Kidney function tests اختبارات وظيفة الكلية

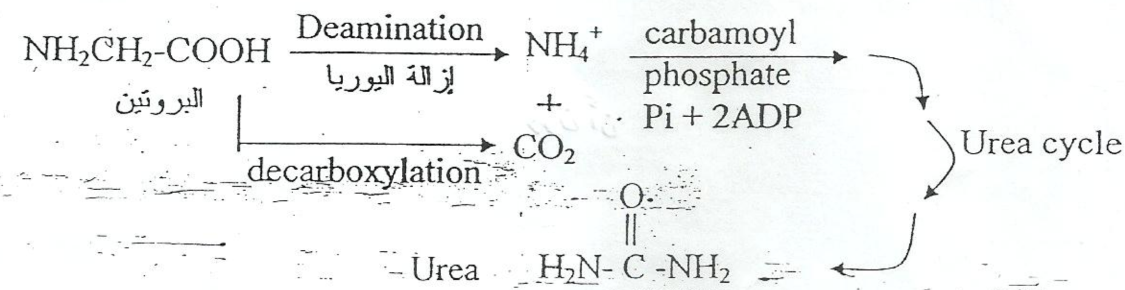
وهي الاختبارات المعتمدة لمعرفة سلامة الكلية وخلوها من الامراض والالتهابات وتشمل هذه الاختبارات تعيين مركبات نتروجينية غير بروتينية وهي :

1	2	3
Uric acid حامض اليوريك	Creatinine الكرياتنين	Urea اليوريا

تجربة رقم (4) :

تعيين نسبة اليوريا بالدم Blood Urea

اليوريا هي الناتج النهائي لتأيض البروتينات حيث تتكون اليوريا داخل جسم الانسان في خلايا الكبد من عملية إزالة الأمونيا من الأحماض الأمينية



وعلى هذا الأساس فان ليوريا هي الناتج الذي يمكن أن يزيل سمية الأمونيا المتحررة من تأيض الأحماض الامينية حيث أن زيادة نسبة الأمونيا تـؤثر علـى الجهـاز العصـبي المركزي (C.N.S) لذلك كان من الضروري أن تتحول إلى مادة يسهل طرحها خارج الجسم وهي اليوريا.

اليوريا: مركب يتخلق في الكبد وطرح بواسطة الكليتين ويكون شديد الذوبان بالماء ولا تتفاعل داخل الجسم ويمكنها العبور إلى أي غشاء خلوي لذلك تجدها في كل مكان حتى في الـدماغ وتخرج مع العرق واللعاب والدموع.

النسبة الطبيعية لليوريا بالدم : 15 -45 ملغم/ 100 مل.

يكون تركيز اليوريا داخل الخلايا الحمراء أقل **قليلا** من البلازما بسبب وجود كميات كبيرة من الهيموغلوبين داخل الخلايا ولذلك يكون تركيز اليوريا في الدم الكلي (whole blood) أقـل من البلازما أو المصل.

يعتمد تركيز اليوريا بسوائل الجسم على سرعة تكونها بالكبد وسرعة إزالتها بواسطة الكليتين إلى الإدرار.

سرعة تكون اليوريا تتناسب طردياً مع نسبة البروتين المأخوذ عن طريق الطعام وفي بعض المرضى المصابين بأمراض الكبد تقل قابلية خلايا الكبد لتكوين اليوريا من الأمونيا لذلك سوف تتجمع الأمونيا ويقل مستوى اليوريا.

سرعة إزالة اليوريا يعتمد على:

(1) تركيزها بالبلازما التي تدخل الكليتين خلال وحدة الزمن (دقيقة).

(2) سعة الكليتين وقابليتها لإزالة اليوريا من البلازما، وبعبارة أخرى فإن سرعة إزالة اليوريا من الدم عن طريق الكليتين يعكس وظيفة الكليتين وكفاءة عملها وذلك لان الترشيح الكبيوي Glomerular filtration هو من أهم وظائف الكلية حيث تدخل نواتج فضلات الأيض عن طريق الدم إلى الكبيبات الكليوي Glomeruli فترشح هناك وتسير إلى الانبيبات الصغيرة الكليوية tubules ومنها إلى خارج الجسم.

استناداً على ذلك يعتمد التغير بمستوى اليوريا عن الحد الطبيعي من ناحية سريرية على وظيفة الكلية أكثر من اعتماده على وظيفة الكبد. ولكن من ناحية ثانية لا يمكن الاعتماد كلياً على فحص اليوريا بتقييم وظيفة الترشيح الكليوي لان اليوريا يعاد امتصاصها جزئياً من خلايا الانبيبات الكليوية بعد ترشيحها لذلك يتم اللجوء إلى فحص الكرياتين بالمصل الذي سيأتي ذكره لانه يترشح كلياً من الكبيبات الكليوية دون أن تمتص ثانية من قبل الانبيبات. لذلك يطلب فحص اليوريا جنباً إلى جنب مع فحص الكرياتين لان كلاهما يساعد الآخر في تشخيص أمراض الكلية على أنواعها.

* المواد التي يعاد امتصاصها كلياً من قبل الانبيبات الكليوية:

الكلوكوز، الاحماض الأمينية، الفوسفات، الالكتروليتات ($Cl^-, K^+, Na^+, Ca^{++}, H^+, HCO_3^-$).

* المواد التي يعاد امتصاصها جزئياً : اليوريا.

* المواد التي لا يعاد امتصاصها نهائياً : الكرياتين والمركبات النتروجينية غير البروتينية.

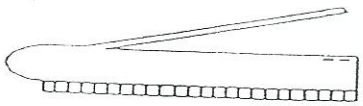
الأهمية السريرية Clinical significance:

Hyperuremia وتحدث بحالة :أ- الفشل القلبي Cardiac failure.

pre-renal uremia:
- ب-التقيؤ vomiting.
- ج- النزف الدموي heamorrhage
- د-الصدمة العصبية Shock.

Renal uremia
- أ- التهاب الكبيبات الكلوي Glomerulo nephritis.
- ب- التهاب الكلية المزمن والحاد Acute or chronic nephritis.
- ت- تصلب الكلية Nephrosclerosis.
- ث- النخر الأنبوبي الكلوي Tubular Necrosis.

Post renal uremia
- ج- انسداد المجرى البولي Obstruction of urinary tract بسبب
  - وجود حصوة رملية أو تضخم غدة البروستات عند الرجال أو نتيجة أورام الحالب أو المثانة.



Hypouremia :

تحدث بحالات نادرة ولكن عموماً تقل النسبة أكثر من المعتاد 15-20 ملغم/ 100 مل عند النساء الحوامل نتيجة لتخفيف الدم لديهم. وفي حالة الإصابة الشديدة بالكبد Sever liver disease.

الطرق المستعملة لتقدير اليوريا بالدم:

1. طريقة نسلر *Nessler's method*:

مبدأ العمل: تعتمد هذه الطريقة على تحويل اليوريا في مصل الدم إلى كاربونات الامونيوم بفعل انزيم Urease (الموجود في فول الصويا وفي حب الرقي) وبدرجة 37°م ثم تحول الكربونات إلى أمونيا التي يمكن الكشف عنها بإضافة محلول ملون يعرف بمحلول نسلر حيث ينتج محلول أصفر- برتقالي اللون لمركب معقد من يوديد الزئبقيك الأمونياكي:

$$H_2N-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH_2 + H_2O \xrightarrow[37°C]{\text{Urease}} (NH_4)_2CO_3$$

Ammonium carbonate

$$(NH_4)_2CO_3 + 2NaOH \longrightarrow Na_2CO_3 + 2NH_3 + 2H_2O$$

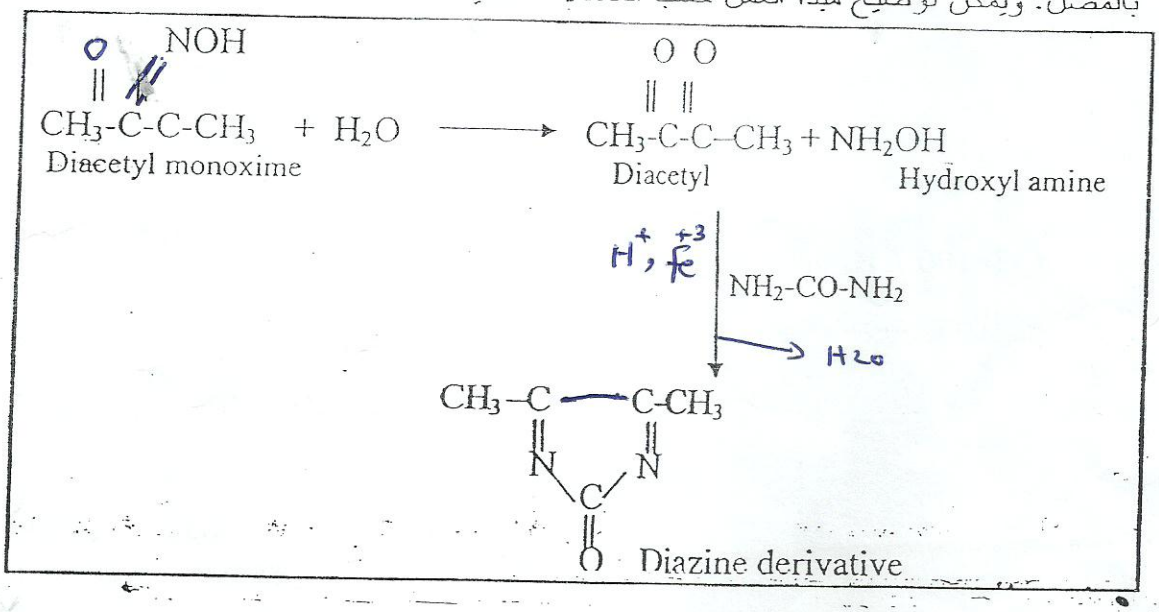
$$2NH_3 + K_2HgI_4 \longrightarrow \{NH_2-Hg_2-I_3\} + 2KI + NH_4I$$

Nessler's reagent — Ammonium mercuric iodide (orange- yellowish)

مساوئ الطريقة: محلول نسلر يكون حساس جداً لدرجة الحرارة، التلوث ولكن إذا تم ضبط هذين العاملين ستكون الطريقة مناسبة لتقدير اليوريا بالمصل.

2. طريقة داي استيل مونوكسيم *Diacetyl monoxime method*

مبدأ العمل : تعتمد هذه الطريقة على التفاعل المباشر بين اليوريا في المصل ومحلول (ثنائي استيل مونوكسيم) الذي يعمل كمحلول ملون، ينجز التفاعل بوسط حامضي وبوجود أيونات الحديديك Fe^{+3} لإنتاج معقد ذائب ملون (أحمر اللون) بفعل ثايوسيميكارباز ايد Thiosemicarbazide. كثافة اللون للمركب الناتج تتناسب طردياً مع تركيز اليوريا بالمصل. ويمكن توضيح مبدأ العمل حسب المعادلات التالية:



- تكون هذه الطريقة حساسة لتراكيز اليوريا الواقعة بين 0-300 ملغم/100مل

Berthelot method

3. الطريقة الأنزيمية *Enzymatic method* :

مبدأ العمل: التعيين الأنزيمي لليوريا يتبع التفاعل التالي:

$$H_2N\text{-}C(=O)\text{-}NH_2 + H_2O \xrightarrow{\text{Urease}} NH_3 + CO_2$$

أمونيا

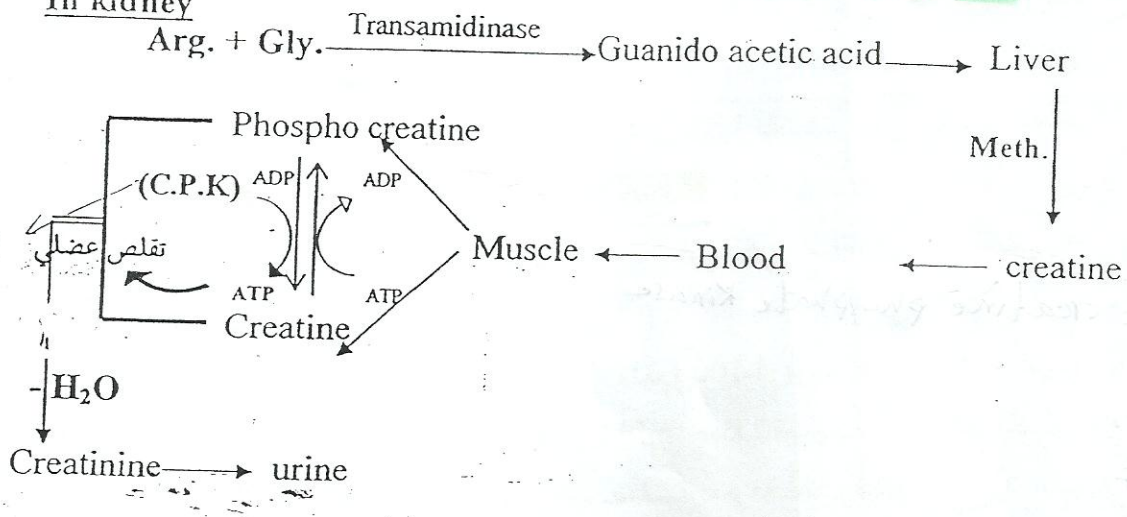
578 nm

بوسط قاعدي تتفاعل ايونات الامونيوم مع (salcylate) و (hypochlorate) ليكون محلول أخضر من (2,2-dicarboxyl indophenol) يمكن قياسه بجهاز المطياف .

NH_3 + salicylate + hypochlorite $\xrightarrow{\text{Nitroprusside}}$

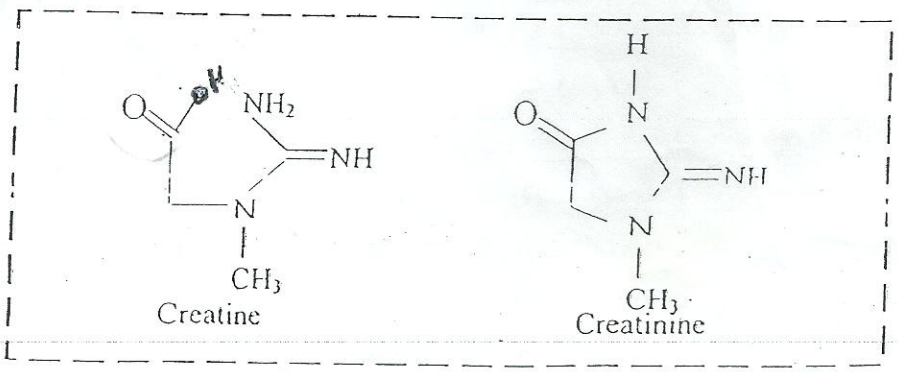
تعيين نسبة الكرياتين بالمصل Serum Creatinine

الكرياتـــنين هو ناتج ثانوي يتكون من سحب جزيئة ماء من الكرياتين الحر أو سحب جزيئة حامض الفسفوريك من الفسفوكرياتين بتفاعل لاعكسي ولا أنزيمي. وعلى هذا الأساس يكون الكرياتين هو المكون الرئيسي للكرياتين. يتكون الكرياتـــنين بمعدل ثابت ولايعاد امتصاصه من قبل الكليتين ويطرح من الجسم كليا مع الادرار، اما الكرياتين فيتكون من اتحاد الاحماض الامينية Arg. و Gly. في الكلية ثم انتقالها الى الكبد لتتحد مع Meth. كما موضح بالمخطط:



بعد تكون الكرياتين ينتقل إلى الأوعية الدموية حيث يتم التقاط عديدة في جسم الإنسان وخاصة الخلايا العضلية Muscle cells وهناك يتحول إلى فوسفوكرياتين وتتمثى العمليـــة فسفرة الكرياتين creatine phosphorylation.

إن الكرياتين وفوسفوكرياتين تكون بالإجماع حوالي 400 ملغم/ 100 غم من العضل المتكون حديثاً. ويكون لهما دور مهم في تقلص العضلات وانبســـاطها بفعـــل أنـــزيم (CPK) creatine p hospho kinase يتحول كلا المركبين المذكورين آنفاً بصورة تلقائية إلى مادة الكرياتـــنين بمعدل 2% باليوم الواحد ، ولهما الصيغة التركيبية التالية:



النسبة الطبيعية للكرياتنين Normal value: الذكور = 0.9-1.4 ملغم/ 100 مل.

الإناث = 0.8-1.2 ملغم/ 100 مل.

الأهمية السريرية للكرياتنين Clinical significance of Creatinine :

1- بما أن نسبة الكرياتنين بالمصل هي انعكاس مباشر للكتلة العضلية Muscular mass لذلك تكون أعلى عند الذكور منها عند الإناث.

2- يعتبر الكرياتين من اكثر المواد الطبيعية اهميا في معرفة نسبة الترشيح الكبيبي glomerular filtration rate وتشخيص امراض الكلى ويمكن الاعتماد على قياسه لوحده كدليل نوعي لمعرفة مدى التلف الحاصل بالكلية لان الكرياتنين بالمصل يتكون داخل الجسم ولاتتاثر نسبته في الدم بنوعية او كمية الطعام وينتقل بعد تكونه إلى الكلية عن طريق الدم حيث يترشح بواسطة الكبيبات الكليوية glomeruli كلياً وبدون إعادة امتصاصه من قبل الأنيبيات الكليوية tubules ، لذلك ترتفع نسبته بأمراض الكلية بالتحديد على مختلف أنواعها كمرض التهاب الكلية nephritis وانسداد المجاري البولية urinary tract obst. بسبب حصوة أو ورم خبيث أو غير خبيث.. الخ من الأمراض التي ذكرت سابقاً في فحص اليوريا .

3- ترتفع نسبة الكرياتنين عند زيادة نسبة انزيم c.p.k.

- إن أي مستوى للكرياتنين أعلى من 2-4 ملغم/ 100مل يوحي بوجود تلف كليوي معتدل الى حاد middle- acute renal damage ،هذا النقص بحساسية الكرياتنين يمكن تعويضه باللجوء إلى فحص أكثر دقة وحساسية لمعرفة نسبة الترشيح الكليوي glomerular filtration rate وهو

- **فحص تصفية الكرياتنين Creatinine Clearance Test:**

فحص التصفية قياس دقيق ومفيد لمعرفة قابلية الكلية لإزالة مواد معينة من الدم الداخل بوحدة الزمن. أفضل مادة تخلق داخل الجسم تستعمل لهذا الفحص هي اليوريا والكرياتنين ولكن يفضل اللجوء إلى الكرياتنين للأسباب التالية:

1- يترشح بصورة تامة من الكبيبات ولا يعاد امتصاصه ثانية (اليوريا يحصل بها امتصاص جزئي).

2- يكون مستواه بالدم ثابتاً خلال 24 ساعة حيث أنه لا يتأثر بنسبة البروتينات المأخوذة أو تأيضها، نسبة الماء المأخوذ ومعدل تكون الإدرار وطرحه خارجاً (اليوريا هي الناتج التأيضي للبروتينات).

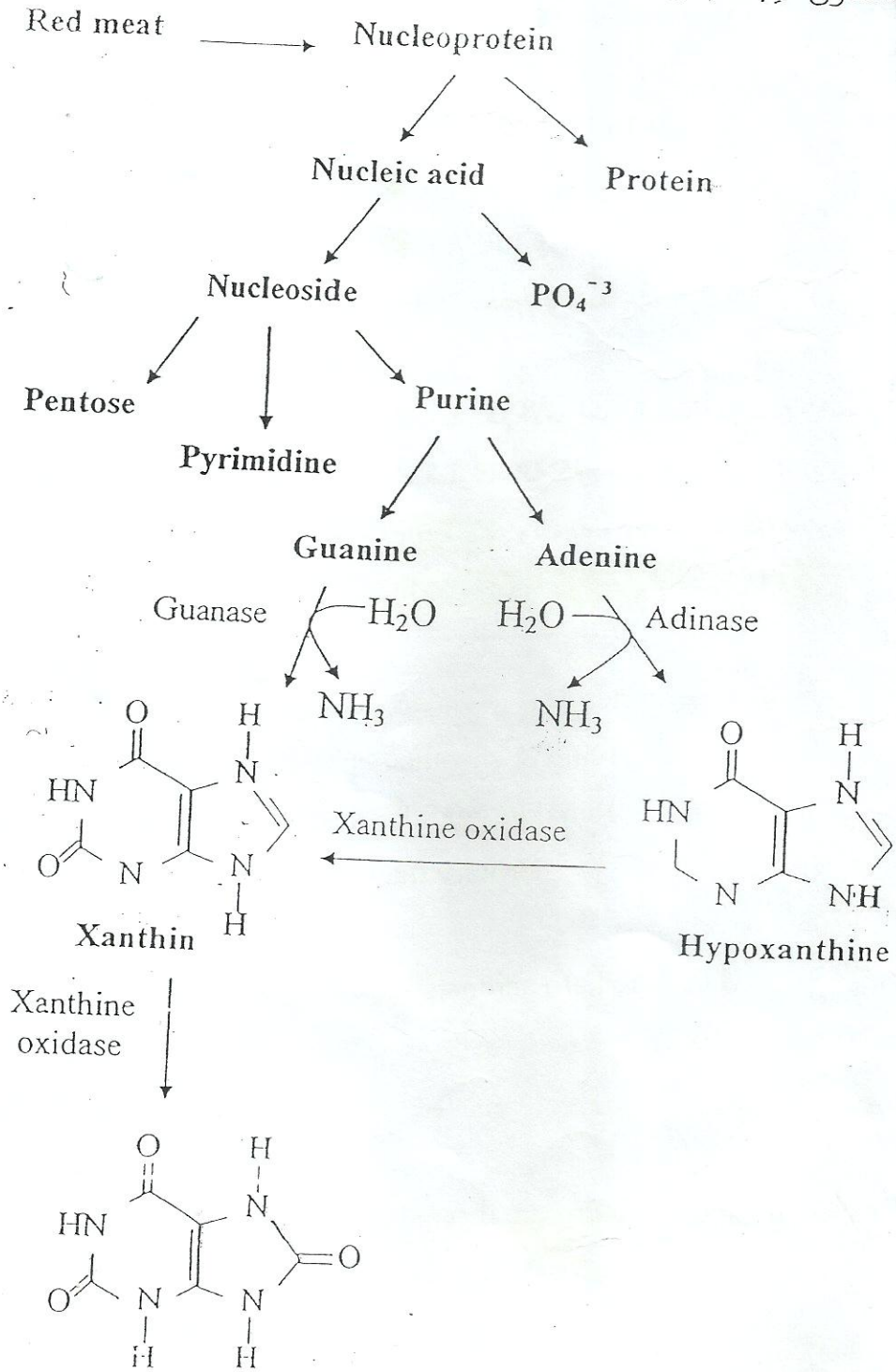
3- طريقة الكشف عن الكرياتنين في الدم والإدرار سهلة ومتوفرة.

استناداً لما سبق يمثل فحص تصفية الكرياتنين المعدل الحقيقي للترشيح الكليوي (G.F.R true Glomerular filtration rate) لانه يقيس حجم الدم الداخل للمرشحات الكليوية بالملتر والذي يزال منه الكرياتنين تماماً بالدقيقة الواحدة.

النسبة الطبيعية لل C.C.T : 100-180 مل/ دقيقة.

تقدير حامض اليوريك بالدم Uric acid

حامض اليوريك هو الناتج النهائي للقاعدة النتروجينية البيورين(purine) في جسم الإنسان، وهذه تتكون نتيجة تأيض الاحماض النووية كما هو موضح بالمخطط :



يوضح المخطط أن مصدر حامض اليوريك يأتي عند طريق :

1. مصدر خارجي Exogenous source: اللحوم الحمراء المأخوذة عن طريق الفم .
2. مصدر داخلي Endogenous source: تأيض جزيئات الأحماض النووية الموجودة داخل الخلايا حيث تتأكسد الفوسفوريبوزيدات الحرة بفعل الأنزيمات المذكورة الى حامض اليوريك الذي يكون الناتج النهائي لتأيض البيورينات لدى الإنسان. وبعد تكون حامض اليوريك ينتقل بواسطة الدم الى الكليتين حيث يترشح 75% منه تقريباً بواسطة الكبيبات الكلوية ثم يعاد امتصاص 90% من مجموع الراشح من قبل الانيبيبات الكلوية. أما 25% المتبقية من حامض اليوريك فإنها تنتقل إلى الأمعاء الدقيقة حيث يحصل له انحلال uricolysis بفعل الأحياء المجهرية الموجودة هناك.

النسبة الطبيعية : الذكور= 3.5-7.2 ملغم/ 100 مل.

الإناث= 2.6-6 ملغم/ 100 مل.

الأطفال= 2-5.5 ملغم/ 100 مل.

نسبته في الإدرار= 250-750 ملغم/ 24 ساعة.

الأهمية السريرية Clinical significance

تتركز أهمية تعيين حامض اليوريك بالدم لمعرفة أحد أهم الأمراض المتعلقة بزيادة نسبته، وهو مرض النقرس Gout الذي أطلق عليه داء الملوك لانه كان يصيب ملوك بريطانيا وفرنسا و داء النقرس: هو ارتفاع نسبة ملح urate بالدم ولكونه مادة شحيحة الذوبان سوف تترسب على شكل بلورات حول مختلف المفاصل وخاصة ابهام القدم مسبباً آلاماً حادة.

Hyperuricaemia:

1 . انخفاض نسبة الترشيح الكلوي لحامض اليوريك أو ملحة urates يحدث نتيجة:

أ- التهاب الكلية المزمن أو الحاد Acute & chronic nephritis.

ب- خلل وظيفي في الكلية Renal glomerular dysfunction.

2. انسداد المجاري البولية Urinary tract obstruction

3. زيادة تناول اللحوم الحاوية على البيورينات.

4. الحموضة الكيتونية لمرضى البول السكري Diabetic keto acidosis.

5. السرطانات الخبيثة وخاصة التي تحدث تنخر Extensive neucrosis

Hypouricaemia:

هذه الحالة نادرة ولكنها إن وجدت تعزى إلى:

1. تلف بالأنيبب الكلوي القريب Proximal renal damage عندها سوف تختزل قابلية الانيبب لإعادة امتصاص حامض اليوريك أو ملحه إلى الدم ثانية.

2. نقص بأنزيم Xanthine oxidase بالكبد وبالتالي توقف تـأيض البيورينـات ونقصـان الحامض وملحه في الدم والإدرار وهي حالة قليلة الحدوث.

3. المعالجة بادوية السالسيليت والسنوفين

الطرق المستعملة لقياس نسبة حامض اليوريك بالدم:

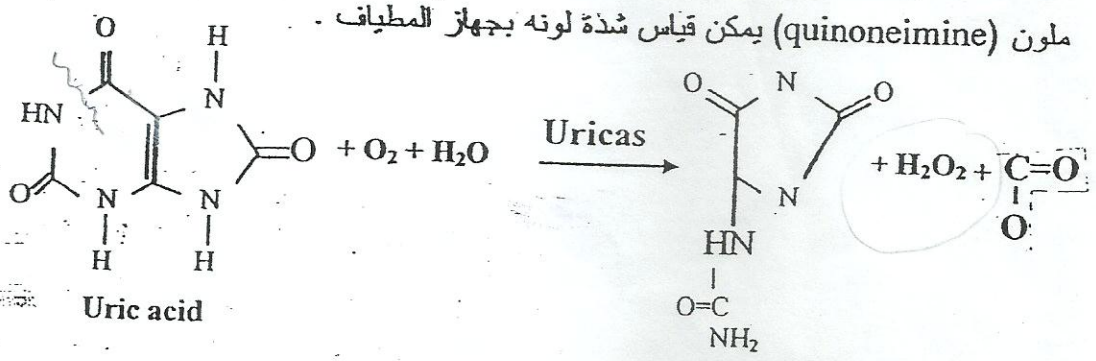
1- الطريقة الكيمياوية *Chemical method*

مبدأ العمل : تستند هذه الطريقة على قابلية اختزال حـامض اليوريـك لمحلـول حـامض الفوسفوتنكستك في محيط قاعدي وتكوين حامض الفوسفوتنكسـتوز الأزرق. أمـا حـامض اليوريك نفسه فيتأكسد إلى مركب الالنتوين الذائب العديم اللون.

$$\text{Uric acid} + \underset{\text{p- tungstic acid}}{H_3PW_{12}O_{40}} + O_2 \xrightarrow[\text{Solution}]{\text{Alkaline}} \text{Allantoin} + CO_2 + \text{tungsten blue}$$

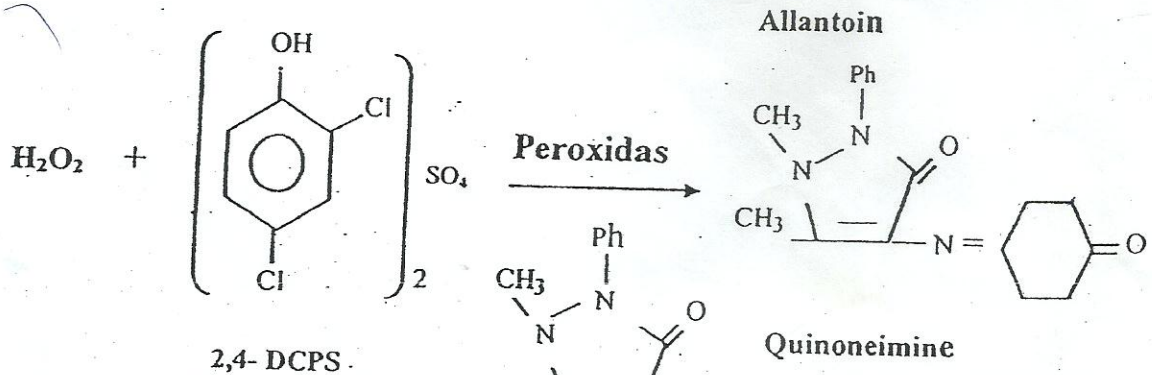
2- الطريقة الأنزيمية *Enzymatic method*

مبدأ العمل : يتأكسد حامض اليوريك بواسطة انزيم uricase إلى مركب الالنتوبين ويتحـرر بيروكسيد الهيدروجين الذي يوظف لأكسدة المركب كبريتـات (2،4- ثنـائي كلوروفينـول) بواسطة أنزيم Peroxidase وبوجود المحلول الملون (4-aminoantipyirine) يتكون معقد ملون (quinoneimine) يمكن قياس شدة لونه بجهاز المطياف .



Uric acid

Allantoin



2,4- DCPS

Quinoneimine

Microscopic tests الاختبارات المجهرية

تعطي الاختبارات المجهرية معلومات مهمة ودقيقة عن طبيعة الرواسب التي تظهر في الإدرار ويمكن تقسيم هذه الرواسب إلى قسمين :

1- الرواسب الملحية

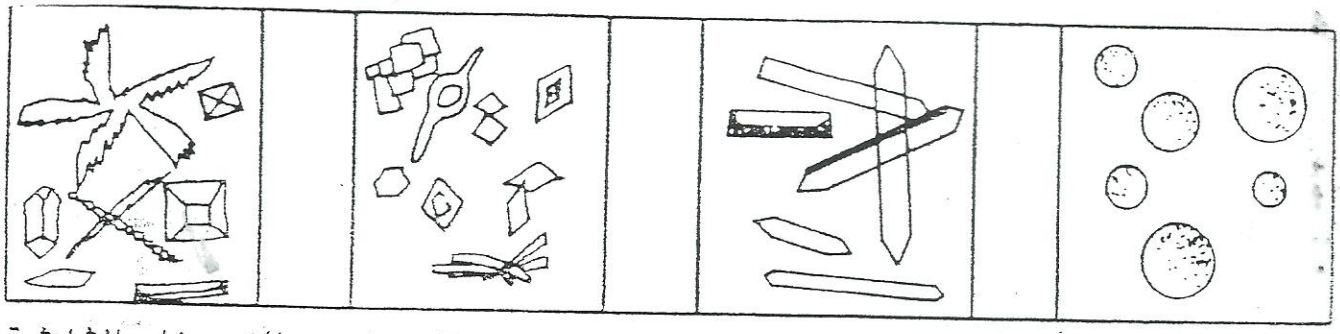
سواء كانت أملاح لأحماض معدنية أو لأحماض عضوية فإنها تطرح إلى الوسط الخارجي مع البول عبر الكليتين في صورة ذائبة . لكن هنالك بعض الحالات التي تظهر فيها هذه الأملاح في صورة رواسب بولية تتخذ صورة بلورات مختلفة الأشكال . وفي بعض الحالات قد تبقى هذه الرواسب في قنوات الكليتين حيث تتجمع تدريجيا لتكوين حصى الكلية , وبشكل وجود هذه الحصى في الكليتين خطرا على صحة الإنسان , تتألف هذه الرواسب عادة من :

- حامض اليورك أو احد أملاحه مثل يورات الصوديوم أو الامونيوم .
- أوكزالات الكالسيوم
- الفوسفات الثلاثية لكل من الكالسيوم والمغنسيوم والامونيوم .

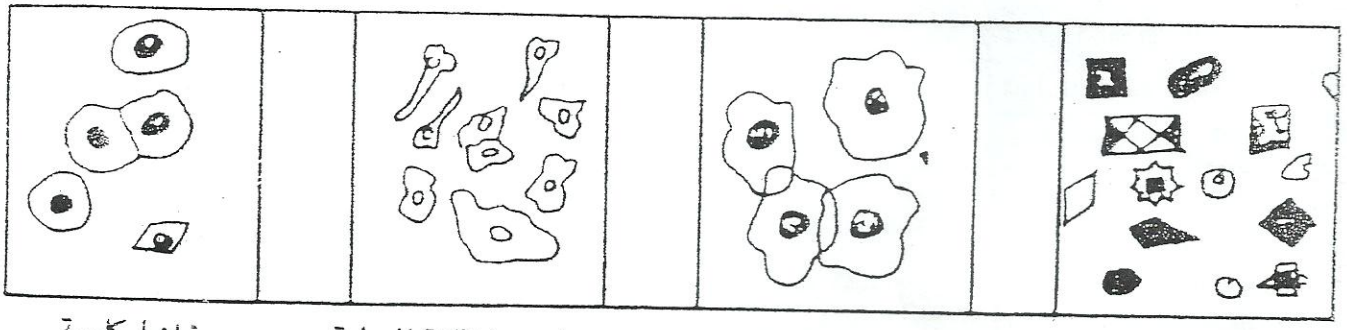
2- الرواسب الخلوية :

في عدد من الحالات المرضية يمكن أن يظهر مع الإدرار كل من كريات الدم الحمراء والبيضاء وخلايا قيح Pus cells والخلايا الاسطوانية وخلايا البشرة Epithelial وتكون هذه المواد مختلطة مع الرواسب الملحية التي سبق ذكرها . ولكل منها شكل خاص يميزه وأخيرا تظهر الأسطوانات Casts في حالات الالتهابات الكلوية المزمنة . وهذه الرواسب الخلوية تظهر بصورة واضحة تحت المجهر .

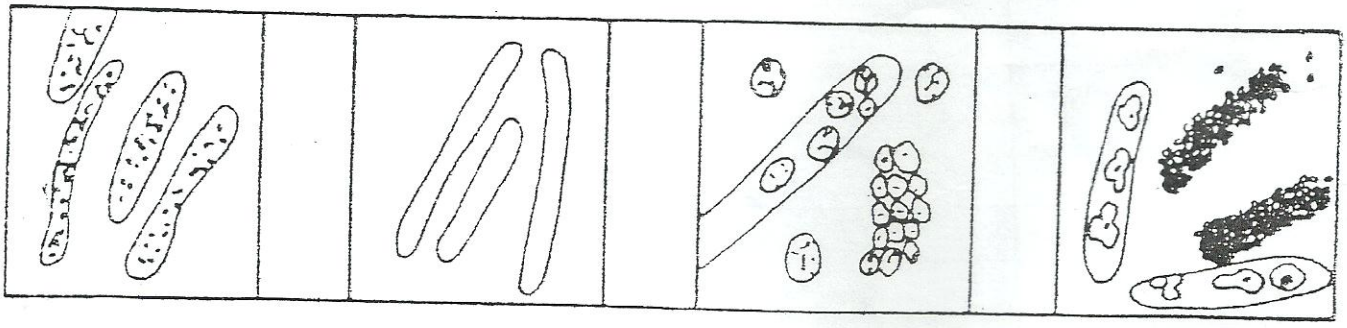
الرواسب البولية



كريات دم بيضاء وحمراء　　حامض الهيبيوريك　　حامض اليوريك　　الفوسفات الثلاثية



اوكسالات الكالسيوم　　خلايا مهبلية　　خلايا من المثانة البولية　　خلايا كلوية



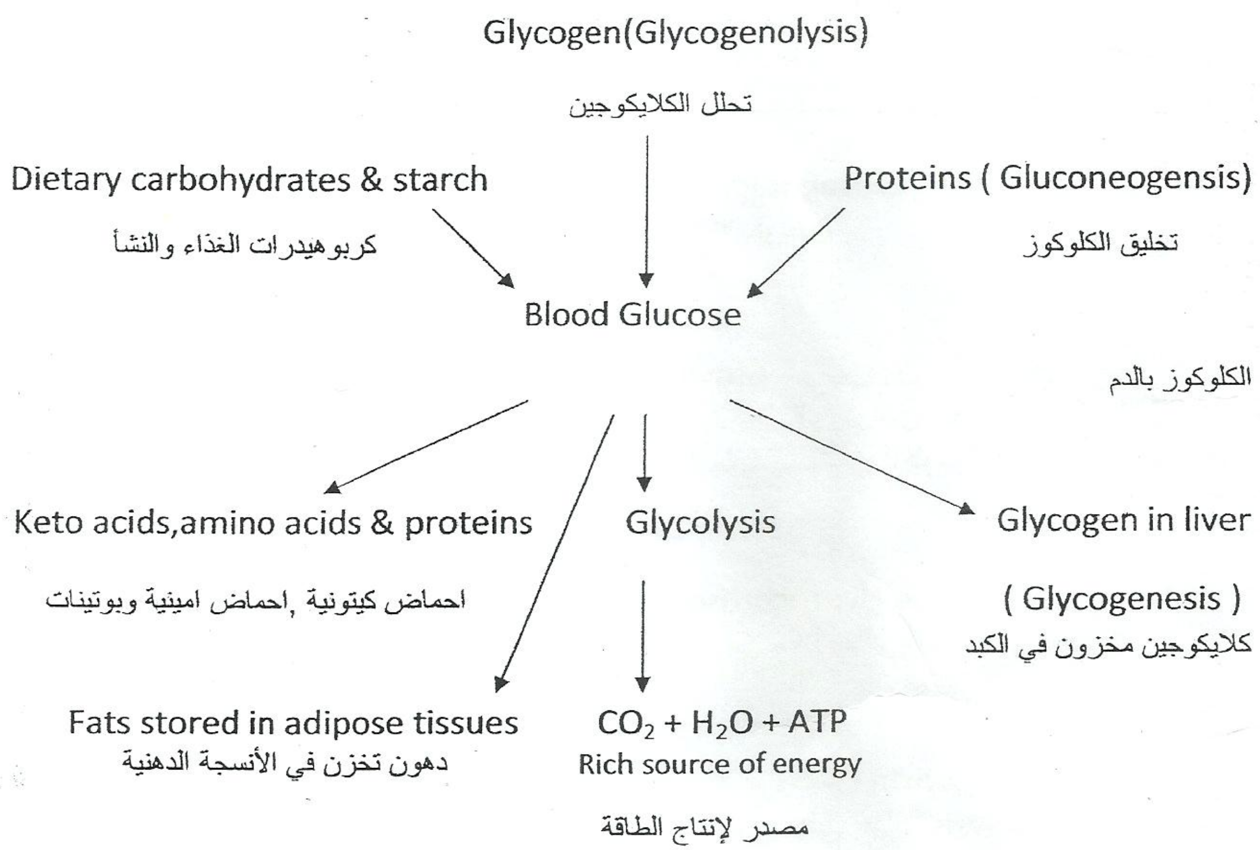
اسطوانات مكونة من الدم والخلايا　　اسطوانات من كريات الدم البيضاء　　اسطوانات هلامية　　اسطوانات حبيبية

فحوصات الإدرار العامة بالحالات الطبيعية والمرضية

الفحص	القيمة الطبيعية	الحالة المرضية	السبب :
1- اللون	أصفر فاتح- داكن	1. قضي لامع	وجود قيح أو بكتريا
		2. رغوة صفراء	وجود الأجسام الصفراء
		3. بني داكن	وجود دم
2- الكمية	600-2500 مـــل/ 24 ساعة	1. زيادة الإفراز	البول السكري، التهاب غدة درقية
		2. قلة الإفراز	الإسهال، التقيؤ، الحمى
		3. توقف الإدرار	انسداد المجاري البولية
3- الوزن النوعي	1.03-1.003	1. زيادة الوزن النوعي	التهاب الكلية، البول السكري
		2. قلة الوزن النوعي	التهاب الكلية المزمن
4- التفاعل	pH = 5.6-8	زيادة الحموضة	البول السكري، الحميات
		زيادة القاعدية	احتباس البول، المعالجة بالقلويات
5- سكر الكلكوز	لا يوجد	ظهور السكر	البول السكري، اضطرابات عاطفية
6- الأجسام الكيتونية	لا يوجد	ظهور الأجسام الكيتونية	الحالة المتقدمة من البول السكري، بعد التخدير، الاضطرابات المعدية المعوية
7- البروتين	لا يوجد	ظهور البروتين	التهاب الكلية المزمن،التمارين الرياضية العنيفة
8- الكرياتينين	1-2غم/ 24 ساعة	زيادة النسبة	تحطم الأنسجة
9- أملاح الصفراء	لا يوجد	ظهور الأملاح الصفراء	أمراض الكبد، انسداد قناة الصفراء
10- بيلروبين	لا يوجد	ظهور كمية زائدة منه	أمراض الكبد
11- يوروبيلينوجين	1-4 ملغم/ 24 ساعة	زيادة نسبة ظهوره	أمراض الكبد، فقر الدم الانحلالي
		عدم وجوده الإدرار	انسداد القناة الصفراوية
12- أنزيم الأميليز	1-3 مل/ دقيقة	زيادة النسبة	التهاب البنكرياس الحاد، انسداد قناة البنكرياس

سكر الكلوكوز في الدم Blood glucose

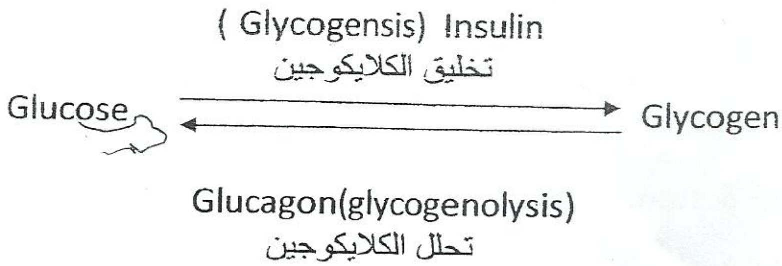
الكلوكوز كلمة يونانية الأصل تعني حلوى , والكلوكوز هو احد السكريات البسيطة التي تنتج من هضم الكربوهيدرات أو النشويات بفعل الأنزيمات الهاضمة في الكبد. عندما تكون التغذية اليومية قليلة الوحدات السكرية فان الكبد يقوم بتخليق الكلوكوز من الكلايكوجين أو البروتينات وبذلك يكون لدينا ثلاثة مصادر لتخليق الكلوكوز احدهما خارجي واثنان داخليان ,وعند تكون الكلوكوز فانه إما ينتقل إلى الدم ثم إلى كل الخلايا حيث تستخدمه كمصدر مهم للطاقة أو يخزن بالعضلات والكبد على شكل كلايكوجين بفعل هرمون الأنسولين أو أن يتحول إلى حوامض كيتونية وحوامض أمينية , وبروتينات أو يخزن بالأنسجة الدهنية . ويمكن تلخيص مصادر ومسارات تأيض الكلوكوز بالدم بالمخطط التالي :



وهنالك عدة هرمونات تؤثر على تركيز الكلوكوز بالدم يمكن تلخيصها بما يلي :

1- الأنسولين Insulin : يفرز من قبل خلايا بيتا (β–cells) في البنكرياس وهو هرمون بروتيني التركيب ويحافظ على مستوى الكلوكوز بالدم بان يحول الزائد منه إلى كلايكوجين بعملية Glycogenesis ويخزن بالكبد والعضلات كما يساعد الهرمون بتكوين الدهون Lipogenesis وينتج عن عمله هذا انخفاض مستوى السكر . أما إذا كان هنالك نقص في إفراز الأنسولين فان مستوى الكلوكوز سوف يرتفع عن مستواه الطبيعي وتسمى الحالة Hyperglycemia وعندما لا تنتفع الأنسجة من السكر ويسمى المرض بداء السكري Diabetes mellitus .

2- الكلوكاكون Glucagon: يفرز من قبل خلايا ألفا (α – cells)في البنكرياس وعمله مضاد لعمل الأنسولين لان إفرازه إلى الدم يتحفز عند نقصان مستوى السكر بالدم hypoglycemia (في حالة الصيام أيضا عندما ينقطع الشخص عن الطعام والشراب لمدة لا تقل عن 8 ساعات) بان يساعد على عملية انحلال الكلايكوجين الموجود في الكبد إلى كلوكوز Glycogenolysis ويحفز أيضا عملية Gluconeogenesis وبذلك يرفع مستوى كلوكوز الدم .



3- هرمونات النمو Growth hormones (GH) والهرمون المحرض للغدة الكضرية Adrenocortico-trophic hormone (ACTH) كلا الهرمونيين يفرز من قبل الفص الأمامي للغدة النخامية Anteriorpituitary ويؤثران ايجابيا بمستوى الكلوكوز حيث تكون العلاقة بين كمية هذين الهرمونيين وكمية الكلوكوز علاقة طردية .

4- هرمون الهايدروكورتيزون Hydrocortisone hormone يفرز من قبل لحاء الغدة الكضرية Adrenal cortex ويؤثر إيجابا بمستوى الكلوكوز من خلال تأثيره بعملية Gluconeogensis .

5- الهرمون الايبنفريني Epinephrine وهرمون الثايروكسين Thyroxin : يفرز الأول من نخاع الغدة الكضرية ويفرز الثاني الغدة الدرقية ويؤثر الاثنين على عملية glycogenolysis مؤديان إلى زيادة مستوى السكر .

بشكل عام, عندما ينخفض مستوى الأنسولين بالدم , خلال الصيام مثلا , يبدأ فعل الهرمونات السابقة الذكر برفع نسبة السكر بالدم بغض النظر عن معدلات إفرازها .

النسبة الطبيعية للكلوكوز بالدم 70 – 120 ملغم / 100 مل

عادة يقاس مستوى الكلوكوز بالدم قبل الإفطار (أي صيام لمدة 8-12 ساعة عن الطعام والشراب) يدعى هذا القياس بسكر الدم الصيامي Fasting blood sugar (F.B.S) . أما إذا كان قياس نسبة السكر في أي وقت أخر في اليوم (بين الوجبات الغذائية) عندئذ يطلق عليه سكر الدم العشوائي Randomly blood sugar (R.B.S) (إن المستوى الصيامي لسكر الدم المتوقع لشخص طبيعي يعتمد على عدة عوامل يطلق عليها بالعوامل الفسلجية والتي تتضمن عمر الشخص ,أخر وجبة غذائية تناولها , هل كان يمارس الرياضة قبل أن يقرر إجراء القياس , ...)

مرض السكري :

هو مجموعة من الأمراض التي تصيب وتؤثر على طريقة استخدام الجسم لسكر الدم (الكلوكوز) حيث يعتبر الكلوكوز عنصر حيوي للجسم فهو الذي يمد الجسم بالطاقة اللازمة لأداء أفعاله الحيوية . يدخل الكلوكوز خلايا الجسم بشكل طبيعي عن طريق هرمون الأنسولين الذي يفرز من غدة البنكرياس .فعند الإصابة بمرض السكري يحدث خللا في عملية إدخال الكلوكوز إلى الخلايا فيتجمع الكلوكوز في المجرى الدموي في الجسم ويخرج في النهاية مع الإدرار .

هنالك نوعان من مرض السكري :

النوع الأول

في هذا النوع من مرض السكري يتوقف البنكرياس عن إنتاج الأنسولين أو أنه ينتج بكمية قليلة جداً لا تكفي لتنظيم الكلوكوز في الدم ويشكل هذا النوع حوالي 5-10 % من مجموع حالات مرض السكري ويحدث عادة في سن الطفولة والمراهقة والعلاج يتم بأخذ حقن الأنسولين يومياً .ولذلك يسمى بالنوع المعتمد على الأنسولين . وسبب هذا النوع من السكري هو قيام جهاز المناعة في الجسم بمهاجمة خلايا بيتا في البنكرياس المسؤولة عن إفراز الأنسولين ويعزى ذلك إلى أسباب جينية ووراثية.

النوع الثاني

في هذا النوع من مرض السكري يفرز الأنسولين من البنكرياس ولكن خلايا الجسم جزئياً أو بالكامل غير قادرة على استعمال الأنسولين(وكأن الخلايا تقاوم الأنسولين) ويشكل هذا النوع حوالي 90 – 95 % من مجموع حالات السكري ويحدث عادة بعد سن 45 سنة. إن علاج هذا النوع يتم بالسيطرة على تركيز الكلوكوز وذلك عن طريق الحمية وتخفيف الوزن والتمارين الرياضية وأدوية السكر التي تأخذ عن طريق الفم .

أما عوامل الخطورة التي تؤدي إلى مرض السكري من النوع الثاني هي:

1- ارتفاع الضغط
2- ارتفاع نسبة الدهون في الدم.
3- السمنة.
4- قلة النشاط البدني.
5- التاريخ العائلي لمرض السكري.
6- التقدم في العمر.

كما إن هنالك أسباب أخرى لارتفاع السكر في الدم (Hyperglycemia) تحدث نتيجة لأمراض عديدة منها ما يتعلق بأمراض البنكرياس أو أمراض الغدد الصماء المختلفة , أما فيما يختص بأمراض البنكرياس فان معدل إنتاج الأنسولين يقل بشكل ملحوظ في مرض التهاب البنكرياس الحاد .

أما المتعلق بالغدد الصماء والتي تسبب إنتاج كميات غير طبيعية من الهرمونات التي تعمل على تقليل فعالية الأنسولين , تظهر لدى الأشخاص الذين يشكون من:

a- فرط إنتاج هرمون الهايدروكورتيزون وتسمى الحالة Cushing’s syndrome .
b- فرط إنتاج هرمونات النمو من الغدة النخامية وتسمى الحالة بالعملقة Acromegaly .
c- فرط إنتاج الأدرنالين مما يحفز عملية Glycogenolysis التي تحدث في الكبد .

حالات الإغماء لدى مرضى السكري الشديد (ارتفاع الكلوكوز الحاد في الدم)

تنتج هذه الحالة لسببين :

أ- ارتفاع السكر الحاد في الدم .
ب- ظهور حالة الحموضة (Acidosis) والناتجة من زيادة كبيرة في تركيز مركبات الكيتونات (Ketone body) .

بالنسبة للحالة الأولى والتي تتعلق بارتفاع السكر الحاد في الدم , وما يعقبها في ارتفاع في اسموزية الدم (Osmolality) , مما يؤدي إلى تحرك الماء من الخلايا إلى الدم وينتج عن ذلك جفاف هذه الخلايا وشعور الشخص بالعطش وجفاف الريق وتمتد هذه الحالة إلى الجهاز البولي حيث يترسب الكلوكوز في منطقة الانيبيب الأدنى (Proximal tubule) الموجود في وحدة النفرون بالكلية مما يؤدي إلى سحب الماء من الخلايا المناطق المحيطة للكلية إلى هذه المنطقة لإعادة التوازن الاسموزي فيها , ومن ثم إلى البول , وهذا يفسر زيادة عدد مرات التبول . ويصاحب فقدان الماء أيضا فقدان الصوديوم (Na^+) والبوتاسيوم (K^+) والكالسيوم (Ca^{+2}) وبعض العناصر الأخرى . ويؤدي هذا إلى تناقص واضح بحجم الدم الجاري , ويعبر عن ذلك كله في عمليات الاستفراغ (Vomiting) وعملية الإغماء (Coma).

أما بالنسبة إلى الحالة الثانية والتي تسمى (Keto acidosis)فان عدم قدرة خلايا الجسم على الاستفادة من الكلوكوز كمصدر أساسي للطاقة نظرا لانخفاض أو غياب الأنسولين , يؤدي إلى زيادة مدى الاستفادة من الأحماض الدهنية كمصادر للطاقة وينتج عن ذلك زيادة أكسدتها عن طريق تحطيم المادة الدهنية الأساسية في الجسم المسماة الكليسريد الثلاثي وإنتاج كميات كبيرة من الأحماض الدهنية التي تنقل إلى الكبد حيث تتأكسد هناك إلى Acetyl CoA التي تبدأ بتكوين المركبات الكيتونية والتي تقوم بدورها في رفع مستوى حموضة الدم لما تطلقه هذه المركبات من ايونات الهيدروجين (H^+) ويبدأ الجسم فورا بعملية تنظيم لهذه الايونات حتى يقلل من مستوى الحموضة وذلك بالطرق التالية :

أ- إدخال ايونات (H^+) إلى الخلايا الدموية واتحادها مع الهيموكلوبين الغير مؤكسد (Hb^-) وفي المقابل تخرج ايونات البوتاسيوم (K^+) من الخلية إلى مجرى الدم بعملية متوازنة وهذا يفسر ارتفاع تركيز (K^+) لدى مرضى السكري .

ب- يتم تكسير و تحطيم كميات من بروتينات الجسم لإنتاج أحماض أمينية , وتبدأ الخلايا بأكسدتها والحصول على الطاقة اللازمة وتتحول هذه الأحماض إلى مادة الامونيا (NH_3) والتي تدخل في دورة اليوريا .إن جزء من هذه الامونيا يبدأ باستقبال ايونات (H^+) ويتحول إلى مادة الامونيوم (NH_4^+) والتي تتحد بدورها في الكلية مع مادة الكلوريد (Cl^-) وتخرج مع البول على شكل (NH_4Cl) , كل هذه العمليات تفسر بوضوح انخفاض وزن مريض السكري نظرا للاستهلاك الحاد في بروتيناته خلال هذه العمليات .

ت- زيادة تركيز ايونات (H^+) يؤدي إلى تغيير اتجاه التفاعل الثاني المبين أدناه والذي يساهم بشكل كبير في الحفاظ على مستوى الحموضة الدم عند 7.4 .

$$H_2O + CO_2 \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

يتغير اتجاه التفاعل ناحية اليسار لاستهلاك التراكيز الزائدة من ايونات (H^+) وينتج عن ذلك انخفاض في تركيز HCO_3^- وارتفاع في P_{CO2} . وهذا يفسر حالة سرعة التنفس التي تصاحب مرض السكري للتخلص من كمية P_{CO2} الزائدة . إن فشل هذه الآليات في تخفيض مستوى (H^+) في الدم يؤدي إلى انخفاض في درجة حموضة الدم (pH) والى ظهور حالة الإغماء .

إن القيم الواطئة من السكر بالدم (Hypoglycemia) والتي ينخفض فيها السكر عن مستواه الطبيعي إلى حد 40 ملغم / 100 مل يمكن أن تحدث في الحالات التالية :

a- استعمال جرع عالية من الأنسولين عند علاج مرض البول السكري .
b- الجوع Starvation .
c- قصور الغدة الدرقية ويسمى المرض Myxodema.
d- قلة إفراز هرمونات الغدة النخامية .

الطرق المستخدمة في قياس السكر بالدم

هنالك عدة طرق مستخدمة لقياس الكلوكوز بالدم منها الطريقة الكيمياوية المسماة بطريقة كنك-كارنر والطريقة الأنزيمية التي تعتبر أفضل من الطريقة الكيميائية وذلك لتخصصيتها وبالتالي دقة نتائجها والسرعة في انجاز الاختبار.

مبدأ عمل الطريقة الأنزيمية : يستخدم أنزيم الكلوكوز أوكسديز لأكسدة الكلوكوز إلى حامض الكلوكورونك وبيروكسيد الهيدروجين ثم يعامل البيروكسيد مع مادة الاورثوديناسدين (O- dianisidine) التي تعمل كمستقبل للأوكسجين وينتج معقد ملون يمكن قياس شدته بجهاز المطياف الضوئي .

$$\text{Glucose} \xrightarrow[\text{Glucoseoxidase}]{O2} \text{Glucuronic acid} + H_2O_2$$

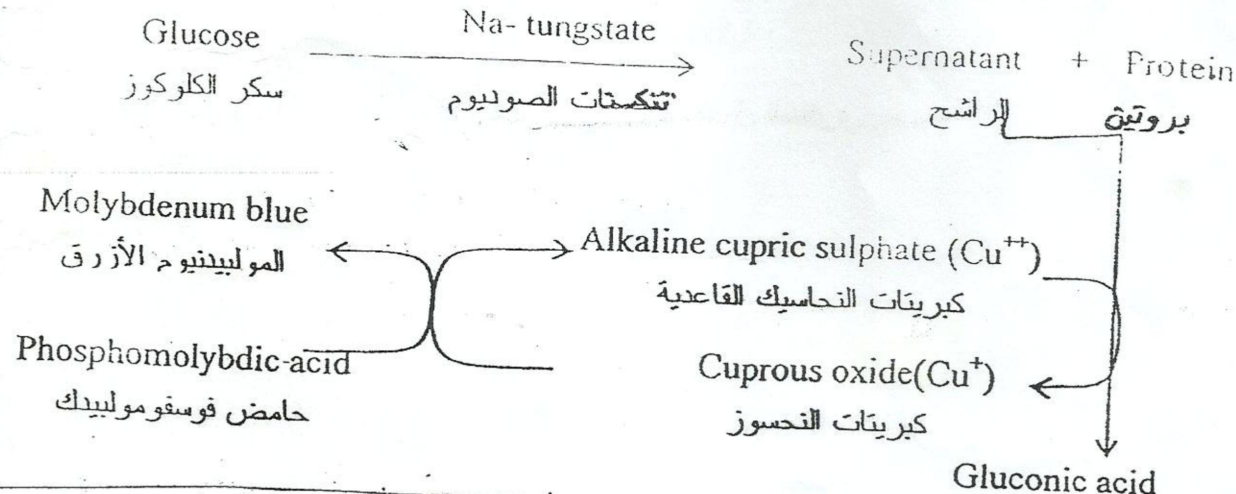
$$H_2O_2 \xrightarrow{\text{O- dianisidine}} \text{Colored complex}$$

Colored complex

معقد ملون

2- الطريقة الكيمياوية Chemical method:طريقة كنك– كارنر King Garner

مبدأ العمل :تستند هذه الطريقة على خاصية الاختزال التي يمتاز بها الكلوكوز حيث يعمل على اختزال محلول كبريتات النحاسيك بالوسط القاعدي إلى أوكسيد النحاسوز ويقوم الأخير بدوره باختزال محلول حامض الفوسفومولبيدك إلى حامض فوسفومولبيدوز الأزرق الذي يمكن قياس شدة لونه بجهاز المطياف ويمكن تلخيص مبدأ العمل بالخطوات التالية :



سكر الدم التراكمي HbA1c

هو تحليل للدم يتم إجرائه للأشخاص المصابين بداء السكري، حيث يقوم بقياس متوسط نسبة سكر الجلوكوز (Glucose) في الدم لديهم و مدى استجابتهم للعلاج الموصوف لهم من قبل الطبيب المعالج خلال الثلاث شهور السابقة. و السكر التراكمي ينتج عند التصاق سكر الجلوكوز (Glucose) بجزيئات الهيموجلوبين (Hemoglobin) الموجودة في كريات الدم الحمراء المسؤولة عن نقل الأكسجين في الدم، حيث يتحول عند التصاق الجلوكوز معه إلى الجلايكيت (Glycohemoglobin) ، فعندما تزيد نسبة الجلوكوز في الدم فإن نسبة الهيموجلوبين المحمّل بالجلوكوز (Glycohemoglobin) ستزيد، و يبقى كذلك حتى انتهاء عمر كريات الدم الحمراء و هو تقريبا ثلاثة أشهر.

كيفية إجراء تحليل السكر التراكمي

لا يتطلب الصيام من المريض عند عمل تحليل السكر التراكمي حيث يتم سحب عينة من دم المريض ليتم فحصها في المختبر الطبي بإحدى الطرق التالية :

1- كروموتوغرافيا السائل ذات الأداء الفائق HPLC.

2- الاختبار المناعي Immunoassay .

3- الطرق الانزيمية .

4- الترحيل الكهربائي Electrophoresis.

5- كروموتوغرافيا الألفة .

إن كل مرضى السكري من النوع الأول و النوع الثاني مطالبين بإجراء هذا التحليل في فترة لا تقل عن ثلاثة أشهر أي ما يقارب أربع مرات في السنة. إن تحليل السكر التراكمي لا يغني أبدا عن القياس المنزلي اليومي لسكر الدم حيث يقوم الطبيب بمقارنة تحاليل المريض اليومية بنتيجة تحليل السكر التراكمي مما يساعد على وضع خطة علاجية مناسبة لكل مريض تساعد في انتظام معدل السكر لديه و تساهم في وقايته من حدوث المضاعفات المستقبلية.

المعدل الطبيعي لسكر الدم التراكمي:

المعدل الطبيعي لغير المصابين بداء السكري يجب أن يكون أقل من 5.7%. إن قيم HbA1c المحصورة بين 5.7% - 6.4% يمثل حالة ما قبل السكري (أي أن هؤلاء الأشخاص عرضة أكثر من غيرهم للإصابة بالسكري). أما بالنسبة لمرضى السكري فيجب

المحافظة على معدل 7% أو أقل و كلما زادت نسبة السكر التراكمي عن 7% دلّ ذلك على قلة انتظام السكر و سوء السيطرة عليه و بالتالي تزيد احتمالية الإصابة بالمضاعفات المستقبلية التي تصيب مريض السكري كأمراض القلب و الأوعية الدموية، أمراض الكلى، أمراض العيون و تلف الأعصاب و ما ينتج عنها من حدوث تقرحات في القدم. من الضروري أن تلاحظ أن دقة التحليل قد تتأثر في حالات معينه مثال:

1- التعرض لحالة نزيف شديدة تؤثر على مخزون الهيوجلوبين مما يجعل نتيجة الاختبار منخفضة على عكس الحقيقي.

2- إذا كانت نسبة الحديد في الدم منخفضة فقد يجعل ذلك نتيجة تحليل الهيموجلوبين السكري أعلى من الحقيقي.

3- معظم الأشخاص لديهم النوع الشائع من الهيموجلوبين المسمى A ، إذا كان لدى المريض نوع آخر أقل شيوعا فقد يؤثر ذلك على نتيجة الاختبار بالنقص أو الزيادة. يوجد النوع الأقل شيوعا من الهيموجلوبين أكثر في الأفارقة أو سكان منطقه البحر المتوسط وشرق أسيا ، فإذا ثبت وجود ذلك النوع فقد نحتاج لأجراء الهيموجلوبين السكري في مختبر أكثر تخصصا لضمان نتيجة دقيقة.

فحص تحمل الكلوكوز Glucose tolerance test (G.T.T)

ومنحنيات تحمل الكلوكوز الفموي Oral G.T.T

بعد تناول وجبة غذائية يحصل ارتفاع مؤقت بمستوى السكر بالدم , وتعتمد نسبة الارتفاع ومدته على نوعية الطعام المتناول . الكربوهيدرات عادة هي التي تسبب هذا الارتفاع بقيمة السكر ما بين 160-180 ملغم/100 مل للأشخاص الأصحاء وبعدها يرجع إلى المستوى الصباحي الطبيعي بعد 2-3 ساعة من تناول الوجبة ولكن المرضى المصابين بحالات خفيفة من البول السكري يكون F.B.S لديهم ضمن المستوى الطبيعي وعند تناولهم وجبة كربوهيدراتية فان الجسم لا يتمكن من إنتاج كمية أنسولين تكفي لتساعد تأيض الكربوهيدرات بسرعة لذلك يرتفع مستوى السكر بالدم ويتأخر انخفاضه إلى المستوى الطبيعي .

هذا التأثير يمكن دراسته بفحص تحمل الكلوكوز الذي يتابع الحالات الغير طبيعية من تأيض الكربوهيدرات والحالات التي يظهر بها السكر بالإدرار . لذلك فان **فحص تحمل الكلوكوز هو دراسة استجابة الجسم لجرعة قياسية من السكر والتي تعطى عن طريق الفم .**

في هذا الفحص هناك قوتين متضادتين تستجيب لتركيز السكر خلال الفترة الزمنية المحددة للفحص , ففي البداية **سرعة ارتفاع مستوى السكر بالدم يحدد بسرعة تفريغ المعدة وامتصاص الأمعاء** وكلما زاد مستوى السكر بالدم سوف يحفز هرمون الأنسولين من البنكرياس . هذه **الزيادة في الأنسولين سوف تحدد سرعة انخفاض السكر بالدم** وخلاصة لما سبق يمكننا القول :

المستوى الطبيعي لسكر الدم الصيامي (F.B.S) = 108 ملغم / 100 مل أو اقل .

مستوى السكر في حالة البول السكري (F.B.S) = 144 ملغم / 100 مل أو أكثر .

فإذا كان تركيز السكر بعد ساعتين من الجرعة الفموية للكلوكوز (75 غم) هو :

144 ملغم / 100 مل أو اقل فالنتيجة طبيعية .

198 ملغم / 100 مل أو أكثر فالنتيجة إصابة سكرية .

يوصف المريض الذي يكون لديه قيم السكر في هذا الفحص بين 144-198 ملغم / 100 مل بان لديه انخفاض بتحمل الكلوكوز (Low G.T.T) .

منحنيات تحمل الكلوكوز الفموي

تتلخص الطريقة المستخدمة في اختبار تحمل الكلوكوز بما يلي :

1- على المريض الذي يخضع لهذا الفحص أن يكون صائما لمدة اقلها 10 ساعات وأكثرها 16 ساعة ويسمح بتناول الماء خلال الفحص الذي يستغرق 2 – 3 ساعة

2- يقاس مستوى السكر الصيامي وتكون قيمته هي القيمة الابتدائية للسكر وبنفس الوقت تجمع عينة من الإدرار لتعيين وجود السكر فيها .

3- تذوب (50-75) غم من السكر وتذاب ب 250 -300 مل من الماء (للأطفال 1.75 غم / كغم من وزن الجسم)وتعطى للمريض عن طريق الفم .

4- تؤخذ عينة دم من المريض بعد (0.5 ,1 , 1.5 , 2 , 2.5 , 3) ساعات من إعطاء الجرعة وتجمع عينات من الإدرار بنفس الأوقات الزمنية السابقة .

5- تقاس نسبة السكر بالدم الذي جمع بالفترات الزمنية المبينة ويعين وجود السكر بالإدرار بنفس الفترات السالفة الذكر .

6- حسب نتائج الجمعية البريطانية لمرضى السكري فإن الاستجابة الطبيعة النموذجية لفحص تحمل السكر يمكن تمثيلها بالقيم التالية :

الزمن/ ساعة	الصيام	0.5	1	1.5	2	2.5
F.B.S ملغم / ملم	80	140	110	90	70	80
السكر بالإدرار	عـــــدم وجـــــــود سكـــــــــر بالإدرار					

حيث يلاحظ إن :

a- تركيز الكلوكوز في عينة الدم عند الدقيقة (30) لا يمكن أن تتجاوز 180 ملغم /100 مل وتسمى هذه القيمة **الحاجز الكلوي المسموح به** Renal threshold .

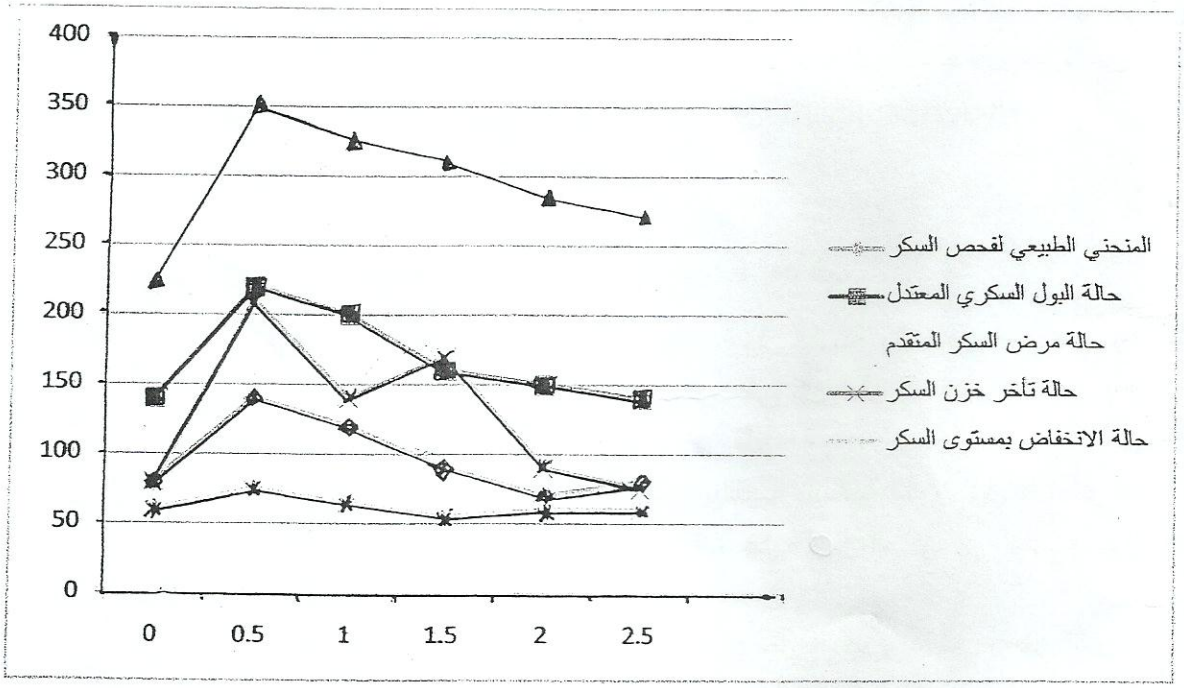
b- تركيز الكلوكوز في عينة الدم عند الدقيقة (60) تكون اقل من 120 ملغم /100 مل (وهذه القيمة هي الحد الأعلى للمعدل الطبيعي لتركيز الكلوكوز في الدم) .

c- عينات البول خالية من أي تركيز غير طبيعي من الكلوكوز خلال هذه الفترات .

d- بعد مرور (3) ساعات يعود تركيز الكلوكوز غالى مستواه الطبيعي (أي يساوي تركيزه في بداية الفحص)

يلاحظ من الجدول أعلاه إن السكر الابتدائي يكون طبيعيا وعند إعطاء الجرعة السكرية الفموية سيحدث امتصاص سريع يرفع قيمة السكر إلى الذروة (خلال 0.5 – 1 ساعة) فيتنبه البنكرياس لإفراز كميات أخرى من الأنسولين الذي يؤدي إلى خفض الكلوكوز تدريجيا بعد ساعة , وبما إن كمية الأنسولين في هذه الفترة أكثر من حاجة الجسم لذلك يلاحظ خفض مستوى السكر تحت المعدل الطبيعي الصباحي بعد 1.5 – 2 ساعة (70 ملغم / 100 مل) وبعدها يعود إلى المستوى الطبيعي خلال 3 ساعات ويلاحظ أيضا إن فحص السكر بالإدرار يعطي نتيجة سالبة للفترات الزمنية السابقة وذلك لان الكلوكوز يبدأ بالظهور في الإدرار إذا ارتفع مستوى السكر بالدم إلى حد 180 ملغم / 100 مل أو أكثر وهنا يبدأ السكر يتخطى **الحاجز الكلوي المسموح به** Renal threshold وهذه الحالة تحدث عند مرضى البول السكري .

توضح المنحنيات التالية حالات مختلفة من فحص تحمل السكر وكما يلي :



منحنيات فحص طاقة تحمل السكر

المنحني (1) المنحني الطبيعي لفحص تحمل السكر Normal G.T.T : شرحت سابقا

المنحني (2) حالات مرض البول السكري المعتدل : ويكون مستوى السكر الصيامي أعلى من القيمة الطبيعية ويحدث أعلى امتصاص خلال 0.5 ساعة وترتفع القيمة وتصل الذروة خلال ساعة بعدها يتأخر السكر برجوعه إلي المستوى الصباحي الطبيعي , أما سكر الإدرار فيظهر في عينات الإدرار المجموعة بعد ساعة وساعة ونصف فقط .

المنحني (1) حالة مرض السكر المتقدم : حيث يلاحظ ارتفاع حاد في تركيز الكلوكوز بالدم وتتجاوز قيمته 180 ملغم / 100 مل عند بداية الفحص ونلاحظ وجود كميات من الكلوكوز في الإدرار عند الدقيقة 30 , كذلك يزيد تركيز المركبات الكيتونية بشكل كبير عند هذا الوقت أيضا .

المنحني (4) حالة تأخر خزن السكر : وتسمى Lag storage يكون المستوى الصيامي للسكر ضمن المستوى الطبيعي ويحصل امتصاص سريع بعد نصف ساعة تتجاوز قيمته 180 ملغم / 100 مل ويعقبها حذف سريع للسكر بعد ساعة ثم يصل إلى مستواه الطبيعي بعد 2.5 ساعة تحصل مثل هذا الحالة عند الأشخاص الذين يعانون من قدرة كبيرة على امتصاص الكلوكوز في الأمعاء الدقيقة .

المنحني (5) حالة الانخفاض بمستوى السكر : يكون السكر الصباحي دون المستوى الطبيعي وتبقى معدلات السكر كذلك طول الفترة الزمنية لفحص السكر . ويرجع ذلك إلى الأمراض المتعلقة بعدم قدرة الجهاز الهضمي على امتصاص الكلوكوز بشكل طبيعيا أو لديهم جراحة أو استئصال جزء من القناة الهضمية كما وتحصل هذه الحالة كذلك عند الإفراط بجرعة الأنسولين Hyperinsulinsm .

علما إن هنالك عدة عوامل تؤثر على فحص طاقة تحمل السكر في الدم هي :

1- **التغذية المسبقة** : ليس من الضرورة أن يكون هناك قيود خاصة بالتغذية خصوصا إذا كان المريض مواظب على تغذية طبيعية لمدة 3-4 أيام , لكن على كل حال إذا أنجز الفحص بعد فترة من الحمية السكرية , سنلاحظ إن نتيجة الفحص تكون غير طبيعية .
2- **وقت الفحص** : معظم فحوصات G.T.T تنجز صباحا والقيمة البدائية تكون قبل الإفطار . هناك أدبيات تشير إلى إن انجاز الفحص عند الظهيرة يعطي قيم عالية من السكر في الدم , وتكون على هذا الأساس القيمة الطبيعية غير معتمدة لتكملة خطوات الفحص .
3- **الأدوية** : هناك بعض الأدوية التي تسبب اختزال في G.T.T مثل الستيرويدات , بعض الهرمونات مثل ACTH , الكلوكاكان , والثايروكسين.
4- **الحالة الصحية للشخص .**