الهرمونات الدرقية

تسهل هرمونات الغدة الدرقية النمو الطبيعي والنضج بالحفاظ على مستوى الاستقلاب في النسج ضمن مجال يناسب وظائفها الطبيعية.

تفرز الغدة الدرقية نوعين من الهرمونات:

1- الهرمونات اليودية: وهي الـ Tri-Iodothyronine (T3) وهو الشكل الأكثر فعالية والـ Thyroxin (T4).

2- الهورمون الدرقي غير اليودي الـ Calcitonin: وهو هرمون خافض لكالسيوم الدم

أولا- الهورمونات اليودية (T3 و T4)

1- تنظيم الاصطناع:

ينظم افراز الهرمونات الدرقية بواسطة الموجهة الدرقية TSH (الثيروتروبين) الذي يتم تصنيعه في النخامى الأمامية. يضبط تركيب الـ TSH بواسطة الهرمون الوطائي المطلق للموجهة الدرقية TRH المفرزة من الوطاء.

ينبه الـ TSH افراز الهرمونات T3 و T4 عن طريق ارتباطها بمستقبلاتها في الغدة الدرقية مما يؤدي لتفعيل الـ Adenylate-Cyclase وزيادة الـ AMPc في الخلية مما يؤدي لتنبيه قبط اليود.

يتم اصطناع الهرمونات اليودية الدرقية على عدة مراحل:

1- دخول شاردة اليود I^- (يوديد) من البلاسما إلى الغدة (قبط اليود) الذي يتنبه بالـ TSH

2- أكسدة اليوديد I^- إلى يود I_2 بواسطة أنزيم الـ Iode-Peroxydase

3- يودنة التيروزين الموجود في الغلوبولين الدرقي (Thyroglobulin) بواسطة Iodinase – 5 – Thyrosine وتشكل كل من MIT (Mono-Iodothyronine) و DIT (Di-Iodothyronine)

4- حدوث ازدواج بين جزيئة MIT وجزيئة DIT لتشكيل الـ T3، وحدوث ازدواج بين جزيئتين DIT لتشكيل T4 ومن ثم اختزانهما في الغلوبولين الدرقي.

5- تحرر الهورمونات الدرقية T3 و T4 من الغلوبولين الدرقي إلى الدوران الدموي بواسطة الأنزيمات الحالة للبروتينات.

2- تنظيم الافراز:

تفرز النخامى الأمامية الـTSH بحث من هرمون الـTRH المفرز من الوطاء. تثبط المستويات الدورانية المرتفعة من الهرمونات الدرقية افراز كل من الـTRH والـTSH بالتلقيم الراجع على الوطاء والنخامى. ان الجرعات الدوائية من الدوبامين أوالـSomatostatine أو الستيروئيدات القشرية السكرية تثبط افراز الـTSH. ان معظم T3 و T4 يرتبط بالغلوبولين الرابط للتيروكسين في البلازما.

آلية التأثير:

يجب على T3و T4 أن ينفصلا عن بروتينات البلازما الرابطة للتيروكسين قبل أن يدخلا الى الخلايا بآلية الانتشار المنفعل أو النقل الفاعل. تدخل الهرمونات الدرقية T3 و T4 الى الخلية الهدف وفي السيتوبلازما يتحول T4 الى T3 بواسطة Thyrosine–5–Deiodinase يدخل الـT3 الى نواة الخلية ويرتبط بمستقبله النوعي على الـDNA ويؤدي لتشكل الـRNAm وبالتالي اصطناع بروتينات نوعية مسؤولة عن حدوث التأثيرات.

الحرائك الدوائية:

تمتص الهورمونات الدرقية بسرعة بعد إعطائها الفموي وتصل إلى الدوران الدموي وترتبط بقوة مع البروتينات الرابطة والجزء الحر منها هو الفعال لكونه قادر على التوزع والانتشار في الأنسجة. يتحول الـT4 في الأنسجة انزيميا إلى T3. ينخفض امتصاص الـT4 بوجود الطعام ومضادات الحموضة الحاوية على الالمنيوم في حين لا يتأثر امتصاص الـT3.

تستقلب الهورمونات الدرقية على مستوى الكبد والكلية بواسطة الجملة الأنزيمية Cytochrom P450، ولذلك فإن الأدوية المحرضة لهذه الجملة الأنزيمية كالـPhenytoin والـRifampicin وغيرها تسرع استقلاب هذه الهورمونات وتنقص فعاليتها. لا تعبر الهورمونات الدرقية T3 و T4 المشيمة إلى الجنين ولا تمر إلى الحليب وتطرح عن طريق الكلية في البول و عن طريق الصفراء في البراز.

علاج قصور الدرق:

ينجم قصور نشاط الدرق عادة عن تخرب مناعي ذاتي يصيب الغدة أو خمائر البيروكسيداز فيها. ويشخص بارتفاع الـTSH.

يعالج بمحضر الـLevothyroxine الذي يعطى مرة واحدة يوميا بسبب نصف عمره الطويل. يتم الوصول لحالة الثبات في غضون 6-8 أسابيع. الآثار الجانبية قليلة إذا أحسن تطبيق العلاج، لكن عند زيادة المقدار تلاحظ علامات فرط نشاط الدرق مثل: نرفزة- رجفان- تسرع قلب - نقص وزن غير مفسر - عدم تحمل الحرارة.

علاج فرط نشاط الدرق أو الانسمام الدرقي:

يترافق بوجود الهرمونات الدرقية في الدوران بكميات كبيرة. الهدف من العلاج هو انقاص معدل تصنيع و/أو تحرير كميات اضافية من الهرمون. يمكن تحقيق ذلك باستئصال الغدة الدرقية بشكل كلي أو جزئي أو تثبيط تصنيع الهرمونات الدرقية أو بمنع تحررها من الجريبات الدرقية.

1- الثيوأميدات Thioamides:

ويستخدم منها في المعالجة الـPropylthiouracil والـMethimazole

آلية تأثيرها:

تثبط الـ **Thioamides** اصطناع وافراز الهورمونات الدرقية T3 و T4 بعدة آليات:

1- تثبيط يودنة التيروزين في الغلوبولين الدرقي.

2- تثبيط اقتران جزيئات الايودوتيروزين لتشكيل T3 و T4

3- تثبط محيطياً تحول T4 إلى T3 (Propylthiouracil). لكن الآلية الرئيسية هي تثبيط يودنة التيروزين في الغلوبولين الدرقي.

استعمالها:

تعطى لعلاج فرط نشاط الدرق. لا تؤثر هذه الأدوية على الغلوبولين الدرقي المخزن مسبقا في الدرق، ولذلك قد تتأخر تأثيراتها السريرية الى أن تنضب مخازن الغلوبولين الدرقي تماما وبالتالي فهي لا تفيد في تدبير العاصفة الدرقية. قد تسبب هذه الأدوية تأثيرات جانبية نادرة نسبيا تشمل الطفح والوذمة ونضوب المحببات.

2- اليود:

تأثير اليود على الغدة الدرقية معقد ويعتمد على الجرعة وعلى حالة الغدة الدرقية فالجرعات المرتفعة من اليود (5-10 ملغ / اليوم) والتي تعادل 100 مرة الحاجة اليومية من اليود تثبط وظيفة الغدة الدرقية ولذلك استخدم اليود لفترة طويلة لعلاج فرط نشاط الدرق قبل اكتشاف مضادات الدرق الصنعية

آلية تأثيره المضاد للدرق:

1- يثبط يودنة التيروزين في الغلوبولين الدرقي.

2- يثبط تحرر الهورمونات الدرقية من الغلوبولين الدرقي

3- ينقص توعية وحجم الغدة الدرقية.

استعمالاته:

لا يستخدم اليود بمفرده في علاج فرط نشاط الدرق، لكنه يستخدم في:

1- علاج النوبات الحادة لفرط نشاط الدرق (معالجة العاصفة الدرقية) حقناً وريدياً

2- يعطى للتحضير للعمل الجراحي لاستئصال الدرق حيث ينقص من توعية الغدة ومن حجمها فتصبح أكثر قساوة مما يسهل العمل الجراحي.

لا يفيد اليود في تدبير المريض على المدى الطويل لأن الغدة الدرقية تعند عليه بعد أسابيع قليلة من استخدامه.

اثاره الجانبية:

تقرحات الأغشية المخاطية للفم والبلعوم، الاحساس بطعم معدني في الفم، طفح جلدي

تورم اللسان.

3- اليود المشع I^{131}:

يلتقط اليود المشع I^{131} ويتركز في الغدة الدرقية كاليود الثابت، ويتمتع بألفة كبيرة جداً للنسيج الدرقي لذلك فإن إعطاء جرعة كبيرة منه تتلف النسيج الدرقي دون أن تؤذي الأنسجة الأخرى .

استعماله:

1- فرط نشاط الدرق

2- سرطان الدرق بعد التداخل الجراحي

علاج العاصفة الدرقية:

1- حاصرات β: تفيد حاصرات β التي لا تمتلك فعالية ودية داخلية كالـ Propranolol في تثبيط الفعالية الودية المرتفعة التي تحدث في فرط نشاط الدرق. ويفيد اعطائها حقنا وريديا في تدبير العاصفة الدرقية

2- Propylthiouracil: يثبط تحول T4 الى T3 في المحيط.

3- اليود

4- الستيروئيدات القشرية السكرية: للوقاية من الصدمة.

ثانيا- الهرمونات الدرقية غير اليودية:

الـ Calcitonin:

الكالسيتونين هو الهرمون الخافض لكالسيوم الدم، عبارة عن عديد ببتيد يفرز من الخلايا المجاورة للجريبات في الغدة الدرقية (الخلايا C)، ينظم إفرازه بشكل رئيسي بواسطة كالسيوم الدم وبخاصة القسم المتشرد من الكالسيوم الدموي فارتفاع كالسيوم الدم يزيد من إفراز الكالسيتونين وعلى العكس فإن انخفاض كالسيوم الدم ينقص من إفرازه.

تأثيراته:

1- تأثير خافض لكلس الدم: ناجم عن:

- نقص تحرر الكالسيوم من العظم

- نقص الارتشاف العظمي من قبل كاسرات العظم
- زيادة تثبت الكالسيوم على العظم

2- تأثير خافض لفوسفور الدم

3- تأثير طارح للكالسيوم والفوسفور والصوديوم

4- تأثير موسع وعائي

5- تسكين الألم المرافق للكسور الناجمة عن تخلخل العظام

استعمالاته:

1- علاج فرط كالسيوم الدم.

2- ترقق العظام

3- داء Paget (التهاب العظم المشوه).

الأدوية المستعملة لعلاج ترقق العظام:

1- الـ Calcitonin

2- المركبات ثنائية الفوسفات Bisphosphates:

وتضم عدة أدوية منها: Etidronate ، Risedronate، Alendronate، Ibandrpnate، Zolendronic Acid .

آلية التأثير:

1- تثبيط مضخة البروتون في كاسرات العظم الضرورية من أجل تذويب الهيدروكسي أباتيت.

2- انقاص معدل تشكل وتفعل كاسرات العظم

3- زيادة معدل موت كاسرات العظم (الموت الخلوي المبرمج)

4- تثبيط سبيل التصنيع الحيوي للكوليسترول الضروري لعمل الكاسرات

استعمالاتها:

1- علاج ترقق العظام والوقاية منه

2- داء باجت

3- علاج النقائل العظمية

4- علاج فرط كالسيوم الدم الناجم عن الخباثة.

آثارها الجانبية:

1- اضطرابات هضمية: غثيان – اسهال – آلام بطنية.

2- ألم عضلي هيكلي.

3- التهاب وتقرحات مريئية (الاستعمال الفموي).

4- تنخر في عظم الفك (نادرا).

5- تلين عظام (Etidronate بالاستعمال المستمر لفترة طويلة)

3- معدلات مستقبلات الاستروجن:

Raloxifen:

معدل انتقائي لمستقبلات الاستروجين تأثيره محيطي، يحاصر مستقبلات الاستروجين في الثدي ويقي من حدوث وتطور سرطان الثدي المعتمد على الاستروجين، كما يحاصر مستقبلات الاستروجين في الرحم وبالتالي لا يسبب فرط تنسج في بطانة الرحم ولا يؤهب لحدوث سرطان باطن الرحم. بالمقابل فإنه يفعل مستقبلات الاستروجين في العظام وبذلك يزيد من تثبت الكالسيوم على العظم وينقص الارتشاف العظمي وبالتالي يقي من حدوث ترقق العظام، يخفض الـ Raloxifen تراكيز الكوليسترول الكلي و الـ LDL ولكنه لا يؤثر على الـ HDL.

استعماله:

1- الوقاية من تخلخل العظام وعلاجه عند النساء في سن ما بعد الضهي (الاستخدام الرئيسي)

2- الوقاية من سرطان الثدي عند المريضات اللاتي لديهن عوامل خطورة عالية

4- Teriparatide:

شدفة من هرمون جارات الدرق مستحصلة بتقنية تأشيب الـ DNA.

الاستعمال:

1- علاج ترقق العظام حقنا تحت الجلد

2- علاج ترقق العظام المحرض بالستيروئيدات القشرية السكرية