

قصور الكظر المتعلق بالمرض الحرج

مزن محمد خليل¹، د. محمد نادر عيّد²

¹ طالبة ماجستير في قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.
² أستاذ مساعد دكتور في قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

الملخص:

الهدف: دراسة حالات قصور الكظر الثانوي المقبولة في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، الانتشار وعوامل الخطر وطرق التشخيص والتدبير والإنذار.
مواد البحث وطرائقه: دراسة مقطعية راجعة ومستعرضة، 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 2019/8/1 إلى 2021/8/1.

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/قيء 52.2%، قهمل 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 <46 بيكوغرام/دل (المتوسط 25.8 بيكوغرام/دل). في 8 حالات مُشخص قصور كظر مركزي، ولم يُحدّد نوع قصور الكظر لدى 15 مريضاً. كان لدى غالبية المرضى أكثر من سبب لقصور الكظر لكن أشيعها إنتان الدم (ترافق مع إنتان تنفسي في 16 حالة، ومع التهاب سحايا في حالتين)، 5 مرضى كان لديهم نزف دماغي. توفي



Submitted: 17/2/2022

Accepted: 24/3/2022

Copyright: Damascus University Syria.

The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>

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 (النخامي/الوطائي) بنسبة انتشار 1000/1.99.

الاستنتاج: يشكل قصور الكظر التالي أو المتعلق بالمرض الحرج للحالات الطبية الحرجة عند الولادة معضلة تشخيصية بسبب تشابه أعراضه مع أعراض الحالات الطبية الحرجة المسببة، و يترافق مع نسبة وفيات مرتفعة، وإن التشخيص الباكر يحسن من الإنذار.

الكلمات المفتاحية: الولادة، قصور الكظر، المرض الحرج

Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI)

Muzen Mohamad Khalil¹, Dr. Mohammed Nader Eid²

¹Postgraduated Student in Pediatric Department - Faculty of Medicine - Damascus University.

²Prof. Doctor in Pediatric Department - Faculty of Medicine - Damascus University.

Abstract:

- **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 1/8/2019 to 1/8/2021.

- **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%, seizure 17.4% and 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 one 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 (Pituitary/Hypothalamic) with a prevalence of 1.99/1000.

- **Conclusions:** Subsequent or critical illness-related adrenal insufficiency constitutes a critical medical condition 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.

أولاً: المقدمة:

إن القصور الكظري التالي لحالات طبية حرجة الحاصل عند بعض المرضى قد يحصل في كل الأعمار، وبالتأكيد له أهمية خاصة وإمراضية ملحوظة عند الولدان، وعند التمكن من تحديد الفئات عالية الخطورة لحدوث القصور الكظري الثانوي عند الولدان، سيتمكن من تسهيل وضع التشخيص وبالتالي المقاربة والعلاج الأمثل المبكر لهذه الفئة المحددة من المرضى وبالتالي تحسين الإنذار^[1] (Cooper (2007, 348362).

يعاني نسبة 70% من مرضى العناية المركزة مع صورة سريرية للإصابة بصدمة إنتانية أو قلبية المنشأ من قصور كظري عابر مرافق، كما أن كثيراً من مرضى الخداج 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^[2] (Fechner (2018, 1351-1364).

هدف البحث:

يهدف البحث لدراسة حالات قصور الكظر المرتبط بالمرض الحرج المقبولة في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، الانتشار وعوامل الخطر وطرق التشخيص والتدبير والإنذار.

ثانياً: مواد البحث وطرائقه:

دراسة مقطعية راجعة ومستعرضة، أجريت في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، شملت حديثي الولادة المصابين بقصور كظر تالي للإصابة بحالات طبية حرجة المقبولين في المشفى ما بين 2019/8/1 إلى 2021/8/1، وفق المعايير الآتية:

معايير الإدخال:

- العمر أصغر من 28 يوماً.
- الأطفال المصابون بعلامات قصور كظر ثانوي (لديهم انخفاض تركيز الصوديوم والغلوكوز مع ارتفاع تركيز البوتاسيوم في المصل وانخفاض في التوتر الشرياني).

معايير الاستبعاد:

- الإصابة بالمتلازمة الكظرية التناسلية، أو تشوهات في الغدة الكظرية.
- رفض ذوي الطفل الاشتراك في البحث.

مواد وطرائق البحث:

أجريت هذه الدراسة بطريقة راجعة ومستعرضة: في القسم الراجع للدراسة تمت 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 الإدخال بقصور الكظر الثانوي وأخذ موافقة ذويه على الاشتراك في البحث، جُمعت البيانات الآتية:

✓ قصة سريرية مفصلة تتضمن اختلاطات الحمل والولادة والعمر الحلمي وطريقة الولادة وظروف ما حول الولادة وتعرض الوليد لشدة في أثناء الولادة وحالة الطفل عند الولادة، والأعراض.

✓ نتائج الفحص السريري والعلامات الحيوية (الضغط، والنبض، والحرارة، وعدد مرات التنفس، ولون الجلد، وعلامات تجفاف ، والحالة 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 و ACTH (عند توفرها)، والهرمونات الأخرى، وتحليل بول مع معايرة الشوارد في البول والكثافة النوعية للبول.

✓ نتائج الاستقصاءات الشعاعية (تصوير بالأشعة 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

- ✓ 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 مكافئ/ل، حديث الولادة 96-106 مكافئ/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.

2- قصور الكظر الثانوي Secondary Adrenal insufficiency:

قصور الكظر الثانوي يشمل قصور الكظر المركزي (النخامي/الوطائي) وقصور قشر الكظر المكتسب أو النسبي التالي لحالة الشدة من دون وجود أسباب بنيوية لقصور الكظر مثل المتلازمة الكظرية التتاسلية 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..) مع الربط بالموجودات المخبرية:

- ✓ 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

التشخيص النهائي ونتائج العلاج وحالات الوفاة، وتمَّ استبعاد الحالات المصابة بقصور كظر بدئي. تمَّ تنظيم البيانات ضمن استمارات خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات أُدخِلت إلى الحاسوب وتمت دراستها إحصائياً واستُخْلِصت النتائج.

الاعتبارات الأخلاقية:

تمَّ أخذ موافقة ذوي الطفل على الاشتراك في البحث، وموافقة إدارة المشفى، لم تُذكر أي معلومات شخصية أو إجراء تدخلات علاجية حيث فقط دُوِّنت نتائج الاستقصاءات والعلاجات المتبعة في المشفى.

حجم العينة:

جميع الحالات المحققة لمعايير البحث المقبولة في شعبة حديثي الولادة في عامي 2019-2020 والنصف الأول من 2021.

المفاهيم والاعتبارات:

1- القيم المرجعية للتحاليل المخبرية (Pagana, 2018, [3] 1095):

- ✓ الهرمون الموجه للكظر adrenocorticotrophic 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 صباحاً، 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 مكافئ/ل.
- ✓ الصوديوم sodium (Na) في المصل: حديثو الولادة 134-144 مكافئ/ل.

- أشيع الاختلاطات في أثناء الحمل كان الإنتان البولي التناسلي عند الحامل يليه انبثاق الأغشية الباكر و يليه النزف أثناء الحمل.

- 21.7% من الحوامل كان لديهن قصة تناول صادات في أثناء الحمل، و 17.4% لديهن قصة تناول ستيرويدات.
- سيدة واحدة كان لديها ربو، وسيدة واحدة كان لديها فقر دم مرافق للحمل.

3- دراسة الظروف والاختلاطات في أثناء الولادة:

الجدول (3): دراسة الظروف والاختلاطات في أثناء الولادة

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

من الجدول (3) يُلاحظ 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.

- احتاج 56.5% من الولدان خضعوا للإنعاش بسبب تأخر الصراخ، وقد احتاج 60.9% من الولدان للوضع في الحاضنة.

الشدة (2018, Fechner)^[2]، (2007, 348362) Cooper

ثالثاً: نتائج البحث:

في نهاية البحث جُمعت بيانات 23 مريضاً حققوا معايير البحث، ودراسة هذه البيانات إحصائياً باستخدام برنامج SPSS، وصلنا للنتائج الآتية:

1- دراسة الجنس والعمر عند القبول وعند التشخيص:

الجدول (1): دراسة الجنس والعمر عند القبول وعند التشخيص

العمر عند التشخيص (يوم)		العمر عند القبول (يوم)		العدد		
S.td	Mean	S.td	Mean	%	Number	
8.3	14.8	9.4	9.9	52.2%	12	الإناث
8.6	11.6	10.2	9.2	47.8%	11	الذكور
8.5	13.2	9.6	9.6	100%	23	الكل

من الجدول (1) يُلاحظ 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- دراسة ظروف الحمل:

الجدول (2): دراسة ظروف الحمل

العدد	%	
3	13%	انبثاق أغشية باكر
2	8.7%	نزف في أثناء الحمل
4	17.4%	إنتانات بولية تناسلية
1	4.3%	تناول مميعات
1	4.3%	تناول مثبطات مخاض
5	21.7%	تناول صادات
4	17.4%	تناول ستيرويدات
1	4.3%	ربو
1	4.3%	فقر دم

من الجدول (2) يُلاحظ الآتي:

4- دراسة تقييم الوليد والعمر الحملي:

الجدول (4): دراسة تقييم الوليد والعمر الحملي

S.td	Mean	
1.6	5.7	أبغار د 1
1.8	6.5	أبغار د 5
0.6	2.5	وزن الولادة (كغ)
0.7	2.7	الوزن الحالي (كغ)
2.6	36.6	العمر الحملي (اسبوعاً)
%	العدد	
%30.4	7	خداجة
%4.3	1	استسقاء دماغ
%4.3	1	تشوهات بالأطراف
%4.3	1	تشوهات في الأطراف + رتق مريء
%8.7	2	تشوهات قلبية

من الجدول (4) يُلاحظ الآتي:

- بلغ متوسط نقاط مشعر 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 الخداجة 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.

5- دراسة الصورة السريرية المسيطرة عند القبول:

الجدول (5): دراسة الصورة السريرية المسيطرة عند القبول

%	العدد	
%4.3	1	اختناق
%4.3	1	خداجة
%21.7	5	شك إنتان دم مستقر دورانياً
%69.6	16	شك إنتان دم مع صدمة دورانية

من الجدول (5) يُلاحظ 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.
- مرض واحد كان لديه قصة اختناق عند الولادة مع تطور غثيان/إقياء وإسهال قهه وهياج عند القبول.
- مريض واحد كان قبوله بسبب الخداجة والحاجة لنقل دم.

6- دراسة الأعراض والعلامات:

الجدول (6): دراسة الأعراض والعلامات

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

من الجدول (6) يُلاحظ الآتي:

- 82.6% من المرضى كان لديهم وهن عام/تثبط وبنفس النسبة كان لديهم تسرع تنفس.
- 69.6% من المرضى كان لديهم صدمة دورانية، و 60.9% كان لديهم تسرع قلب.

8- مقارنة نتائج التحاليل المخبرية عند القبول وعند التشخيص:

الجدول (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 (8) يُلاحظ الآتي:

- بالمقارنة مع التحاليل الدموية عند القبول مع التحاليل الدموية عند التشخيص ارتفع متوسط كل من تعداد الكريات البيضاء، ونسبة العدلات، والبوتاسيوم، والكرياتينين، والبولية الدموية، والبروتين الارتكاسي C، والضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون في الدم الشرياني، والبيكربونات.
- ما بين القبول ووقت وضع التشخيص انخفض متوسط كل من نسبة اللمفاويات، والخضاب، وتعداد الصفيحات الدموية، والغلوكوز، والصوديوم، وناقلة أمين الألانين، و PH الدم الشرياني، والضغط الجزئي للأكسجين في الدم الشرياني.
- لم يُعَآير الكورتيزول عند القبول، وقد بلغ متوسط الكورتيزول 17.9 ميكرو غرام/دل وهو أصغر من القيم المتوقعة في حالة الشدة عند حديثي الولادة.

- 52.2% من المرضى كان لديهم غثيان/إقياء، و 47.8% لديهم قهم (رفض رضاعة).

- عشر مرضى كان لديهم نوب نقص سكر الدم، وتسعة مرضى كان لديهم إسهال.

- سبعة مرضى كان لديهم وسن، و 4 مرضى عانوا من اختلاج، و 3 مرضى كان لديهم هياج، ومريضان كان لدهما عدم كسب وزن.

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

7- دراسة التوتر الشرياني والنبض عند القبول وعند التشخيص:

الجدول (7): دراسة التوتر الشرياني والنبض عند القبول وعند التشخيص

عند التشخيص		عند القبول		
S.td	Mean	S.td	Mean	
9	59	7	70	SBP mm Hg
5	33	5	36	DBP mm Hg
8.7	151.7	13.6	140.4	Pulse /m

من الجدول (7) يُلاحظ 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.

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

الجدول (9): مقارنة تقييم نتائج التحاليل المخبرية عند القبول وعند التشخيص

عند التشخيص		عند القبول		
%	العدد	%	العدد	
65.2%	15	8.7%	2	نقص سكر الدم
100%	23	39.1%	9	نقص صوديوم المصل
39.1%	9	13%	3	ارتفاع بوتاسيوم المصل
43.5%	10	13%	3	حمض استقلابي
56.5%	13	-	-	Cortisol <15 mcg/dL
43.5%	10	-	-	Cortisol 15-30 mcg/dL
80%	10/8	-	-	معايرة ACTH
100%	8/8	-	-	ACTH < 46 pg/mL
S.td	Mean	S.td	Mean	
10.7	25.8	-	-	ACTH pg/mL

من الجدول (9) يُلاحظ الآتي:

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

- عند القبول كان عند 39.1% من المرضى نقص بتركيز صوديوم الدم بينما عند التشخيص كان لدى جميع المرضى نقص صوديوم.

- كان لدى 13% من المرضى ارتفاع بوتاسيوم الدم عند القبول وارتفعت النسبة إلى 39.1% عند التشخيص.

- ثلاثة مرضى كان لديهم حمض استقلابي عند القبول، بينما عند التشخيص كان لدى عشر مرضى حمض استقلابي.

- عند التشخيص 56.5% من المرضى كانت لديهم قيم كورتيزول المصل أصغر من 15 ميكرو غرام/دل أي منخفضة 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 تتم معايرة قيم ACTH لديهم بسبب سوء الحالة العامة وبُدىءً بالعلاج بالهيدروكورتيزون فوراً.

- المرضى الذين كانت لديهم قيم كورتيزول المصل 15-30 ميكرو غرام/دل فقد تمت معايرة 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 تتم المعايرة لدى مريضين بسبب عدم توفر التحليل حينها.

10- تحاليل إضافية عند التشخيص:

الجدول (10): تحاليل إضافية عند التشخيص

S.td	Mean	العدد	
-	72	1	Aldosterone ng/dL
-	15	1	Plasma renin activity ng/mL/hr
-	66	1	Na mEq/L البول (عينة عشوائية)
2.8	8.14 (5-14)	14	K mEq/L البول (عينة عشوائية)
-	74	1	Cl البول (عينة عشوائية)
0.005	1.010 (-1.005) (1.020)	12	الكثافة النوعية للبول (عينة عشوائية)

من الجدول (10) يُلاحظ الآتي:

- مريض واحد عيّر الألدوسترون لديه وقد كان ضمن الطبيعي، وكذلك مريض واحد عيّرت فعالية الرينين لديه وكانت على الحدود العليا الطبيعية.

- مريض واحد عُوِيَر صوديوم البول لديه في عينة عشوائية وكان مرتفعاً (< 20 مكافئ/ل)، وكذلك عُوِيَر كلور البول لدى مريض واحد.

- عُوِيَر البوتاسيوم في عينة بول عشوائية لدى 14 مريضاً وكانت القيم ضمن الطبيعي (> 20 مكافئ/ل) لدى الجميع.

- عُوِيَر الكثافة النوعية للبول لدى 12 مريضاً كانت ضمن الطبيعي لديهم.

11- دراسة نتائج الزرع الجرثومي لمختلف سوائل الجسم:

الجدول (11): دراسة نتائج الزرع الجرثومي لمختلف سوائل الجسم

%	العدد		
73.9%	17	لم يُجرَ	زرع البول
8.7%	2	عقيم	
8.7%	2	فطور	
8.7%	2	كليبسيلا	
78.3%	18	لم يُجرَ	زرع الدم
21.7%	5	عقيم	
87%	20	لم يُجرَ	زرع CSF
13%	3	عقيم	
69.6%	16	لم يُجرَ	زرع المفرزات القصبية
4.3%	1	بسيديموناس	
8.7%	2	كليبسيلا	
13%	3	عدة أنواع جرثومية	
4.3%	1	فطور	

من الجدول (11) يُلاحظ الآتي:

- أُجرِيَ زرع البول لدى ستة 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)، علماً 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 والبسيديموناس لدى مريض واحد أيضاً، فيما كُشِفَ عن الكليبسيلا لدى مريضين، بينما كان لدى ثلاثة مرضى أنواع عديدة من الجراثيم.

12- دراسة نتائج الاستقصاءات الشعاعية:

الجدول (12): دراسة نتائج الاستقصاءات الشعاعية

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

من الجدول (12) يُلاحظ 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 الانديتين 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 دوران جنين، ومريض واحد كان لديه ضخامة قلبية شاملة مع قصور

- جميع المرضى تلقوا علاجاً بالهيدروكورتيزون، وعلاج لإصلاح خلل الشوارد، و 17 مريضاً تلقوا البيكربونات.
- احتاج 20 مريضاً للعلاج بالدعامات 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.

بالدسامات، وكان صدى القلب طبيعياً لدى خمسة مرضى، فيما لم يُجرَ لدى ثمانية مرضى.
- أُجريت تصوير صدوي عبر اليوافيخ لعشر 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.

15- دراسة نتائج التحاليل المخبرية بعد بدء العلاج:

الجدول (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 (15) يُلاحظ الآتي:

- بمقارنة نتائج التحاليل الدموية بعد البدء بالعلاج مع نتائجها عند تشخيص قصور الكظر يُلاحظ انخفاض متوسط كل من تعداد الكريات البيضاء، ونسبة اللمفاويات، وتعداد الصفائح الدموية، وبوتاسيوم المصل، والكرياتينين، والبروتين الارتكاسي C، والضغط الجزئي للأوكسجين وثاني أكسيد الكربون، والبيكربونات.
- ارتفع متوسط كل من نسبة العدلات، والخضاب، والغلوكوز، والصوديوم، والكلور، والبولة، وناقلة أمين الألاتين، و PH الدم الشرياني.

13- دراسة موقع الإنتان:

الجدول (13): دراسة موقع الإنتان

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

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

14- دراسة خطة العلاج:

الجدول (14) خطة العلاج

%	العدد	
100%	23	هيدروكورتيزون
87%	20	دعامات قلبية
91.3%	21	تعويض سوائل
100%	23	إصلاح الشوارد
73.9%	17	بيكربونات
34.8%	8	نقل دم لمرة واحدة
30.4%	7	نقل دم لأكثر من مرة

من الجدول (14) يُلاحظ الآتي:

16- تقييم نتائج التحاليل المخبرية بعد بدء العلاج:

الجدول (16): تقييم نتائج التحاليل المخبرية بعد بدء العلاج

%	العدد	
8.7%	2	نقص سكر الدم
73.9%	17	نقص صوديوم المصل
26.1%	6	ارتفاع بوتاسيوم المصل
30.4%	7	حماض استقلابي

من الجدول (16) يُلاحظ الآتي:

- بعد العلاج كان لدى مريضين نقص بمستويات سكر الدم.
- كان لدى 17 مريضاً نقص بمستويات صوديوم المصل،
- ولدى ستة مرضى ارتفاع بمستوى بوتاسيوم المصل، رغم العلاج ومحاولة اصلاح الاضطراب الشاردي.
- بقي لدى سبعة مرضى حماض استقلابي.

17- دراسة أسباب قصور الكظر ونوعه:

الجدول (17): دراسة اسباب قصور الكظر ونوعه

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

من الجدول (17) يُلاحظ الآتي:

- 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.

- 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.

18- دراسة الإنذار والنتائج:

الجدول (18): دراسة الإنذار والنتائج

قصور مركزي		قصور غير محدد		الكل		
%	العدد	%	العدد	%	العدد	
37.5%	3	0%	0	13%	3	النجاة
62.5%	5	100%	15	87%	20	الوفاة
الوفيات		النجاة		الكل		
S.std	Mean	S.std	Mean	S.std	Mean	
5.1	4.1	0.6	1.3	4.9	3.7	المدة بين القبول والتشخيص
5.9	7.2	4.4	9	5.7	7.4	مدة الاستشفاء

من الجدول (18) يُلاحظ 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.

- 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 يُحدّد نوع قصور الكظر لدى 15 مريضاً لعدم توفر معايرة ACTH عند التشخيص أو بسبب الحالة الحرجة للمريض والحاجة للعلاج بالستيروئيدات بسرعة لذا عدّ 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.

19- انتشار قصور الكظر الثانوي والمركزي:

الجدول (19): دراسة انتشار قصور الكظر الثانوي والمركزي

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

- في دراسة^[7] (1937-1949, 2008) Marik راجع الباحث - 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^[8] (2005, 855-859) Pizarro، و^[9] (1999, 51-55) Hatherill، و- (2002, 112) Menon و^[10] (116) Bone و^[11] (2002, 563-569) على الأطفال استُخدمَ 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 الأبحاث لها تأثير كبير على نسبة الشيع.

- 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 الأول للعمر وقد وجد أن مستويات الكورتيزول عند الخدج أقل بشكل عام عند مقارنتهم مع المواليد بتمام الحمل^[12] (2008, 444-511) Miller،

من الجدول (19) يُلاحظ 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.

رابعاً: مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج:

- قصور قشر الكظر الحاد من الحالات المهددة للحياة ويرتبط بمعدلات مرضية ووفيات كبيرة - (2007, e484) Shulman و^[4] (e494)، ويحتاج لتدبير سريع فعال للحد من الإضرابية والوفيات، وعند حديثي الولادة يكتسب قصور الكظر أهمية أكبر بوجود حالات مرضية حرجة تسبب أعراضاً مشابهة، مما يؤخر التشخيص وبالتالي التدبير الفعال.

- يُعدُّ قصور الكظر نادراً نسبياً في المراحل المبكرة من العمر، فهو يؤثر على ما يقارب 1/5000-10000 طفل، ويمكن أن تكون سماته غير واضحة^[5] (2006, 1-8) Bowden.

- 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.^[6] (2006, 448-453) Langer.

- كان نقص صوديوم أو ارتفاع البوتاسيوم في المصل موجودين لدى أكثر من ثلث المرضى عند القبول وارتفعت نسبتها بشكل كبير عند التشخيص حيث إن المرضى جميعهم كان لديهم نقص صوديوم عند التشخيص، و39.1% لديهم ارتفاع بوتاسيوم، وبالتالي يُعدُّ 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 الحمض 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 الأنابيب 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 الأذنين 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 (2021، 1-3)^[15] وجد أن 72% من حديثي الولادة الذين لديهم أمراض

في دراسة^[13] (El-Gayer (2012, 229-233) 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 الحولي يؤثر في إفراز الكورتيزول وموجهة الكظر وكذلك المرض الشديد وعدم كفاية إفراز الغدة الكظرية في الخدج وكذلك المواليد بتمام الحمل.

- في دراسة^[14] (Pitinger (2000, 223-226) 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 أُجريَ 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 وُجِدَت 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 حمض 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.

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 الدياتريام والفينتانييل التي قد تثبط الزيادة المبكرة في إنتاج ACTH والكورتيزول عبر التأثير على تحت المهاد أو عبر تثبيط إنتاج 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-1 β 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 الخداجة لدى الآخر، في دراسة Joosten (2000, 3746-3753)^[17] ذكر دور المكورات السحائية في حدوث قصور الكظر وكذلك جاء في دراسة den Brinker (2005, 5110-5117)^[18] 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 يُحدّد نوع قصور الكظر في 15 حالة لذا عدّ نوع قصور الكظر غير مُحدّد 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 تالي للإنتان أو بتأثير غزو

قلب ولادية كان لديهم قصور كظر قبل الجراحة حيث كان 19% لديهم كورتيزول المصل 10-15 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 (2007, 348-362)^[11] 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 بُدئ باستخدام الستيرويدات 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 الخداجة في ثلاث حالات، تحدثت دراسة Prigent (2004, 243-252)^[16] عن دور إنتان الدم في قصور الكظر الثانوي أو النسبي عبر تأثير الوهط الدوراني على تروية الغدة النخامية أو تحت المهاد مما ينقص من إنتاج CRH أو ACTH وقد تصل لدرجة إحداث نزف أو نخر تحت المهاد أو في النخامى مما قد يؤدي لضرر غير

تراكيز منخفضة من ACTH بالمقارنة مع حديثي الولادة الأصحاء مما يشير إلى أن محور تحت المهاد-النخامي-الكظر لم يستجِب كما هو متوقع للمرض الخطير، وهذا مماثل لنتائج الدراسة الحالية.

خامساً: المحددات والمعوقات:

- 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.

سادساً: الخلاصة والتوصيات:

- بلغت نسبة انتشار قصور الكظر المركزي 1.99/ألف.
- أشيع سبب لقصور الكظر كان إبتان الدم، وكان أشيع مصدر للإبتان 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 و65.2% لديهم نقص سكر الدم و43.5% لديهم حمض استقلابي.
- رغم العلاج بلغت نسبة الوفيات 87%.
- نوصي بإجراء دراسة واسعة لتقصي وجود قصور الكظر تتضمن معايرة كورتيزول المصل عند الأطفال الذين لديهم حالات طبية حرجة للكشف عن شيوخ قصور الكظر لديهم.

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 إنتاج الكورتيزول.

- قصور الكظر قد يكون مؤقتاً خاصة عند الخدج كما جاء في بحث^[19] (Quintos, 2010, 8-12) وأكد على دوره في عدم استقرار الدوران لديهم في الحالات الحرجة وضعف استجابتهم للدواعم القلبية.

- تَحَدَّث^[20] (Sosa, 2021, 69-75) عن تأثير المرض الشديد في المحور تحت المهاد-النخامي-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 تبقى تراكيز الجزء الحر طبيعية أو مرتفعة مما يؤدي لتثبط راجع سلبي على المنطقة تحت المهاد (نقص CRH) والنخامي (نقص ACTH) والكظر (نقص الكورتيزول الكلي) وبالتالي قصور كظر واقترح أن تعابير مستويات الكورتيزول الحر في المصل.

- في دراسة^[21] (Fernandez, 2008, 797-802) 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

التمويل : هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. Cooper, M.S., Stewart, P.M. (2007). Adrenal insufficiency in critical illness. *Journal of intensive care medicine*, 22(6), 348–362.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Bowden, S.A., Henry, R. (2006). Pediatric adrenal insufficiency: diagnosis, management, and new therapies. *Int J Pediatr*. (2018) 2018:1–8.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. El-Gayer, A., Marashli, M. (2012). Adrenal Insufficiency in Ill Newborn. *Med. J. Cairo Univ.*, Vol. 80, No. 1, June: 229-233, 2012
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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 meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(10), 3746–3753.
18. 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.
19. 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.
20. Sosa, S., Danilowicz, K., Rizzo, L. (2021). Adrenal axis in critical illness. *Eje adrenal en la enfermedad crítica. Medicina*, 81(1), 69–75.
21. 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.

