الأدوية الدرقية والمضادة للدرق
Thyroid and anti-thyroid drugs

الغدة الدرقية هي واحدة من الغدد الصم في جسم الإنسان تفرز هرمونات درقية هي التايروكسين thyroxine T4 والثايرونين ثلاثي اليود triiodothyronine T3والكالسيتونين، حيث تنظم هذه الهرمونات الاستقلاب والنمو في الجسم.
تتوضع هذه الغدة في منطقة العنق تحت الحنجرة وتأخذ شكل فراشة ، لها فصين متصلين ببرزخ. تمثل الغدة الدرقية العضو الوحيد في جسم الإنسان الذي يمتلك القدرة على تجميع اليود بكميات كبيرة وذلك لاستعماله في اصطناع الهرمونات الدرقية .

مجهريا:
نلاحظ أن الغدة الدرقية تتكون من جريبات درقية مغلقة كروية الشكل، توجد داخل الجريبات مادة colloid (الغرواني) وهي مادة غنية بالبروتين أو الغلوبولين الدرقي (Thyroglobulin) الذي يعمل كمخزن للهرمونات الدرقية ومكوناتها (التيروزين) ويرتبط باليود.
تتكون هذه الجريبات من خلايا جريبية (Follicular cells) تشكل طبقة واحدة من الخلايا الظهارية مكعبة الشكل وهي التي تفرز الهرمونات الدرقية T4,T3.
توجد أيضا الخلايا المجاورة للجريبات أو خلايا C (Parafollicular cells) وتكون مبعثرة بين الجريبات . حيث تقوم هذه الخلايا بإفراز الكالسيتونين وهو الهرمون المسؤول عن خفض تركيز شوارد الكالسيوم في الدم.

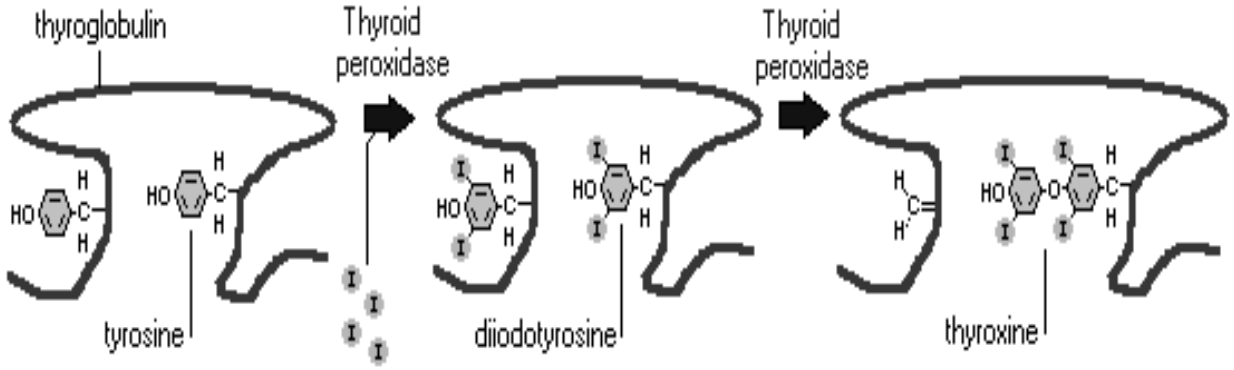
اصطناع هرمونات الدرق:

- **تنظيمها:**

يقوم الهيبوثالاموس أو الوطاء بإفراز الهرمون المحرر للدرق TRH الموجه إلى الفص الأمامي للغدة النخامية التي تقوم بدورها بإفراز الهرمون المحرض للدرق TSH . وتختلف حساسية النخامة تجاه TRH حسب حاجة الجسم من الهرمونات الدرقية. يتم بعدها امتصاص TSH من قبل الغدة الدرقية والذي يحرض الدرق على قبط اليود واصطناع هرموناتها.
مثل الكثير من هرمونات الغدد الصم، تقوم هرمونات الدرق بعملية التلقيم الراجع السلبي على مستوى النخامة والوطاء.

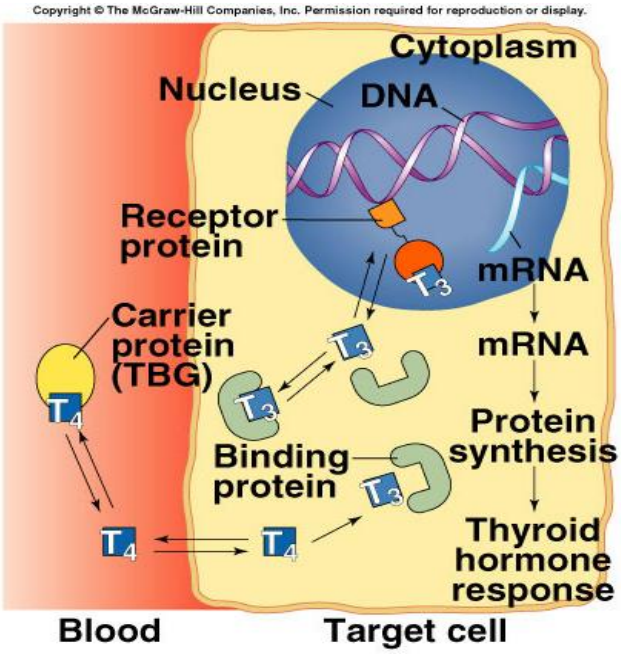
- **اصطناعها:**

يعتمد اصطناع هذه الهرمونات على فعالية أنزيمات أساسية هي Thyroid peroxidase (TPO) التي تقوم بتحويل اليود الشاردي (I^-) إلى اليود الجزيئي المؤكسد (I_2) باستعمال الماء الأوكسيجيني (H_2O_2) كعامل مساعد (cofactor) ومن ثم يقوم بإضافة اليود المتشرد إلى المواقع C3 و C5 من الحمض الأميني التيروزين الموجود في الغلوبولين الدرقي Thyroglobulin محولا التيروزين إلى تيروزين أحادي (MIT= mono iodo tyrosine) أو ثنائي اليود (DIT = di-iodo tyrosine).

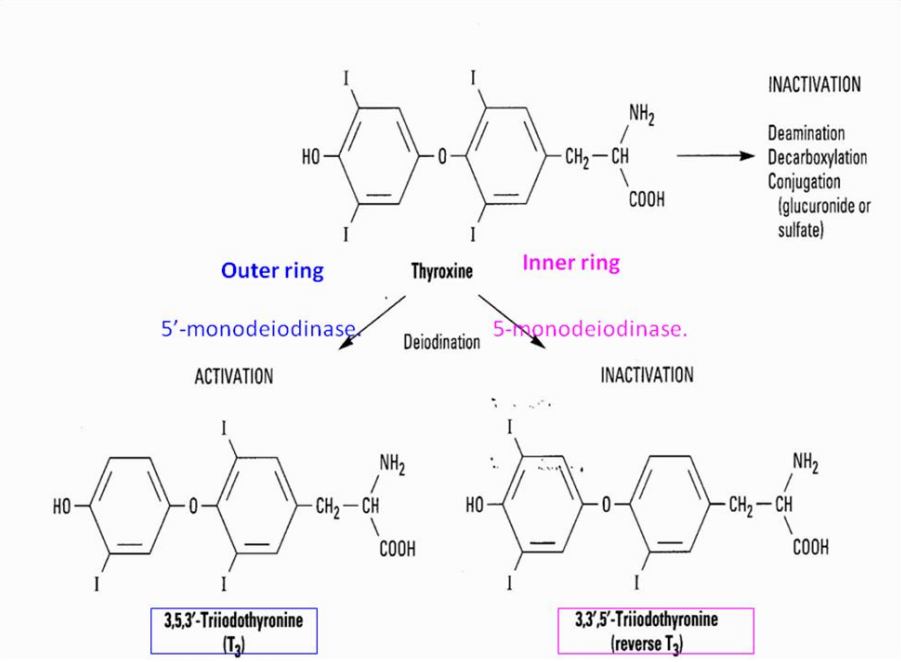


إن ارتباط حلقتين من التيروزين ثنائي اليود مع بعضهما مرة أخرى بواسطة أنزيم (TPO) يؤدي إلى تشكيل هرمون التيروكسين (T4) الحاوي على أربع ارتباطات يودية في حين أن ارتباط حلقة من التيروزين ثنائي اليود مع حلقة من التيروزين أحادي اليود يؤدي إلى تشكيل هرمون الثايرونين (T3) الحاوي على ثلاثة ارتباطات يودية.
يشكل اصطناع الشكل T3 10 % فقط من الهرمونات الدرقية في حين أن 90 % تقريبا يكون على شكل T4 الأقل فعالية من T3 (فعالية T3 تعادل أربعة أضعاف فعالية T4) ولكن فترة بقائه أطول من T3 في الدم.

عند الحاجة لهرمونات الدرق تقوم الجريبات بإفرازها في الدم لترتبط مع بروتينات حاملة لها (plasma carrier proteins) مثل TBG (Thyroxine binding globulin) وكذلك الألبومين والتي تحملها إلى الخلايا الهدف. عندها يتم انفصال التيروكسين T4 عن البروتين الحامل قبل دخوله إلى الخلية الهدف.



وبعد دخول T4 إلى الخلية الهدف تتم عملية نزع اليود (Deiodination) من T4 وبذلك يتم الحصول على T3 الفعال أو rT3 (T3 العكسي) حسب موقع نزع اليود:



إذا تم نزع اليود من الحلقة الخارجية لـ T4 من موقع `C5 بواسطة 5'ـ مونو دي أيودیناز نحصل على T3 الفعال.
إذا تم نزع اليود من الحلقة الداخلية لـ T4 من موقع C5 بواسطة 5ـ مونو دي أيودیناز نحصل على rT3 غير الفعال.
إن ارتباط T3 الفعال مع البروتين الحامل له داخل سيتوبلاسما الخلية الهدف سيقوده إلى داخل النواة وارتباطه بمستقبل T3 المتوضع على الـ DNA وبالتالي يؤدي إلى الاصطناع البروتيني والحصول على الاستجابة للهرمون الدرقي.

تأثيرات الهرمونات الدرقية T3,T4 :

تقوم الهرمونات الدرقية بإنتاج كميات كبيرة من البروتينات الأنزيمية مما يجعل لهذه الهرمونات تأثيرات تشمل جميع أنسجة الجسم تقريبا.

- ***تأثيراتها على الاستقلاب:***

- تزيد الهرمونات الدرقية معدل الاستقلاب الأساسي في الجسم BMR (Basal metabolic rate) حيث تقوم بزيادة الفعالية الاستقلابية الخلوية من خلال زيادة عدد جسيمات الميتوكوندريا وزيادة إنتاج الـ ATP وزيادة النقل الفعال لشوارد Na^+ و K^+ . كما أنها ذات فعل مولد للحرارة وعند فرط إنتاج هرمونات الدرق يقوم الجسم بتفعيل آليات خاصة للتخفيف من درجة حرارة الجسم مثل التعرق وتوسيع الأوعية الدموية.
- تقوم هرمونات الدرق بإنتاج كميات من البروتينات الأنزيمية إلا أنها تقوم أيضا بزيادة معدل الاستقلاب في حال زيادة تركيزها وبالتالي تحطيم البروتينات البنيوية لتأمين الطاقة اللازمة مما يؤثر بشكل سلبي على بنية العضلات وبالتالي يؤدي زيادة تركيزها إلى التعب والوهن العضلي.
- تؤثر هذه الهرمونات في استقلاب الكربوهيدرات مؤدية إلى تحلل الغليكوجين واستحداث الغلوكوز وزيادة امتصاصه من قبل الأمعاء مما يؤدي إلى زيادة تركيز السكر في الدم ويتطلب بالتالي إفراز الأنسولين.
- تزيد استقلاب الدسم: فتعمل على تحرير الحموض الدسمة من النسج الشحمية وزيادة تركيزها في الدم. كما تعمل زيادتها على زيادة تركيز الكوليسترول والفوسفوليبيدات والغليسيريدات الثلاثية في الدم.

- **تأثيراتها في النمو والتطور:**

- تعتبر هذه الهرمونات هامة وضرورية جدا خاصة في المرحلة الجنينية وما بعد الولادة بالنسبة لتطور الدماغ حيث من الممكن ظهور أعراض: تخلف عقلي في حال فقدان هذه الهرمونات في هذه المرحلة. أما في حال العوز لدى كبار السن فهذا قد يؤثر على الوظائف العصبية لدى المصاب (بطء تفكير، نسيان، ...).
- كما تعتبر هامة لنمو الهيكل العظمي والعضلي حيث أن غيابها في المراحل العمرية المبكرة قد يسبب التقزم الدرقي.

- **تأثيرات على القلب والأوعية :**

- تؤدي زيادتها إلى تقوية فعل الكا تيكولامينات في العضلة القلبية وتزيد قلوصية القلب، تزيد ضغط الدم الانقباضي، كما تؤدي إلى توسع وعائي.

- **تأثيرات في الجهاز الهضمي:**

- حيث تؤدي زيادتها إلى زيادة الشهية وزيادة حركية الأمعاء وبالتالي الاسهال، أما عوزها فيؤدي إلى الامساك.
- كما توجد تأثيرات أخرى على الغدد التناسلية والغدد الثديية ونقي العظام والغدد الصماء الأخرى وغيرها.

اضطرابات وظائف الدرق:

قصور نشاط الدرق (Hypothyroidism):

- ✓ متلازمة سريرية ناجمة عن اصطناع الهرمونات الدرقية بكميات غير كافية مسببة أعراضا كثيرة منها زيادة الوزن.
- ✓ *قصور الدرق الأولي* عادة يكون بسبب داء هاشيموتو الذي يعرف بالتهاب الدرق اللمفاوي المزمن المسبب لتضخم الغدة الدرقية Goiter الناتج عن تراكم اللمفاويات وهو مرض مناعي ذاتي حيث يتم تدمير الغدة الدرقية من قبل الأضداد الذاتية.
- ✓ عادة ما يؤدي الخلل في وظيفة النخامة أو الوطاء الناجم عادة عن الأورام إلى *قصور الدرق الثانوي* حيث يتم تثبيط إفراز TSH .
- ✓ كما يمكن للنظام الغذائي غير الحاوي على كفاية من اليود أن يسبب قصور الدرق.
- ✓ من أعراضه السريرية: زيادة الوزن، الإمساك ، التعب، اضطراب الدورة الشهرية لدى النساء، الوذمة ، عدم تحمل البرد وقلة الشهية. ويعتبر أكثر شيوعا لدى الإناث منه لدى الذكور.
- ✓ قد تتطور حالة القصور إلى حالة *سبات الوذمة المخاطية (Myxedema Coma):*

وهو قصور درقي شديد عادة ما يوجد لدى المسنين (أكثر من 60 سنة) ويلاحظ لديهم استرخاء في القلب، هبوط ضغط الدم، تغير حالة الوعي مع اختلاجات. وتتم المعالجة في هذه الحالة بالاعطاء الوريدي لـ Levothyroxine .

علاج قصور الدرق:

- ✓ يكون بالمعاوضة الهرمونية، حيث يتم إعطاء هذه المعاوضات فمويا ويتراوح توافرها الحيوي بين 48-80 % واستقلابها كبدي وإطراحها معوي ما عدا الهرمونات المشتقة من الحيوانات يكون إطراحها كلوي.

تشمل مستحضرات صناعية لـ T4 مثل Levothyroxine : إعطاؤه فمويا أو بالحقن الويدي أو العضلي.
مستحضرات صناعية لـ T3 مثل Liothyronine : إعطاؤه فمويا أو بالحقن الويدي أو العضلي.
مستحضرات صناعية لمزيج من T4 و T3 مثل Liotrix : إعطاؤه فمويا.
مستخلصات من غدد درقية لحيوانات مثل الخنازير تحتوي على T4 و T3 مثل Armour Thyroid : إعطاؤه فمويا.

- ✓ تؤثر بنفس آلية تأثير هرمونات الدرق (ارتباط على المستقبلات النووية).
- ✓ T4 أكثر استخداما من T3 لأن عمره النصفي أطول من T3 فيعطى بجرعة واحدة يوميا غالبا.
- ✓ لـ Levothyroxine تأثير سلبي على الجنين في الحمل حيث يؤدي إلى انقاص السائل والتصاق الجمجمة بجدار الرحم.
- ✓ يمكن أن تؤدي زيادة جرعات هذه الأدوية إلى ظهور أعراض فرط نشاط الدرق.
- ✓ يتم استقلاب الهرمونات الدرقية T4 و T3 كبديا بواسطة أنزيمات CYT P450 وبالتالي فإنها تتأثر بالمركبات التي تؤثر على السيتوكروم CYT P450 كالفينوباربيتال والفينوتوئين التي تزيد فعالية هذه الأنزيمات وبالتالي زيادة استقلاب هذه الهرمونات وإنقاص فعاليتها.

فرط نشاط الدرق Hyperthyroidisme :

- ✓ هو زيادة إنتاج الهرمونات الدرقية T3 و T4 وإفرازها في الدم.
- ✓ تشمل أعراضه: التعب، فقدان الوزن، سرعة ضربات القلب، القلق، زيادة الحساسية للحرارة، إسهال، زيادة الشهية، وهن عضلي، تهيج عصبي، عصبية، جحوظ العينين Exophthalmos واظطرابات في النوم ...
- ✓ أسبابه:

داء غريفز Graves disease : مرض مناعي ذاتي تلعب فيه الأضداد دور مشابه لمستقبلات TSH على سطح الغدة الدرقية مسببة نمو الدرق وتفعيل اصطناع وإفراز الهرمونات الدرقية.
الأورام الدرقية: التي تسبب اصطناع وإفراز غير متحكم به للهرمونات الدرقية.
التهاب الدرق Thyroiditis : وهو التهاب عادة ما يصيب الغدة الدرقية نتيجة للأخماج.

علاج فرط نشاط الدرق:

1. مركبات الثيوأميد Thioamides أو الأميدات الكبريتية (مثل بروبيل تيويوراسيل، ميتيمازول):

- ✓ تثبط اصطناع الهرمونات الدرقية من خلال تثبيط أنزيمات البيروكسيداز TPO التي تعمل على أكسدة اليود. تستعمل عادة في علاج التسمم الدرقي وعند التحضير للجراحة. يحتاج بدء التأثير إلى أربعة أسابيع تقريبا (نتيجة وجود كميات كبيرة من الهرمونات مخزنة في الدرق). يتم إعطاؤها فمويا، استقلابها كبدي، إطراحها كلوي.
- ✓ البروبيل تيو يوراسيل يثبط أيضا نزع اليود من T4. الميتيمازول أكثر فعالية من البروبيل تيو يوراسيل وأطول تأثيرا، في حين أن البروبيل تيو يوراسيل أكثر أمانا من الميتيمازول أثناء الحمل.

2. أملاح اليود غير العضوية (محاليل يود البوتاسيوم = محلول لوغول Lugol's solution):

- ✓ يمنع عملية دخول اليود إلى خلايا الدرق وكذلك يثبط عملية proteolysis وبذلك يثبط تحرر الهرمونات الدرقية. كما يثبط تحول T4 إلى T3 على مستوى الخلايا.
- ✓ يخفف توعية وحجم الغدة الدرقية قبل الجراحة ، كما يعد عامل مثالي لعلاج الانسمام الدرقي الحاد Thyrotoxicosis.
- ✓ يؤدي إلى تحسن سريع خلال 2-5 أيام.

3. اليود المشع I-131:

- ✓ I-131 هو النظير الوحيد المستعمل لعلاج الانسمام الدرقي في حين يستعمل الباقي في التشخيص. يعطى فمويا بشكل يود الصوديوم - 131.
- ✓ يعد العلاج الأكثر شيوعا لفرط نشاط الدرق حيث يأخذ ميزته من حقيقة أن الخلايا الدرقية هي الخلايا الوحيدة في جسم الإنسان التي تمتلك القدرة على امتصاص اليود.
- ✓ يعتمد تأثيره العلاجي على إصداره أشعاعات بيتا التي تدمر الخلايا الدرقية، ويصبح المرضى المعالجين به مرضى قصور درق تجب معالجتهم بالتيروكسين. يعد كعلاج بديل للجراحة، سهل، فعال، قليل التكلفة، غياب الألم، لا يمكن إعطاؤه للحامل.

4. *أدوية أخرى:*

- ✓ Propranolol (وحاصرات بيتا أخرى beta blockers):

تستخدم لضبط الأعراض القلبية للانسمام الدرقي.

- ✓ الليثيوم Lithium :

يعرف بتثبيطه لاصطناع وتحرر الهرمونات الدرقية، ومن الممكن أن يؤدي استخدامه لفترة طويلة إلى قصور درق.

- ✓ الأميودارون Amiodaron:

من مضادات اضطراب النظم القلبية. يمتاز باحتواء بنيته على اليود ويستخدم في علاج الانسمام الدرقي. من الممكن أيضا أن يسبب قصور درق.