NFKB2 Mutation.** J Clin Endocrinol Metab 2017; 102:2127.

9. Grugni, G., Beccaria, L., Corrias, A. et al. (2013). **Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome.** Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 79:371.

10. Gold, P.W., Gwirtsman, H., Avgerinos, P.C. et al. (1986). **Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients.** N Engl J Med 1986; 314:1335.

11. Kim, M.S, Donohoue, P.A. (2014). **Adrenal disorders. In: Pediatric Practice: Endocrinology, 2nd Edition,** McGraw-Hill Medical, New York 2014. p.169.

12. Norman, P.S., Winkenwerder, W.L., Agbayani, B.F., Migeon, C.J. (1967). **Adrenal function during the use of dexamethasone aerosols in the treatment of ragweed hay fever.** J Allergy 1967; 40:57.

13. Burch, P.G., Migeon, C.J. (1968). **Systemic absorption of topical steroids.** Arch Ophthalmol 1968; 79:174.

14. Hollman, G.A., Allen, D.B. (1988). **Overt glucocorticoid excess due to inhaled corticosteroid therapy.** Pediatrics 1988; 81:452.

15. Levin, C., Maibach, H.I. (2002). **Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications.** Am J Clin Dermatol 2002; 3:141.

16. Ahmet, A., Benchimol, E.I., Goldbloom, E.B., Barkey, J.L. (2016). **Adrenal suppression in children treated with swallowed fluticasone and oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis.** Allergy Asthma Clin Immunol 2016; 12:49.

17. Kenny, F.M., Preeyasombat, C., Migeon, C.J. (1966). **Cortisol production rate. II. Normal infants, children, and adults.** Pediatrics 1966; 37:34.

18. Ballard, P.L., Gluckman, P.D., Liggins, G.C. et al. (1980). **Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome.** Pediatr Res 1980; 14:122.

19. UpToDate.com. (2021, Aug. 30). **Clinical manifestations and diagnosis of adrenal insufficiency in children.**

20. Kim, M.S., Donohoue, P.A. (2020). **Adrenal disorders. In: Pediatric Endocrinology: Principles and Practice, 3rd Edition**, McGraw Hill, New York 2020.

21. Pai, B., Shaw, N., Högler, W. (2012). **Salt-losing crisis in infants-not always of adrenal origin.** Eur J Pediatr 2012; 171:317.

22. Sousa, A.G., Cabral, J.V., El-Feghaly, W.B. et al. (2016). **Hyporeninemic hypoaldosteronism and diabetes mellitus: Pathophysiology assumptions, clinical aspects and implications for management.** World J Diabetes 2016; 7:101.

23. Kirkgoz, T., Guran, T. (2018). **Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32:397.

24. Müller, J. (1995). **Aldosterone: the minority hormone of the adrenal cortex.** Steroids 1995; 60:2.

25. Fibiger, J. (1905). **Beitrage zur kenntniss des weiblichen schweinzwittertums.** Virchow Arch Path and Anat 1905; 181:1.

26. Bornstein, S.R., Allolio, B., Arlt, W. et al. (2016). **Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:364.

27. Charmandari, E., Nicolaides, N.C., Chrousos, G.P. (2014). **Adrenal insufficiency.** Lancet 2014; 383:2152.

28. Engelen, M., Kemp, S., de Visser, M. et al. (2012). **X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management.** Orphanet J Rare Dis 2012; 7:51.

29. Li, T., Cunningham, J.L., Gilliam, W.P. et al. (2020). **Prevalence of Opioid-Induced Adrenal Insufficiency in Patients Taking Chronic Opioids.** J Clin Endocrinol Metab 2020; 105.

30. UpToDate.com. (2019, Nov. 20). **Treatment of adrenal insufficiency in children.**

31. Brook, C.G., Zachmann, M., Prader, A., Mürset, G. (1974). **Experience with long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia.** J Pediatr 1974; 85:12.

32. Punthakee, Z., Legault, L., Polychronakos, C. (2003). **Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency.** J Pediatr 2003; 143:402.

33. Bornstein, S.R., Allolio, B., Arlt, W. et al. (2016). **Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:364.

34. Rivkees, S.A., Crawford, J.D. (2000). **Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth.** Pediatrics 2000; 106:767.

35. Rivkees, S.A., Stephenson, K. (2009). **Low-dose dexamethasone therapy from infancy of virilizing congenital adrenal hyperplasia.** Int J Pediatr Endocrinol 2009; 2009:274682.

36. Deshmukh, C.T. (2007). **Minimizing side effects of systemic corticosteroids in children.** Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007; 73:218.

37. Kenny, F.M., Preeyasombat, C., Migeon, C.J. (1966). **Cortisol production rate. II. Normal infants, children, and adults.** Pediatrics 1966; 37:34.

38. Brandon, D.D., Isabelle, L.M., Samuels, M.H. et al. (1999). **Cortisol production rate measurement by stable isotope dilution using gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry.** Steroids 1999; 64:372.

39. Linder, B.L., Esteban, N.V., Yergey, A.L. et al. (1990). **Cortisol production rate in childhood and adolescence.** J Pediatr 1990; 117:892.

40. Esteban, N.V., Loughlin, T., Yergey, A.L. et al. (1991). **Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry.** J Clin Endocrinol Metab 1991; 72:39.

41. Charmandari, E., Johnston, A., Brook, C.G., Hindmarsh, P.C. (2001). **Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.** J Endocrinol 2001; 169:65.

42. Oyama, T. (1980). **Influence of general anesthesia and surgical stress on endocrine function. In: Anesthesia and the patient with endocrine disease,** Davis Company, Philadelphia 1980. p.173.

43. Miller, B.S., Spencer, S.P., Geffner, M.E. et al. (2020). **Emergency management of adrenal insufficiency in children: advocating for treatment options in outpatient and field settings.** J Investig Med 2020; 68:16.

44. Langer, M., Modi, B. P., Agus, M. (2006). **Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child.** Current opinion in pediatrics, 18(4), 448–453.

45. Ng, P.C., Lam, C.W., Lee, C.H. et al. (2002). **Reference ranges and factors affecting the human corticotropin-releasing hormone test in preterm, very low birth weight infants.** J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4621–4628.

46. Pizarro, C.F., Troster, E.J., Damiani, D., Carcillo, J.A. (2005). **Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock.** Crit Care Med 2005; 33:855–859.

47. Watterberg, K.L., Shaffer, M.L., Garland, J.S. et al. (2005). **Effect of dose on response to adrenocorticotropin in extremely low birth weight infants.** J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:6380–6385.

48. Watterberg, K.L. (2004). **Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate.** Semin Neonatol 2004; 9:13–21.

49. Cooper, M.S., Stewart, P.M. (2003). **Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients.** N Engl J Med 2003; 348:727–734.

50. Friderichsen, C. (1918). **Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern.** Jahrb Kinderh 1918; 87:109–125.

51. Wagner, R.L., White, P.F., Kan, P.B. et al. (1984). **Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate.** N Engl J Med 1984; 310:1415–1421.

52. den Brinker, M., Joosten, K.F., Liem, O. et al. (2005). **Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on**

adrenal function and mortality. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5110–5117.

53. Julou-Schaeffer, G., Gray, G.A., Fleming, I. et al. (1990). **Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway.** Am J Physiol Heart Circ Physiol 1990; 259 (4 Pt 2):H1038–H1043.

54. Skimming, J.W., Nasiroglu, O., Huang, C.J. et al.(2003). **Dexamethasone suppresses iNOS yet induces GTPCH and CAT-2 mRNA expression in rat lungs.** Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003; 285:L484–L491.

55. Silverman, H.J., Penaranda, R., Orens, J.B., Lee, N.H. (1993). **Impaired beta adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines.** Crit Care Med 1993; 21:31–39.

56. McMillan, M., Chernow, B., Roth, B.L. (1986). **Hepatic alpha 1-adrenergic receptor alteration in a rat model of chronic sepsis.** Circ Shock 1986; 19:185–193.

57. Beishuizen, A., Thijs, L.G., Vermes, I. (2001). **Patterns of corticosteroid binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma.** Intensive Care Med 2001; 27:1584–1591.

58. Efird, M.M., Heerens, A.T., Gordon, P.V. et al. (2005). **A randomized controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants.** J Perinatol 2005; 25:119–124.

59. Fernandez, E., Schrader, R., Watterberg, K. (2005). **Prevalence of low cortisol values in term and near-term infants with vasopressor-resistant hypotension.** J Perinatol 2005; 25:114–118.

60. Cooper, M.S., Stewart, P.M. (2007). **Adrenal insufficiency in critical illness.** Journal of intensive care medicine, 22(6), 348–362.

61. Fechner, P.Y. (2018) **Chapter 96: Disorders of the Adrenal Gland, in: Avery s Diseases of the Newborn, 10th Edition.** Elsevier, 2018, Pages 1351-1364. e5, ISBN: 9780323401395.

62. Pagana, K.D., Pagana, T.J., Pagana, T.N. (2018). **Mosby's Diagnostic And Laboratory Test Reference. 14th Edition.** Elsevier. Printed in United States: (2018, P:1095). ISBN: 978-0-323-60969-2.

63. Shulman, D.I., Palmert, M.R., Kemp, S.F. (2007). **Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood.** Pediatrics, 119(2), e484–e494.

64. Bowden, S.A., Henry, R. (2006). **Pediatric adrenal insufficiency: diagnosis, management, and new therapies.** Int J Pediatr. (2018) 2018:1–8.

65. Langer, M., Modi, B.P., Agus, M. (2006). **Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child.** Current opinion in pediatrics, 18(4), 448–453.

66. Marik, P.E., Pastores, S.M., Annane, D., Meduri, G.U., Sprung, C.L., Arlt, W., American College of Critical Care Medicine (2008). **Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine.** Critical care medicine, 36(6), 1937–1949.

67. Pizarro, C.F., Troster, E.J., Damiani, D., Carcillo, J. A. (2005). **Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock.** Critical care medicine, 33(4), 855–859.

68. Hatherill, M., Tibby, S.M., Hilliard, T., Turner, C., Murdoch, I. A. (1999). **Adrenal insufficiency in septic shock.** Archives of disease in childhood, 80(1), 51–55.

69. Menon, K., Clarson, C. (2002). **Adrenal function in pediatric critical illness.** Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 3(2), 112–116.

70. Bone, M., Diver, M., Selby, A., Sharples, A., Addison, M., Clayton, P. (2002). **Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease.** Pediatrics, 110(3), 563–569.

71. Miller, W.L., Achermann, J.C., Christa E., Flück, C.E., (2008). **Chapter 12 - The Adrenal Cortex and Its Disorders, Pediatric Endocrinology (3rd Edition),** W.B. Saunders, 2008, Pages 444-511, ISBN: 9781416040903.

72. El-Gayer, A., Marashli, M. (2012). **Adrenal Insufficiency in Ill Newborn.** Med. J. Cairo Univ., Vol. 80, No. 1, June: 229-233, 2012

73. Pittinger, T.P., Sawin, R. S. (2000). **Adrenocortical insufficiency in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot study.** Journal of pediatric surgery, 35(2), 223–226.

74. Sondhi, M., Tran, J., Purdy, I. Purdy, I., Devaskar, U.P. (2021). **Relative Adrenal Insufficiency (RAI): Unrecognized in Neonates with Cyanotic Congenital Heart Disease.** J Pediatr Neonatal. 2021; 3(2): 1-3.

75. Prigent, H., Maxime, V., Annane, D. (2004). **Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids.** Critical care (London, England), 8(4), 243–252.

76. Joosten, K.F., de Kleijn, E.D., Westerterp, M., de Hoog, M., Eijck, F.C., Hop W.C.J. et al. (2000). **Endocrine and metabolic responses in children with meningoccocal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors.** The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 85(10), 3746–3753.

77. den Brinker, M., Joosten, K.F., Liem, O., de Jong, F.H., Hop, W.C., Hazelzet, J.A. et al. (2005). **Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality.** The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 90(9), 5110–5117.

78. Quintos, J.B., Boney, C.M. (2010). **Transient adrenal insufficiency in the premature newborn.** Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity, 17(1), 8–12.

79. Sosa, S., Danilowicz, K., Rizzo, L. (2021). **Adrenal axis in critical illness. Eje adrenal en la enfermedad crítica.** Medicina, 81(1), 69–75.

80. Fernandez, E.F., Montman, R., Watterberg, K.L. (2008). **ACTH and cortisol response to critical illness in term and late preterm newborns.** Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association, 28(12), 797–802.

English Abstract الملخص باللغة الانكليزية

Background:

Secondary adrenal insufficiency is a phenomenon described at all ages, especially in patients with specific critical diseases, where studies indicate that 70% of intensive care patients with a clinical picture of septic or cardiogenic shock suffer from transient adrenal insufficiency, and it acquires importance in newly Birth, especially premature infants, due to insufficient maturity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in many of them.

Objective:

The research aims to study the cases of secondary adrenal insufficiency accepted in the neonatal division of the University Children's Hospital in Damascus, its prevalence, risk factors, methods of diagnosis, management and prognosis.

Materials and Methods:

Cross-Sectional and Retrospective Study, conducted in the neonatal division of the University Children's Hospital in Damascus, and included neonates with secondary adrenal insufficiency with critical illnesses who were admitted to the hospital between 1/August/2019 to 1/August/2021.

Results:

The research included 23 neonates <28 days old (11 males, 12 females, mean age at admission 9.6 days and at diagnosis 13.2 days), gestational age at birth 36.6 weeks, seven were premature, 21 patients with signs of sepsis at admission.

Symptoms included general weakness/depression 82.6%, tachypnea 82.6%, circulatory shock 69.6%, tachycardia 60.9%, nausea/vomiting 52.2%, anorexia 47.8%, hypoglycemia 43.5%, diarrhea 39.1%, hypothermia 30.4%, Fever 4.3%, seizure17.4%, mean arterial tension at diagnosis 59/33 mmHg.

At diagnosis all patients had hyponatremia, 39.1% had hyperkalemia, 43.5% had metabolic acidosis, 56.5% had cortisol <15 mcg/dL and 43.5% had cortisol 15-30 mcg/dL.

ACTH was measured in 8 patients (cortisol 15-30 µg/dL), and ACTH was <46 pg/dL (mean 25.8 pg/dL).

In 8 cases, central adrenal insufficiency was diagnosed, while the type of adrenal insufficiency was not determined in 15 patients.

The majority of patients had more than one cause of adrenal insufficiency, but the most common was sepsis (associated with respiratory infection in 16 cases, and meningitis in two cases), 5 patients had cerebral hemorrhage.

Twenty patients died (mean admission-diagnosis period 4.1 days, mean hospitalization period 7.2 days), and three patients survived (median admission-diagnosis 1.3 days, mean hospitalization 9 days).

The prevalence of secondary adrenal insufficiency for critical illnesses was 5.7/1000, including central adrenal insufficiency, with a prevalence of 1.99/1000.

Conclusions:

Adrenal insufficiency secondary to critical illness in neonates poses a diagnostic dilemma, because its symptoms are similar to those of critical illness, and it is associated with a high mortality rate, and early diagnosis improves prognosis.

Key words: Neonatal, Adrenal Insufficiency, Critical Illness.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Pediatric Department

Neonatal Secondary Adrenal Insufficiency " Etiology - Diagnosis - Treatment "

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

by
Dr. Muzen Mohamad Khalil

Supervisor
Prof. Dr. Mohammed Nader Eid

2022