

**مقدمة: حول التمييز بين مفهومي الالتهاب والإنتان:**

**الإنتان Infection:**

يتشكل الإنتان في حالات الجروح، حيث تتعرض الجروح للجراثيم ولذلك تتم معالجته باستخدام الصادات الحيوية Antibiotics والتي تقوم بقتل الجرثوم أو إيقافه.

إن الصادات الحيوية تؤثر في الجراثيم فقط وهي إما: طبيعية أو صنعية، وتبعاً لنوع الجرثوم نستخدم الصاد الحيوي.

**أنواع الجراثيم:**

إيجابية الغرام (كالمكورات العقدية المتواجدة في الحفر الفموية)، سلبية الغرام (كالتي تتواجد في حالات الحروق)، الجراثيم اللاهوائية.

في بعض الحالات لا نكتفي بصاد حيوي واحد بل تتم المشاركة بين أكثر من صاد حيوي (صادين أو ثلاثة كحد أقصى).

في حالات الانتانات الشديدة نعطي ما يسمى **بالتغطية الثلاثية**: وتشمل صادات حيوية للجراثيم إيجابية وسلبية الغرام واللاهوائية.

**الالتهاب Inflammation:**

ينجم الالتهاب عن الوسائط الحيوية الموجودة في الجسم والتي تتشكل كرد فعل مناعي عند التعرض للكدمات مثلاً...أو الاحتكاك (مثل التهاب المفاصل الذي يحدث نتيجة للاحتكاك بين العظام).

**الأعراض المصاحبة:**

* الوذمة: والتي تُعرّف كزيادة في المرور الدموي في المنطقة المصابة مما يؤدي إلى انتفاخها..
* احمرار وازرقاق.
* حرارة وألم.

بينت الدراسات أن أكثر وسيط حيوي موجود في منطقة الالتهاب هو **البروستاغلاندين**.

يتشكل **البروستاغلاندين** بدءاً من **حمض الآرشيدي (حمض الفستق)** وذلك بتوسط أنزيم ا**لسيكلوأوكسيجيناز**.

فآلية عمل مضادات الالتهاب هي تخفيض تركيز البروستاغلاندين من خلال:

* تخفيض حمض الأرشيدي (الفستق) Arachidic acid.
* تثبيط الوسيط.

إن للبروستاغلاندين دور مهم في حماية وتنظيم عمل الجهاز الهضمي والكلية، عند تثبيط اصطناعه يُلغى دوره في حماية المعدة والأمعاء والكلية ولذلك تعد مضادات الالتهاب مضادات استطباب لدى الأشخاص الذين يعانون مشكلة في الجهاز الهضمي والكلية.(تعد مضاد استطباب لدى الكبار في العمر حيث يحدث لديهم تراجع في وظائف الكلية)

مضادات الالتهاب نوعان:

* مضادات الالتهاب **الستيروئيدية**: مثل الكورتيزول.
* مضادات الالتهاب **غيرالستيروئيدية**: مثل:

البروفين، الفولتارين (ديكلوفيناك)، النابروكسين، سيليكوكسيب، ، الأندوميتاسين والأسبرين.

**تأثيرات مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs:**

* **مضاد التهاب.**
* **مسكن ألم\*:** وتأثيرها محيطي Peripheral (مكان الإصابة).
* **مضاد وذمة Antioedema:** حيث يقوم بتخفيف الورود الدموي إلى مكان الإصابة وزيادة التصريف.
* **مضاد للتكدس الصفيحي**: وذلك بجرعة قليلة (80-100 ملغ) مثل: ب ب اسبرين.
* **خافضة للحرارة العالية:** ملحوظة : لا يستخدم الاسبرين لدى الأطفال تحت سن الـ 12 كخافض حرارة حيث يسبب أذية دماغية.

**\*مسكنات الألم نوعان:**

أفيونية: تأثيرها مركزي تؤثر على الـCNS مثل: المورفين والبروكسيمول والكودائين.

غير ستيروئيدية: تأثرها محيطي.

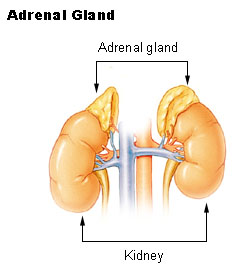
* لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تأثيرات جانبية على المعدة والأمعاء والكلية.

**مضادات الاستطباب:**

* حالات الحمل والإرضاع.
* حالات الربو.
* حالات ارتفاع الضغط الشرياني.
* حالات التحسس منها.
* أمراض الكلية.
* الاضطرابات الدموية Blood disorders: مثل الناعور.

إن استعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لمرة واحدة لن يكون خطيراً ولكن الذي يجب الانتباه منه هو حالات الكورسات العلاجية.

**الستيروئيدات القشرية  
Corticosteroids**

تقع غدتا الكظر على القطبين العلويين للكليتين، تزن كل غدة بحدود 4 غرامات.

تتألف كل غدة من منطقتين مختلفتين هما لب الكظر adrenal medula وقشر الكظر adrenal cortex.

يشكل لب الكظر من 20 – 28 % من كتلة الغدة ويقع في المركز وهو يرتبط وظيفياً مع الجهاز العصبي الودي فهو يحرر الأدرينالين والنورأدرينالين استجابة للتنبيه الودي.

إفراز الأدرينالين بشكل أكبر بسبب وجود أنزيمات تحول النورأدرينالين إلى أدرينالين.

إن هرمونات لب الكظر ليست أساسية للحياة لكنها تساعد الفرد على التعامل مع الأحداث الطارئة التي يواجهها.

أما قشر الكظر فهو غدة تحيط بلب الكظر وتفرز هرمونات تختلف عن هرمونات اللب تدعى الستيروئيدات القشرية corticosteroids وهي تشتق من الكولسترول الستيروئيدي.

**غدة قشر الكظر The Adrenal Cortex**

تقوم غدة قشر الكظر بإفراز نوعين رئيسين من الهرمونات هما:

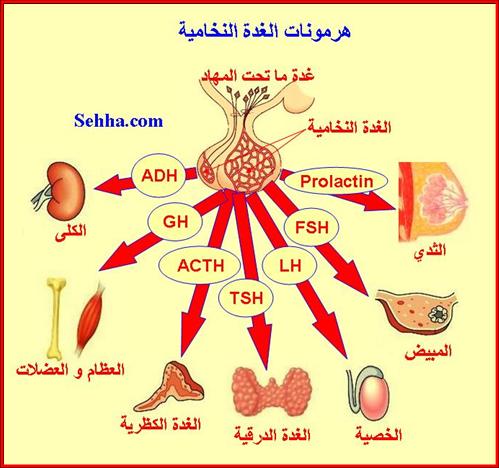
1 – القشرانيات المعدنية Mineralcorticoids.

2 – القشرانيات السكرية Glucocorticoids .

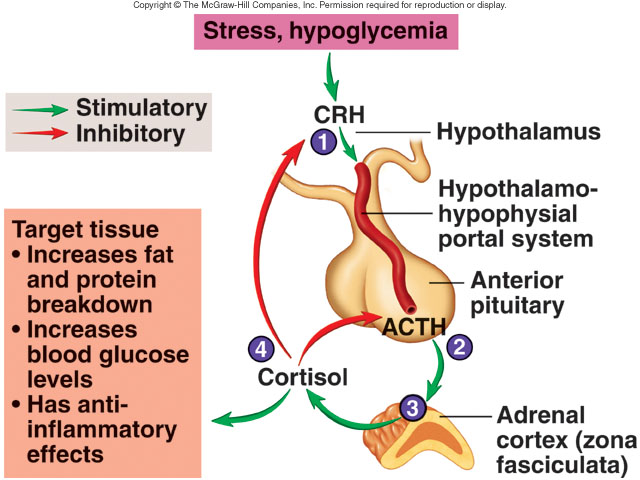
كما تحرر هذه الغدة كمية قليلة من الهرمونات الجنسية وخاصة الهرمونات الأندروجينية Androgens وهي تبدي التأثير نفسه الذي يبديه الهرمون الجنسي الذكري الذي يدعى التستوستيرون، وتمارس الهرمونات الأندروجينية تأثيرات طفيفة في الحالة السوية.

* اكتسبت القشرانيات المعدنية اسمها لأنها تبدي تأثيرات نوعية في كهارل (معادن) السوائل خارج الخلوية، وبشكل خاص الصوديوم والبوتاسيوم.
* فهي: تلعب دوراً بتنظيم حجم الدم من خلال تأثيرها على تركيز شوارد البوتاسيوم والصوديوم وحجم الماء في الدم.
* الشيء نفسه بالنسبة للقشرانيات السكرية حيث تبدي تأثيرات هامة رافعة لتركيز غلوكوز الدم.(مهم)
* وتبدي تأثيرات هامة في استقلاب البروتين والدسم.

**تنظيم إفرازات قشر الكظر**

* تعتبر هرمونات قشر الكظر من هرمونات المجموعة الأولى **(الهرمونات التي تفرز من الغدد الصم المحيطية بإشراف من الغدة النخامية والوطاء).**
* يفرز CRH من الوطاء ليؤثر على الفص الأمامي للغدة النخامية فتفرزACTH الذي يؤثر على قشر الكظر. وأكثر الهرمونات التي تتأثر بالـACTH هي القشرانيات السكرية (الكورتيزول) وبشكل أقل الألدوسترون.
* يقوم الكورتيزول بتلقيم راجع سلبي على مستوى الوطاء والنخامى، أما الأندروجينات (التستوسترون) فلا تقوم بتلقيم راجع سلبي للـACTH لأنها تفرز بشكل ثانوي من قشر الكظر، وتقوم بتلقيم راجع سلبي على مستوى الأعضاء الجنسية **(الخصية والمبيض)**، والألدوسترون لا يقوم بتلقيم راجع سلبي للـACTH.

**القشرانيات السكرية Glucocorticoids**

* Betamethasone.
* Dexamethasone.
* Hydrocortisone.
* Prednisolone.
* يعتبر الهيدروكورتيزون ((hydrocortisone = الكورتيزول ((cortisol الهرمون القشري السكري الطبيعي الأساسي في جسم الإنسان.
* يصطنع في قشر الكظر كاستجابة للهرمون المحرض لقشر الكظر (ACTH) المفرز من الفص الأمامي للغدة النخامية.
* توجد مستقبلات القشرانيات السكرية في معظم أنسجة الجسم، مما يعطي الهيدروكورتيزون مدى واسع للتأثير.

**التحكم بإفراز الكورتيزول**

يتحكم الوطاء من خلال الهرمون المطلق لموجهة قشر الكظر CRH بالاشتراك مع النخامى الأمامية عبر الهرمون الموجه لقشر الكظر في إنتاج الكورتيزول.

**آلية التأثير**

* مثل جميع الهرمونات الستيروئيدية ترتبط مع مستقبل في السيتوبلاسما فتشكل معقد يتجه إلى النواة ويؤثر على DNA، RNA ليؤثر على اصطناع البروتينات اللازمة لحدوث استجابة.
* هناك توافق كبير في التركيز بين الكورتيزون والـACTH بسبب آلية التلقيم الراجع السلبي، **وقد وجد أن أدنى تركيز للـACTH (وبالتالي الكورتيزول) من 9-12 ليلا ومن 6-9 صباحا.(مهم)**
* لذلك يعطى الكورتيزول صباحا بعد توقف الإفراز نسبيا، ويؤخذ بعد الطعام كي نتجنب تأثيراته على المعدة والقرحة.

**وظائف القشرانيات السكرية:**

**تبدي القشرانيات السكرية تأثيراتها في السكريات والبروتينات والدهون في الجسم**

**تأثيرات الكورتيزول في استقلاب السكريات**

* يحرض الكورتيزول على استحداث السكر (تشكيلها من البروتينات والمواد الأخرى) حيث يزيد من الأنزيمات اللازمة لقلب الحموض الأمينية وتحويلها إلى غلوكوز في خلايا الكبد. إضافة لتحريكه للحموض الأمينية من نسج غير كبدية (عضلية) ويؤدي استحداث السكر هذا إلى زيادة الغليكوجين المخزن في الكبد.
* يؤثر الكورتيزول في خلايا الجسم جميعها مسبباً نقصاً في استخدام الغلوكوز.
* تؤدي زيادة الكورتيزول إلى زيادة استحداث السكر من جهة وخفض معدل استخدام الخلايا للغلوكوز وهذا بدوره يزيد من تركيز غلوكوز الدم مما يؤدي إلى الداء السكري الكظري adrenal diabetes وهو ذو حساسية معتدلة للأنسولين وأكثر حساسية للأنسولين من الداء السكري النخامي وأقل حساسية من الداء السكري المعثكلي.

**تأثيرات الكورتيزول في استقلاب البروتينات**

عند زيادة إفراز الكورتيزول يتأثر استقلاب البروتينات ويحدث:

1. إنقاص البروتينات من مستودعاتها في جميع نسج الجسم عدا الكبد نتيجة تحريك الحموض الأمينية من هذه النسج وإضعاف نقل الحموض الأمينية إليها مما يؤثر في العضلات فتصبح ضعيفة جداً كما يحدث نقص في الوظائف المناعية.
2. تزداد بروتينات الكبد والمصورة نتيجة تعزيز نقل الحموض الأمينية إلى المصورة وخلايا الكبد.
3. زيادة الحموض الأمينية في الدم.

**تأثيرات الكورتيزول في استقلاب الدسم (الدهون)**

* يسبب الكورتيزول تحريك الحموض الدسمة من خزاناتها (النسيج الشحمي) مما يؤدي إلى زيادة تركيز الحموض الدسمة في بلاسما الدم. كما يزيد من استخدامها لإنتاج الطاقة.
* وعلى الرغم من دور الكورتيزول في تحريك الحموض الدسمة فإن الأشخاص المصابين بفرط إنتاج الكورتيزول أو الذين يتعاطون علاجاً بالكورتيزول يصابون بسمنة وخاصة في منطقة الصدر والرأس وذلك بسبب التوزيع غير المتوازن لتوضع الدسم، مما يكسب الجسم شكلاً جاموسياً buffalo-like torso.وترسبه في الوجه يطلق عليه اسم الوجه القمري moon face.

**أهمية الكورتيزول في مقاومة الكرب**

* عندما يتعرض الإنسان لأي نوع من أنواع الكرب Stress (عمل جراحي، رضوض، خمج، حرارة شديدة ...) تحدث زيادة في إفراز ACTH مما يرفع مستوى القشرانيات السكرية (الكورتيزول) الجائلة في الدوران.
* ومن المحتمل أن القشرانيات السكرية بتحريكها السريع للحموض الأمينية والدسمة من مخازنها تؤمن الطاقة اللازمة للرد على الكرب كما يتم اصطناع الغلوكوز الضروري للنسج المختلفة.

**التأثيرات المضادة للالتهاب للمستويات العالية من الكورتيزول**

عند معالجة الالتهاب بكميات كبيرة من الكورتيزول يحدث تأثيران مضادان للالتهاب وهما:

1 – حصر المراحل المبكرة من عمليات الالتهاب.

2 – تراجع سريع للالتهاب الذي كان قد بدأ.

ويتم ذلك عن طريق

1. يمنع الكورتيزول تمزيق أغشية الجسيمات الحالة في النسج الملتهبة ولذلك ينخفض بشكل كبير تحرير الأنزيمات الحالة للبروتين.
2. ينقص الكورتيزول نفوذية الشعيرات.
3. يمنع الكورتيزول هجرة الكريات البيضاء إلى المنطقة المصابة.
4. يثبط الكورتيزول الجهاز المناعي (نقص تكاثر للمفاويات).
5. يخفض الكورتيزول درجة حرارة الجسم (منع ارتفاع درجة حرارة الجسم).

وإذا كان الكورتيزول قادراً على إحداث تراجع في الالتهاب نتيجة حصر معظم العوامل التي تحرض على حدوث الالتهاب **فإن الكورتيزول لا يصحح حالة المرض الأساسية بل يمنع التأثيرات الضارة للاستجابة الالتهابية وهذا يساعد في المحافظة على الحياة**. فمضاد الالتهاب الستيروئيدي يلغي الأعراض ولا يلغي السبب ويؤخر الشفاء **(مهم)**

**آلية التأثيرات المضادة للالتهاب**

**مضاد الالتهاب:** هو أي مركب من شأنه إنقاص الوسائط الالتهابية.

يوجد نوعين من مضادات الالتهاب:

1 – مضادات التهاب ستيروئيدية (القشرانيات السكرية).

2 – مضادات التهاب غير ستيروئيدية (NSAIDs).

**مضادات الالتهاب الستيروئيدية (القشرانيات السكرية):**

تنقص القشرانيات السكرية من اصطناع الوسائط الحيوية الالتهابية (البروستاغلاندينات والسيتوكينات والانترلوكينات).

**كيف تنقص القشرانيات السكرية من اصطناع البروستاغلاندينات ؟**

* كل غشاء خلوي مكون من الفوسفولبيدات، ويعتبر حمض الأراشيدونيك arachidonic acid أحد مركبات الدسم المكونة للغشاء الخلوي.
* وبتأثير أنزيم الفوسفوليباز A2 يتحول حمض الأراشيدونيك إلى الشكل الحر (تحرر حمض الأراشيدونيك).
* يتعرض حمض الأراشيدونيك إلى الاستقلاب وذلك بتأثير نوعين من الأنزيمات:

1. أنزيم الليبوأوكسجيناز Lipoxygenase إلى الليكوترين Leukotrienes(يقلص القصبات - يزيد المفرزات القصبية).
2. أنزيم السايكلوأوكسيجيناز (COX) Cyclooxygenase إلى البروستاغلاندين Prostaglandin والترومبوكسان Thromboxane.

حيث يوجد نظيران من أنزيم السايكلوأوكسيجيناز فهناك: (مهم)

* **COX I** المسؤول عن إنتاج البروستاغلاندينات الطبيعية الضرورية للجسم (حماية الأغشية المخاطية الهضمية والمعدية، تؤدي إلى تقلصات رحمية تساعد على حدوث الولادة، المحافظة على معدل الجريان الكلوي)، إذن يتلخص دور الـ COX1 بدور وقائي طبيعي.
* **COX II** يتفعل فقط في الحالات الالتهابية فيعطي بروستاغلاندينات تقوم بـ:
* تنبيه مستقبلات الألم المحيطية والمركزية.
* تنبيه المركز المنظم للحرارة في الوطاء (ترفع حروري).
* توسع وعائي شعري (وذمة واحمرار).

**مالفرق بين مضادات الالتهاب الستيروئيدية واللاستيروئيدية ؟؟**

* الفرق بينهما أن اللاستيروئيدية تثبط الـ COX بنوعيه فيؤدي إلى عدم تشكل البروستاغلاندينات والترومبوكسان فينزاح التصنيع نحو الليكوترينات التي تقوم بزيادة المفرزات القصبية وتؤدي إلى تضيق قصبي شديد فتلعب دوراً أساسياً في حدوث الربو.
* أما القشرانيات السكرية فتثبط فوسفوليباز A2 فلن يتشكل حمض الأراشيدونيك بشكله الحر، أي تثبط اصطناع الوسائط الحيوية الالتهابية كلها **(فهي أقوى كمضاد التهاب لأنها تؤدي إلى تثبيط كلي).**
* **من التأثيرات الجانبية لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية أنها تؤهب لحدوث نوبة ربو وقرحة نتيجة انكشاف الغشاء المخاطي لذلك لا تستخدم (مهم)**

**المناعة والقشرانيات السكرية**

* يتنبه الجهاز المناعي لجسم الإنسان عند دخول جسم غريب له خواص مولدة للضد.
* نميز في الجهاز المناعي نوعين من اللمفاويات (التائية T، البائية B).
* تتكون اللمفاويات في نقي العظم، والخلايا اللمفية التي تكتسب صفاتها المناعية يطلق عليها اسم اللمفاويات البائية نسبة إلى نقي العظامBone marrow.
* بعض اللمفاويات تذهب إلى الثيموس وتكتسب صفاتها المناعية فيه ويطلق عليها اللمفاويات التائية نسبة إلى الغدة الثيموسيةThymus.
* عند حدوث تشكل أضداد للجسم الغريب نقول أنه حدثت استجابة مناعية.
* يتحرض الجهاز المناعي بداية بالخلايا البالعة الكبيرة Macrophage التي تحاول القضاء على الجسم الغريب، فعند دخول عامل مولد للضد إلى الجسم يهاجم من البالعات الكبيرة.
* إن لم تستطع البالعات القضاء عليه يتوضع على سطحها فتفرز وسيطاً يدعى interlukin 1 (IL-1) مما يؤدي إلى تفعيل اللمفاويات التائية.
* وتفرز interlukin 2 (IL-2) مما يؤدي إلى تكاثر وتمايز اللمفاويات التائية.
* يقوم الـ interlukin 2 (IL-2)بتفعيل الخلايا البائية لتنتج الأضداد في البلازما للتفاعل مع مولد الضد والقضاء عليه.

**تأثير القشرانيات السكرية في المناعة**

* للقشرانيات السكرية تأثيرات مثبطة للمناعة من خلال تأثيرها:

1. الحد من إفراز الوسائط الحيوية الالتهابية.
2. الحد من تمايز اللمفاويات وخاصة التائية وبالتالي إحداث أذية في هذه اللمفاويات التي تلعب دوراً أساسياً في المناعة.

**استخدام القشرانيات السكرية في تثبيط المناعة**

* تستخدم في الحالات التي لا نريد فيها وجود مناعة، مثل:

1. زرع الأعضاء.
2. بعض حالات التنشؤات الورمية مثل اللمفوما أو اللوكيميا اللمفاوية lymphocytic leukaemias بسبب ازدياد عدد اللمفاويات بشكل كبير، لذلك تستخدم لإنقاص عددها والقضاء على اكبر عدد ممكن منها.
3. الساركوئيد (مرض مناعي ذاتي).
4. شلل بيل (لقوة العصب الوجهي).

وغيرها الكثير ....

**تأثير الكورتيزول في التفاعلات التحسسية**

يؤدي إعطاء الكورتيزول إلى شخص مصاب بالتحسس إلى حصر التفاعلات التحسسية وإنقاذ الشخص من الموت في كثير من الأحيان.

**فالتأثير المضاد للحساسية مترافق مع التأثير المثبط للمناعة.**

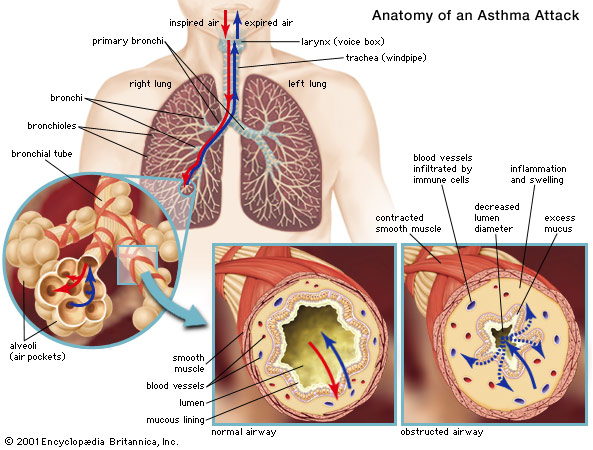
مثال: الربو التحسسي.

**الربو**

* يعتبر الربو من الحالات التحسسية، إذ تكون القصبات متضيقة في حالات الربو فتعيق مرور الهواء.
* إن التعرض للعامل المحسس يؤدي إلى تنبه اللمفاويات التائية والبائية وتوليد الأضداد IgE المتوضعة على مستقبلاتها في غشاء الخلايا البدينة Mast cell .
* وعند التعرض مرة أخرى للعامل المحسس يؤدي ذلك إلى تفاعل العامل المحسس **(مولد الضد)** مع الأضداد IgE ينتج عن ذلك خلل في الغشاء الخلوي ودخول شوارد الكالسيوم فتنبه الفوسفوليباز A2 مما يؤدي إلى اصطناع الليكوترينات والبروستاغلاندينات، إضافة إلى حثيرات تحتوي الهستامين.
* دخول شوارد الكالسيوم يؤدي أيضاً إلى تبرعم وانفجار هذه الحثيرات وتحرر خارج الخلية الوسائط من بروستاغلاندينات وليكوترينات وهستامين.

**تختلف الاستجابة حسب مكان الإصابة:**

* في القصبات←نوبة ربو.
* في مخاطية الأنف←رشح تحسسي.
* في العين ←التهاب ملتحمة تحسسي.
* في الجلد ←أكزيما.



حيث أن القشرانيات السكرية تثبط الفوسفوليباز A2، فتخفف من تشكيل الوسائط الالتهابية وخاصة الليكوتريئين الذي يلعب الدور الأكبر في الربو التحسسي

**تأثيرات أخرى للكورتيزول:**

1. ينقص الكورتيزول عدد الحمضات واللمفاويات في الدم.
2. يزيد الكورتيزول من إنتاج الكريات الحمراء.
3. يرفع الكورتيزول ضغط الدم.
4. يحتاج الجهاز العصبي إلى كميات فيزيولوجية سوية من الكورتيزول وأي زيادة أو نقصان عن الحالة السوية يؤدي إلى تظاهرات نفسية تحتاج إلى علاج في المصحات.

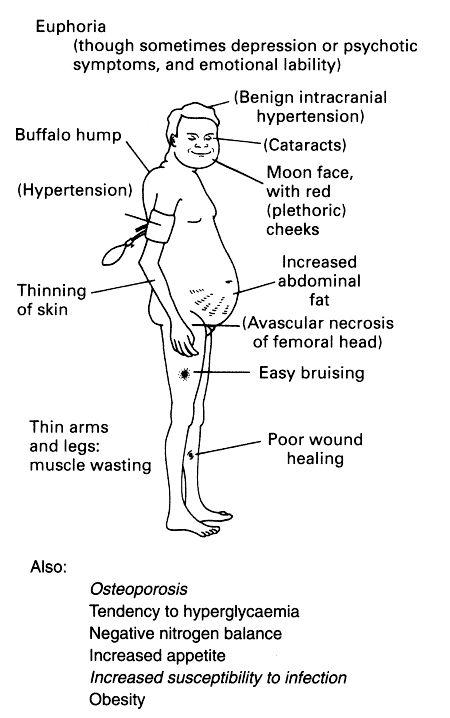
**استخداماته العلاجية:**

1. المعالجة الهرمونية المعاوضة (قصور قشر الكظر)
2. مضاد التهاب: خاصة في حالات الربو
3. حالات المناعة: (التهاب المفاصل الرثواني بجرعات عالية ولفترة طويلة)
4. حالات التحسس: غالبا ما تكون مترافقة مع تأثيرات التهابية مثل الرشح التحسسي-الربو التحسسي - الأكزيما-التهاب الملتحمة التحسسي
5. علاج بعض الأورام والسرطانات مثل Lymphoma المترافقة مع تضخم العقد اللمفاوية، لإنقاص عدد اللمفاويات المتكاثرة سريعاً نعطي كورتيزول بجرعات عالية ولفترة طويلة.

**التأثيرات الجانبية (مهمة):**

**تحدث عند تناول الكورتيزونات لمدة طويلة وجرعات عالية:**

**تناذر كوشينغ** الناجم عن فرط تناول القشرانيات السكرية وفيه:

* تؤثر على استقلاب الشحوم فتحلها من أماكن وتجمعها في أماكن أخرى **(وجه بدري، سنام بوفالو، بطن).**
* ارتفاع ضغط.
* ضعف عضلات **(تحفيز استقلاب البروتينات)**
* رقة الجلد فيؤدي لتعرضه لانتانات.
* يؤهب لارتفاع ضغط داخل قحفي وداخل العين
* التأثير على العظام:
* الباراتورمون يفعل الكاسرة للعظام
* الاستروجين يثبط الكاسرة للعظم
* القشرانيات السكرية تثبط الخلاياالبانية للعظم
* تأثيرات جانبية أخرى:

نقص مناعة وتعرض للانتانات، خلل عظام(مهمة) Osteoporosis، وذمة، قرحة هضمية، زيادة شهية، غلوكوما **(زيادة ضغط العين)**، انخفاض شوارد البوتاسيوم، شعرانية، قلق عاطفي.

**الأدوية الكورتيزولية:**

* تقسم إلى:
* مشابهات Agonist : قشرانيات سكرية صنعية ومعدنية.
* ضواد Antagonist : إما أن تكون مثبطات لاصطناعها أو تحجب المستقبلات (سكرية أو معدنية).
* أفضل الأدوية التي يكون فيها القوة المضادة للالتهاب أعلى والاحتباس المائي أقل
* ***الهيدروكورتيزون:***
  + يستخدم في حالات ردود الفعل التحسسية الجلدية والعينية – نقل الأعضاء.
* ***بريندنوزون:***
  + تفاعلات تحسسية (ربو، وغيرها من الحالات التحسسية) – نقل الأعضاء
* ***تريامسينولون:***
  + الحالات التحسسية.
* ***ديكساميتازون:***
  + الحالات التحسسية – الربو.

**الآثار الجانبية (مشتركة):**

* زيادة الشهية
* Adrenal insufficiency قصور الكظر: تثبيطACTH عند الانقطاع لذلك يجب الانقطاع تدريجياً **(30 ملغ تنزل تدريجياً إلى 25 ملغ عدة أيام ثم 20 ملغ عدة أيام...حتى الانقطاع التام)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Table 2. Comparison of Glucocorticoid Bases.(مهم)** | | | | | |
| **Base** | **Relative Potency** | **K/Na Effect** | **Equivalent Dose mg (Total dose)s/th>** | **Duration (HPA)** | **Structural Difference** |
| **Short Acting** | | | | | |
| **Hydrocortisone** | **1** | **++** | **20** | **12** |  |
| **Cortisone** | **0.8** | **++** | **25** | **12** | 11 ketol |
| **Intermediate Acting** | | | | | |
| **Prednisolone** | **4.0** | **+** | **5** | **12 - 36** | **1=2** |
| **Long Acting** | | | | | |
| **Dexamethasone** | **30** | **0** | **0.7** | **>48** | **9-F;16-me;1=2** |

**مثبطات اصطناع القشرانيات:**

* ***Mitotane – Aminoglutethimide – Ketoconazole – Trilostane – Metyrapone***
* يبدأ اصطناع القشرانيات من الكولسترول بتأثير أنزيمات مختلفة وصولاً إلى الكورتيزول، وتثبيط إحدى هذه الأنزيمات يؤدي إلى توقف اصطناع الكورتيزول.
* تستخدم هذه الأدوية في:
* فرط إفراز القشرانيات السكرية .
* التشخيص التفريقي: وذلك لمعرفة المشكلة إن كانت في الوطاء أو النخامى (فرط إفراز ACTH) أو في الكظر.

**القشرانيات المعدنية Mineralcorticoids**

**الألدوسترون Aldosterone :**

* يفرز من الطبقة الخارجية لقشر الكظر ويؤثر على حجم الدم من خلال تأثيره على عود امتصاص شوارد الصوديوم والماء والبوتاسيوم.
* **(يلعب دوراً في ارتفاع ضغط الدم من خلال ارتفاع حجم الدم)**

**شرح وظائف الألدوستيرون:**

* تقوم القشرانيات المعدنية بدور فيزيولوجي مهم في الجسم وهي ضرورية للبقاء على قيد الحياة، حيث يسبب العوز التام للقشرانيات المعدنية الموت خلال 3 أيام أو أسبوعين على الأكثر، إذا لم يعالج المريض، لأن غياب القشرانيات المعدنية يؤدي إلى:

1. ارتفاع تركيز شوارد البوتاسيوم بشكل واضح في السائل خارج الخلوي.
2. فقدان سريع للصوديوم والكلورايد من الجسم.
3. نقصان كبير في حجم السائل خارج الخلايا وحجم الدم.
4. يتطور عند الشخص انخفاض واضح في نتاج القلب مما يؤدي إلى حالة تشبه الصدمة والتي ينتج عنها الموت.
5. يعتبر الألدوستيرون مسؤولاً عن 90 % من الفعالية القشرانية المعدنية لمفرزات قشر الكظر، ويمارس الكورتيزول (القشراني السكري) فعالية قشرانية معدنية تعادل 1 على 400 من فعالية الألدوستيرون لكن تركيزه في البلاسما أكثر بـ 1000 مرة من الألدوستيرون.

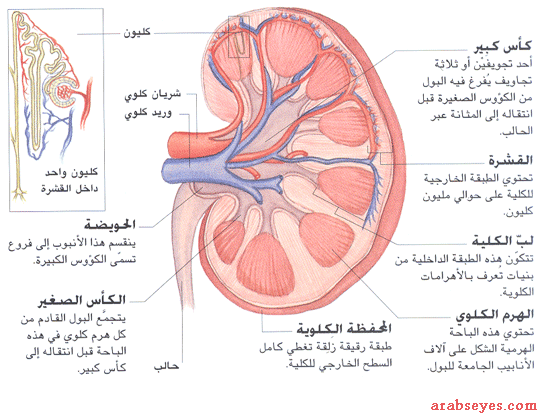
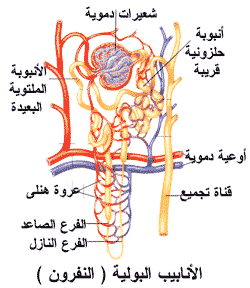
**تأثير الألدوستيرون في عود الامتصاص النبيبي الكلوي للصوديوم وفي إفراز البوتاسيوم:**

* يسبب الألدوستيرون عود امتصاص للصوديوم وطرح البوتاسيوم بوساطة خلايا أنابيب الكلية.
* ولذلك يحافظ الألدوستيرون على تركيز الصوديوم في السائل خارج الخلايا، بينما يعمل من جانب آخر على زيادة إطراح البوتاسيوم في البول، ومنه خفض تركيز البوتاسيوم في السائل خارج الخلايا.
* وعلى الرغم من أن الألدوستيرون يعمل على عود امتصاص الصوديوم من قبل النبيبات الكلوية فإن تركيز الصوديوم في السائل خارج الخلايا يزداد بشكل طفيف جداً، وهذا يعود إلى امتصاص الماء التناضحي المتواقت مع عود امتصاص الصوديوم مما يؤدي إلى زيادة حجم السائل خارج الخلايا بمقدار الصوديوم الذي أعيد امتصاصه، وهذا يؤدي إلى زيادة الضغط الشرياني.
* تؤدي الزيادة المستمرة في حجم السائل خارج الخلوي إلى زيادة موازية في الضغط الشرياني إلى حد تصبح معه الكلية مضطرة إلى طرح كل زيادة حاصلة لكل من الماء والملح وتعرف هذه الظاهرة باسم **إبالة الضغط pressure diuresis** مما يؤدي إلى وقف زيادة الضغط عند حد معين.

**آلية عمله:**

تحوي كل كلية على مليون نفرون **(النفرون: الوحدة الوظيفية في الكلية)** ويتألف من:

الكبيبة الكلوية - الأنبوب الكلوي القريب - عروة هانلي - الأنبوب الكلوي البعيد - القناة الجامعة.

* يحدث الرشح الكببي على مستوى الكبيبة فيحدث تصفية للدم بكل محتوياتهعدا الكريات الحمراء والبروتينات ذات الوزن الجزيئي المرتفع، والسائل الناتج عن هذه التصفية يدعى **الرشاحة**، ثم تجري عملية عود امتصاص محتويات الرشاحة أثناء مرورها عبر النفرون إلى الدوران العام حيث تؤدي هذه العملية إلى تركيز ثابت للمواد في الدم.
* تفصل الخلية البشروية المشكلة لجدار الأنبوب **(القناة الجامعة)** بين لمعة الأنبوب الكلوي والدوران العام، ويكون عود امتصاص شوارد الصوديوم على مرحلتين: من اللمعة إلى سيتوبلاسما الخلية البشروية ومنه إلى الدوران العام، وذلك بالمبادلة مع شوارد البوتاسيوم.
* يتحكم في هذه العملية **الألدوسترون** المفرز من قشر الكظر، ثم يرتبط مع مستقبلات موجودة في السيتوبلاسما ليشكل معقد يتجه إلى النواة ويؤثر على RNA, DNA مما يؤدي لاصطناع البروتينات اللازمة لحصول استجابة، حيث تلعب هذه البروتينات دور حامل لشوارد الصوديوم إلى السيتوبلاسما مقابل خروج البوتاسيوم.

**نقص بوتاسيوم الدم وفرطه: (مهم)**

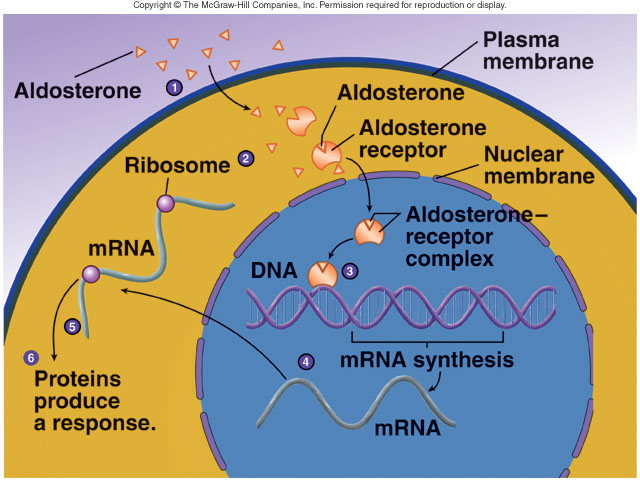
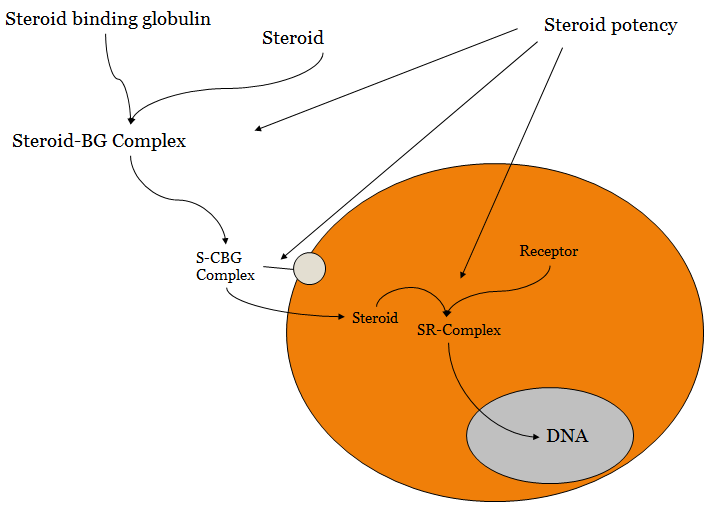
* يؤدي الإنتاج المفرط للألدوستيرون إلى نقص خطير في تركيز بوتاسيوم البلاسما، تدعى هذه الحالة **نقص بوتاسيوم الدم hypokalemia** ويتطور عنها ضعف عضلي ينتج عن التغير الذي يصيب قابلية التنبيه الكهربائي لأغشية الألياف العصبية والعضلية.
* يزداد تركيز البوتاسيوم فوق السوي في السائل خارج الخلوي عند حدوث عوز الألدوستيرون، ويحدث تسمم قلبي عندما يزداد تركيز البوتاسيوم في السائل خارج الخلوي.
* يتضمن التسمم القلبي ضعفاً في تقلص القلب واضطراباً في النظم القلبي.
* يحدث الفشل القلبي إذا استمر تركيز البوتاسيوم مرتفعاً.

**تأثير الألدوستيرون في الغدد العرقية واللعابية والامتصاص المعوي:**

* يزيد الألدوستيرون من عود امتصاص كلور الصوديوم في الغدد اللعابية والعرقية كما يزيد من إفراز البوتاسيوم عند هذه الغدد لطرحه خارجاً.
* يسبب الألدوستيرون زيادة في امتصاص الصوديوم من الأمعاء وخاصة في القولون.

**الآلية الخلوية لفعل الألدوستيرون:**

* لا تعرف حتى الآن الآلية الدقيقة لفعل الألدوستيرون لكن يمكن الحديث عن المراحل التالية:

1. ينحل الألدوستيرون في الطبقة الشحمية لغشاء خلايا النبيبات ويعبر إلى داخل الخلية.
2. يرتبط الألدوستيرون مع مستقبلات نوعية جداً موجودة في هيولى الخلية النبيبية.
3. ينتقل معقد الألدوستيرون – مستقبله إلى داخل النواة.
4. يحرض المعقد الـ DNA على نسخ عدة نماذج من الـ mRNA تعود لعمليات نقل الصوديوم والبوتاسيوم.
5. يهاجر mRNA إلى الهيولى ويقوم بتصنيع مجموعة بروتينات وأنزيمات تعمل على عود امتصاص الصوديوم وطرح البوتاسيوم.

**تنظيم إفراز الألدوستيرون:**

* يوجد أربعة عوامل تقوم بتنظيم إفراز الألدوستيرون وهي:

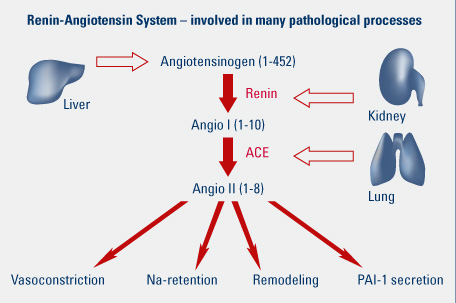
1. تؤدي زيادة تركيز شوارد البوتاسيوم في السائل خارج الخلوي إلى زيادة كبيرة في تحرير الألدوستيرون، ممايؤدي إلى تصحيح تركيز هذه الشاردة.
2. يؤدي تنشيط منظومة **الرينين – أنجيوتنسين** إلى زيادة ضخمة في إفراز الألدوستيرون، ويتم تنشيط هذه المنظومة استجابة لنقص جريان الدم إلى الكلية وذلك بغية تصحيح الوظيفة الدورانية.

* يعتبر هذان العاملان من أقوى العوامل التي تضبط إنتاج الألدوستيرون .

1. تؤدي زيادة تركيز شوارد الصوديوم في السائل خارج الخلوي إلى نقص في إفراز الألدوستيرون بغية تصحيح تركيز هذه الشاردة.
2. يعتبر الهرمون موجه قشر الكظر الذي يتحرر من النخامى الأمامية ضرورياً لإفراز الألدوستيرون لكنه يمتلك تأثيراً ضعيفاَ في هذا المجال.

**جملة الرينين – أنجيوتانسين:**

1. يؤدي نقص التروية الكلوية إلى آلية طبيعية تزيد حجم الدم، حيث يفرز الرينين عند نقص التروية الكلوية من الخلايا قرب الكبيبية ليؤثر على الأنجيوتانسينوجين**(مولد الأنجيوتانسين)** فيتحول إلى الأنجيوتانسين I والذي يتحول بدوره بتوسط أنزيم ACE **(الأنزيم المحول للأنجيوتانسين)** إلى الأنجيوتانسين II.
2. الأنجيوتانسين II يعد مقلص وعائي يؤدي إلى ارتفاع الضغط ويحرض قشر الكظر على إفراز الألدوسترون الذي يؤثر في الكلية على القناة الجامعة للنفرون الكلوي حيث يرتبط مع مستقبلاته في السيتوبلاسما ويؤدي إلى اصطناع البروتينات اللازمة لنقل شوارد الصوديوم.
3. كل ما سبق يؤدي إلى زيادة الحلولية في الدوران، مما ينبه المستقبلات الإزمولية على مستوى الوطاء، فتقوم الخلايا العصبية في الوطاء باصطناع ADH**(فازوبروسين)** وينتقل عبر محاور الخلايا العصبية للفص الخلفي من الغدة النخامية التي تفرزه إلى الدوران العام فيؤثر على مستقبلاته في القناة الجامعة وبالتالي زيادة الماء المنطرح.

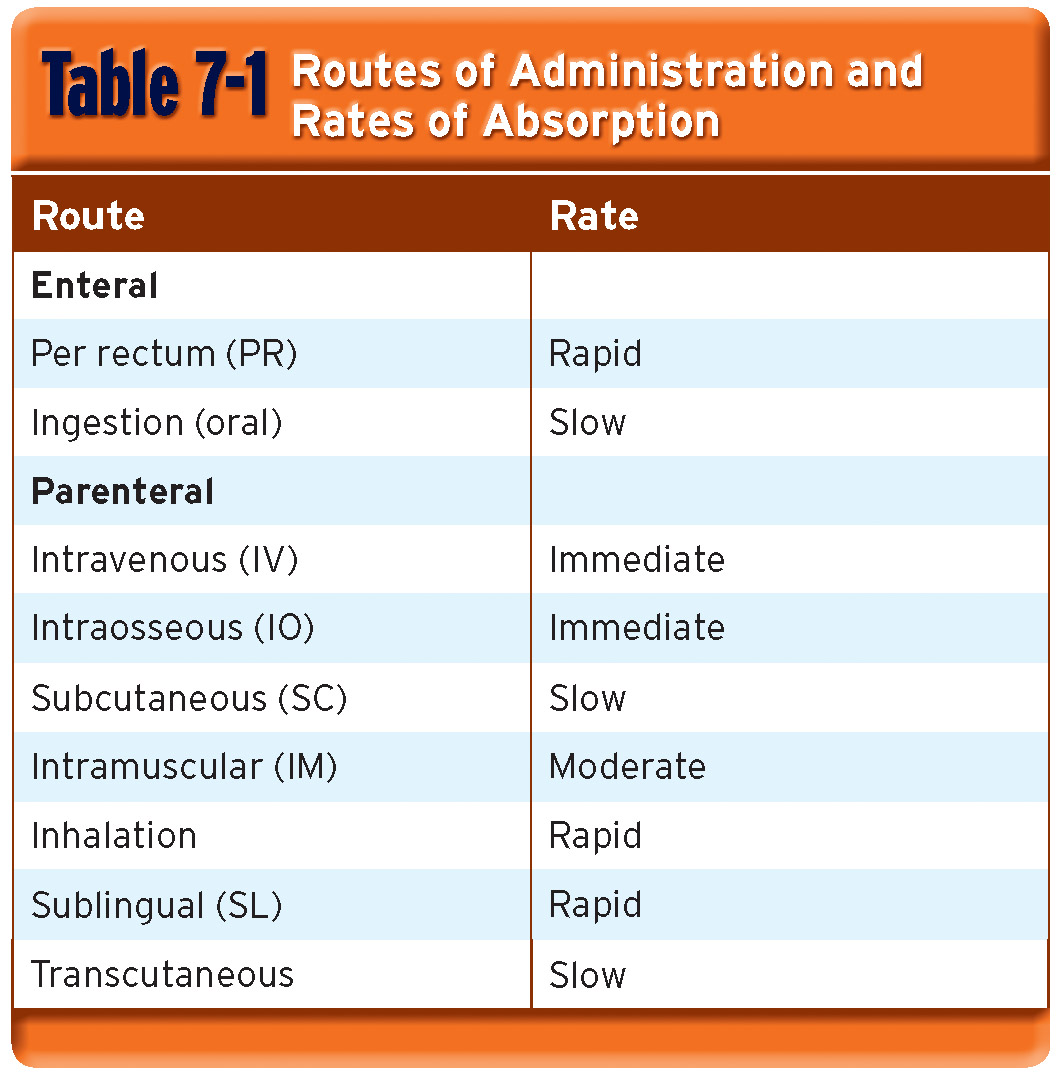


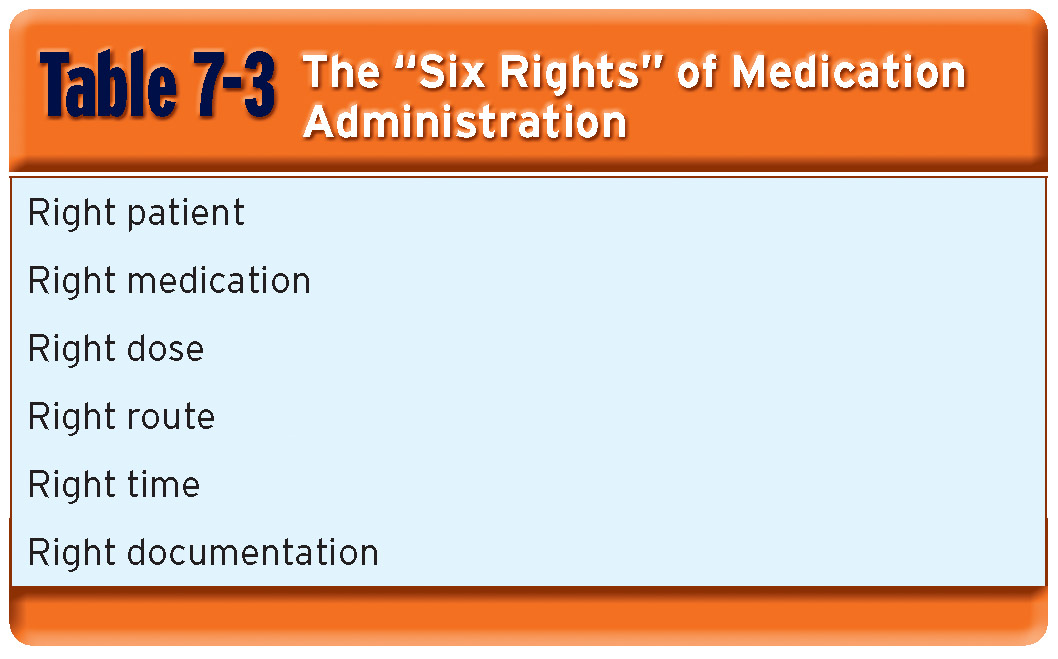
**مشابهات الألدوسترون: (مهم)**

* ***فلودروكورتيزون Fludrocortisone:***
  + له تأثير مشابه للألدوسترون حيث يرتبط مع المستقبلات ويؤدي إلى احتباس صودي مائي مع إطراح شوارد البوتاسيوم ويعطى بالمشاركة مع القشرانيات السكرية في حالات المعاوضة الهرمونية في قصور قشر الكظر.
  + أما من جهة قصور قشر الكظر الناتج عن اصطناع الأندروجينات فهو اصطناع ثانوي تعوضه الأعضاء التناسلية.
  + **الإعطاء:** فموي
  + استقلاب كبدي وإطراح كلوي في البول
  + يستخدم في:
* قصور قشر الكظر.
* نقص إفراز الرينين.
* بعض حالات هبوط الضغط الانتصابي.
  + **التأثيرات الجانبية:**
* قصور قلب احتقانيCHF.
* قلاء نقص البوتاسيومHypokalemia alkalosis.
* تخلخل عظام.
  + تأثيره الحابس للماء نسبة إلى الكورتيزون 125-250 أما الألدوسترون فإن تأثيره يفوق الكورتيزون في الاحتباس الصودي المائي هو 3000.

**ضواد الألدوسترون:**

* ***ميتيرابون Metyrapone***:
  + الإعطاء فموي والاستقلاب كبدي والإطراح كلوي.
  + آلية عمله: تقوم على تثبيط أنزيم 11-β-hydroxylaseوهو الخطوة الأخيرة في اصطناع الكورتيزول، أي أن الطليعة **(deoxycortisone)** قد تشكلت ولكن لم تتحول إلى كورتيزول، وبالتالي فإن الوطاء والنخامى يزيدان ACTH**(لأن الطليعة لا تقوم بآلية التلقيم الراجع السلبي)** وتزداد الطليعة أكثر فيستخدم هذا الدواء للتشخيص التفريقي لقصور قشر الكظر، كما يستخدم في تشخيص داء كوشينغ والمعالجة لفترة قصيرة.
  + **الآثار الجانبية:**
  + ردود فعل تحسسية .
  + تثبيط نقي العظام.
  + صداع وغثيان.
* ***سبيرونولاكتون Spironolactone*** 
  + الإعطاء فموي والاستقلاب كبدي والإطراح كلوي.
  + مدر حافظ لشوارد البوتاسيوم **(في حالات ارتفاع الألدوسترون).**
  + مدر مع المدرات التيازيدية لمعالجة ارتفاع الضغط **(ليحافظ على شوارد البوتاسيوم الضرورية لعمل القلب).**
  + حالات ارتفاع الألدوسترون.
  + الآثار الجانبية: اضطرابات جنسية – ارتفاع شوارد البوتاسيوم – Antiandrogenic effects.





لمن لديه أي استفسار أو سؤال أو ملاحظة حول المحاضرة

يرجى إرسال رسالة إلى البريد الإلكتروني:

[Toppharma.team@gmail.com](mailto:Toppharma.team@gmail.com)

******

***Done by: Amira - Eyad***