الأستاذ المشرف
د. رغداء لحدو

اعداد الطالب
أمجد ياسر العوير

اعداد الطالب
هديل علي الحلو

مسابقة أفضل حلقة بحثية طلابية
- طب الأسنان
- الصيدلة
- الهندسة (معلوماتية و اتصالات)
- الهندسة المدنية
- هندسة العمارة و التخطيط العمراني
- العلوم الإدارية و المالية

تحميل الحلقة البحثية

ملخص Abstract:

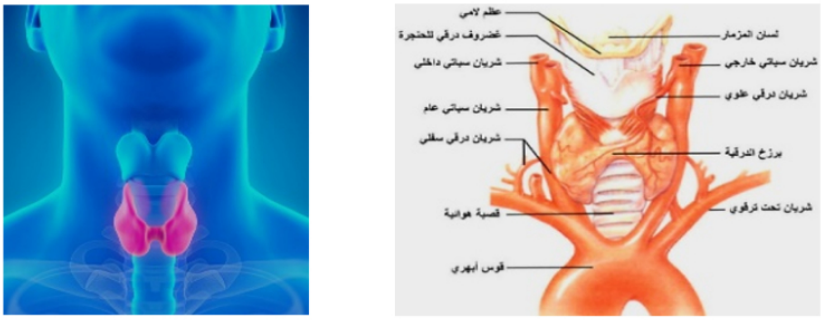
تنتمي الغدة الدرقية الى الجهاز الصماوي الذي يتكامل مع باقي أجهزة الجسم لتنظيم عمل الانسجة والمحافظة على الاستتباب. ما يميز الهرمونات الدرقية عن باقي الهرمونات هو قدرتها على التأثير بالعديد من انسجة الجسم التي سنأتي على ذكرها، ومنها الجهاز العصبي المركزي ومن هنا اشارت العديد من الدراسات على وجود علاقة بين اضطراب مستويات الهرمونات الدرقية والحالة المزاجية كالاضطرابات النفسية والعصبية، حيث أظهرت الدراسات أن حالات قصور وفرط الدرق الصريح وتحت السريري مرتبطة مع مظاهر مزاجية نفسية مختلفة مثل: الاكتئاب والهوس، الخرف بأنواعه المختلفة، القلق و قلة التركيز والتراجع المعرفي و الذاكرة و غيرها من الاعراض.

كلمات مفتاحية: T3, T4, TSH,TRH الجهاز العصبي المركزي

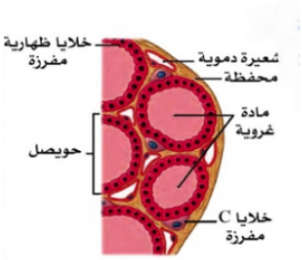
الغدة الدرقية Thyroid Gland :

تعد من أكبر الغدد الصم الموجودة في جسم الانسان والتي تتوضع في الرقبة على مقربة من القسم الأول من الرغامى امام وعلى جانبي الرغامى. تزن بين ال 20 و25 غرام ولها شكل الفراشة حيث تتكون من فصين جانبيين Lobes يتصلان مع بعضهما بجزء ضيق يدعى البرزخIsthmus (الشكل 1). [1].

تستهلك الغدة الدرقية كمية كبيرة من الدم تأتيها من الشرايين الدرقية العلوية External carotidsوالسفلية subclavia arteries وتتألف بنيتها النسيجية من عدد كبير من الحويصلات تدعى جريبات الدرق Follicle تمتلئ بروتينات غروية وتتشكل جدرها من خلايا ظهارية جريبية مكعبة (الشكل 2). [1]



الشكل (1): أقسام الغدة الدرقية وموقعها



الشكل (2): البنية النسيجية للغدة الدرقية

هرمونات الدرق Thyroid hormones:

تنتج الغدة الدرقية هرمونات تعمل كمراسيل كيميائية، قادرة على التأثير بخلايا الجسم المتنوعة من خلال الارتباط بمستقبلات نوعية، حيث تغير في عملية انتساخ المورثات. تفرز الغدة الدرقية نوعين من الهرمونات:

- رباعي يود التيرونين(Tetraiodothyronine (T_4) ويطلق عليه أيضا التيروكسين
- ثلاثي يود التيرونين (T_3)Triiodothyronine.

تخضع عملية اصطناع الهرمونات الدرقية الى المحور وطاء- نخامي، تصطنع هذه الهرمونات في الجريبات الدرقية بتنبيه من الهرمون النخامي المنبه للغدة الدرقية Thyroid Stimulating Hormone(TSH) استجابة للهرمون الوطائي Thyrotropin Releasing Hormone TRH).حيث يتطلب الاصطناع ارتباط ثمالتين من الحمض الاميني التيروزين وادخال جزيئات اليود عليهما بعملية اليودنة، وتبقى الهرمونات الدرقية بعد اصطناعها مخزنة في المنطقة الغروية للجريبات الدرقية ويتم تحريرها فقط عند الحاجة، وذلك للحفاظ على معدل إفراز هرموني طبيعي ومنتظم. أكثر من هذه الكمية يؤدي إلى حالة تدعى بفرط نشاط الدرق Hyperthyroidism واقل من ذلك يؤدي إلى حالة تدعى بقصور الدرق Hypothyroidism. [1,2]

معايرة الهرمونات الدرقية:

إن معايرة تراكيز الهرمونات الدرقية في الدم يطلق عليه الاختبار الوظيفي الدرقي(Thyroid function tests (TFTs كما تعتبر معايرة الهرمون TSH دليل أخر لاختبار الوظيفة الدرقية حيث أن تركيز الـ TSH في المصل يعكس تأثير الهرمونات الدرقية على الغدة النخامية أثناء التلقيم الرجعي السلبي. لهذا السبب ينصح بالدرجة الأولى معايرة الـ TSH لاختبار وظائف الدرق. [1,2]

– قياس التيروكسين–معايرة بالارتباط الغير مباشر Indirect Binding Assay:

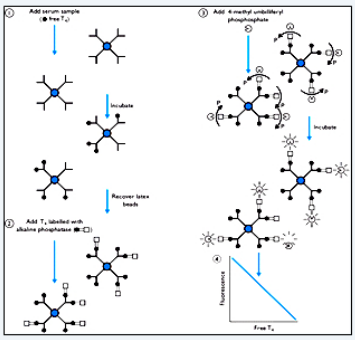
يتم ربط التيروكسين الحر T4 الموجود في مصل المريض مع أجسام مضادة معينة (**الشكل 3**).

1- الأجسام المضادة تكون مثبتة على حبيبات اللاتكس وبعد الحضن يرتبط الـ T4 مع هذه الأجسام.

2- نضيف إلى المرحلة السابقة الـ T4 الموسوم بأنزيم الفوسفاتاز القلوية وبشكل تنافسي سيرتبط الـ T4-ALP بالمواقع الشاغرة من الأجسام المضادة. ونزال الكميات الزائدة من الـ T4.

3- ثم نضيف الركازة المناسبة4-methylumberlliferyl phosphate الذي تتألق اثر نزع زمرة الفوسفات منها بفعل الفوسفاتاز القلوية الموجودة على الـ T4.

4- نقيس شدة التألق التي تتناسب بشكل غير مباشر مع تركيز الـهرمون الحر الموجود في مصل المريض وبالمقارنة مع النتائج المقاسة لكميات معلومة من الـ T4 نستطيع من منحني النتائج حساب تركيز الهرمون الحر الموجود في العينة.



الشكل 3: معايرة التيروكسين بالارتباط الغير مباشر.

– قياس تركيز الـ TSH في المصل – معايرة مناعية إشعاعية و/أو مناعية أنزيمية:

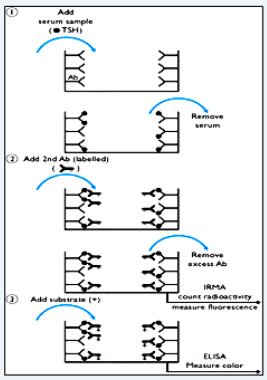
-Iimmunoradiometric (IRMA) and Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assays (ELISA)

1- نستخدم الأجسام المضادة الوحيدة النسيلة من الفئران Mouse monoclonal antibodies (Ab), حيث تكون مثبتة على جدران الأنبوب والتي تقوم بربط الـ TSH في عينة المصل.

2- أجسام مضادة أخرى موسومة (إما بالفعالية الإشعاعية أو بالفلورة أو بالأنزيم) ترتبط مع المواقع الثانية لجزيئات الـTSH.

3- نضيف الركازة المناسبة عندما يكون الجسم المضاد موسوم بالأنزيم, حيث يقوم الأنزيم بتحريض تفاعل لوني.

4- حينها يكون تركيز الهرمون متناسباً مباشرة مع كمية الإشعاع أو الفلورة (IRMA)أو الكثافة اللونية (ELISA) (**الشكل 4**).



الشكل 4: قياس تركيز الـ TSH بالطرقة المناعية الإشعاعية (IRMA) أو المناعية الأنزيمية (ELISA)

اضطرابات الغدة الدرقية Thyroid diseases:

إن تركيز الهرمونات الدرقية في الدم ينظم بواسطة عقدة التلقيم الراجع الخاضعة لسيطرة المحور وطاء- نخامى. التأثير الأساسي لهرمونات الدرق يكون من خلال تخفيض استجابة مغذيات الدرق الموجودة في الغدة النخامية Pituitary thyrotrophs للهرمون الوطائي TRH. إن استجابة مغذيات الدرق النخامي لـ TRH تعتمد على تركيز الهرمون الدرقي T3 الذي 80% منه يتم الحصول علية من تحول T4 ← T3. فعندما يكون تركيز الـ T4 في الدم ضعيفا, يتزايد حينها عدد مستقبلات الـ TRH وبالتالي يزداد اصطناع الـ TSH في النخامى والعكس صحيح في حال كان تركيز الهرمونات الدرقية في الدم مرتفعاً ينخفض اصطناع الـ TSH في النخامى تحت تتأثير عقدة التلقيم الراجع السلبي negative feed back . [1,2]

من أجل تشخيص حالتي قصور أو فرط نشاط الدرق Hypo- and hyper-thyroidism, يعتبر قياس تركيز الهرمونات الدرقية والـ TSH من القياسات الحساسة والكافية للتشخيص [3]:

حالة فرط نشاطالدرق Hyperthyroidism: تنتج الغدة الدرقية كمية زائدة Excess من هرموناتها T_3 T_4 وهذا يترافق مع مستويات منخفضة ل TSH في المصل بسبب ظاهرة التلقيم الراجع السلبي.

حالة قصور الدرق Hypothyroidism: أي عجز الغدة الدرقية Defficiency عن انتاج ما يكفي من هرموناتها T_3 T_4 وهذا يترافق مع مستويات عالية ل TSH في المصل بسبب اختفاء ظاهرة التلقيم الراجع السلبيكما يوجد حالات تحت سريرية لحالتي الفرط والقصور الدرقي يمكن أيضا تشخيصهما بالاعتماد على قياس تراكيز الهرمونات الدرقية وهرمون TSH في المصل وتعد هذه الحالات بمثابة انذار او التأهب للإصابة بحالتي فرط وقصور الدرق

- فرط نشاط الدرق تحت السريري Subclinical hyperthyroidism: تكون مستويات T_3 T_4 طبيعية في المصل مع انخفاض في مستوى TSH.
- قصور نشاط الدرق تحت السريري Subclinical hypothyroidism: تكون مستويات T_3 T_4 طبيعية مع ارتفاع مستوى TSH.

إن معظم النسج تُنبه من قبل الهرمونات الدرقية ويظهر الجدول رقم 1 هذا التأثير مع توضيح كلتا حالتي الفرط والقصور على هذه الانسجة وما هي المظاهر والاضطرابات المرافقة.

الجدول (1): الاضطرابات الناجمة عن قصور أو فرط الدرق [2]

Tissue/organ العضو / النسيج	Hypothyroidismقصور الدرق	Hyperthyroidismفرط الدرق
Skin/hair الشعر / الجلد	Pale, dry, puffy skin (myxedema) Dry, brittle hair, brittle nails بشرة شاحبة وجافة ومنتفخة (وذمة مخاطية)، شعر جاف ومتقصف، اظافر هشة	Pink, warm, moist skin Onycholysis of nails بشرة متوردة ودافئة ورطبة، تكسر الاظافر
Cardiovascular القلب والاوعية الدموية	Decreased blood volume and cardiac output; dilated, pale, poorly contractile myocardium; pericardial effusion; sinus bradycardia انخفاض حجم الدم والنتاج القلبي، استرخاء وشحوب وضعف انقباض العضلة القلبية، الصباب تاموري، بطء القلب الجيبي	Increased cardiac output, decreased peripheral resistance; supraventricular tachycardia/atrial fibrillation زيادة النتاج القلبي، انخفاض المقاومة المحيطية، لا نظميات قلبية فوق بطينية، رجفان اذيني
Respiratory الجهاز التنفسي	Pleural effusions (small), alveolar hypoventilation in severe hypothyroidism, obstructive sleep apnea الانصباب الجنبي الصغير، نقص التهوية السنخية في قصور الدرق الشديد، انقطاع النفس اثناء النوم	Decreased vital capacity (myopathy of respiratory muscles) انخفاض القدرة الحيوية(اعتلال في عضلات الجهاز التنفسي)
CNS Central nervous system الجهاز العصبي المركزي	*In childhood* —poor neuronal development and myelination (cretinism) في مرحلة الطفولة: ضعف نمو الخلايا العصبية وتكون الميالين (القداما)	Nervousness, emotional lability, hyperkinesia, tremor العصبية، العاطفية، فرط الحركة، رعاش
	In adulthood —slowed intellectual functions, paranoid or depressive psychiatric disorder, perceptive deafness, night blindness, cerebellar ataxia, slow–relaxing reflexes, carpal tunnel syndrome في مرحلة البلوغ: تباطؤ في الوظائف الفكرية، جنون العظمة او اضطراب نفسي اكتئابي، صمم ادراكي، عمى ليلي، رنح مخيخي، ردود فعل استرخائية بطيئة، متلازمة النفق الرسغي	
Muscle العضلات	Stiffness and aching (especially in cold), firm, tender muscles, myoclonus, loss of type 1 muscle fibres تصلب والم(خصوصا في البرد)،عضلات متماسكة وحساسة، رمع عضلي، فقدان النوع 1 من الالياف العضلية	Weakness and fatigability; proximal myopathy with loss of type 2 myocytes; may be associated with myasthenia gravis; hypokalemic periodic paralysis may be seen especially in Chinese ضعف وتعب شديد،اعتلال عضلي قريب مع فقدان النوع 2 من الخلايا العضلية، يمكن ان يترافق مع وهن عضلي وبيل ، نقص بوتاسيوم الدم الدوري، شلل خصوصا عند الصينيين.
Skeleton العظام	Poor growth and maturation of bone, decreased urinary excretion of Ca^{2+} ضعف نمو ونضج العظام، نقص الاطراح البولي للكالسيوم	Demineralization of bone; increased urinary excretion of Ca^{2+} and PO_4^{3-}; hypercalcemia نزع معادن العظام ، زيادة الاطراح البولي للكالسيوم والفوسفات، فرط بوتاسيوم الدم
Kidney الكلية	Renal blood flow, glomerular filtration rate and tubular resorption and secretory functions all decreased; decrease in urinary free water excretion تقصان في تدفق الدم الكلوي ومعدل الرشح الكبيبي والارتشاف الانبوبي والوظائف الافرازية	Renal blood flow, glomerular filtration rate and tubular resorption and secretory functions all increased زيادة في تدفق الدم الكلوي ومعدل الرشح الكبيبي والارتشاف الانبوبي والوظائف الافرازية
Bone marrow نقي العظم	Decreased red cell mass; normochromic normocytic anemia; associated pernicious anemia and macrocytic anemia نقصان في كتلة الخلايا الحمراء، فقر الدم السوي، فقر الدم الخبيث، فقر الدم كبير الخلايا	Increased red cell mass; associated pernicious anemia and macrocytic anemia زيادة في كتلة الخلايا الحمراء المصاحب لفقر الدم الخبيث وفقر الدم كبير الخلايا
Gonad الغدد التناسلية	*In childhood* —delayed puberty but occasional paradoxical precocious sexual development في مرحلة الطفولة: تاخر بلوغ لكن في بعض الحالات تطور جنسي مبكر متناقض	*In childhood* —delayed puberty, though physical development is normal في مرحلة الطفولة: تاخر البلوغ على الرغم من النمو البدني الطبيعي
	In adulthood —menorrhagia, decreased libido, erectile dysfunction, infertility في مرحلة البلوغ: انخفاض شدة الرغبة الجنسية وعدم القدرة على الانتصاب والعقم	*In adulthood* —increased libido, oligomenorrhea, pregnancy loss في مرحلة البلوغ: زيادة شدة الرغبة الجنسية ، قلة الطمث ، الإجهاض
Metabolic الاستقلاب	Low resting metabolic rate (RMR), decreased appetite, weight gain, cold intolerance, reduced body temperature, flat glucose tolerance curve with delayed insulin response; increased insulin sensitivity; decreased synthesis and degradation of lipids انخفاض معدل الاستقلاب اثناء الراحة، نقصان الشهية، زيادة الوزن، عدم تحمل البرد، انخفاض حرارة الجسم، منحنى تحمل الغلوكوز مسطح مع استجابة متاخرة للانسولين، زيادة الحساسية للانسولين، قلة اصطناع وتحلل الدسم	Increased RMR, and appetite; weight loss; decreased glucose tolerance; increased synthesis and degradation of both lipids and proteins زيادة معدل الاستقلاب والشهية، خسارة الوزن، عدم تحمل الغلوكوز، زيادة اصطناع وتحلل الدهون والبروتينات

تأثير اضطرابات الدرق على الحالة النفسية والعصبية: ظهر في الجدول 1 اثر اضطرابات الهرمونات الدرقية على الجهاز العصبي المركزي (CNS).

والقلق وداء هاشيميتو وغيرها. أما عند كبار السن فقد تبين أن قصور الدرق تحت السريري مرتبط بحالة الخرف الناجم عن ضرر الاوعية الدموية والسكتة الدماغية، حيث ارتبطت حالة قصور الدرق بأعراض نفسية وعصبية مثل الاكتئاب والتراجع المعرفي والذهان وقلة التركيز والتذكر وبدراسة تحليلية أظهرت أن 50% من الحلات المصابة بالاكتئاب كانت تعاني من حالة قصور درق تحت سريري. كما تبين أيضا أن حالة فرط الدق وفرط الدرق تحت السريري مرتبطة بحالة الخرف الناجم عن ألزهايمر وتشكل احسام لوي والخرف الفص الجبهي وبالتالي أيضا التراجع المعرفي وفقدان الذاكرة.

من وجهة نظر علمية، فإن فرضية أحادي الأمين التي تربط الأمراض العقلية بعمل الناقلات العصبية أحادية الأمين هي التفسير الأكثر اقناعاً.

فيما يتعلق بهرمونات الدرق، من المعروف أن ثلاثي يود التيرونين T_3 يتحكم في مستويات وأنشطة السيروتونين والنورأدرينالين.

يمكن أن تحدث اضطرابات الاكتئاب والقلق بسبب انخفاض مستويات T_3، ترتبط هذه الاضطرابات أيضاً بانخفاض مستويات السيروتونين والنورأدرينالين، وفقاً لدراسة تحليلية metap-analysis تبين أن 25% من حالات الاكتئاب تم علاجهم بشكل ناجح عندما تمت إضافة T_3 الى مضادات الاكتئاب اللذين يتناولونها[3]، حيث ارتفعت مستويات السيروتونين والنورأدرينالين نتيجة لتأثيرات T_3.

خلال نوبات الاكتئاب يطلق الوطاء قدراً أكبر من الهرمون الوطائي(TRH) مما يرفع من مستويات السيروتونين في الدماغ. والسبب في ذلك هو أن السيروتونين يثبط هرمون ال TRH الذي بدوره يدفع الغدة النخامية لإطلاق هرمون TSHI والذي بدوره يحفز الغدة الدرقية على انتاج هرموناتها T_3 و[3]،T_4

المراجع:

1- د.رغداء لحدو، دز ماهر المقداد، د. أحمد خليل ، كتاب الكيمياء الحيوية 2 منشورات امعة حلب 2008

2 Nussey S. and Witehead S.A. Endocrinology An Integrated Approach. BIOS scientific Publishers, First edition, 2001,

3- Lekurwale V., Acharya S., Shukla S. and Kumar S. Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Diseases. Cureus 2023, 15(1): e33987