المحاضرة السادسة

الستيروئيدات القشرية الكظرية

Adrenal Corticosteroids

الدكتورة سلوى الدبس

العام الدراسي ٢٠٢٢-٢٠٢٣

مقدمة:

توجد الغدتين الكظريتين فوق الكليتين بحث تتكون كل واحدة منهما من منطقتين أساسيتين هما:

- **لب الكظر(الجزء الداخلي):** يشكل حوالي ٢٠% من الغدة الكظرية والذي يفرز الكاتيكولامينات (الادرينالين) استجابة للتنبيه الودي.
- **وقشر الكظر(الجزء الخارجي):** يشكل ٨٠% من الغدة الكظرية، والذي يتكون من ثلاثة مناطق رئيسية هي:

١- **المنطقة الخارجية الكبيبية:** وتنتج الستيروئيدات القشرية المعدنية مثل الألدوستيرون المسؤول عن تنظيم استقلاب الماء والملح حيث يعمل على الاحتفاظ بالصوديوم في الجسم وطرح البوتاسيوم وبالتالي الحفاظ على ضغط الدم من الانخفاض، وينظم إنتاج الألدوستيرون بواسطة جملة الرينين أنجيوتنسين.

٢- **أما المنطقة المتوسطة الحزمية:** فهي تنتج القشرانيات السكرية، مثل الكورتيزول (هيدروكورتيزون) الذي ينظم الاستقلاب ويعمل على مقاومة الاجهاد.

٣- **المنطقة الداخلية الشبكية:** فتنتج الأندروجينات الكظرية.

إن إفراز الستيروئيدات من المناطق الثلاثة القشرية(بشكل أساسي المنطقة الوسطى والداخلية) يخضع لتأثير ACTH (Adrino cortico tropin hormone) كورتيكوتروبين هرمون مفرز من الفص الأمامي للغدة النخامية، الذي يتأثر بدوره بالعامل المطلق لموجه الكظر CRF (Corticotropin releasing factor)الذي ينتج في منطقة الوطاء.

أما المنطقة الخارجية المنتجة للستيروئيدات المعدنية فهي تخضع بشكل أساسي لسيطرة جملة الرينين أنجيوتنسين.

تصنيع الهرمونات في قشر الكظر:

تشتق هرمونات قشر الكظر من الكوليسترول.
يتحول بعد ذلك الكولسترول إلى بريغنينولون pregnenolone.

يتحول بريغنينولون من البريغنولون وبواسطة مجموعة من الأنزيمات والتفاعلات الكيميائية يتشكل:
ألدوستيرون أو كورتيزول أو أندروجين بحسب الأنزيمات الموجودة في الخلايا.
تعتمد المستقلبات المتشكلة من خلال هذه المسارات على:

- التعبير الخاص بالأنزيمات المتعلق بالأنسجة في أنواع الخلايا المختلفة في القشرة.
- النشاط النسبي للأنزيمات المصنعة المختلفة.

تشارك العديد من الأنزيمات في أكثر من مسار واحد لذلك فإن الخلل في هذه الأنزيمات قد يؤثر على تصنيع أكثر من هرمون واحد.

أولاً الستيروئيدات القشرية السكرية:

A. آلية عمل القشرانيات السكرية:

تستطيع القشرانيات الكظرية السكرية(الكورتيزول) الانتشار خلال الاغشية السيتوبلاسمية إلى داخل الخلايا، حيث ترتبط إلى مستقبلات نوعية داخل الخلايا في الأنسجة الهدف ثم ينتقل المركب (هرمون-مستقبل) إلى داخل إلى **النواة** حيث يتفاعل مع الـ DNA مسبباً زيادة تركيب mRNA النوعي، حيث أن الكورتيزول له تأثيرات أساسية في التعبير عن mRNA، ويوثر بنسخ عدد كبير من الجينات لذلك له تأثيرات فيزيولوجية في معظم الأنسجة.

B. تأثيرات القشرانيات السكرية:

A. تعزيز الاستقلاب الطبيعي Promote normal metabolism:

- تحرض القشرانيات السكرية استحداث السكر عن طريق تحلل الغليكوجين الكبدي ممايؤدي لزيادة مستوى السكر في الدم وحجب عمل الأنسولين.
- وتعمل على استحداث الحموض الأمينية عن طريق الكبد والكلية وتعزيز فعالية الأنزيمات المسؤولة عن الاستحداث، وهي تحرض

زيادة تخرب العضلات وتحرر الحموض الأمينية التي تستعمل لتصنيع الغلوكوز.

- و تحلل الدسم وتؤدي لزيادة الحموض الدسمة الحرة وبذلك تؤمن البنى الأساسية لتركيب الغلوكوز، وتعزز مقاومة الأنسولين.

ملاحظة: ينتج عن نقص القشرانيات السكرية في فترات الصيام والجوع حدوث نقص في سكر الدم.

B. زيادة مقاومة الشدة Increase resistant to stress:

من خلال ارتفاع مستوى الغلوكوز في المصورة تزود القشرانيات السكرية الجسم بالقدرة اللازمة كي يقاوم الشدة المسببة بالصدمة trauma والرعب والخمج والنزف.

إضافة لما سبق تحدث القشرانيات السكرية ارتفاعاً في ضغط الدم بشكل واضح وذلك من خلال تعزيزها التأثير المقبض للأوعية الدموية الناتج عن المنبهات الأدرنيرجية على الأوعية الصغيرة.

ملاحظة: في الأشخاص ذوي العوز الكظري قد تكون الاستجابة للشدة العنيفة بحدوث هبوط الضغط.

C. تغير مستويات الخلايا الدموية في المصورة Alter blood cell levels in plasma.

تحدث القشرانيات السكرية نقصاً في الحمضات والأسسات والوحيدات واللمفاويات وبالمقابل تسبب زيادة العدلات والكريات الحمر والخضاب.

ملاحظة: إن نقص مستوى اللمفاويات والبالعات الدورانية يؤدي إلى نقص قدرة الجسم في مقاومة الأخماج.

D. التأثير المضاد للالتهاب Anti-inflammatory: تستطيع القشرانيات السكرية إنقاص الاستجابة الالتهابية بشكل كبير بسبب قدرتها على تخفيض مستويات اللمفاويات المحيطية، وتخفيض إطلاق السايتوكينات من خلايا الجهاز المناعي(اللمفاويات البائية والتائية) كما أنها تثبط أنزيم الفوسفولیباز A2 المسؤول عن تحرر حمض الأرشدونيك (وهو طليعة البروستاغلاندينات) من الشحوم

الفوسفورية المرتبطة بالغشاء الخلوي، كما أنه يثبط تشكل اللوكوترينات المسؤولة عن الحساسية.

E. التأثير على الجملة الصماوية:

تحدث القشرانيات السكرية تثبيطاً راجعاً لإنتاج ACTH يسبب بدوره تثبيطاً أبعد لإنتاج كمية إضافية من القشرانيات السكرية، بالإضافة لإنتاج الهرمون المحرض للغدة الدرقية، وزيادة إنتاج هرمون النمو.

ملاحظة: تؤدي الستيروئيدات السكرية لتثبيط انتاج هرمون النمو وبالتالي تثبيطها يزيد هرمون النمو.

C. أمراض قشر الكظر:

١- **قصور قشر الكظر الأساسي(مرض أديسون):** ينتج هذا المرض بسبب **تأذي خلايا قشر الكظر** بسبب أمراض المناعة الذاتية، أو النزف، أو الانتان، أو السرطان، مما يؤدي إلى انخفاض الاصطناع الحيوي لجميع هرمونات قشر الكظر(يعتمد العلاج على تعويض الستيروئيدات القشرية السكرية والستيروئيدات القشرية المعدنية).

٢- **قصور قشر الكظر الثانوي:** ينتج عن اضطرابات في تحت المهاد أو الغدة النخامية أو التناول طويل الأمد للستيروئيدات القشرية خارجية المنشأ (يعتمد العلاج على تعويض الكورتيزول فقط لأن نظام الرينين أنجيوتنسين يضبط إنتاج الستيروئيدات القشرية المعدنية).

٣- **فرط نشاط قشر الكظر(متلازمة كوشينغ):** شبب هذه المتلازمة زيادة إنتاج الكورتيزول بسبب أورام الغدة الخامية التي تفرز ACTH، أو أورام الوطاء التي ينتج عنها زيادة CRF، أو أورام قشر الكظر الحميدة أو الخبيثة.

٤- **متلازمة كوشينغ الثانوية:** الناتجة عن العلاج الدوائي بالكورتيزول الخارجي(وهو السبب الأكثر شيوعاً لمتلازمة كوشينغ).

D). الأدوية المتعلقة بالستيروئيدات القشرية:

يعتبر الكورتيزول العمود الفقري الأساسي لنشاط الستيروئيدات القشرية، حيث أن كل مشتقات الستيروئيدات القشرية الصنعية هي مشابهات للكورتيزول (الستيروئيد القشري السكري)الداخلي المفرز من قشر الكظر.

داخل الجسم يتم تحويل الكورتيزول بشكل عكوس إلى الكورتيزون بواسطة أنزيم (١١ بيتا هيدروكسي ستيرويد ديهايدروجيناز).

تزداد مستويات الكورتيزول كاستجابة للشدة الناتجة عن عدد كبير من المنبهات مثل:

- ✓ التمارين الرياضية العنيفة
- ✓ الضغط النفسي الشديد، الصدمة الحادة
- ✓ العمل الجراحي
- ✓ الخوف
- ✓ الانتانات الشديدة
- ✓ نقص السكر

أهم الفروق بين الكورتيزول والكورتيزون:

	الكورتيزول (ديهايدروكورتيزون)	الكورتيزون
التركيب الكيميائي	يحتوي على مجمعة ألدهيد مرتبطة بذرة الكربون رقم ١١ من هيكل الكربون الاساسي المكون للستيروئيد	يحتوي على مجموعة كيتونية بدل المجموعة الألدهيدية
الأصل	مركب طبيعي ينتج من قشر الكظر	مركب صنعي تركيبي
النشاط	يعتبر الكورتيزول هو الشكل النشط للستيروئيد	يعتبر الكورتيزون الشكل غير النشط والتخزيني ويتم تحويله إلى الشكل النشط داخل الجسم عن طريق (هدرجة مجموعة الكيتون١١ إلى ألدهيد).
العمل	يعمل الكورتيزول على مواجهة الاجهاد ورفع سكر الدم والضغط ومقاومة الالتهابات	يعمل الكورتيزون بنفس الآلية إلا أن فعاليته أقوى...

- **أنواع القشرانيات السكرية (حسب مدة التأثير):**
- **قشرانيات قصيرة الأمد مثل:** الكورتيزون، هيدروكورتيزون.
- **قشرانيات متوسطة الأمد مثل:** بريدنيزون، بريدنيزولون، ميتيل بريدنيزولون، تريام سينولون.
- **قشرانيات طويلة الأمد مثل:** ديسكاميثازون، بيتاميتازون، باراميثازون.

كما توجد قشرانيات سكرية ذات تأثيرات معدنية مثل: فلودروكورتيزون، دي أوكسي كورتيكوستيرون، وهي ذات تأثيرات معدنية مهمة وتأثيرات سكرية طفيفة.

والجدول الآتي يوضح الفعالية السكرية والمعدنية لبعض المركبات الستيروئيدية:

المركب الدوائي	الفعالية النسبية السكرية	الفعالية النسبية المعدنية	مدة التأثير
الكورتيزول	١	١	قصيرة حوال ١٢ ساعة
بريدنيزلون	٤-٥	٠.٢٥	قصيرة حوال ١٢ ساعة
ميتيل بريدنيزولون	٥-٦	٠.٢٥	قصيرة حوال ١٢ ساعة
ديكساميثازون	١٨	أقل من ٠.٠١	طويلة تصل حتى ٤٨ ساعة

- **الحركية الدوائية للستيروئيدات القشرية السكرية:**

تمتص الستيروئيدات المحدثة طبيعياً ومشتقاتها الصنعية بسهولة من السبيل المعدي المعوي، كما توجد مركبات محددة تعطى عن طريق الوريد والحقن العضلي والتطبيق الموضعي، وإن أكثر من ٩٠% من القشرانيات السكرية ترتبط مع البروتينات المصورية وبشكل خاص مع الغلوبيولين

وبشكل أقل مع الألبومين، تستقلب الستيروئيدات القشرية بواسطة أنزيمات الأكسدة الميكروزومية الكبدية، ثم تضم إلى الحمض الغلوكورونى أو السلفات مما يجعلها أكثر قابلية للذوبان في الماء وأكثر قابلية للإطراح عن طريق الكلية.

E. الاستخدامات العلاجية للستيروئيدات الكظرية:

١- المعالجة المعوَّضة للقصور القشري الكظري البدئي
Replacement therapy for primary Adrenocortical insufficiency (Addison disease)

يكون المرض على شكل: ضعف في العضلات وانخفاض في الضغط، نقص شوارد الصوديوم ونقص في الوزن، وانخفاض سكر الدم والكآبة، للعلاج يعطى المريض الهيدروكورتيزون الذي يماثل الكورتيزول الطبيعي لتصحيح العوز حيث ان القصور يؤدي بالنتيجة إلى الموت.

تقسم جرعة الهيدروكورتيزون بحيث تعطى ثلثا الجرعة في الصباح وثلث واحد بعد الظهر والهدف من هذا النظام هو الاقتراب من مستويات الهرمون الطبيعي اليومية الناتجة عن النظم اليومي بواسطة الكورتيزول، والذي يكون في أعلى مستوياته حوالي الساعة ٨ صباحاً ويتناقص خلال اليوم إلى المستوى الأخفض حوالي الساعة ١ ليلاً، كما يجب إعطاء الألدوستيرون.

٢- المعالجة المعوضة للقصور القشري الكظري الثانوي
Replacement therapy for secondary adrenocortical insufficiency

سبب هذه القصورات خلل وعلة في إنتاج CRF من منطقة الوطاء أو إنتاج ACTH من قبل النخامى، أو التناول المديد للستيروئيدات خارجية المنشأ، في هذه الحالة يستجيب قشر الكظر لإدخال ACTH التركيبي

ويطلق الستيروئيدات القشرية، يستخدم الهيدروكورتيزون أيضاً لعلاج هذين العوزين، لاداعي لإعطاء الألدوستيرون في هذه الحالة.

٣- تشخيص داء كوشينغ Diagnosis of Cushing s Syndrome:

يحدث داء كوشينغ بسبب فرط إفراز القشرانيات السكرية العائد إما إلى الإطلاق الزائد لـACTH من النخامى الأمامية او إلى ورم كظري، يستخدم اختبار الكبت بالديكساميثازون لتشخيص سبب الإصابة، حيث يكبت هذا الستيروئيد القشري التركيبي إطلاق الكورتيزول في الأفراد المصابين بمتلازمة كوشينغ المعتمدة عل النخامى، لكن لا يكبت إطلاق القشرانيات السكرية من الأورام الكظرية.

٤- إزالة الأعراض الإلتهابية Relief of inflammatory syndroms : تنقص القشرانيات السكرية بشكل كبير التظاهرات الالتهابية (الرثوية العظمية والمفصلية وحالات الجلد الالتهابية) التي تشمل الاحمرار والالتهاب والحرارة والاحمرار والتورم والألم التي توجد عادة في موضع الالتهاب.

إن تأثير القشرانيات السكرية على العملية الالتهابية هو نتيجة تأثيرها على توزع وتركيز ووظيفة الكريات البيض، حيث تتضمن هذه التأثيرات ازدياد تركيز العدلات وتقص اللمفاويات والاسسات والحمضات ووحيدات النوى وتثبيط قابلية استجابة الكريات البيض والبالعات للمستضدات.

أيضاً تؤثر القشرانيات السكرية في الاستجابة الالتهابية وذلك عن طريق انقاص كمية الهستامين المطلقة من الاسسات، وانقاص انتاج السايتوكينات من الخلايا المناعية.

٥- معالجة الحالات الأرجية Treatment of allergy:

إن القشرانيات السكرية مفيدة في معالجة أعراض الأرجية الدوائية والمصلية ونتيجة نقل الدم والربو القصبي والتهاب الأنف الأرجي. ومع ذلك ليست هذه الأدوية شافية وإنما مزيلة للأعراض فقط.

ملاحظة: إن اعطاء الستيروئيدات القشرية السكرية بكميات كبيرة ولفترة زمنية طويلة تسبب كبت المحور الوطائي النخامي الكظري، ولتجنب هذا التأثير يطبق نظام الإدخال اليومي المتناوب، حيث يسمح هذا البرنامج للمحور الوطائي النخامي الكظري بتغطية وظيفته في الأيام التي لايؤخذ فيها الهرمون.

F. التأثيرات الجانبية الناتجة عن استخدام الستيروئيدات السكرية:

١-تخلخل لعظام، وضعف تركيب الكولاجين(يؤدي غلى ضعف التئام الجروح) واعتلال عضلي ناتج عن تقويض البروتينات.
٢-وذمة و ارتفاع توتر شرياني وقصور قلب احتقاني عائد لاحتباس الملح و الماء.
٣-التأثيرات على الجملة العصبية المركزية تتراوح من الانتصاب الجمودي حتى الذهان، ويمكن لهذه الأدوية أن تحدث اعتماداً نفسياً.
٤-تسبب زيادة تنبيه القرحات الهضمية.
٥-زيادة قابلية الإنتان بسبب تثبيط المناعة.
٦-متلازمة كوشينغ دوائية المنشأ بما تشمله من إعادة توزيع شحم الجسم (سنام الجاموس) والوجه المنتفخ ونمو الأشعار الزائد والعد والأرق وزيادة الشهية.
٧-داء المبيضات الفموي البلعومي: شائع مع الكورتيزون المستنشق، لأن بعض الكورتيزون يتم توصيله مباشرة إلى الغشاء المخاطي الفموي والبلعوم، هذا يؤدي إلى كبت المناعة المحلية ويسمح بحدوث الانتانات الانتهازية.

ملاحظة: إن الانقطاع المفاجئ عن الدواء قد يسبب مشكلة حقيقية لأن المريض الذي لديه كبت تحت مهادي نخامي كظري إذا تم ايقاف الدواء لديه بشكل مفاجئ فإنه يسبب متلازمة قصور كظري حاد يمكن أن

تكون مميتة، لذلك يجب تطبيق برنامج محدد لإعطاء الدواء ويجب سحب الدواء بشكل تدريجي.

G. تناول الستيروئيدات القشرية أثناء الحمل

- أثناء الحمل تفصل المشيمة الجنين استقلابياً عن الأم.
- تختلف المشتقات التي يمكن أن تتناولها المرأة الحامل حسب الهدف العلاجي:

Prednisone: يمكن إعطاء بريدنيزون للأم أثناء الحمل دون آثار جانبية على الجنين.

ينشط كبد الأم بريدنيزون إلى بريدنيزولون، لكن انزيم المشيمة β-HSD211 يحول بريدنيزولون مرة أخرى إلى بريدنيزون غير نشط، و نظراً لأن الكبد لا يعمل أثناء حياة الجنين، لا يتفعل بريدنيزون عند الجنين.

Dexamethasone: يعطى ديكساميثازون للأم كي يعزز تطور الرئة عند الجنين قبل الولادة (خاصة في حالة خطر الولادة المبكرة).

H. مثبطات التركيب الحيوي للقشرانيات السكرية Inhibitors of adrenocorticiod biosynthesis

هناك عدة مركبات أثبتت فعاليتها في تثبيط إفراز المواد القشرية الكظرية هي:

Metyrapone ميترابون و Aminoglutethimide أمينوغلوتيثياميد وKetconazole كيتوكونازول.

١- Metyrapone ميترابون يتداخل في التركيب الستيروئيدي القشري ويستعمل لمعالجة متلازمة كوشينغ، تشمل التأثيرات الجانبية المرافقة للميترابون انحباس الماء والملح وشعرانية ودوار عابر واضطرابات معدية معوية.

٢- Aminoglutethimide أمينوغلوتيثمايد: يثبط تشكل الستيروئيدات القشرية السكرية، يستخدم لعلاج سرطان الثدي كي ينقص أو يتخلص من إنتاج الاندروجين والاستروجين

٣- وKetconazole كيتوكونازول: دواء مضاد للفطور يثبط بقوة تركيب الهرمونات الستيروئيدية الكظرية والتناسلية ، من خلال تثبيط أنزيمات الاستقلاب الكبدية اللازمة لاصطناع الستيروئيدات القشرية، ويستعمل في معالجة مرضى داء كوشينغ.

الستيروئيدات القشرية المعدنية

Minerals corticosteroids

تلعب الستيروئيدات القشرية المعدنية دوراً مهماً في تنظيم امتصاص الصوديوم في الكلية والقولون والعرق واللعاب.

يعبر ألدوستيرون عبر الغشاء السيتوبلاسمي بواسطة الانتشار ويرتبط بمستقبلات القشرانيات المعدنية داخل الخلية. يتم بعد ذلك نقل معقد الستيروئيدات القشرية المعدنية- مستقبل إلى النواة، حيث يزيد أو يقلل نسخ جينات معينة.

في الكلية: يعمل الألدوستيرون على زيادة امتصاص الصوديوم وإطراح البوتاسيوم عبر خلايا النفرون.

توجد ثلاثة أنظمة تنظم اصطناع ألدوستيرون:

- ✓ نظام رينين-أنجيوتنسين
- ✓ مستويات البوتاسيوم في الدم
- ✓ ACTH

الحالات المرضية المرتبطة بالستيروئيدات القشرية المعدنية

أولاً: نقص ألدوستيرون الدم hypoaldosteronism ينتج عن:

- مرض أًديسون.
- قصور الغدة الكظرية ألأساسي بسبب تدمير الكبيبات.
- انخفاض إًنتاج رينين بسبب القصور الكلوي السكري.

يًؤدي نًقص ألألدوستيرون إلى ضياع الملح واستنزاف الحجم (فقدان الماء) وفرط بوتاسيوم الدم والحماض.

معالجة نقص ألدوستيرون

المعالجة التعويضية للستيروئيد المعدني:

• لا يمكن إعطاء ألدوستيرون كعلاج (حيث يتم تحويل أكثر من ٧٥٪ من ألدوستيرون عند تناوله عن طريق الفم إلى مستقلب غير نشط أثناء استقلاب المرور الكبدي الأول).

• يتم استخدام مشابه كورتيزول هو فلودروكورتيزون الذي يتميز بالحد الأدنى من استقلاب المرور الكبدي الأول ونسبة عالية من الفعالية القشرية المعدنية بالمقارنة مع الفعالية القشرية السكرية.

الآثار السلبية: قد يحاكي فلودروكورتيزون حالة زيادة القشرانيات المعدنية، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم ونقص بوتاسيوم الدم وحتى فشل القلب.

• يجب مراقبة مستويات البوتاسيوم وضغط الدم في الدم في جميع المرضى الذين يتلقون فلودروكورتيزون.

ثانياً: فرط ألدوستيرون الدم:

زيادة اصطناع ألدوستيرون يؤدي إلى:

• زيادة نسبة شوارد الصوديوم في بلازما الدم.

• ضياع البوتاسيوم ونقص بوتاسيوم الدم.

• ارتفاع ضغط الدم.

- مقاومة الأنسولين.

معالجة فرط ألدوستيرون

- حاجبات مستقبلات القشرانيات المعدنية:

- Spironolactone هو حاجب تنافسي لمستقبلات القشرانيات المعدنية.

- يمكن استخدام كل من سبيرونولاكتون وإبليرينون كأدوية خافضة للضغط، وكلاهما يستخدمان عند المرضى الذين يعانون من قصور في القلب.

الآثار الجانبية:

- فرط بوتاسيوم الدم لذلك يجب مراقبة مستويات البوتاسيوم في المرضى الذين يعانون من قصور في القلب.