

مراجعة 5 د. فودة Endocrine system - Glucocorticoids

Introduction

Adrenal Gland
Cortex ←
medulla ←
catecholamines ← الجزء الأخرى

Mineralocorticoids - aldosterone ← Zona glomerulosa ← Cortex
Glucocorticoids - cortisol ← Zona fasciculata ← from outmost to
Androgen - testosterone ← Zona reticularis ← innermost

Structure and Biosynthesis

cholesterol الجسم يستخدمه ليس في biosynthesis ولكن في تصنيع أشياء
كل steroids من adrenal cortex منشأ هو cholesterol
أول شيء يتحول لمادة هي steroids
وهو إلى حادته ال adrenal cortex وتصنع كل أنواع

Zona glomerulosa أذن pregnenolone تتحلل سلسلة من الخلايا الحوية وتصنع aldosterone

Zona fasciculata أذن pregnenolone تتحلل سلسلة من الخلايا الحوية وتصنع cortisol

وهنا هذه metabolism داخل ال adrenal وتصنع cortisone

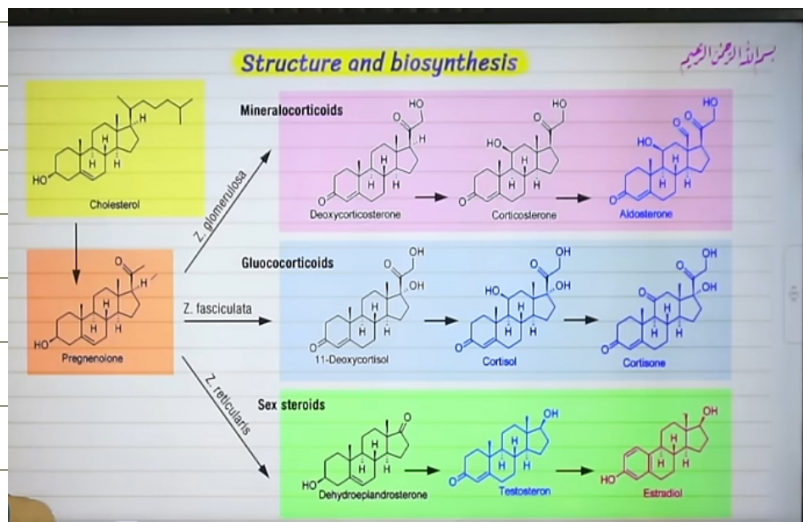
Zona reticularis أذن pregnenolone تتحلل سلسلة من الخلايا الحوية وتصنع testosterone

وهو يمكن يتحول إلى estradiol وهو ال estrogen وهذا التحويل لا يتم في

adrenal gland ولا cortex إنما في adipose tissue و liver و منتج enzyme

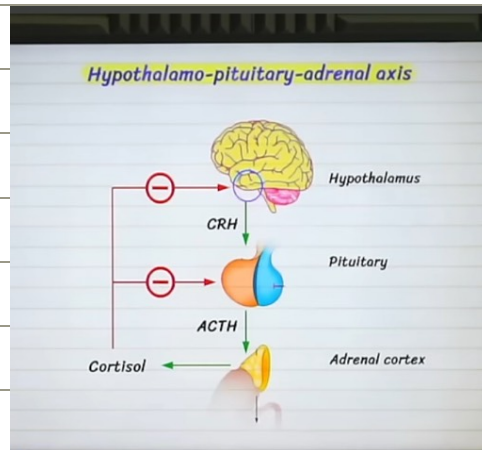
اسمه Aromatase enzyme من موجود في adrenal gland و موجود في other tissues

كل أنواع ال steroids تقريباً نفس ال structure الفرق هو في Side chain
وظائف تتحول المركبات تتم عن طريق enzymes و تتغير فيها البنية



Hypothalamo-pituitary-adrenal axis

Hypothalamus يفرغ peptide hormone (CRH) وهو Corticotropin releasing hormone (CRH) يفرغ anterior pituitary من ACTH وهو يفرغ adrenal gland من هورموناتها



Classification of glucocorticoids

الطب في مشأقل من 30 نوع من cortisone بناءً على كزائف وبقارن ما بينهم
 بناءً على مدة مفعولاتها من duration of action
 short
 intermediate
 long

الصفة الأولى لدى cortisone بأنه له تأثير مضاد للالتهابات anti-inflammatory effect
 الصفة الأخرى في salt retaining effect ← cortisone يحبس الماء
 والملاح بالجسم شأن هذا الناس كارهة لأنه يجعل تورم

Hydrocortisone (cortisol) (1)

موجود بالجسم بشكل طبيعي طالع من ال cortex وهو النوع الوحيد الطبيعي الباقى مصنع
 صفاته في له anti-inflammatory effect ويتميز بأنه متوازن جداً (بأخذ رقم 1)
 فحان (1)

أما duration حالي 12 ساعة

Cortisone (2)

يعمل الجسم عليه metabolite من cortisol
 وقوة كمان متوازن anti-inflammatory effect = 0.8 Salt retaining effect

العلامات أنها تعمل بشكل كبير بحيث يهبطوا لنوع دواء ما يعمل تحريم بالجسم عن طريق
 زيادة ال anti-inflammatory effect ونقص Salt retaining effect

أول 4 أدوية short duration لو اتخدوا من مفعولها أكثر من 2 ساعة بالجسم

Classification of glucocorticoids

	Antiinflam potency	No-retaining potency	Duration
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	Short
Cortisone	0.8	0.8	Short
Prednisone - Prednisolone	4	0.3	Short
Methylprednisolone	5	0.1	Short
Triamcinolone	5	0	Intermediate
Paramethasone	10	0	Intermediate
Dexamethasone	30	0	Long
Betamethasone	30	0	Long
Aldosterone	10	500	-
Fludrocortisone	10	250	-

بعد التعديل على الأدوية طلع دواء وهو Triamcinolone و duration بخواه مناسب نسبي
من سقام زائد Slightly toxic

الفكرة كل شوية نعملوا على الأدوية شمان بولطوا لنتيجة ممكنة

Aldosterone و Fludrocortisone مستوحى فقط للمقارنة ومن الأرقام مبين إنه وليفتهم البقاء
Salt and water retention

Case 1: مريض فيه Shock and hypotension ومطلوب نعطيه Cortisone شمان بحسن يتقلد
وريطف tissue perfusion. ال Cortisone لازم يعزل Salt and water retention صوالي حيسن
وهذا لبدأ احسن دواء هو أكثر واحد بيعزل Salt and water retention لبدأ
وهذا فيه Short duration لبدأ دواء Short duration ال rapid onset وهذا مناسب لحالة
المريض

Case 2: مريض فيه severe inflammation و acute rheumatic fever و rheumatic carditis
لبدأ نعطيه دواء anti inflammatory effect بخواه كافي وفي نفس الوقت مريض ال inflammation ماسي اعلاه
Dexamethasone and Betamethasone لبدأ water and salt retention

Pharmacokinetics

Absorption (1)

فمن مشكلة هنا كل أنواع ال Cortisone موجودة في كل أنواع ال slow preparation أو tablet أو injection
أو Inhalers أو Creams امتصاصهم فسي في مشكلة

All Glucocorticoids are completely and rapidly absorbed by all routes

Distribution (2)

cortisone لا يمر ماسك ب plasma protein (معظم الأدوية يمسك ب albumin) أما cortisol ماسك
globulin بنسبة 85% Globulin Binding Protein (GBP) أو
Globulin binding glucocorticoids فقط 10% من cortisol يمسك ب albumin
5% قابلة إما free أو ماسكة ب Plasma Ptn تامة

هذا هو شأن آخر من شأنه هو Displacement between drugs أو drug interaction
في أدوية تامة يمسك ب albumin أو free أما cortisol تامة يمسك ب globulin
وباقى أنواع الأدوية الكثرة ماسكة ب albumin فتجلبو displacement مع دواء آخر يمسك
ب albumin ، باقصار ال cortisol ليس علة ل displacement

مصطلح $\frac{1}{2}$ + يختلف عن duration of action

$\frac{1}{2}$ + معناه لو دواء معين مثلاً $\frac{1}{2}$ + بقاءه ساعة ، معناه بعد ساعة من طاقته بالدم وبقى
هو $\frac{1}{2}$ لنظائره في الجسم ليس هو اختصار من ال plasma

ال cortisol مثلاً بعد ما يتغير من الدم بوجع يستعمل كل جينات الجسم وال duration بقاءه يقدر 12
ساعة أو 48 ساعة مع أنه لو سألنا عنه دم من يكون موجود

metabolism and excretion (3)

Metabolism is by liver and excretion is by kidney

Mechanism of action

cortisone كونه intracellular receptor يعني يستعمل كل DNA
gene expression ويغير بنظم أكثر من 1000 جين يجعلها expression أو
repression شأنه هذا يقول ال widespread effect بالجسم وأكبر بطء

بعض الأدوية من ال cortisol لها تأثيرها بعد مثلاً بضاعة وهذا من مميزات مع شأنه ال genomic
فقالوا من المنتج إنه جينم ال Non genomic effect

Pharmacological effects

Metabolic effects (1)

CHO ← cortisol يرفع سكر الدم hyperglycemia لأنه ال cortisol ينقل ال tissue ما ترفع ال glucose

peripheral glucose utilization ينقل تراكم ال glucose بالدم وهذه تعتبر adverse effect of cortisol

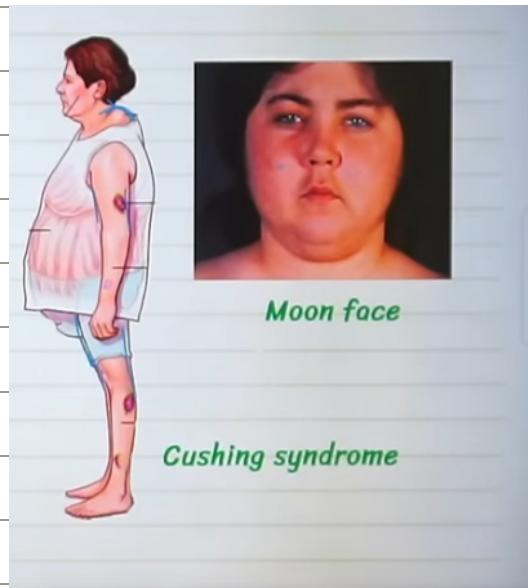
catabolic هادم ولواجب ال أي بروتين يحسره ويحل proteolysis فقلنا أي شأنه
بأخذه قبله متكرر ال muscles بقاءه very thin ، رجليه atrophied و lower extremities thin

Fat ← cortisol يعمل lipolysis ← يأخذ ال fat بعد تنويعها من مناطق و يخلو بمناطق تامة

thin من ال ووجهه كالوجه (moon face) ووجهه والرقبة (hump) فيحل Buffalo hump

lipolysis ويعيد توزيع ال fat ← fat lipolysis with redistribution of fat

شكل المريض



water and salt retention ← Cortisone يعمل
يعني يبيس الماء الجسم وكمية Na وكما الوديوم هو K داغاً هو كلس يعني ما
يقبله يمكن واحد فلاناً حريمي K عجا ليه بيبيس الماء لزاناً يعمل hypokalemic

Cushing disease and Cushing syndrome

Cushing Syndrome جميع الأنسب إلى يتالي adrenal gland تطلع Cortisol ← هذا اسمه
أمثلة : مريض كذا lung tumor ونوع من أنواع lung cancer اسم small cell lung cancer
هذا ال tumor بطلع ACTH وهذا صيرج ل adrenal كمان تطلع cortisol
مثال ثاني : لو ال Cortisone انغل من برا يعمل Cushing
مثال ثالثة : لو في tumor ال adrenal gland وطلع cortisol كثير
Cushing disease ← حالة واحدة tumor pituitary أو adenoma وسبب زيادة
ACTH ← زيادة Cortisol

كيف نفرق بينهم وهي الأخرى نفسى ← ultrasound كل البق كمان يتوفى ال gland syndrome
MRI كل Brain disease

Glucocorticoids Part 2

ملاحظة د. فودة

Immunologic effects (2)

Cortisone له anti inflammatory effect و anti immunological effect يعني يحد من inflammatory mediators و immune system
ال immune system يتألف من 4 أنواع خلايا macrophage - mast - B - T cells

Inhibit B cell function

B cells وظيفتها إنتاج antibodies لتهاجم البكتيريا والفيروسات
Cortisone يحد من الـ inhibition يعني inhibition to antigen antibody reaction

Inhibit T cell function

T cell ينتج بروتينات cytokines تحمل interferon و interleukins و تسبب تآكل وهي المسؤولة في
immune system و الـ chemical messages التي تتعرف على خلايا شوغرت وقتل الأتربة
Cortisone يحد من الـ inhibition

Inhibit macrophages

داخل الـ macrophages في lysosomes يتسبب في لهجوم البكتيريا
Cortisone يحد من الـ inhibition بالتالي يحد من lysosomal membrane stabilization

Inhibit mast cells

وظيفتها إنتاج histamine للـ allergy
Cortisone يحد من الـ inhibition كأنه يقلل الـ immune system
لو مريض كونه infection و يضاف Cortisone حثيث

Inhibit phospholipase A2

enzyme مسؤول عن تحويل Arachidonic acid إلى PGs و LTs
Cortisone يحد من الـ inhibition

العلام مهم في حالة في Autoimmune diseases الـ Cortisone مناسب كسكن يحد
كل جهاز المناعة أما لو كنا الممرضة infection أبدأ من مناسب

Cardiovascular effects (3)

Cortisone يحد من hypertension Salt and water retention حبس الماء والعلاج وهدول
يزيدوا الـ intravascular volume و ترفع الضغط

الـ blood vessel متبعت في endothelium cells و تسمى داخل الـ blood شوية adrenaline
ويعملوا VC ، الآن adrenaline و noradrenaline يعملوا VC توجد Na أكثر
والـ Cortisone حبس السوديوم

إذاً هيك في سببين ليس هو يحد hypertension

و يحد من salt and water retention

(2) Sensitivity of the vascular endothelial toward circulating catecholamines زيادة

عن طريق حبس السوائل

Anti shock effects يعني هناك للصدمة

Shock يعني ضغط نازل وادفع كل اثره وفيه tissue perfusion اجمل
لو اعطينا مثلاً hydrocortisone ثمة فيه anti-inflammatory effect ومان salt and water retention
فحبس الماء ويحبس الضغط

في septic shock الي يعالج inflammatory mediators كان يطبع اسمه TNF alpha
(tumor necrosis factor α) يعني septic shock ويتجاهل الضغط تنزل والسائل يرفع
فال cortisol يقل inflammatory mediators التي هي قد تكون جزء من pathophysiology
Shock ال

(4) Hematologic effects

cortisol يرفع ال bone marrow ويزيد سائلين $\leftarrow$ neutrophils + RBCs
أما يقل سائل ثانية زي eosinophils وسجلت ثانية
cortisol يرفع coagulation factors ومان plasma lipid

(5) CNS effects

cortisol يعالج اضطرابين euphoria مزاج كويس وكده
followed by depression $\leftarrow$ sense of well being

(6) Eye effects

cortisol يرفع ضغط العين intraocular pressure ويعالج glaucoma لأنه يقلل ال drainage
يعالج ال aqueous humor ، الماء الي داخل العين لو ماسك معينة يطبع من epithelium ويحسب
ويعالج ال drainage $\leftarrow$ ال cortisol يقلل المساراة هاي

(7) Effects on bone

قلنا هو فيه catabolic effect يعني أي بروتين بالبيم لبيسه ، وال bone فيه نوع بروتين
وهو الكولاجين وكذا تكسير يقلل ال bone matrix وهي الكولاجين ومان يزيد ال Ca excretion
لو قمنا للمريض Ca urinary خلاقيه نخسل ويتل بال urine
يعني المريض الي بياف cortisol ضفه رصعنا لمريضين
ال matrix وهي ال collagen يتكسر

(2) ال Ca الموجود بال bone يخرج عن طريق ال calcitonin الوقت السنه يصير كده osteoporosis

(8) Effects on growth and development

لو بطل بياف cortisol لفترة طويلة موقع رصع
ثمة فيه catabolic effect ومان يقلل release ال GH
growth retardation

Therapeutic uses

Inflammatory disease (1)

أي inflammatory disease في حاجة فعلى it is ال Cortisone معالجة لأنه عن anti-inflammatory effect

Autoimmune disorder (2)

all inflammatory immune cells ال Cortisone antiimmunological effect و suppression

Allergic conditions (3)

هي نوع من inflammation

Organ transplantation (4)

زراعة الأعضاء يحتاج Cortisone لأنه immunosuppressant والمرضى أخذ انس قوي زي Dexamethasone

Replacement therapy (5)

بعض الناس كمنهم نقص في Cortisone كمثل ال adrenal gland وهو Addison disease والى اعطى supplementary replacement شأن يكون ال Cortisone اللى

أي نوع ؟ أكيد ال nature اللى الجسم وهو hydrocortisone

Shock and hypotension (6)

Cortisone شأن يحد Salt and water retention ويقل inflammatory mediators وال histamine اللي ممكن كجوا جزء من ال pathogenesis ال Shock ← hydrocortisol

Malignancy (7)

كده معالجة lymphoma أو leukemia أو multiple myeloma أو غيره

فيهم اعطى Dexamethasone شأن كل أدوية ال cancer هي toxic وال Cortisone يقلل ال toxicity بتحت anti cancer drugs

ولاي الأدوية بحد Nausea and vomiting وال Cortisone يقلل اللي دانا

Cerebral edema (8)

هي ما ال Brain بيتي بعد الحوادث ويقل كسوة

كيف أغلب ال Cortisone بجرم ويقل Salt and water retention لولا علاج ال

cerebral edema ؟ هنا يستخدم نوع واحد فقط Dexamethasone لأنه ما بحد

Salt and water retention ← zero بيلا ال anti-inflammatory effect بيحد رقم 30

كمان سغلة هي ال edema اجب نسيب tissue injury هي inflammatory edema

فمنهناي أخذ Dexamethasone لأنه هو anti-inflammatory

أما hydrocortisone ال لأنه بحد Salt and water retention

Stimulation of lung maturation (9)

مدة الحمل البشري 40 - 38 أسبوع ، في خلايا معينة ال alveoli خليج surfactant

وقاية يقلل من surface tension بتحت ال alveoli بيتي اللفض ضمت جسمه خفيف

فمنهناي الأسبوع ال 38 تقريباً يبدأ نقر لو مش موجود رصير Respiratory distress syndrome

لو ولدت لدرى لأي سبب مش تكون موجود

وحيث أنه ال surfactant ينفذ معقد إلى ال cortisol في جسم الأم لو في وحدة
 تحول لبري بنغلها **Betamethasone** والعلم هو بخل كسان يوجل للجنين
 من للأم من ال cortisol قلنا لأنها بتمسك ب plasma protein سواء albumin أو albumin
 من حوجل لل Placenta ولا يوجل للجنين كسان هيك اختاروا Betamethasone هو الوحيد
 إلى ما بتمسك بال Plasma protein نسبة كبيرة ال free part بده إلى وبالتالي لما بخل للأم
 حوجل ال Placenta ويوجل للجنين وتقام لوليت كذا 34 أسبوع الطغد من حوجل RDS
 قبل ب 3 أيام بخل حقة 12mg وبعد 24 ساعة كان 12mg

Administration (in chronic use)

كل مريض ال dose معينة من حقه كذا حالة ، زي مثلاً مريض باخذه على فترات طويلة
 في بخل الملا فترات

Equivalent dose

مثلاً مريض كذا adrenocortical insufficiency (Addison disease) ولازم بخل
 replacement therapy هو hydrocortisone (20mg) وهو لازم بغير النوع ل
 prednisolone مثلاً هل قوت 20mg في ال
 كل واحد قوته بتختلف ، لازم نحل الجزة المتألفة

$$20 \text{ mg of hydrocortisone} = 5 \text{ mg of prednisolone}$$

قوة 1 قوة 4

القوة 4 ، مخاف لكذا $20 = 4 \times 5$ وهكذا بكل الأنواع

drug administration should follow the circadian rhythm

جزء ال cortisol يكون الصباح ، الجسم لما يصعد من الأساس من 6-8 صباحاً بشكل طبيعي
 فأكبر لما ادخله مريضاً لازم يكون شبه الجسم كسان ما تلافى الجسم والساعة البيولوجية

Alternate day therapy

لما بخل لفترات طويلة ورا بخل في احتمالية ل suppression of endogenous cortisol secretion
 لأنه ممكن نحل adrenal axis inhibition to hypothalamohypophyseal system ونشان نتيك هيك اني
 بل ما بخل ال cortisol يوم يوم ، نخل يوم بعد يوم (بس بغير البركة)
 وهذا اسمه alternative day therapy والها فائدتين 1) لما بخل double the dose
 هيك يصير effect كويس و rapid

2) لما بنسب يوم هيك بخل فدهة للجسم ل endogenous cortisol secretion لانه يستعمل

Glucocorticoids should be stopped gradually

لو بخل لمدة سنين أو شهور طويلة وبنا نوقفه لازم بشكل تدريجي
 ليعاد الجسم هي أكثر من 21 يوم

Adverse effects

Iatrogenic Cushing Syndrome (1)

قنطرة العنق - moon face - Buffalo hump - thin limbs وسرور
كله حصة لوالدة 100 mg أكثر من أسبوعين

(2) Immune suppression ← عجز في infection

(3) Hypertension

(4) Hyperglycemia

(5) Peptic ulcer ← لأنه يقلل PGs في ال Stomach لأنه يقلل suppression

اسمه Phospholipase A₂ المسؤول عن إنتاج PGs التي تقي المعدة

(6) ↑ IOP (glucoma) ← رفع ضغط العين

(7) Osteoporosis ← هشاشة العظام لأنه يقلل matrix

(8) growth retardation ← Catabolic على كل ال P_{ten}

(9) Depression ← على CNS

(10) tetragenic effects (cleft palate) ← لوالد أفت ال Cortisone بالسنور

الأولى (first trimester) بفتات طفلة الطفل حول ب cleft palate

أما حصة Betamethasone تبدا قبل ما تولد أما هاي الالة لو أفتة بالسنور الأولى

(11) Skin atrophy and Hyperpigmentation ← لو استعمل على skin حجل atrophy

والسك بده حكون رقيق جداً وسهل يتلف لأنه يفتة بقة Protein (collagen) وقلة كذا Cortisone

catabolism على proteolysis وتكسر ال معال (لو استعمل بفتات طفلة)

(12) Acute Addisonian crisis ← لو استعمل بفتات تبدا 21 يوم حجل ←

adrenal axis inhibition to hypothalamo hypothalamic axis من سنال حوا الجسم ومعد من

من بوا ورجنا بفاة وفقاً العلاج اليفض حنل واطرف حنل

acute adrenal insufficiency يتم معالجة الأدوية ← fluids (Saline IV)

واحد hydrocortisone بصورة حن 100 mg الموجود بسنل بسنل الجسم كل 8 ساعات

وناف حصة ACTH 0.5 mg (Intramuscular) حن تسن العدة

Contraindications موانع الاستخدام

1) Presence of infections especially viral and TB

2) DM → هوأمد بجزس

3) Hypertension and Heart failure they cause Salt and water retention

4) Peptic ulcer → they ↓ synthesis of PGE₂ and I₂ that protect the stomach

5) In early pregnancy may cause cleft palate

كلهم سنال نسبة من لو دخل في Cortisone ولو في حالة Viral infection and TB موانع