



قشر الكظر 2

Adrenal cortex 2

فيزيولوجيا الغدد

06

04/04/2016

RB Medicine

الفيزيولوجيا العصبية | Physiology

السلام عليكم



نتابع معكم زملاءنا الحديث عن قشر الكظر، وسنتناول في هذه المحاضرة التأثيرات الفيزيولوجية والتأثيرات المرضية لكل من الستيروئيدات القشرية الجنسية، السكرية، والمعدنية، وتنظيم إفراز كل منهما.. نأمل أن نوفق في إيصال المعلومة بالشكل الأفضل والدقة العلمية المثلى، ونرحب بأي خطأ أو استفسار عن عملنا المتواضع...
باسم الخالق نبداً 3<

⚠ تنويه *- : جميع ماوضع ضمن قوسين [] في المحاضرة فهو غير مطلوب وللاطلاع

فقط (موجود في سلايدات الدكتور، لكنها لم تذكره..)

مخطط المحاضرة

20	تأثيرات القشرانيات المعدنية - الألدوستيرون	2	تأثيرات الأندروجينات والاستروجينات الكظرية
22	تأثير استئصال الكظر	3	التأثيرات الفيزيولوجية للقشرانيات السكرية
23	تنظيم إفراز الألدوستيرون	11	التأثيرات المرضية للقشرانيات السكرية
27	التأثيرات المرضية الناجمة عن اضطراب إفراز الستيروئيدات المعدنية	15	تنظيم إفراز القشرانيات السكرية

Al Kamal



0 00010 20219 7

أولاً: تأثيرات الأندروجينات والاستروجينات الكظرية

الأندروجينات هي هرمونات تمارس تأثيرات ذكورية وتحفز البناء البروتيني والنمو.

التستوستيرون من الخصيتين هو الأندروجين الأكثر فعالية.
الأندروجين الكظري لديه فعالية أقل 20% من فعالية التستوستيرون

✍ إفراز الأندروجينات الكظرية يقع تحت تأثير تنظيم الـ ACTH وليس الحاثات القندية / FSH / LH.

✍ وبالرغم من ذلك فإن تركيز الـ

dehydroepiandrosterone

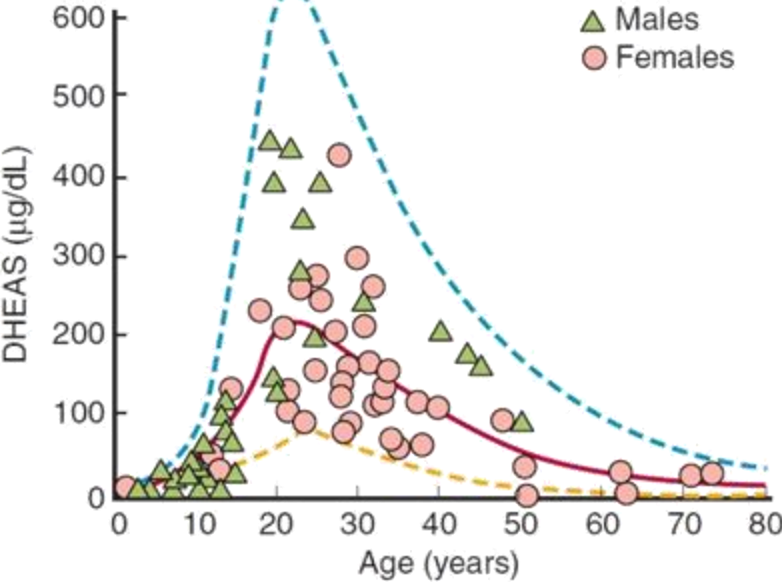
sulfate (DHEAS) يزداد ويصل أعلى ذروته له حوالي 225 mg/dl عند بداية العشرينات، من العمر وثم يهبط إلى أدنى القيم مع التقدم بالعمر.

✍ هذه التغيرات على المدى الطويل لا تعود إلى التغير في إفراز الـ ACTH ، ولكن بالعكس يبدو أنها تعود إلى ارتفاع ومن ثم انخفاض تدريجي في الـ lyase activity للـ 17α -hydroxylase

✍ الـ DHEA الدوراني يكون مرتبط مع السلفات $DHEAS^1$ ماعدا 0.3% فقط منه.

✍ إفراز الأندروجينات الكظرية يكون تقريباً زائداً عند كل من الرجال المخصيين والإناث مما هو عند الذكور الطبيعيين ، مما يشير بأن هذه الهرمونات (الكظرية) تمارس تأثير تذكيري قليل جداً عندما تفرز بكميات طبيعية.

✍ وبالعكس عندما تفرز بكميات كبيرة فإنها تستطيع ان تسبب تأثيرات تذكيرية مهمة.



¹ الجملة بالسلايدات كالتالي: حوالي 0.3% من الـ DHEA الدوراني يكون مرتبط مع السلفات DHEAS ، لكن هذه الجملة خاطئة و صحتها من المرجح، كما أنها تتناقض مع ما ورد في المحاضرة السابقة ص 6 :/ (خطأ ترجمة).

✍ عند الذكور البالغين زيادة افراز الاندروجينات الكظرية يسبب تفاقم الخصائص الذكرية الموجودة.

✍ عند الذكور قبل البلوغ تسبب التطور المبكر للخصائص الجنسية الثانوية بدون نمو الخصيتين (precocious pseudopuberty).

✍ عند الاناث الإفراز الزائد يسبب الخنوثة الكاذبة والمتلازمة الكظرية التناسلية.

بعض الاطباء ينصحون بحقن dehydroepiandrosterone لمكافحة الشيخوخة ولكن النتائج مختلف عليها.

✍ الاندروجين الكظري ال androstenedione يتحول إلى تستوستيرون ، وإلى استروجين يفعل الأروماتاز في النسيج الشحمي والنسج المحيطية الأخرى وهي تعتبر مصدر مهم للاستروجينات عند الرجال، والنساء بعد سن اليأس.

ثانياً: التأثيرات الفيزيولوجية للستيروئيدات السكرية القشرية

لفهم التأثيرات الفيزيولوجية لا بدّ أحياناً من دراسة حالة القصور (النقص) أو الزيادة، كي نقارن بينها وبين الحالة الطبيعية، ونستنتج الفرق بينهما ^{٨-٨}:

1. التأثيرات على الاستقلاب المتوسط Effects On Intermediary Metabolism 2

1. هدم البروتينات.
 2. زيادة تحليل ³ الغليكوجين الكبدي.
 3. استحداث السكر Gluconeogenesis (وبالتالي رفع سكر الدم).
 4. زيادة فعالية الـ ⁴ Glucose 6-Posphatase لرفع مستويات سكر الدم أيضاً.
- ⇐ وبالتالي تمارس الستيروئيدات السكرية القشرية دور معاكس لعمل الأنسولين على مستوى النسج المحيطية (تمنع قبط النسج المعتمدة على الأنسولين للغلوكوز) مما يسبب لمرضى السكري، أو يؤهب للإصابة بمرض السكري ⁵.

² the set of reactions within the cells is called intermediary metabolism or intermediate metabolism

3 هام: في الواقع الكورتيزول يقوم بزيادة اصطناع الغليكوجين glycogenesis وليس تحلله ("")

⁴ هذا الأنزيم يتدخل في المرحلة الأخيرة من كل من استحداث السكر وتحلل الغليكوجين إذ يقوم بفصل الغلوكوز عن الفوسفات لتحويله إلى الغلوكوز الحر.

⁵ ويكون السكري عندها سكري ثانوي (دوائي) من النمط الثاني (ثانوي: من المعالجة بالكورتيزول).



- **الستيروئيدات السكرية** عند مرضى السكري⁶: **ترفع مستويات الشحوم في البلازما، وتزيد من تشكل الأجسام الخلونية (الكيتونية).**
- عند الأشخاص العاديين لا يحدث ذلك بسبب معاكسة الأنسولين (المتحرض بسبب ارتفاع السكر في الدم الناتج عن الكورتيزول) لهذه الأحداث.

❁ في **قصور قشر الكظر**: يبقى مستوى سكر الدم طبيعي مادام الوارد من السعرات الحرارية كافياً؛ ولكن **الصيام** قد يسبب **نقص في سكر الدم** (وهذا قد يكون **قاتلاً**: لا يوجد كورتيزول يعاكس عمل الأنسولين ويرفع مستوى سكر الدم).
❁ [[قشر الكظر ليس أساسي للاستجابة الكيتونية للصيام.]]

2. التأثير السموح Permissive Action

- يجب أن تتوفر **كميات صغيرة من الستيروئيدات السكرية** من أجل حدوث مجموعة من التفاعلات الاستقلابية؛ على الرغم من أن الستيروئيدات السكرية لا تقوم بهذه التفاعلات بحد ذاتها؛ ويدعى هذا التأثير بالتأثير **السموح** (المسموح أو المجاز أو المرخص أو المتساهل).
- تشمل هذه التأثيرات **الحاجة لوجود الستيروئيدات السكرية** من أجل أن يستطيع كل من **الكاتيكولامينات والغلوكاغون** أن تقوم بتأثيراتها المولدة للحرارة **calorigenic effects** الحالة للشحوم، وأيضاً لإنتاج استجابات رافعة للضغط وموسعة للقنوات.

3. التأثيرات على إفراز الـ ACTH:

- **تنشيط** الستيروئيدات القشرية إفراز الـ ACTH (Adrenocorticotrophic hormone) (بآلية تلقيم راجع سلبي على النخامة: ارتفاع الكورتيزول \Rightarrow انخفاض ACTH).
- بالتالي يزداد إفراز الـ ACTH عند الحيوانات التي يتم استئصال الكظر لديها **adrenalectomized animals**.

⁶ كما يحدث مثلاً في حال معالجتهم بالكورتيزون بسبب وجود ربو أو تحسس.

4. الفعالية الوعائية: Vascular Reactivity

✂ **رافعة** للضغط الشرياني لأنها **(تزيد)** من **حساسية** الأوعية الدموية للأدرينالين (النورأدرينالين):
ففي الحيوانات التي لديها قصور كظري، **لا تستجيب** العضلات الملساء للأوعية إلى النورأدرينالين والأدرينالين؛ و**تتوسع** الشعيرات الدموية **وتصبح نفوذة** للأصبغة الغروية.
✂ [[وفشل الاستجابة للنورأدرينالين (المحرّر من النهايات العصبية) يعيق عملية المعاوضة الوعائية لنقص الحجم في القصور الكظري (بسبب خسارة السوائل لغياب الألدوستيرون) ، ويحفّز القصور و الفشل الوعائي]].

■ مما سبق نستنتج: عند معالجة المرضى بالكورتيزون تكون أهم الاختلاطات لديهم: ارتفاع ضغط الدم، وتطور السكري.

5. التأثيرات على الجهاز العصبي: Effects On The Nervous System

✓ في **القصور الكظري** (تنقص الستيروئيدات السكرية) ويلاحظ أن مخطط الدماغ الكهربائي (electroencephalographic) يتميز بوجود **موجات بطيئة أكثر من الموجات الطبيعية**، وتحدث تغييرات في الشخصية تشمل: **التهيج، والخوف** من شرّ مرتقب، **وعدم القدرة على التركيز**، فصام Schizophrenia...

- لذا في حال ظهور هذه التغييرات عند مريض ما، يجب أن ننفي وجود اضطراب في مستوى الكورتيزول، قبل تشخيصها على أنها اضطرابات سببها نفسي أو عصبي.
- وبالعكس عند معالجة طفل مريض ربو بالكورتيزون مثلاً يجب تنبيه أهله إلى احتمالية أن يصبح انفعالياً، أو أن تظهر لديه نوبات غضب.. (تصبح الموجات الدماغية أسرع عندها).

6. التأثيرات على التوازن المائي: Effects On Water Metabolism

☞ يتصف القصور الكظري بعدم القدرة على التخلص من الماء الزائد مسبباً إمكانية حدوث **الانسام المائي** water intoxication.
☞ [[والستيروئيدات السكرية فقط تصلح لهذا العوز]].
☞ يسبّب تسريب الغلوكوز لدى مرضى قصور الكظر (الذين لم يتلقوا الستيروئيدات السكرية): حرارة مرتفعة (تسمى حرارة الغلوكوز glucose fever)، والتي تتبع بالانهيار والموت.

[[فالغلوكوز يستقلب، والماء يمدد البلازما، وبالنتيجة: يضطرب توازن الضغط التناضحي بين البلازما والخلايا، مما يسبب تورماً في الخلايا الموجودة في المركز المنظم للحرارة في الوطاء إلى درجة تتعطل فيها وظيفتها.]]

[[سبب الخلل في إطراح الماء في حالة القصور الكظري غير مُحدد، ترتفع مستويات الفازوبريسين البلازمي في القصور الكظري (وتنقص بالمعالجة بالستيروئيدات السكرية)، كما يتخفض الرشح الكبّي ومن المحتمل أن يساهم ذلك بانخفاض طرح الماء.]]

[[التأثير الانتقائي للستيروئيدات السكرية على الإطراح غير الطبيعي للماء يتوافق مع هذه الإمكانية؛ وذلك لأنه حتى الستيروئيدات المعدنية تحسّن من الرشح عن طريق تعويض (أو ترميم) الحجم، ولكن الستيروئيدات السكرية **تزيد من معدّل الرشح الكبّي** إلى درجة أكبر من ذلك بكثير.]]

7. التأثيرات على خلايا الدم والأعضاء اللمفاوية:

1. **تنقص من عدد الحمضات eosinophils والأسّسات basophils الدورانية**، عن طريق احتباسها في الطحال والرئتين.
2. **لكن تزيد من عدد العدلات neutrophils والصفائح وكريات الدم الحمراء.**
3. **تنقص عدد اللمفاويات** في الدوران، وحجم العقد اللمفاوية، وال тимوس، **وتسبب تثبيط تكاثر اللمفاويات.**
4. **تسبب انخفاض إفراز السيتوكينات**، وخاصّةً إفراز السيتوكين IL-2 مما يساهم أيضاً بتثبيط تكاثر اللمفاويات.

← الكورتيزول **مثبّط للمناعة** (أخذه يؤدي إلى زيادة العرصة للإصابة بالأخماج الفيروسية والانتانات) وبشكل خاص للخلايا اللمفاوية؛ لذلك يعتبر دواء أساسي في المعالجة المثبّطة للمناعة، يستخدم في: جميع **أمراض المناعة الذاتية**، وفي **زراعة الأعضاء**.



8. المقاومة للشدة: Resistance To Stress

♣ نقصد بالشدة: التغير في البيئة الحيوية الذي يغير أو يهدد بتغيير الحالة المستقرة المثالية الموجودة (زكام، عمل مُجهّد، اكتئاب،...).

♣ تفعلّ جميع الشدات عمليات على المستوى الجزيئي أو الخلوي أو الجهازى؛ تعتبر هذه الآليات ردود أفعال تهدف إلى المحافظة على الاستتباب الحيوي Homeostasis وإلى ترميم واستعادة الوضع الطبيعي.

♣ تحفز بعض الشدات (وليس جميعها) إفراز الـ ACTH، الذي يعتبر أساسى وضرورى من أجل البقاء Survival في حالات الشدة الحادة.

♣ معظم الشدات التي تحفز إفراز الـ ACTH تفعلّ الجهاز العصبي الودي، وبالتالي إفراز الكاتيكولامينات.

♣ تدعم الستيروئيدات السكرية تأثير الكاتيكولامينات على الأوعية، كما تزيد تحرّك الحموض الدسمة الحرّة Mobilization of FFA (التي تعتبر إمدادات مهمة للطاقة في الحالات الطارئة).

♣ [[الحيوانات التي ليس لديها تعصيب ودي تتحمّل شدّات متنوّعة، ولكن ليس بشكل كامل.]]
♣ [[تفترض نظرية أخرى أنّ الستيروئيدات القشرية تمنع الشدات من إحداث تغييرات مفرطة أو زائدة عن الحد.]]

♣ حتى الوقت الحاضر مانستطيع قوله: أنّ الشدة تؤدّي إلى ارتفاع المستويات البلازمية للستيروئيدات القشرية السكرية إلى مستويات عالية دوائية pharmacologic تعتبر على المدى القصير منقذة للحياة.

♣ [[وتجدر الإشارة إلى أنّ: الزيادة في إفراز الـ ACTH ، (والتي تعتبر مفيدة على المدى القصير) تعتبر ضارّة ومدمرة على المدى الطويل، وتسبّب اضطرابات مختلفة من بينها متلازمة كوشينغ Cushing syndrome.]]

♣ الأدرينالين من هرمونات الشدة ويعمل أنياً (على المدى القصير)؛ بينما الكورتيزول (من هرمونات الشدة أيضاً) لكن يعمل على المدى البعيد.



ملاحظة خارجية للفهم (بس رائعة *-*):

هرمونات الشدة Stress Hormones هي: 1- هرمون النمو Growth hormone
2- الكورتيزول 3- الغلوكاغون 4- الكاتي كولامينات.

تشارك جميع هذه الهرمونات بأنها ترفع كل من الغلوكوز والحموض الدسمة الحرة
Free Fatty Acids (FFA) في الدم (لتأمين الطاقة اللازمة للشدة الحاصلة).

وتختلف بتأثيرها على البروتينات كالتالي: الكورتيزول يهدم البروتين (ليصنع السكر) /
الغلوكاغون يصنع السكر من الحموض الأمينية (لا يهدم البروتين) / هرمون النمو
يعزز اصطناع البروتين / الكاتي كولامينات ليس لها أي أثر على البروتينات.

Source: Kaplan <3

9. تأثيرات الستيروئيدات السكرية المضادة للالتهاب والحساسية:

تثبّط الاستجابة الالتهابية للنسيج المتأذي، وتمنع التظاهرات الأرجية (التحسسية) للأمراض
ذات المنشأ التحسسي (التي يسببها إفراز الهيستامين من الأسسات والخلايا البدينة).

■ (لذلك إعطاء الكورتيزون (على شكل حبوب أو بخاخات تنفسية أو مراهم جلدية).
في حالة الأمراض التحسسية يفيد في تثبيط للخلايا اللمفاوية (التائية
خاصةً) وبالتالي تخفيف فرط فعالية الجهاز المناعي والحد من الأذيات
الناجمة عن ذلك وجعله أكثر تحملاً).



[[كلا التأثيرين يحتاج إلى كميات كبيرة من الستيروئيدات السكرية الدورانية، ولا يمكن تجنب
التأثيرات الجانبية الناجمة عن الجرعة المفرطة أو الزائدة من الستيروئيدات السكرية.]]
يثبّط **الحقن الخارجي** لجرعات كبيرة من الستيروئيدات السكرية **إفراز الـ ACTH** إلى درجة قد
تسبب **القصور الكظري الحاد عند إيقافه**. (عند إعطاء المريض الكورتيزول لفترة طويلة يجب
عدم إيقافه فجأة كي لا يدخل المريض بصدمة كظرية قد تؤدي للموت، لأن جسمه يكون قد
اعتاد على وجود الكورتيزول الخارجي بكميات كبيرة مما يؤدي إلى تثبيط إفراز الغدة النخامية
للـ ACTH).

🌀 **الحقن الموضعي** للستيروئيدات السكرية (مثلاً: ضمن مفصل ملتهب) **لا يترافق مع امتصاص جهازي كافٍ لحدوث التأثيرات الجانبية الخطيرة** (وفي حال حصول امتصاص جهازي فيكون بسيطاً جداً ولا يؤثر في تثبيط المحور النخامي الغدي)، ولا يسبب تأثيرات جانبية خطيرة. 🌀 تأثيرات الستيروئيدات السكرية عند مرضى لديهم إنتان **جراثيمي** تكون خطيرة جداً؛ ففي ذات الرئة بالمكورات الرئوية Pneumococcal Pneumonia أو السلّ الفعال active tuberculosis: يسبب إعطاء الستيروئيدات السكرية **غياب الترفع الحاروري، وتختفي الأعراض**، وإذا لم تعط المضادات Antibiotics بنفس الوقت فإن **الجراثيم تنتشر في كل أنحاء الجسم**.

🌀 من المهم أن نعرف ونتذكر أن الأعراض هي **التحذيرات** التي يطلقها الجسم بأن المرض موجود، وبالتالي **حجب الأعراض بالمعالجة الستيرويدية** قد يؤدي إلى **تأخر** قاتل **بالتشخيص** وبالتالي **التأخر** بالبداية بالبروتوكولات **العلاجية** المضادة للجراثيم. 🌀 [[NF-Kb]] قد يكون له دور في تأثيرات الستيروئيدات السكرية المضادة للالتهابات والتحسس.]]

🌀 [[الستيروئيدات السكرية **تقاوم الالتهاب الموضعي** عن طريق **تثبيط A2 phospholipase** مما ينقص من إطلاق حمض الأراشيدونيك من فوسفوليبيدات النسيج، وبالتالي ينقص من تشكّل الـ: [[Leukotriens, thromboxanes, prostaglandins, prostacyclin]].



الكورتيزون سلاح ذو حدين؛

✎ فهو ليس دواءً سيئاً دائماً كما هو مشاع، وإنما هو دواء ناجع ذو فائدة كبيرة عند استخدامه في الحالات المناسبة، بمعرفة طبية، وبجرعات مناسبة، ولفترة قصيرة.

✎ فعند بداية الحدية الالتهابية: في الالتهابات الحادة (مثلاً عند ارتفاع الحرارة خلال الثلاثة أيام الأولى) يجب ألا يتم إعطاء المريض كورتيزون، لأن ذلك سيفاقم الحالة ويزيدها سوءاً..

✎ وبالمقابل أحياناً (في حالة التهاب تنفسي مثلاً وحدوث عقابيل (تضيق في القصبات))، يكون إعطاء الكورتيزون ضرورياً ومفيداً..

10. تأثيرات أخرى:

✓ **تثبط** الجرعات الكبيرة من الستيروئيدات السكرية **النمو**، وتنقص من إفراز هرمون النمو، **وتحث** الـ **PNMT⁷**، **وتنقص** من إفراز الهرمون **الحاث للغدة الدرقية TSH** (مما قد يتظاهر بقصور درق).

✓ خلال الحياة الجنينية: **تسرّع** الستيروئيدات السكرية **نضوج السورفكتانت** في الرئتين.

OVERVIEW

تأثير الستيروئيدات القشرية السكرية

هدم البروتينات، وزيادة تحلل الغليكوجين (المفروض: اصطناع وتخزين)، زيادة فعالية غلوكوز 6 فوسفاتاز \Leftarrow رفع سكر الدم \Leftarrow معاكس للأنسولين \Leftarrow زيادته: يؤهب للإصابة بمرض السكري.	على الاستقلاب
الكميات القليلة منه تسمح للغلوكاغون والكاتيكولامينات بإنتاج استجابات حالة للشحوم، ومولدة للحرارة، ورافعة للضغط، وموسّعة للقنوات.	Permissive Action
تثبيط (تلقيم راجع سلبي).	على الـ ACTH
رافع للضغط الشرياني لأنه يزيد حساسية الأوعية الدموية للكاتيكولامينات	على الأوعية الدموية
نقصها \Leftarrow يبطئ موجات الدماغ؛ زيادتها \Leftarrow تسرّع موجات الدماغ.	على الجهاز العصبي
تساعد على طرح الماء (عبر زيادة الرشح الكبي) للحفاظ على التوازن	على التوازن المائي
متبّطة للمناعة: \uparrow RBCs / الصفائح / العدلات. \downarrow الحمضات / الأسسات / اللبافويات / إفراز الساييتوكينات	على كريات الدم والأعضاء اللمفاوية
أساسية من أجل مقاومة الشدة.	في حالة الشدة
تثبط الاستجابة الالتهابية والتظاهرات التحسسية (مضاد حساسية) والحقن الموضعي لا يترافق مع امتصاص جهازى وليس له تأثيرات جانبية.	على الالتهاب والحساسية
تعاكس هرمون النمو \Leftarrow زيادتها: نقص في النمو.	على النمو
تعاكس إفراز الـ TSH \Leftarrow زيادتها: قصور الغدة الدرقية.	على الغدة الدرقية

⁷ [[Phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT) is an enzyme found in the adrenal medulla that converts norepinephrine to epinephrine...]].

ثالثاً: التأثيرات المرضية للستيروئيدات القشرية السكرية

متلازمة كوشينغ Cushing Syndrome

يُعد الارتفاع الشديد للستيروئيدات القشرية السكرية في البلازما حالة سريرية تم وصفها من قبل Harvey Cushing لذا سميت بمتلازمة كوشينغ.

تكون هذه الحالة إما معتمدة على الـ ACTH، أو غير معتمدة على الـ ACTH.

[[إن أسباب متلازمة كوشينغ غير المعتمدة على الـ ACTH هي: الأورام الكظرية المفرزة للكورتيزول، فرط تصنع قشر الكظر، المعالجة المديدة بالقشرانيات السكرية الخارجية]].

تمّ تسجيل حالات نادرة من متلازمة كوشينغ غير المعتمد على الـ ACTH، حيث شُهد أنّ الخلايا القشرية الكظرية تعبر بشكل غير طبيعي عن مستقبلات: عديد الببتيد المثبط المعدي Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP)، أو الفازوبريسين، أو الـ B-adrenergic agonists، أو الـ IL-1، أو GnRH؛ هذه الببتيدات تسبب زيادة في إفراز الستيروئيدات القشرية.

[[أما أسباب متلازمة كوشينغ المعتمدة على الـ ACTH فهي ارتفاع الـ ACTH إما بسبب ورم في النخامة الأمامية (داء كوشينغ)، أو وجود مصدر هاجر للـ ACTH (Ectopic ACTH) غالباً ما يكون ورم في الرئتين]].

أهم ما يميز متلازمة كوشينغ غير المعتمدة على الـ ACTH أنه يكون فيها: الكورتيزول مرتفع لكن الـ ACTH منخفض (بسبب التقييم الراجع السلبي) أما متلازمة كوشينغ المعتمدة على الـ ACTH فيكون فيها: الكورتيزول مرتفع (سببه أصلاً ارتفاع ACTH) و الـ ACTH مرتفع أيضاً

Cushing Syndrome = Hypercortisolism

فرط كورتيزول الدم = متلازمة كوشينغ

Cushing disease = Anterior Pituitary Adenoma (ACTH ↑) → Cortisol ↑

ورم مفرز للـ ACTH في النخامة الأمامية (← فرط الكورتيزول) = داء كوشينغ (يعني داء كوشينغ شكل من أشكال متلازمة كوشينغ)

Classification of causes of Cushing's syndrome:	أسباب متلازمة كوشينغ:
1. ACTH-Dependent Causes:	1. أسباب معتمدة على الـ ACTH:
<ul style="list-style-type: none"> ★ Cushing's disease (pituitary-dependent) ★ Ectopic ACTH syndrome. ★ Ectopic CRH⁸ syndrome. ★ [[Macronodular adrenal hyperplasia.]] ★ [[Iatrogenic (e.g.: treatment with ACTH)]] 	<ul style="list-style-type: none"> ★ داء كوشينغ (المعتمد على النخامية). ★ متلازمة إفراز ACTH هاجر. ★ متلازمة إفراز CRH هاجر. ★ [[فرط تنسج الكظر كبير العقيدات.]] ★ [[أسباب علاجية (كالعلاج بالـ ACTH)]]
2. ACTH-Independent Causes:	2. أسباب غير معتمدة على الـ ACTH:
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Adrenal adenoma and carcinoma¹⁰. ⊗ [[Primary pigmented nodular adrenal hyperplasia and Carney's syndrome.]] ⊗ [[McCune-Albright syndrome.]] ⊗ [[Aberrant receptor expression (gastric inhibitory polypeptide, interleukin-Lb).]] ⊗ Iatrogenic (e.g: pharmacologic doses of prednisolone, dexamethasone). 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ الأورام الغدية والسرطانات الكظرية. ⊗ [[فرط تنسج الكظر العقيدي المصطبغ الأولي ومتلازمة كارني]]. ⊗ [[متلازمة ماكيون-أولبرايت (خلل تنسج عظمي)]]. ⊗ [[تعبير مستقبلي شاذ]]. ⊗ أسباب علاجية (كالـ prednisolone، وال⁹ dexamethasone)
3. Pseudo-Cushing's Syndromes:	3. متلازمة كوشينغ كاذبة:
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Alcoholism. ⊗ Depression. ⊗ Obesity. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ الكحولية (إدمان المُسكرات). ⊗ الاكتئاب. ⊗ البدانة.

📌 معلومة مهمة:

★ **تعبّر العديد من النسخ الطبيعية (المبيضين، الخصيتين، الرئتين، غدة التيموس، البنكرياس..)** عن الجين المرمز لـ **PreOpiMelanoCortine (POMC)** والذي يشتق منه الـ ACTH، ولكن فعالية هذا الجين **مُثَبَّطة بالحالة الطبيعية**.

★ لكن في بعض **الأورام** يحدث **إزالة لتثبيط هذا الجين** وبالتالي تصبح بإمكانها **إفراز الـ ACTH** بكميات كبيرة (مما يثبّط إفراز الـ ACTH من النخامي)؛ وعادةً: هذا الإفراز الكبير من الـ ACTH لا يمكن تثبيطه بجرعات عالية من **الديكساميثازون**.

⁸ Corticotropin-releasing hormone

⁹ لها فالية ستيرويدات قشرية سكرية.

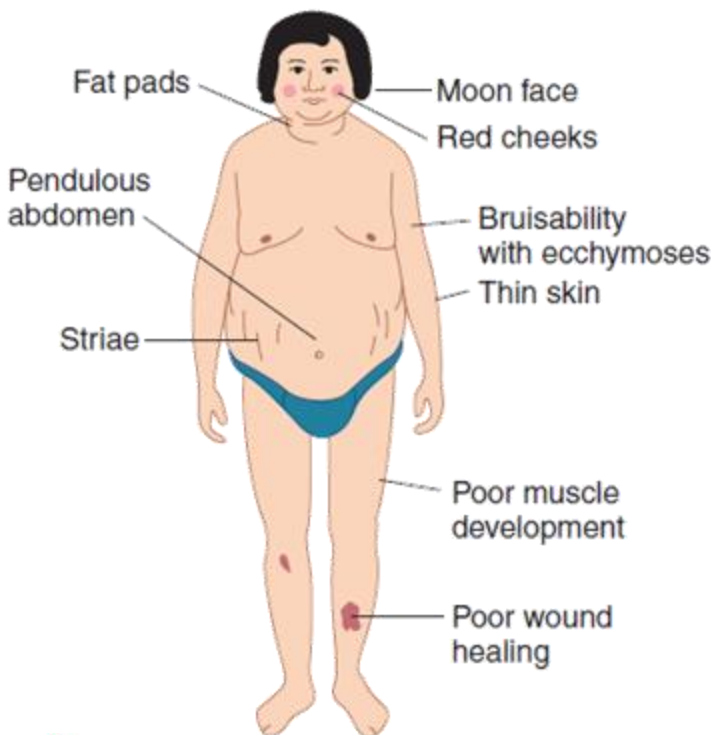
¹⁰ أهم الأورام: سرطان الخلايا الصغيرة المفرزة في الرئتين Small-cell lung carcinoma.

✱ لكن بعض الأورام مثل الكارسينويد تملك مستقبلات للستيروئيدات القشرية السكرية وبالتالي يمكن تثبيط إفرازها لـ ACTH مما يطرح مشكلة في التشخيص التفريقي.

- إذا كانت متلازمة كوشينغ (ارتفاع الكورتيزول) معتمدة على ACTH (النخامي حصراً وليس الهاجر) يمكن تثبيطه بالديكساميثازون (له فعالية مشابهة للكورتيزول).
- أما إذا كان داء كوشينغ غير معتمد على النخامى فلا يمكن تثبيطه بالديكساميثازون.
- لكن عملياً عند الكثير من مرضى كوشينغ من الصعب تحديد مكان إفراز الـ ACTH .. عندها يلجأ إلى استئصال جزء من الكظر عندهم لإنقاص كمية الكورتيزول :")

أعراض متلازمة كوشينغ (للاطلاع)

- [[تحطم البروتينات الزائد، وبالتالي الجلد والنسيج تحت الجلد رقيق، والعضلات ضامرة.
- شفاء الجروح متأخر، الرضوض الصغيرة تسبب سحجات وكدمات bruise and [[ecchymosis
- [[الشعر رقيق وضعيف أو هزيل scraggly، قد نشاهد زيادة في شعر الوجه وعدّ (حب شباب) بسبب زيادة إفراز الأندروجينات الكظرية]].
- الشحوم الجسمية تتوزع بطريقة خاصة بحيث تكون الأطراف نحيلة، والشحوم تتجمع في جدار البطن والوجه وأعلى الظهر حيث تعطي منظر حذبة أو سنام الجاموس buffalo hump، البدانة الوجهية (تعطي المظهر البدي للوجه moon-faced).



- جلد البطن يتمدد بسبب زيادة توضع الدهون، النسيج تحت الأدمة تتمزق لتكوّن تشققات خيطية طولانية أرجوانية reddish purple striae.
- [[تحطم البروتينات يحرّر الحموض الأمينية وتتحول في الكبد إلى غلوكوز ← ارتفاع سكر الدم Hyperglycemia]].
- تزداد المقاومة المحيطية للأنسولين، وقد يتطور مرض السكري من النمط الثاني. (كما ذكرنا)

- ◀ [[الستيروئيدات السكرية بكميات كبيرة تمارس دور نوعي كستيروئيدات معدنية، وإفراز الديوكسي كورتيكوسترون يكون مرتفع بسبب فرط إفراز الـ ACTH.]]
- ◀ [[يحدث **احتباس الأملاح والماء**، النضوب بالبوتاسيوم يسبب **ضعف عضلي**.]]
- ◀ [[حوالي 85٪ من مرضى كوشينغ هم مرتفعي الضغط بسبب:
✓ **الأنجيوتنسينوجين**.
✓ زيادة إفراز **الديوكسي كورتيكوسترون**.
✓ التأثير المباشر للستيروئيدات السكرية على الأوعية الدموية.]]
- ◀ [[الستيروئيدات السكرية الزائدة تسبب **انحلال العظام**، ونقص التشكل العظمي، ويزيد الارتشاف العظمي مما يسبب **هشاشة العظام** Osteoporosis، الضياع في الكتلة العظمية يؤدي إلى **كسور أجسام الفقرات وكسور أخرى** (تذكر: لأنه يخرب البروتينات)]
- ◀ [[الستيروئيدات السكرية الزائدة تسبب **تسرع في النظميات الكهربائية الدماغية** الأساسية، وتؤدي إلى **اضطرابات عقلية** تتراوح بين فرط الشهية والأرق والذهانات السامة الصريحة. (كما ذكرنا قبل قليل)]



البدانة
المركزية
(نحافة في
الأطراف
العلويين
والسفليين)،
وحدة
الجاموس
buffalo



الوجه
البدري،
وامتلاء
الكتفين



الكدمات،
والثدي،
التشققات
البطنية



رابعاً: تنظيم إفراز الستيروئيدات القشرية السكرية

دور الـ ACTH:

- كل من الإفراز القاعدي (في الحالة الطبيعية) للستيروئيدات السكرية، والإفراز الزائد المحرّض بالشدة يعتمد على الـ ACTH من الغدة النخامية الأمامية.
- الـ Angiotensin II يحفّز أيضاً قشر الكظر ولكن تأثيره الرئيسي يكون على إفراز الألدوستيرون.
- الجرعات الكبيرة من عدد آخر من المواد تشمل: (الفازوبريسين، السيروتونين، والـ VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide) تكون قادرة على تنبيه وتحفيز الكظر مباشرة، ولكن لا يوجد إثبات بأن هذه العوامل تلعب دور في التنظيم الفيزيولوجي لإفراز الستيروئيدات السكرية.

كيمائية واستقلاب الـ ACTH: (للاطلاع)

- [[الـ ACTH هو متعدد ببتيد وحيد السلسلة يتألف من 39 حمض أميني، منشؤه من الـ proopimelanocortin في النخامة.
- أول 23 حمض أميني تؤلف القطعة النشطة من الببتيد، أما الحموض الأمينية 24 - 39 فتؤلف الذيل، وهي مسؤولة عن استقرار الجزيء، وتختلف قليلاً من نوع إلى آخر.
- نصف عمره في الدوران حوالي 10 دقائق.
- عند حقن جرعة من الـ ACTH تم العثور على كمية كبيرة منها في الكليتين.]]

تأثير الـ ACTH على الكظر:

- * بعد استئصال النخامة (وبالتالي توقف إفراز الـ ACTH)، ينحدر تركيب وإنتاج الستيروئيدات السكرية خلال ساعة إلى مستويات متدنية على الرغم من أن بعض الهرمون لا يزال يفرز.
- * في غضون فترة زمنية قصيرة بعد حقن الـ ACTH (في الكلاب أقل من 2 دقيقة): يزداد إنتاج الستيروئيدات السكرية.

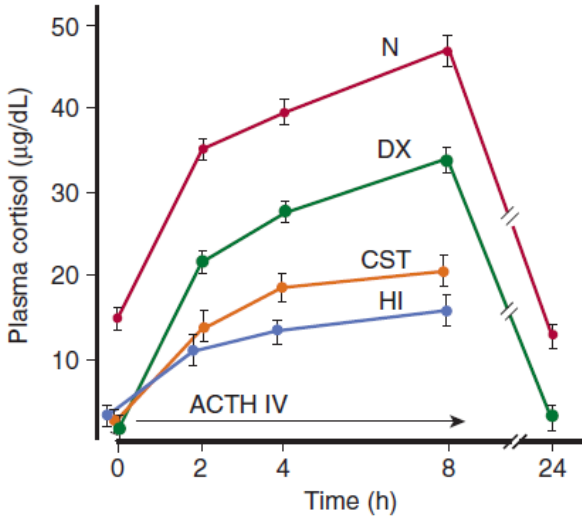


FIGURE 20-14 Loss of ACTH responsiveness when ACTH secretion is decreased in humans. The 1- to 24-amino-acid sequence of ACTH was infused intravenously (IV) in a dose of 250 µg over 8 h. CST, long-term corticosteroid therapy; DX, dexamethasone 0.75 mg every 8 h for 3 days; HI, anterior pituitary insufficiency; N, normal subjects. (Reproduced with permission from Kolanowski J, et al: Adrenocortical response upon repeated stimulation with corticotropin in patients lacking endogenous corticotropin secretion. Acta Endocrinol [Kbh] 1977;85:595.)

* [[العلاقة بين سجل الجرعة وزيادة إفراز الستيروئيدات السكرية خطية؛ لكن مع ذلك يمكن التوصل سريعاً إلى معدل الإفراز الأعظمي للستيروئيدات السكرية، وعند الكلاب الجرعات أعلى من 10 ميلي وحدة فقط تستطيع إطالة فترة الإفراز الأعظمي، وتوجد نفس درجة سقف الإفراز أو الإنتاج Ceiling on output عند الإنسان.]]

الاستجابة الكظرية (مهمة)

☆ ACTH لا تؤدي فقط إلى زيادة فورية في إفراز الستيروئيدات السكرية، وإنما تزيد أيضاً من حساسية الكظر لجرعات لاحقة من ACTH.
 ☆ على العكس، فإن جرعة واحدة من ACTH لا تؤدي إلى إفراز الستيروئيدات السكرية في الحيوانات المستأصلة النخامة منذ فترة طويلة، والمرضى الذين يعانون من قصور النخامية، وتكرار الحقن أو الحقن لفترات طويلة من ACTH ضرورية لاستعادة الاستجابة الكظرية الطبيعية للـ ACTH.

☆ نقص الاستجابة يمكن إحداثه عند إعطاء جرعات من الستيروئيدات السكرية التي تثبط إفراز الـ ACTH.

☆ [[نقص استجابة الكظر للـ ACTH يمكن كشفه خلال 24 ساعة

بعد استئصال النخامة، ويزداد بشكل تدريجي مع الوقت.]]

☆ [[من الملاحظ أن ضمور الكظر يتطور قبل أن تصبح

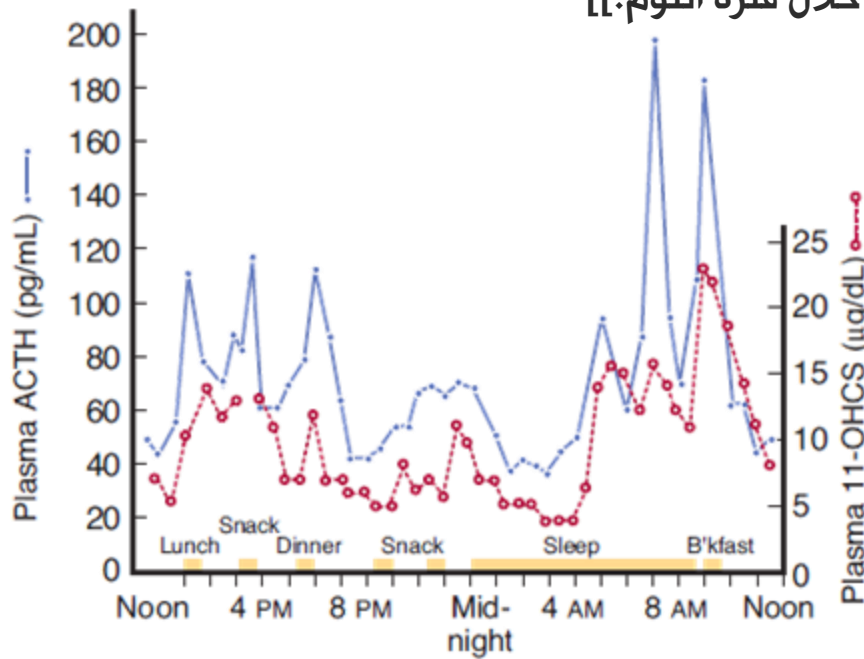
التغيرات بالحجم والشكل مرئية.]]



النظم الييلي النهاري أو نظم الساعة البيولوجية Circadian Rhythm (مهمة)

- ❖ يفرز الـ ACTH بشكل نمطي غير منتظم على طول اليوم، لذلك يميل كورتيزول الدم لأن يرتفع وينخفض استجابة لهذه النبضات.
- ❖ تكون هذه النبضات عند الإنسان أكثر تواتراً في الصباح الباكر، وحوالي 75% من الإنتاج اليومي يحدث ما بين الساعة 4 و 10 صباحاً؛ بينما تكون النبضات أقل تواتراً في المساء¹¹.
- ❖ يكون الإفراز النهاري للـ ACTH موجوداً عند المرضى الذين لديهم قصور كظري، ويتلقون جرعات ثابتة من الستيرويدات السكرية.
- ❖ الاستيقاظ الصباحي الذي يعتبر كشدة إجهادية أو رض ليش السبب في الإفراز النهاري، لأن زيادة إفراز الـ ACTH تحدث قبل الاستيقاظ.

- ❖ [[إذا تم إطالة فترة اليوم تجريبياً لأكثر من 24 ساعة فإن الدورة الكظرية تطول أيضاً وتبقى الزيادة في إفراز الـ ACTH تحدث خلال فترة النوم.]]



- ❖ [[تتوضع الساعة البيولوجية المسؤولة عن النظم النهاري لإفراز الـ ACTH في الوطاء¹² في النواة فوق التصالب البصري.]]

لاحظ أن إفراز الـ ACTH وبالتالي الهرمونات القشرية السكرية (الكورتيزول) يكون نادراً تماماً بين 11 و 12 مساءً؛ بينما يبلغ ذروته صباحاً (تقريباً من 8 لـ 10).

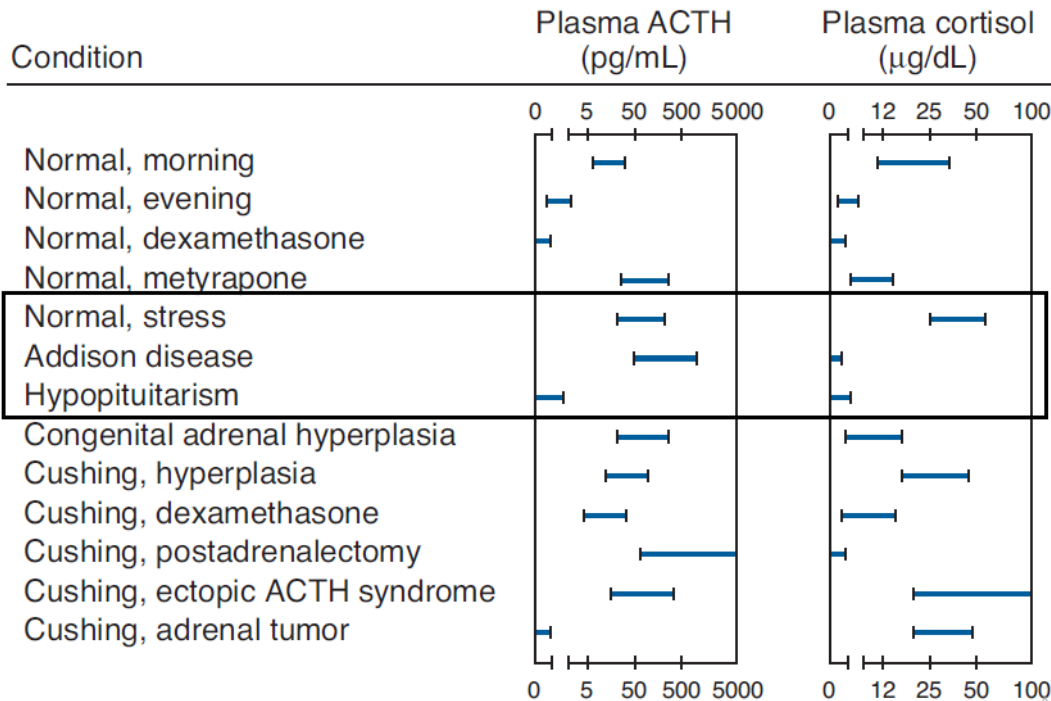
FIGURE 20-15 Fluctuations in plasma ACTH and glucocorticoids throughout the day in a normal girl (age 16). The ACTH was measured by immunoassay and the glucocorticoids as 11-oxysteroids (11-OHCS). Note the greater ACTH and glucocorticoid rises in the morning, before awakening. (Reproduced, with permission, from Krieger DT, et al: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. J Clin Endocrinol Metab 1971;32:266.)

¹¹ لذلك يعتبر السهر في الليل تغييراً لرتم الجسم ونظامه السليم (فالبقاء في حالة اليقظة تعتبر شدة للجسم مما يؤدي إلى إفراز الكورتيزول ليلاً على عكس الحالة الطبيعية)، لذا فالأشخاص الذين يسهرون عادةً يكونون أكثر عرضة للإصابة بالاضطرابات الغدية..

¹² الدكتوراة كاتبها المعاهد بسلايداتها بس مبينة غلط : وبالمراجع وطاء كمان.

الاستجابة للشدة The Response To Stress

- ❖ [يكون تركيز الـ ACTH في البلازما صباحاً عند الشخص الطبيعي المرتاح حوالي (5.5 pmol/l) [25pg/ml]
- ❖ يظهر في الشكل التالي قيم الـ ACTH والكورتيزول في مختلف الظروف غير الطبيعية..
- ❖ [خلال الشدة الحادة: تفوق الكميات المفرزة من الـ ACTH الكميات الضرورية لإنتاج أعظمي من الستيروئيدات السكرية.]
- ❖ [التعرض المديد للـ ACTH كما في متلازمة الإفراز الهاجر للـ ACTH تزيد أيضاً من الإفراز الأعظمي الكظري.]
- ❖ [ارتفاع الـ ACTH لمواجهة الحالات الإسعافية تتم بواسطة الـ CRH المفرز من ماتحت المهاد (الوطاء)، حيث ينقل عن طريق السويقة المتوسطة¹³ بواسطة أوعية البوابة النخامية إلى النخامى الأمامية.]
- ❖ [يسبب تخريب السويقة توقف الاستجابة للشدة.]



Plasma concentrations of ACTH and cortisol in various clinical states

يبين الشكل التالي معايرة لتركيز كل من الـ ACTH، والكورتيزول في الدم، في حالات مختلفة..
 (a) في حالة الشدة (عند شخص طبيعي) يرتفع إفراز كل منهما.
 (b) في حالة مرض أديسون (ضمور في قشر الكظر) يرتفع إفراز الـ ACTH بينما لا وجود لإفراز الكورتيزول.
 (c) في حالة قصور الغدة النخامية: ينخفض إفراز الـ ACTH وبالتالي ينخفض إفراز الكورتيزول.

¹³ المفروض بارزة ناصفة MEDIAN EMINENCE وليس سويقة متوسطة (" / و الأوعية البابية مو البوابة ")

19 S

يجب التركيز على **المخاطر** التي تنطوي على **التوقف المفاجئ** بعد المعالجة لفترات طويلة بجرعات من **مضادات الالتهاب القشرية الستيرويدية السكرية**؛ إذ لا تكون الغدة الكظرية ضامرة وغير مستجيبة بعد هذه المعالجة فحسب، وإنما (حتى وإن تمّ استعادة هذه الاستجابة عن طريق حقن الـ ACTH) فإن الغدة النخامية قد تكون غير قادرة على إفراز كميات طبيعية من الـ ACTH لمدة شهر.

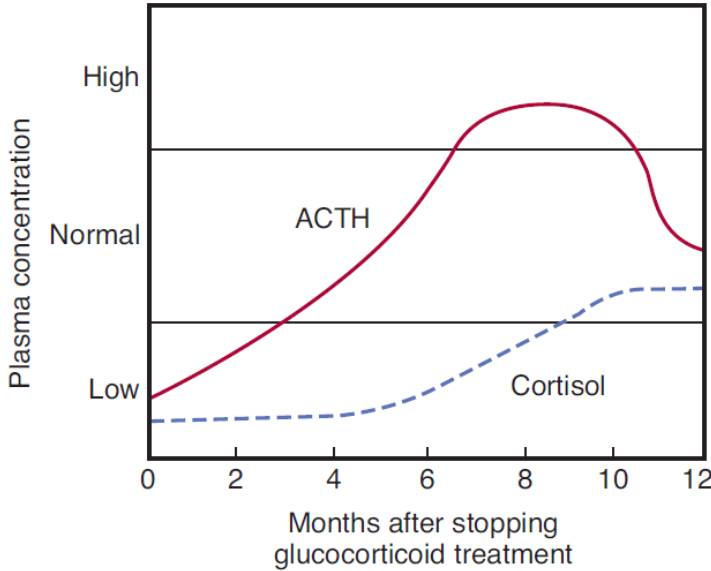


FIGURE 20-18 Pattern of plasma ACTH and cortisol values in patients recovering from prior long-term daily treatment with large doses of glucocorticoids. (Courtesy of R Ney.)

فد يكون السبب في هذا العجز هو: نقص تركيب الـ ACTH، بعد ذلك يزداد إفراز الـ ACTH ببطء، ليعود إلى مستوياته فوق الحد الطبيعي؛ هذا بدوره يحفز الغدة الكظرية، وبالتالي يرتفع إنتاج الستيرويدات السكرية القشرية مؤدياً إلى تقييم راجع مثبّط بشكل تدريجي للمستويات المرتفعة من الـ ACTH، ليعيدها إلى مستواها الطبيعي.

عادةً، يمكن **تجنّب المضاعفات** الناجمة عن التوقف المفاجئ للعلاج الستيرويدي **عن طريق التخفيض البطيء والتدريجي للجرعة على مدى فترة طويلة من الزمن.**

خامساً: تأثيرات الستيرويدات القشرية المعدنية- الألدوستيرون

- ❖ **يزيد** الألدوستيرون (وغيره من الستيرويدات ذات الفعالية الستيرويدية المعدنية) من **امتصاص الصوديوم Na^+ من (البول والعرق واللحاح ومحتويات الكولون).**
- ❖ الستيرويدات المعدنية تسبب **احتباس** الصوديوم في السائل خارج الخلوي، وهذا يسبب تمدد السائل خارج الخلوي.
- ❖ في الكليتين تعمل بشكل أساسي على مستوى الخلايا الرئيسية المسماة الخلايا P (الخلايا الرئيسية principal cells) في الأنابيب الجامعة.

- زيادة كميات الصوديوم المعاد امتصاصها يتم بالتبادل مع إطراح الـ K^+ و H^+ من الأنابيب الكلوية مسببة إدرار للـ K^+ وارتفاع في حموضة البول.

← الألدوستيرون حابس للصوديوم والماء، وطراح للبوتاسيوم وشوارد الهيدروجين

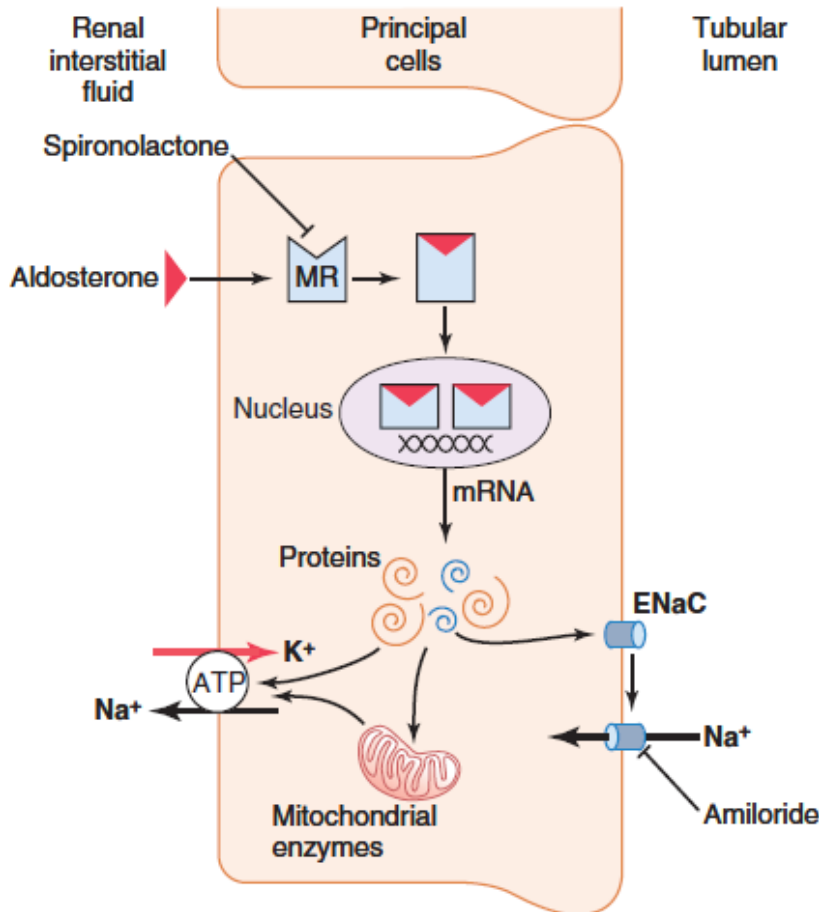


Figure 78-4. Aldosterone-responsive epithelial cell signaling pathways. Activation of the mineralocorticoid receptor (MR) by aldosterone can be antagonized with spironolactone. Amiloride is a drug that can be used to block epithelial sodium channel proteins (ENaC).

آلية العمل:

مثل معظم الستيروئيدات، فإن الألدوستيرون يرتبط إلى مستقبلات سيتوبلازمية، ثم ينتقل هذا المركب (مستقبل-هرمون) إلى النواة حيث يغير من عملية انتساخ الـ mRNAs، بالتالي يزيد من إنتاج البروتينات والتي تغير في وظيفة الخلية.

البروتينات المحفزة بالألدوستيرون لها تأثيران:

1. تأثير سريع يزيد من فعالية

القنوات الصودية الظهارية

epithelial sodium

channels (ENaCs)

طريق زيادة اندخال هذه

القنوات في الغشاء الخلوي الموافق للمعة الأنبوب الكلوي.

2. تأثير بطيء يزيد من تركيب وتعبير الـ (ENaCs) epithelial sodium channels.

من الجينات التي يفعلها الألدوستيرون جين serum- and glucocorticoid regulated

kinase (sgk)، وهذا الـ sgk يزيد من فعالية الـ ENaCs؛ وفي الواقع: لا توجد مشكلة في

تفعيل الـ sgk بالستيروئيدات القشرية السكرية والمعدنية؛ لأن الستيروئيدات القشرية

السكرية غير فعالة على مواقع استقبال الألدوستيرون. (نتيجة وجود أنزيم 11β -

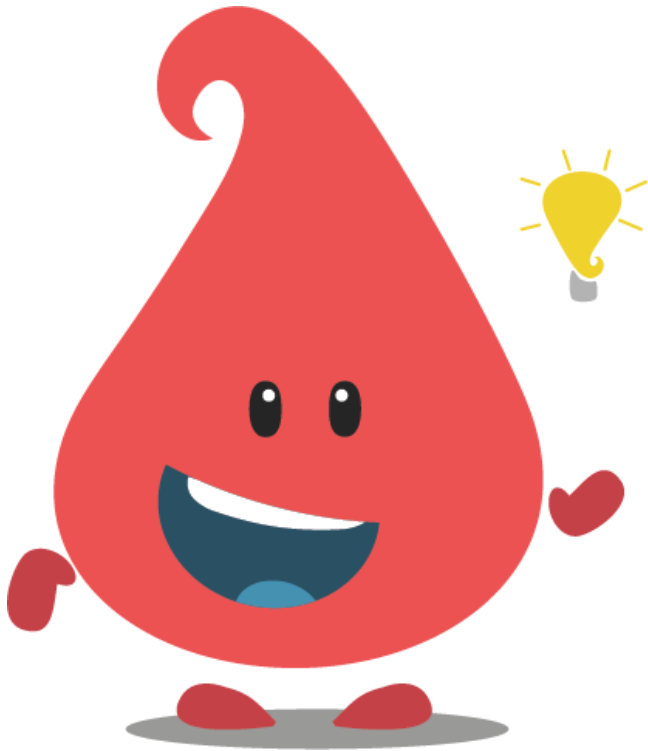
HSD2 كما ذكرنا في المحاضرة السابقة).

- ♣ [[تؤكد العديد من الدلائل أن الألدوستيرون يرتبط أيضاً بالغشاء الخلوي وبطريقة سريعة غير جينية يزيد من التبادل الـ Na^+K^+ الغشائي، مما يؤدي لزيادة تركيز الـ Na^+ داخل الخلوي، ومن المحتمل أن يكون المرسل الثاني المتدخل في هذه العملية هو IP_3 ،
- ♣ يستغرق التأثير الأساسي للألدوستيرون على نقل الصوديوم 10 إلى 30 دقيقة ليتطور، **والذروة تحدث متأخرة**، وهذا يشير إلى أنها معتمدة على تركيب بروتينات جديدة **بآلية جينية**]].

سادساً: تأثير استئصال الكظر Effect Of Adrenalectomy

■ في قصور الكظر:

- ✗ **يضع الصوديوم مع البول.**
- ✗ **يحتبس البوتاسيوم** مسبباً ارتفاع بوتاسيوم البلازما Hyperkalemia.
- ✗ عندما تكون النخامى الخلفية سليمة¹⁵، فإن فقدان الملح يتجاوز فقدان السوائل، وبالتالي **يهبط تركيز صوديوم البلازما.**
- [[ومع ذلك فإن حجم البلازما أيضاً ينخفض مما يؤدي إلى **هبوط الضغط الشرياني، قصور دوراني**، وفي نهاية المطاف **صدمة قاتلة** ☺]].



- يمكن الوقاية من هذه التغيرات من خلال زيادة كمية كلوريد الصوديوم في الحمية الغذائية.
- (في حالة قصور الكظر): **الفئران تعيش إلى أجل غير مسمى فقط معتمدة على إضافة الملح وحده، ولكن عند الكلاب ومعظم البشر تكون الكمية اللازمة المضافة من الملح كبيرة، بحيث يكون من المستحيل تفادي انهيار وتدهور بالحالة العامة والموت مالم تترافق بالمعالجة بالستيروئيدات المعدنية.**

¹⁵ تذكر: النخامة الخلفية تفرز الفازوبريسين (الهرمون المضاد للإدرار ADH).

سابعاً: تنظيم إفراز الألدوستيرون

- ◀ تم تلخيص الحالات الرئيسية التي يزداد بها إفراز الألدوستيرون في الجدول التالي؛ بعضها يرفع أيضاً من إفراز الستيروئيدات القشرية السكرية، وبعضها الآخر يؤثر بشكل انتقائي على إنتاج الألدوستيرون.
- ◀ [[العوامل المنظمة الأولية هي الـ **ACTH من الغدة النخامية، والرينين من الكليتين عن طريق الأنجيوتنسين II**، والتأثير المحفز المباشر **لارتفاع بوتاسيوم البلازما** على قشر الكظر.]]

أسباب زيادة إفراز الألدوستيرون Conditions that increase aldosterone secretion	
Glucocorticoid secretion increased	حالات يزداد معها إفراز الستيروئيدات السكرية
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surgery ➤ Anxiety ➤ Physical trauma ➤ Hemorrhage 	<ul style="list-style-type: none"> ◀ الجراحة ◀ القلق ◀ الأذيات الجسدية ◀ النزف
Glucocorticoid secretion unaffected	حالات لا يتأثر فيها إفراز الستيروئيدات السكرية
<ul style="list-style-type: none"> ➤ High potassium intake. ➤ Low sodium intake. ➤ Constriction of inferior vena cava in thorax. ➤ Standing. ➤ Secondary hyperaldosteronism (in some cases of congestive heart failure, cirrhosis, and nephrosis). 	<ul style="list-style-type: none"> ◀ زيادة المدخول من البوتاسيوم. ◀ نقص مدخول الصوديوم. ◀ تضيق الوريد الأجوف السفلي ضمن الصدر. ◀ الوقوف. ◀ فرط الألدوستيرونية الثانوي (في بعض حالات قصور القلب الاحتقاني، والتليف الكبدي، والكلاء).

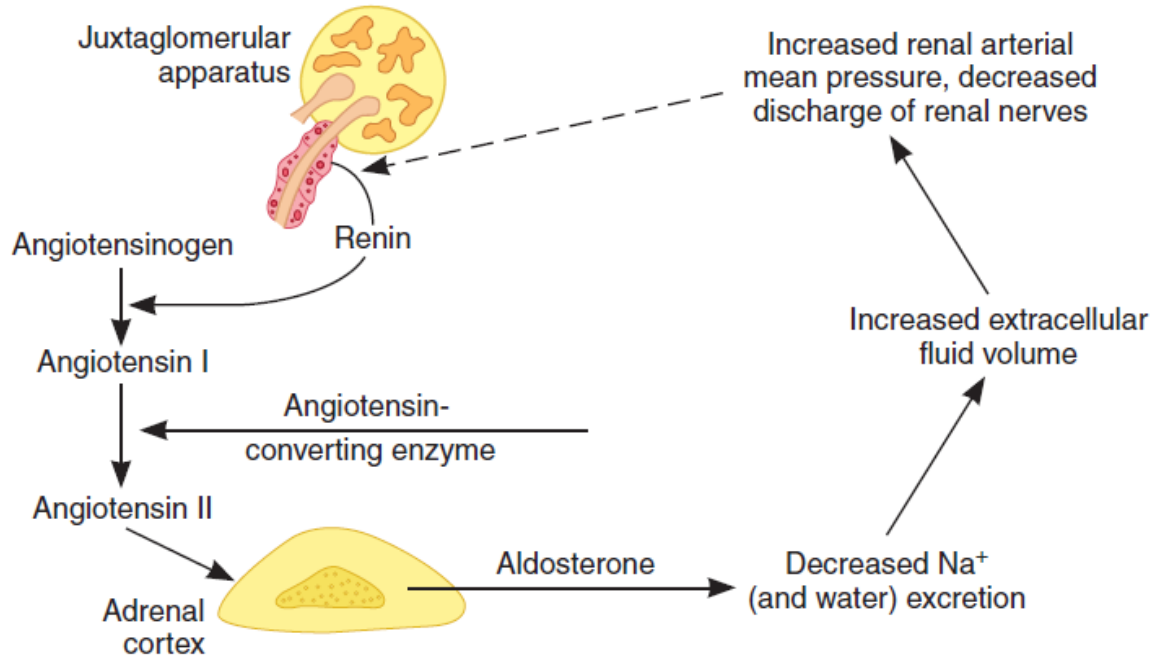
تأثير الـ ACTH على إفراز الألدوستيرون (للاطلاع)

- يحفز الـ ACTH عند حقنه إنتاج: الألدوستيرون، والستيرويدات القشرية السكرية، والهرمونات الجنسية.
- على الرغم من أن كمية الـ ACTH اللازمة لرفع إنتاج الألدوستيرون هي إلى حد ما أكبر من الكمية التي تحفز إفراز أعظمي أو أقصى للستيرويدات القشرية السكرية، من المعروف أنه ضمن حدود الإفراز الداخلي للـ ACTH التأثير عابر، وحتى لو بقي إفراز الـ ACTH مرتفعاً، فإن إنتاج الألدوستيرون ينخفض خلال يوم إلى يومين.
- [[بعد استئصال النخامية، يكون المعدل القاعدي لإفراز الألدوستيرون طبيعي، وتنتج الزيادة عادة بسبب الجراحة في غياب الشدات الأخرى، ولكن الزيادة (في الألدوستيرون) التي تنتجها الحمية الغذائية ناقصة الملح تكون غير متأثرة (سليمة) لبعض الوقت.]]
- [[تسبب حالة القصور النخامي المديد أو المستمر لفترة طويلة لاحقاً ظهور المنطقة الكبيبية، وهذا قد يؤدي إلى فقدان الملح ونقص الألدوستيرونية (Hypoaldosteronism).]]
- [[في الحالة الطبيعية، لا تسبب المعالجة بالستيرويدات القشرية السكرية تثبيط إفراز الألدوستيرون؛ غير أنه تم حديثاً وصف متلازمة تدعى glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA)، وهذه المتلازمة عبارة عن اضطراب وراثي ذو صفة جسدية مهيمنة (autosomal dominant)، حيث لا تكون الزيادة في إفراز الألدوستيرون الناجمة عن تحفيز أو تأثير الـ ACTH عابرة، يشفى الفرط في إفراز الألدوستيرون (وترافقه مع ارتفاع توتر شرياني) عندما يتم تثبيط إفراز الـ ACTH بالمعالجة أو بحقن الستيرويدات القشرية السكرية.]]
- [[الجينات التي ترمز لـ Aldosterone synthase و 11 β -hydroxylase متشابهة في 95% وقريبة جداً على الصبغي 8، عند الأشخاص المصابين بهذه المتلازمة يحدث امتزاج بين المنطقة المنظمة لجين الـ 11 β -hydroxylase والمنطقة المرمزة لجين الـ Aldosterone synthase، وينتج عن ذلك جين هجين عبارة عن ACTH-sensitive aldosterone synthase]]

الزبدة ^_^ : الـ ACTH يحفز إنتاج الألدوستيرون لكن دوره ثانوي أمام الأنجيوتنسين II والبروتاسيوم.

تأثيرات الرينين وأنجيوتنسين II (للاطلاع بس هامة :3)

- ✍ **[[إنّ الأنجيوتنسين II يتم تشكيله من الأنجيوتنسين I، الذي يتحرّر تحت تأثير عمل الرينين على الأنجيوتنسينوجين الدوراني.**
- ✍ **يحفز حقن الأنجيوتنسين II الإفراز الكظري القشري، (فهو بجرعات صغيرة يحفّز بشكل أساسي إفراز الألدوستيرون).**
- ✍ **يكون للأنجيوتنسين II تأثير مبكر، وتأثير متأخر:**
 - **التأثير المبكر يكون على تحوّل الكوليستيرول إلى بريغنونولون،**
 - **والتأثير المتأخر يكون على تحوّل الكورتيكوستيرون إلى ألدوستيرون.**
- ✍ **الأنجيوتنسين II لا يزيد من إفراز الدي أوكسي كورتيكوستيرون (الذي يتم تنظيمه بالـACTH).**
- ✍ **يتم تنظيم إفراز الألدوستيرون: من خلال جهاز الرينين أنجيوتنسين بآلية التلقيح الراجع، ويقود الهبوط أو النقص في الحجم خارج الخلوي، أو الحجم داخل الأوعية الشريانية إلى نقص الضغط الشرياني الكلوي ⇐ كما يؤدي إلى منعكس ⇐ يزيد من التنبه العصبي الكلوي ؛ كلا التغيرين ⇐ يزيد من إفراز الرينين، ⇐ ويزيد الأنجيوتنسين II (المتشكل نتيجة عمل الرينين) من معدّل إفراز الألدوستيرون ⇐ الذي يسبب احتباس الصوديوم ⇐ وبالتالي الماء، ⇐ وبالتالي يمدّد الحجم خارج الخلوي ⇐ موقفاً الآليات السابقة التي تزيد إفراز الرينين.**
- ✍ **يسبّب كل من: (النزف، الوقوف، انضغاط الوريد الأجوف السفلي الصدري) انخفاض الضغط داخل الشريان الكلوي.**
- ✍ **تزيد الحمية ناقصة الصوديوم من إفراز الألدوستيرون عن طريق جملة الرينين أنجيوتنسين؛ ⇐ مثل هذه الحمية الصارمة عن الملح تنقص الحجم خارج الخلوي، ولكن إفراز الألدوستيرون والرينين يزداد قبل أن يحدث أي انخفاض مستمر في الضغط الشرياني.**
- ✍ **بالنتيجة قد تكون الزيادة البدئية في إفراز الرينين (الناجم عن الحمية الصارمة عن الملح) عائدة إلى منعكس يزيد من فعالية الأعصاب الكلوية.**
- ✍ **يزيد الارتفاع في الأنجيوتنسين II الدوراني (الناجم عن نضوب الملح) من تنظيم مستقبلات الأنجيوتنسين II (upregulation) في قشر الكظر وبالنتيجة يزيد من الاستجابة للأنجيوتنسين II، في حين ينقص من تنظيم هذه المستقبلات على مستوى الأوعية (Downregulation).]]**



Feedback mechanism regulating aldosterone secretion. The dashed arrow indicates inhibition.

ملاحظة خارجية: أهم ما يفعل جملة الرينين: 1- انخفاض الضغط في الشريان الكلوي
2- نقص الصوديوم (بالتأثير على اللوحة الكثيفة Macula densa) 3- التعصيب الودي

الشوارد والعوامل الأخرى (للاطلاع)

ELECTROLYTES & OTHER FACTORS

- **[[الانخفاض الحاد في صوديوم البلازما حوالي (20 mEq/ L) يحفز إفراز الألدوستيرون، ولكن التغيرات حتى هذه الحدود نادرة،**
- **لكن ارتفاع البوتاسيوم بمقدار (1 mEq/ L) فقط يحفز إفراز الألدوستيرون، وهذا الارتفاع العابر بهذا المقدار يحدث بعد الوجبات خاصة إذا كانت غنية بالبوتاسيوم،**
- **[[البوتاسيوم مثل الأنجيوتنسين II:]]**
يحفز تحول الكوليستيرول إلى بريغنونول، والديوكسي كورتيكوستيرون إلى ألدوستيرون، ويبدو أنه يعمل على **عود استقطاب¹⁶** الخلايا عن طريق فتح قنوات الكالسيوم المبوّبة بالفولطاج مسبباً زيادة الكالسيوم الداخلة إلى الخلايا، تنخفض حساسية المنطقة الكبية إلى الأنجيوتنسين II (وبالتالي للحمية منخفضة الصوديوم) بالحمية منخفضة البوتاسيوم.]]

¹⁶ نزع استقطاب المفروض (")

- [[عند الأشخاص الطبيعيين: يزداد تركيز ألدوستيرون البلازما خلال الجزء من اليوم حيث يقوم الفرد بأنشطة، في وضع مستقيم (أو وقوف)؛ ترجع هذه الزيادة إلى: انخفاض في معدل إزالة الألدوستيرون من الدوران عن طريق الكبد، زيادة في إفراز الألدوستيرون بسبب زيادة إفراز الرينين الوضعي (Postural).]]
- [[يبيدي الأفراد الذين يستلقون في السرير إيقاع الساعة البيولوجية لإفراز الألدوستيرون والرينين، مع قيم عالية في الصباح الباكر قبل الصحو.]]
- [[الببتيد الأذيني المدر للصوديوم ANP يثبط إفراز الرينين، ويقلل من استجابة المنطقة الكبية للأنجيوتنسين II]].
- [[العوامل المهمة المؤثرة في إطراح الصوديوم:

↪ التغير في إفراز الألدوستيرون.

↪ معدل الرشح الكبي.

↪ الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم.

↪ وجود أو غياب إدرار حلولي.

↪ عندما يتم الانتقال من وضعية الجلوس إلى وضعية الوقوف، فإن إفراز الألدوستيرون يزداد ويتم احتباس الصوديوم من البول.]]

- [[الوظيفة الأساسية للألدوستيرون هي المحافظة على الحجم داخل الوعائي، وهي أحد الآليات المشمولة ضمن الاستتباب الحيوي.]]

ثامناً: التأثيرات المرضية الناجمة عن اضطراب إفراز الستيروئيدات المعدنية

7. فرط الألدوستيرونية:

- تسبب الزيادة في الستيروئيدات المعدنية: ضياع البوتاسيوم واحتباس الصوديوم، وعادة بدون وذمة مع ضعف عضلي، وفرط توتر شرياني، وتكزز، وتعدد بيلات،¹⁷ وقلاء ناقص البوتاسيوم؛ وتعود هذه الحالة إلى:

¹⁷ خلونا نشغل مخنا شوي * - * : ↑ الدوستيرون ← ↑ صوديوم ← ↑ حجم السوائل + فرط توتر شرياني ← تعدد بيلات.

↑ ألدوسترون ← ↓ بوتاسيوم ← ضعف عضلي

↑ ألدوستيرون ← ↓ هيدروجين ← قلاء ← زيادة الكالسيوم المرتبط ونقص الحر ← تكزز

1. مرض كظري بدئي (فرط الألدوستيرونية البدئية Primary hyperaldosteronism، متلازمة كون conn's syndrome): حيث تعود لأدينوما (ورم مفرز) في المنطقة الlobة¹⁸، فرط تنسج كظري أحادي أو ثنائي الجانب، كارسينوما كظري. عند المرضى المصابين بفرط الألدوستيرونية البدئية يكون إفراز الرينين منخفض.
 2. فرط الألدوستيرونية الثانوية: التي تترافق مع إفراز الرينين، يسببها التشمع الكبدي، قصور القلب، المتلازمة النفروية.
- عند الأشخاص الذين لديهم شكل من ضياع الملح في المتلازمة الكظرية التناسلية، يكون الحجم خارج الخلوي منخفض ← الرينين مرتفع ← فرط ألدوستيرونية ثانوية. تضيق الشريان الكلوي: يكون إفراز الألدوستيرون زائد (بسبب زيادة الرينين).

فرط ألدوستيرون ثانوي	فرط ألدوستيرون بدئي
السبب: مشكلة خارج الغدة الكظرية أدت إلى ارتفاع الألدوستيرون (تشمع كبدي- قصور قلبي- المتلازمة النفروية تضيق الشريان الكلوي..)	السبب: مشكلة في الغدة الكظرية (أدينوما- كارسينوما- فرط تنسج..)
يكون إفراز الرينين مرتفع	يكون إفراز الرينين منخفض

2. قصور الكظر:

1. قصور الكظر البدئي (مرض أديسون):

سببه: مرض يدمر قشر الكظر (مثل الإصابة بالسل، أو مرض مناعي ذاتي)؛

أعراضه: (الفهم: يكون الألدوستيرون والكورتيزول منخفضين)

المرضى لديهم **نقص وزن، تعب،** ويصبحون **منخفضي الضغط** بشكل مزمن، **قلب صغير** (لأن هبوط الضغط ينقص من عمل القلب).

يطورون نوبات من هبوط الضغط الحاد والصدمة (نوبات أديسون أو نوبات قصور قشر الكظر)، وهذا يعود إلى **العوز في إفراز الستيرويدات المعدنية، وعوز إفراز الستيرويدات السكرية** أيضاً.

يسبب الصوم عندهم نقص سكر دم مميت، **وأي شدة قد تؤدي إلى الانهيار.**

¹⁸ المفروض المنطقة الكبية Zona glomerulosa.



٢٠ تكون مستويات الـ ACTH الدورانية مرتفعة.

٢١ تصبغات الجلد المنتشرة أحد سمات العوز المزمن للستيروئيدات السكرية الذي يعود في جزء منه إلى تحفيز الهرمون الحاث للخلايا الميلانية MSH من قبل الـ ACTH الموجود في الدم.^{١٩}

2. قصور الكظر الثانوي وفوق الثانوي^{٢٠}:

قصور الكظر الثانوي يحدث بسبب مرض في النخامة، ينقص من إفراز الـ ACTH، أما قصور الكظر فوق الثانوي يحدث بسبب اضطرابات في منطقة ما تحت المهاد والتي تسبب خلل في إفراز الـ CRH. وكلاهما يعتبر معتدل مقارنة مع القصور البدئي، لأن استقلاب الشوارد يتأثر بدرجة أقل، بالإضافة إلى أنه لا يترافق مع تصبغات pigmentation لأنه في كلا المرضين يكون إفراز الـ ACTH منخفضاً وليس عالياً.

3. عوز منعزل في الألدوستيرون:

شاهد عند مرضى القصور الكلوي، مع انخفاض مستوى الرينين الدوراني (نقص الرينين والألدوستيرون الدموي hyporeninemic hypoaldosteronism).

4. نقص الألدوستيرونية الكاذب:

Pseudohypoaldosteronism ينتج عندما يوجد مقاومة لعمل الألدوستيرون، والمرضى في هذه المتلازمات يشكون من: فرط بوتاسيوم الدم، ضيق الملح، هبوط ضغط، وقد يطورون حمض استقلابي.

^{١٩} المقصود أن الـ ACTH له فعالية الـ MSH.

^{٢٠} بالمرجع اسمو ثالثي tertiary.

اختبر نفسك في بحث الغدة الكظرية </3>

7. الكوليستيرول هو (الطليعة) التي يتم من خلالها تصنيع الستيرويدات (القشرية، بروتين الـ *StAR*) ضروري وأساسي في الأقنود والكظرين من أجل تحرك الكوليستيرول من الغشاء الخارجي إلى الغشاء الداخلي للميتوكوندريا وتحوله إلى بريغنينولون بواسطة أنزيم *cholesterol desmolase*، فيما يلي اختر الجواب الخاطئ:

- في المنطقة الكبيبية أنزيم الـ *hydroxylase21* في الشبكة السيتوبلازمية يتوسط تحول البروجستيرون إلى *Deoxycorticosterone (DOC)* لتصنيع الألدوستيرون ويتوسط تحول *17α-hydroxyprogesterone* إلى *11-deoxycortisol* الذي يتحول إلى كورتيزول في المنطقة الحزمية.
- في المنطقة الشبكية والأقنود فعالية الـ *17,20 lyase* تحول الـ *17α-hydroxypregnenolone* إلى *dehydropiandrosterone* الذي يتحول إلى *Androstenedione* بتوسط الـ *3β-hydroxysteroid dehydrogenase*.
- في المبيضين البالغين الـ *aromatase* تستطيع تحويل الـ *Androstenedione* والتستوستيرون إلى *estrone* و *estradiol* بالترتيب.
- لا تأثير للأنجيوتنسين II والـ *ACTH* في التركيب الحيوي للألدوستيرون.

2. في الزجاج تبين أن حساسية كلا مستقبلات الستيرويدات السكرية ومستقبلات الستيرويدات المعدنية للكورتيزول متشابهة، التغييرات الضئيلة في الألدوستيرون تؤثر في تبادل الصوديوم والبوتاسيوم في الكليتين، في حين أن مستويات الكورتيزول الحرة والفعالة حيويًا لا تؤثر على المستقبلات المعدنية، هذا التناقض الواضح يفسر بما يلي، اختر الجواب الخاطئ:

- وجود أنزيم داخل خلوي في الكليتين يسمى *11β-HSD2* (*11β-hydroxysteroid dehydrogenase*) من النمط الثاني، والذي يستقلب الكورتيزول إلى كورتيزون غير فعال وبالتالي يحمي مستقبلات الستيرويدات المعدنية من الارتباط بالكورتيزول.
- عندما تكون تراكيز الكورتيزول الدورانية مرتفعة جداً مثل في حالة متلازمة كوشينغ هذه التراكيز المرتفعة تطفئ، وتكون قادرة على الارتباط وتفعيل المستقبلات الخاصة بالألدوستيرون، وبالنتيجة يزداد الحجم ويرتفع الضغط وينخفض البوتاسيوم الدموي.
- الـ *licorice* يثبط *11β-HSD2* وبالتالي يعطي المجال للكورتيزول الحر للارتباط بمستقبلات الألدوستيرون مسبباً نقص بوتاسيوم الدم وارتفاع التوتر الشرياني.
- نسج أخرى مثل الكبد والجلد تستطيع تحويل الكورتيزون غير الفعال إلى كورتيزول لأنها تعبر عن نفس الأنزيم من النمط الثاني.

3. للتسيروئيدات السكرية القشرية تأثيرات فيزيولوجية متعددة كل مما يلي صحيح ما عدا، اختر الجواب الخاطئ:

- A. تمارس دور معاكس لإفراز الأنسولين مما يسيء لمرض السكري.
- B. يزيد من حساسية العضلات للمساء للأوعية الدقيقة للنور أدرينالين والأدرينالين.
- C. زيادة إفراز الـ ACTH وبالتالي ارتفاع مستويات الستيروئيدات القشرية لا تعتبر أساسية من أجل مقاومة الشدة.
- D. تنقص عدد اللمفاويات الدورانية وحجم العقد اللمفاوية والتيموس وتسبب تثبيط فعالية وتكاثر اللمفاويات.

4. الـ ACTH يفرز بشكل نبضي غير منتظم على طول أو مدى اليوم، وكورتيزول البلازما يميل لأن يرتفع وينخفض استجابة لهذه النبضات الإفرازية، فيما يلي اختر الجواب الخاطئ:

- A. عند الإنسان هذه النبضات تكون أكثر تواتراً في الصباح الباكر وحوالي 75٪ من الإنتاج اليومي يحدث ما بين الساعة 4 و 10 صباحاً.
- B. النبضات تكون أكثر تواتراً بين الساعة 11 و 12 مساءً.
- C. الاستيقاظ الصباحي الذي يعتبر كشدة إجهادية أو رض ليست السبب في الإفراز النهاري لأن زيادة إفراز الـ ACTH تحدث قبل الاستيقاظ.
- D. الساعة البيولوجية المسؤولة عن النظم النهاري لإفراز الـ ACTH تتوضع في النوى المهادية فوق التصلاب البصري.

5. أي مما يلي يؤدي لإفراز الألدوستيرون من قشر الكظر: (الإجابة الصحيحة)

- A. الكيموتريبيين.
- B. التريبسين.
- C. الرينين.
- D. ولا واحد مما سبق.

6. يؤدي الكورتيزول لزيادة سكر الدم عن طريق: (الإجابة الصحيحة)

- A. زيادة تحليل الدسم.
- B. زيادة اصطناع البروتين في العضلات.
- C. زيادة استحداث السكر.
- D. زيادة إفراز هرمون النمو.

7. فيما يتعلق بهرمونات الغدة الكظرية:

- A. تفرز الغدة الكظرية كل من الهرمونات البيبتيدية والستيروئيدية.
- B. يلعب الألدوستيرون دوراً في تنظيم كالسيوم المصل.
- C. إفراز الكورتيزول يؤدي لانخفاض مستويات الغلوكوز في البلازما.
- D. يحدث ضمور قشر الكظر تالياً لإزالة النخامى الأمامية.

8. في داء كوشينغ، يحدث ما يلي :

- A. زيادة في مستوى غلوكوز الدم.
- B. ضخامة في العضلات الهيكلية.
- C. نقص في كوليسترول البلازما.
- D. ثخانة الجلد.

9. عوز الـ ACTH يحدث لنقص شديد في:

- A. اصطناع الألدوستيرون.
- B. اصطناع التسترون عند الذكور.
- C. إفراز الكوليسترول.
- D. إفراز الإستراديول.

10. ينقص اصطناع الكورتيزول إذا كان هناك:

- A. عوز في 11-هيدروكسي ديهيدروجيناز.
- B. عوز في 21-هيدروكسيلاز.
- C. عوز في 18-هيدروكسي ليسيتين.
- D. عوز في 5-ألفا-ريدوكتاز.

11. الكورتيزول يرفع مستوى سكر الدم عن طريق:

- A. زيادة انحلال الدسم
- B. زيادة اصطناع البروتينات في العضلات
- C. زيادة تحلل السكريات
- D. زيادة إفراز هرمون النمو

11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
A	B	(C)	A	D	C (و A كمان صح)	D	B	C	D	D



هنا ينتهي هذا البحث :

لا تنسونا من صالح دعائكم :

مع أطيب التمنيات بالنجاح والتوفيق ^_^

