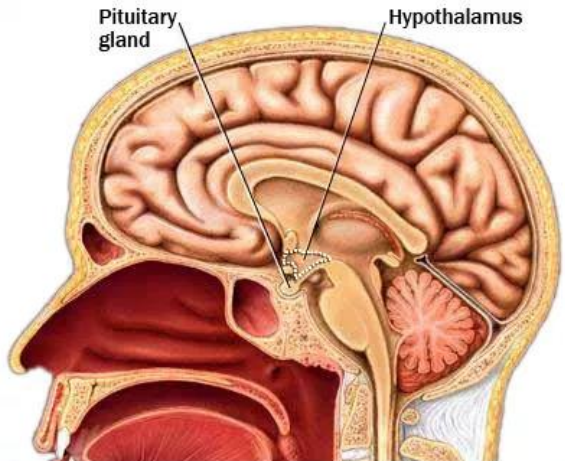
علم تأثير الأدوية ٢
المحاضرة الثانية
د. طلة المللي

الجهاز الغدِّي الصمّاوي
هرمونات الوطاء والغدّة النّخاميّة
Hypothalamus & Pituitary Gland Hormones



Compétition

Instructions

- 1 Question
- 1 Minute to answer
- The first 5 students who finish first are the winners

- مريض قرحة يريد أن يتزوج بعد شهر أي من الأدوية الخافضة للحموضة يجب تجنب تناولها؟

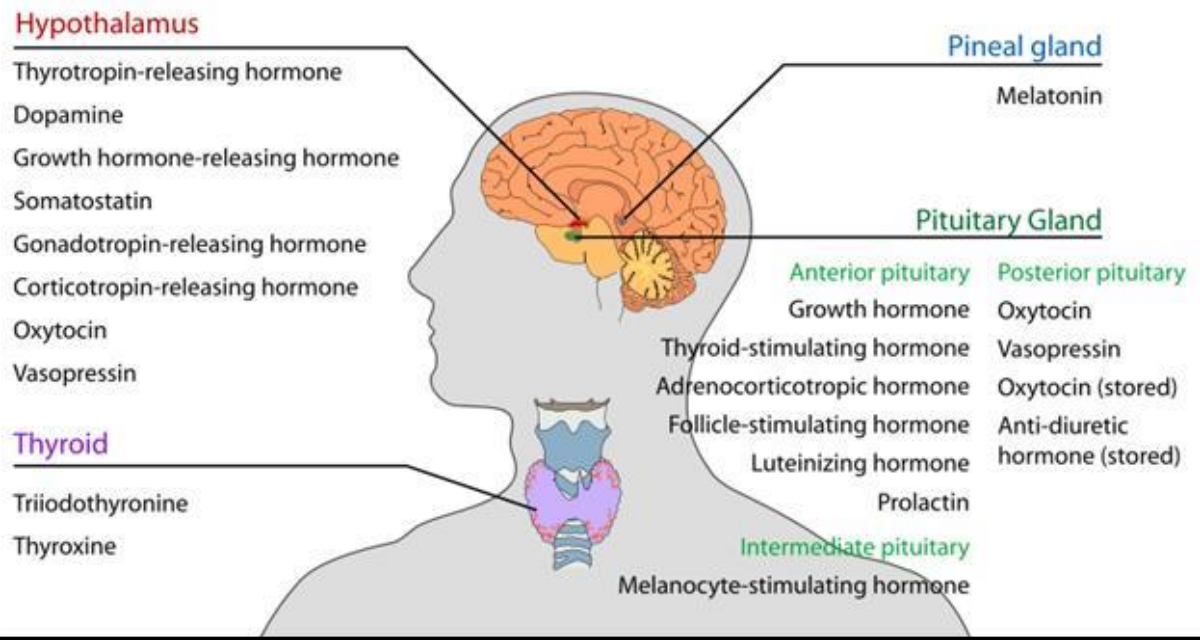
- شابة تريد السفر بالطائرة إلى إيطاليا، ذهبت للصيدلية لشراء دواء يقيها من الغثيان والإقياء بم تنصحها؟

- اذكر مثالا عن عقار نباتي يمكن تناوله كملين معوي.

Endocrine glands الغدد الصماء

- هي الغدد التي تفرز منتجاتها مباشرة إلى مجرى الدم عوضاً عن إفرازها عن طريق قنوات. وتتوزع هذه الغدد في كل أنحاء الجسم. إفرازاتها عبارة عن مواد كميائية وبروتينية تلعب دوراً أساسياً في وظيفة الأعضاء وفي تنظيم التوازن الكيميائي للجسم وتسمى ((بالهرمونات)). ومن أهم الغدد الصماء في الجسم الغدة النخامية والغدة الدرقية وجارات الدرق والغدة الكظرية والبنكرياس والغدد التناسلية والصنوبرية.
- يسيطر الجهاز العصبي على عمل الغدد الصّم بصورةٍ مباشرة، كما هو الحال في تأثير الوطاء على الغدّة النّخاميّة، كما تخضع بعض الغدد الصّم لتأثير غدد صمّاء أخرى في طليعتها الغدّة النّخاميّة.
- سنتناول في هذه المحاضرة دراسة كلٍّ من الغدّة النّخاميّة والوطاء والعلاقة المتبادَلة بينهما، إضافةً إلى الغدّة الدرقيّة.

الغدد الصم في منطقة الرأس والعنق والهرمونات التي تفرزها



الوطاء (تحت المهاد أو الهيبّوثلاموس)

- جزء من الدّماغ لا يتجاوز حجمه اللّوزة.
- يشكّل صلة الوصل الأساسيّة بين الجهاز العصبي والجهاز الغدّي الصمّاوي وذلك عن طريق نتوءٍ صغير هو الغدّة النّخاميّة.
- يحتلّ الجزء الأكبر من الدّماغ البيني، أسفل المهاد وفوق ساق الدّماغ.

وظائفه:

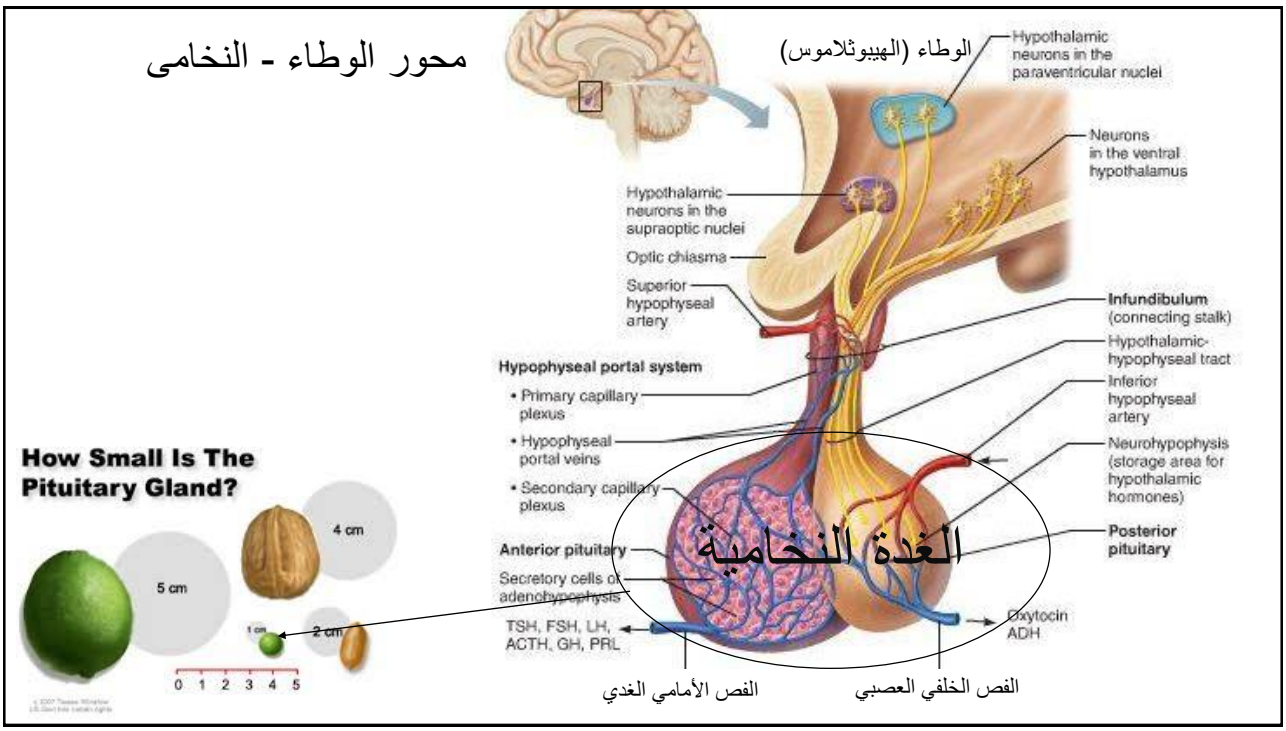
يؤدّي تحت المهاد وظائف حيويّة عديدة في الجسم تتجلى بـ:

١. يقوم بتصنيع وإفراز العديد من الهرمونات الببتيديّة العصبيّة التّي تسمّى هرمونات الوطاء المحرِّرة (Hypothalamic-Releasing Hormones) والتي تقوم بتحفيز أو تثبيط إفراز هرمونات النّخامى.

٢. يحتوي على مراكز التحكّم بدرجة حرارة الجسم، الجوع، العطش، النّوم.

٣. يُعتبَر المسؤول الرئيسي عن التحكّم بالعواطف والأنشطة الجنسيّة.

- ملاحظة: عندما ينتهي اسم الهرمون باللاحقة (Releasing Hormones: RH) أي (الهرمون المحرّر) يكون هو أحد هرمونات الوطاء.



الغدّة النّخاميّة Pituitary Gland or Hypophysis

- الغدّة النّخاميّة: هي الغدّة الصمّاء الرّئيسيّة والمسيطرة على الغدد الصّم الأخرى (الدّرقيّة، الكظريّة، التّناسليّة) وتكون بحجم حبة البازلاء تزن حوالي ٠,٥ غ عند البشر.
- ليست جزءاً من الدّماغ وإنمّا عبارة عن نتوء ينشأ من أسفل الوطاء في قاعدة الدّماغ.
- تتألف فيزيولوجيّاً من قسمين هما:
- الفصّ الأمامي Anterior lobe أو النّخامى الغدّيّة Adenohypophysis (AH)
- الفصّ الخلفي Posterior أو النّخامى العصبيّة Neuorohypophysis (NH)
- يوجد بينها منطقة صغيرة خالية من الأوعية الدمويّة تدعى (الفص المتوسط) وهي ضامرة وعديمة الوظيفة عند الإنسان وأكثر أهمّية عند الحيوانات الدّنيا.

هرمونات الغدّة النّخاميّة

الهرمونات التّي تفرَز من النّخامة الأماميّة (هرمونات الفصّ الأمامي) يتم تصنيعها وتخزينها في خلايا النّخامى الأماميّة ذاتها، لكن يتم التّحكّم بإفرازها من قِبَل الهرمونات التّي يفرزها الوطاء.

الهرمونات التّي يفرزها الفصّ الأمامي للنّخامى:

١. هرمون النّمو Growth Hormon (GH)
٢. البرولاكتين Prolactin (PR)

هرمونات موجّهة جسديّة Somatotropic hormones

٣. الهرمون المنبّه للجريب Follicle Stimulating Hormone (FSH)
٤. الهرمون الملوتِن Leutinizing Hormone (LH)
٥. موجّهة قشر الكظر Adrenocorticotropin Hormone (ACTH)

هرمونات الغلوكوبروتينيّة Glucoprotein hormons

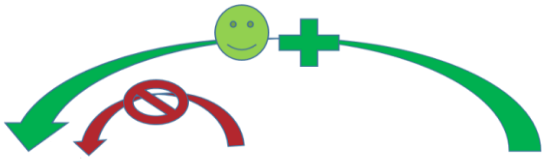
٦. الهرمون المنبّه للدّرق Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

- **الهرمونات التي يفرزها الفص الخلفي للنّخامى:** تفرز هرمونين ببتيديَّين

١. فازوبريسّين Vasopressinأو الهرمون المضاد للإدرار Antidiuretic Hormone (ADH)
٢. أوكسيتوسين Oxytocin

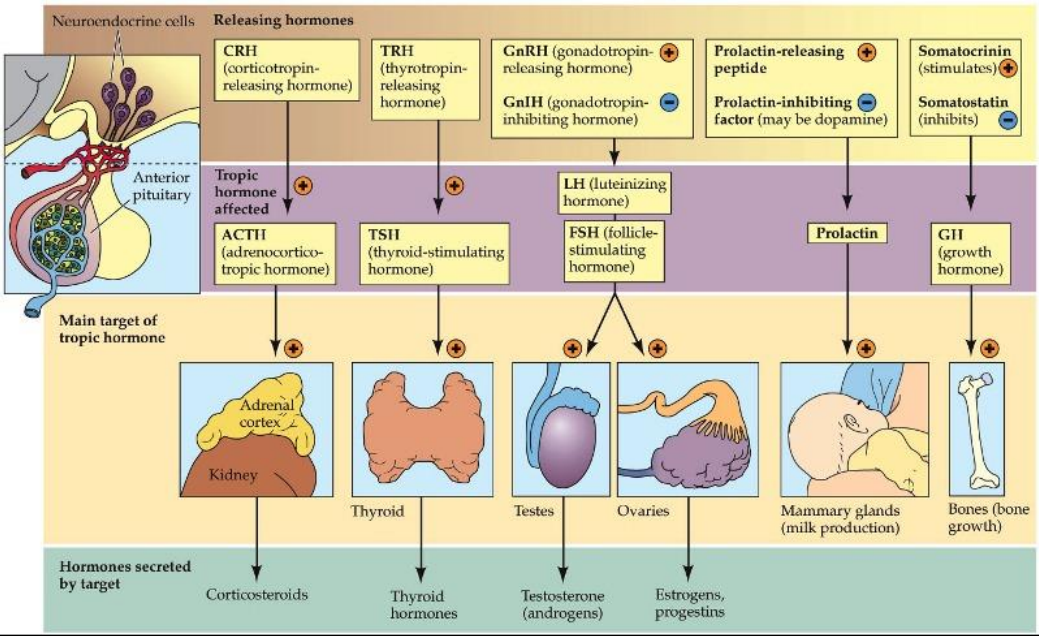
- ملاحظة هامّة: هرمونات الفص الخلفي يتم تصنيعها في أجسام عصبونات الوطاء ثم تُنقَل عبر المحاور ليتمّ تخزينها في النهايات العصبية في الفص الخلفي للنّخامى ولذلك يمكن اعتباره كامتداد للوطاء.

العلاقة بين هرمونات الوطاء والنخامى الأمامية والأعضاء الأخرى

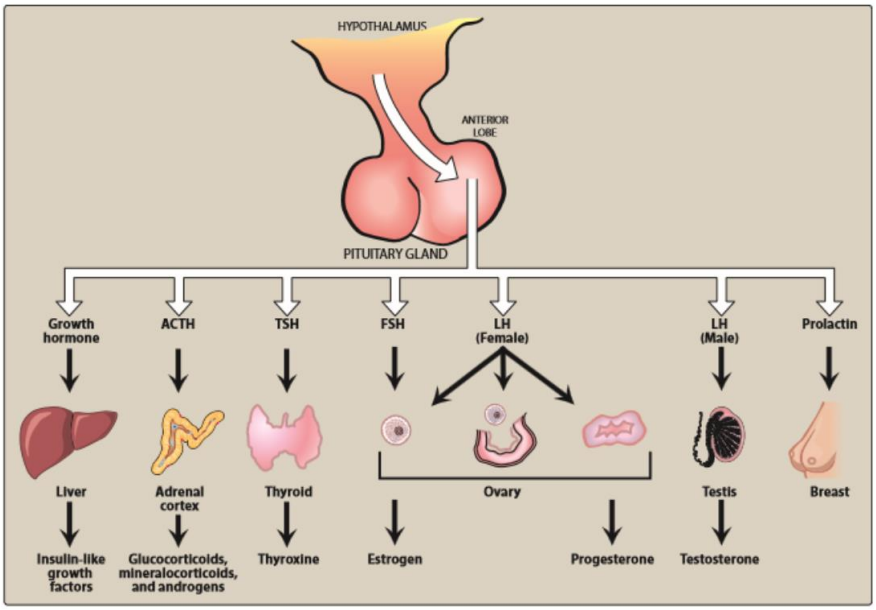


هرمونات الهيبّوثلاموس المحرِّضة	هرمونات الهيبّوثلاموس المُثبِّطة	هرمونات النخامى الأمامية المتحرِّرة	هرمونات العضو المُستَهدَف
الهرمون المُحرِّر لهرمون النموّ Growth Hormone RH (GHRH)	سوماتوستاتين Somatostatin	هرمون النموّ GH	عوامل النموّ الشبيهة بالإنسولين Insulin-like Growth Factors
الهرمون المحرّر لموجّهة الدّرَق Thyrotropin RH (TRH)	سوماتوستاتين Somatostatin	الهرمون الموجّه للدّرَق TSH	ثيروكسين وثيرونين ثلاثي اليود Thyroxine, triiodothyronine
العامل المحرر للبرولاكتين	دوبامين وسوماتوستاتين Dopamine, Somatostatin	برولاكتين Prolactin	لا يوجد
الهرمون المُحرّر لموجّهة القند Gonadotropin RH (GnRH)	غير معروف	الهرمون الملوتن والمنبّه للجريب FSH, LH	الاستروجين، البروجسترون والتستوسترون (من الغدد التناسلية Gonads)
الهرمون المُحرّر لموجّهة قشر الكظر Corticotropin RH (CRH)	غير معروف	موجّهة قشر الكظر ACTH	الكورتيزول والأندروجينات الكظريّة (من قشر الكظر)

العلاقة بين هرمونات الهيبوثلاموس والنخامى الأمامية والأعضاء الأخرى



العلاقة بين هرمونات الهيبوثلاموس والنخامى الأمامية والأعضاء الأخرى



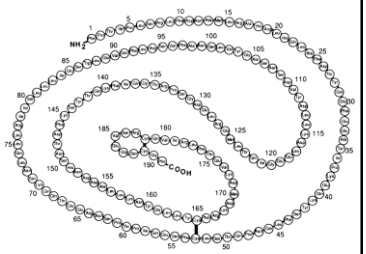
الوظائف الأساسيّة لهرمونات النّخامى الأماميّة

- تمارس جميع هرمونات النخامى الأماميّة (عدا هرمون النّمو) تأثيراتها الأساسيّة من خلال تحريض الغدد المستهدَفة، ويكون التّأثير الفيزيولوجي لكل من هذه الهرمونات مرتبط بشكل مباشر بوظيفة الغدّة المستهدَفة وهرموناتها.

- على عكس هرمون النّموّ فهو الوحيد الذّي يمارس تأثيره بشكل مباشر أو غير مباشر في كافة أنسجة الجسم.

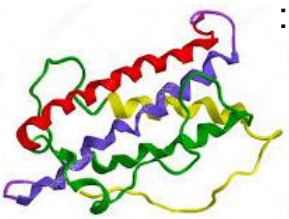
- وسندرس فيما يلي الوظائف الفيزيولوجية الأساسيّة لهرمونات الغدّة النّخاميّة:

هرمون النمو (سوماتوتروبين)
Growth Hormone (Somatotropin)



هرمون النمو (سوماتوتروبين) Growth Hormone (Somatotropin)

- هرمون ببتيدي يحفّز على النّمو وتكاثر الخلايا وهو الهرمون الأكثر غزارة في النّخامى الأماميّة، حيث يتم اصطناعه وإفرازه من قِبَل الخلايا الموجِّهة الجسديّة Somatotropes.
- يختلف الإفراز اليومي لهرمون النّمو باختلاف المرحلة العمريّة حيث أنّ الإفراز:
- يكون مرتفعاً في مرحلة الطفولة.
- ثم يصل إلى أعلى مستوياته في المراهقة.
- ليعود إلى الانخفاض تدريجيّاً مع تقدم العمر.
- يؤثّر هرمون النّمو بشكلٍ أساسيّ على العظام والعضلات والنّسج الشّحميّة والكبد.
- إما أن تكون هذه التّأثيرات مباشرةً أو أن تتم غالباً عن طريق تحفيز تحرُّر عامل النّموّ شبيه الإنسولين Insulin-like Growth Factor (IGF-1) من الكبد.



أهم التّأثيرات الفيزيولوجيّة لهرمون النّمو

١. تحفيز النّمو الطّولي للعظام وهو التّأثير الأكثر أهميّة.
٢. ↑ الكتلة العضليّة.
٣. ↑تحلل الدّسم Lipolysis في الخلايا الشّحميّة + ↓ في تكوّن الدّسم←↓الكتلة الشّحمية في الجسم.
٤. ↑ تكوّن الغليكوجين في خلايا الكبد + ↓التقاطه الخلوي أي ينقص GH من معدل إدخال الغلوكوز إلى داخل الخلايا العضلية.

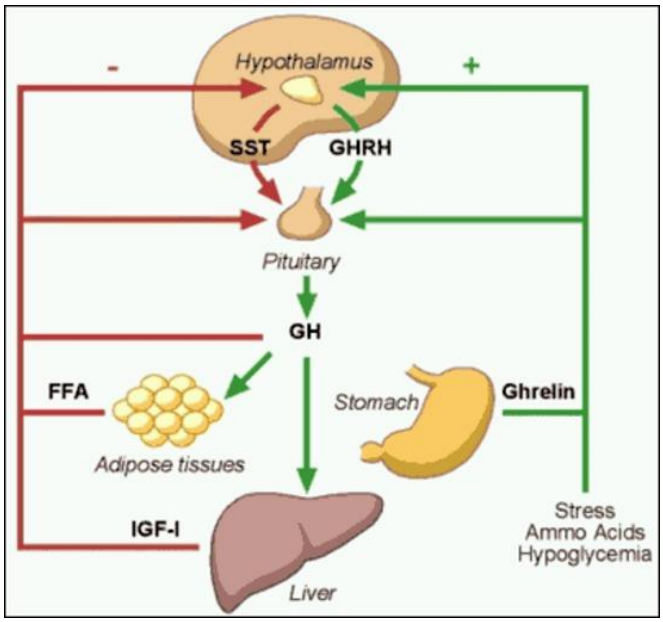
- **أهم العوامل المؤثرة على إفرازه:**

١. تحفيز: العامل الوطائي المحرِّض لهرمون النّمو GHRH من الهيبّوثلاموس وببتيد الغرلين Ghrelin من المعدة.
٢. تثبيط: السوماتوستاتين أو المعروف بالعامل الوطائي المثبّط لهرمون النّمو GHIH من الهيبّوثلاموس.

في الحالة السّليمة:

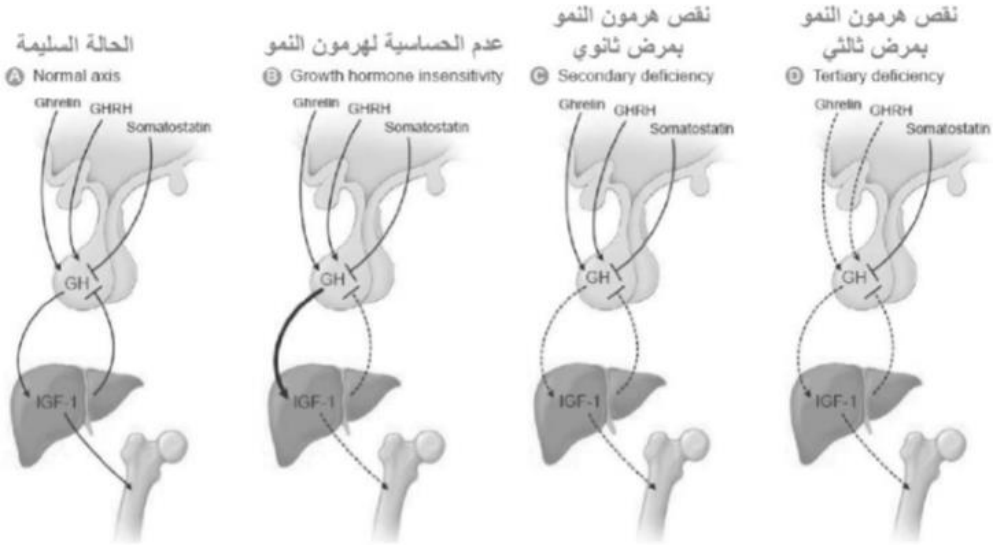
تقوم العوامل المحرّضة لهرمون النّموّ (GHRH و ببتيد الغرلين) بتحفيز الفص الأمامي للغدّة النّخاميّة على إفراز هرمون النّموّ GH الذّي يقوم بتحفيز (IGF-1) Insulin-like-Growth Factor الذّي يؤثّر بدوره على (العضلات، العظام، النّسج الشّحميّة) مع العلم أنّه عند ارتفاع مستوى الهرمون IGF-1 في الدّم فإن النّخامة الأماميّة ستقوم بتثبيط تحرير GH بآلية التّلقيم الرّاجع السّلبي.

العوامل المؤثرة على إفرازGH



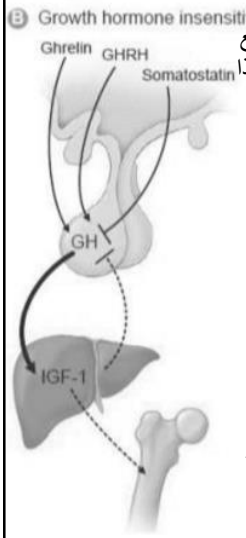
الأمراض المتعلّقة بهرمون النمو

أولاً: نقص هرمون النمو GH Deficiency



الأمراض المتعلّقة بهرمون النّمو

أوّلاً: نقص هرمون النّمو GH Deficiency



١- عدم الحساسيّة لهرمون النّمو GH Insensitivity:

- وهو الأقل شيوعاً ويحصل عندما تفرز النّخامى الأماميّة GH لكن الكبد لا يستجيب له بإفراز IGF-1←لا يتم التّلقيم الرّاجع السّلبي من قبل IGF-1 نتيجة تحرّر هرمون النّمو←↑مستويات GH في المصل دون حصول نمو للشخص المصاب و هذا ما يسبّب قزامة لارون.
- إذاً المشكلة الرئيسية تكمن في تحرير IGF-1 لذا لا يُعطى بالعلاج هرمون GH لأنه مفرز بشكل طبيعي في هذه الحالة و إنّما بإعطاء عامل النّمو IGF-1.
- *أهم أعراضه:*
- البنية شديدة القصر كما يحصل في متلازمة لارون Laron Dwarfism وفيها لا يتجاوز طول الأفراد ١٢٠-١٣٠ سم.

✓ **العلاج: Mecasermin (Increlex)** هو عامل شبيه بالإنسولين البشري المأشوب (recombinant human IGF-1) rh IGF-1، يُستخدم في العلاج طويل الأمد للأطفال الذّين لديهم فشل نمو ناتج عن نقص أوّلي شديد في IGF-1 أو عن نقص GH بنتيجة تكوّن أضداد معدّلة لتأثيره. يعطى حقناً تحت الجلد مرّتين يوميّاً (قبل أو بعد الطّعام بحوالي ٢٠ دقيقة) مع مراعاة تغيير موضع الحقن.

- ملاحظة: لا يجب إعطاء أي دواء حقناً تحت الجلد لفترات زمنية طويلة في نفس الموضع لأنّه يمكن أن يسبّب أذيّة نسيجيّة

الأمراض المتعلّقة بهرمون النّمو
عدم الحساسية لهرمون النمو: متلازمة قزامة لارون

الأمراض المتعلّقة بهرمون النّمو
أوّلاً: نقص هرمون النّمو GH Deficiency

٢- نقص هرمون النّمو بمرض ثانوي GH Secondary Deficiency:

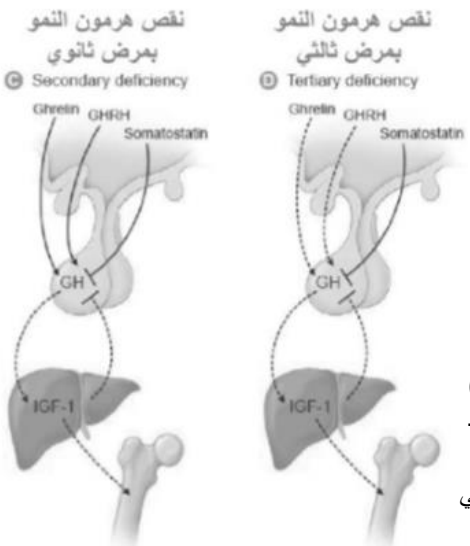
- يحصل نتيجة عدم استجابة النّخامى الأماميّة للإشارات التّي تصلها فلا تحرّر GH.
- وهنا تكون مستويات الهرمون منخفضة فلا تحرّض تحرّر عامل النّمو IGF-1 من الكبد.

٣- نقص هرمون النّمو بمرض ثالثي GH Tertiary Deficiency:

- يحصل نتيجة عدم إفراز الهيبوثلاموس لهرموناتها المحرّرة GHRH←عدم تحريض النّخامى الأماميّة على إفراز GH وبالتّالي عدم تحرّر عامل النّمو IGF-1 من الكبد.
- أهم الأعراض في مرحلة الطّفولة تتجلّى بفشل النّمو.
- **العلاج:**

✓ Somatropin (Nutropin): هو هرمون النّمو البشري المأشوب rhGH، يُعطى للأطفال لعلاج فشل النّمو الناتج عن نقص GH الثّانوي أو الثّالثي. يُعطى يوميّاً حقناً تحت الجلد (sc) مع مراعاة تغيير مكان الحقن في كل مرّة لتجنّب حصول ضمور شحمي lipodystrophy.

✓ Somatrem (Protropin): وهو عبارة عن rhGH تركيبه الكيميائي مشابه لـ Somatropin مع فارق إضافة الميتيونين إلى النهاية N للبتيد. طريقة الإعطاء حقن عضلي (IM) أو تحت الجلد (SC).



الأمراض المتعلّقة بهرمون النّمو

ثانيا: فرط هرمون النمو GH excess

- غالباً ما ينتج فرط هرمون النّموّ عن ورم حميد في الخلايا المنتِجة للهرمون في النّخامى الأماميّة Somatotroph adenoma، وينتج عنه أحد أمرين هما:

١- الغملقة Gigantism:

- الآلية الإمراضية: تحصل إذا حدث ارتفاع GH قبل توقف النّمو الطّولي للعظم بإغلاق المشاشات Epiphyses closure؛ لأن ارتفاع مستوى IGF-1 المتحرّر يحفّز على النّموّ الطّولي للعظم بشكل زائد.

٢- ضخامة الأطراف Acromegaly:

- الآلية الإمراضية: إذا حدث ارتفاع GH بعد توقّف النّمو الطولي للعظم حيث أنّ ارتفاع مستوى IGF-1يحرّض على نموّ أعضاء أخرى غير العظم والنّسيج الغضروفي.
- أهم ما يميّزه ضخامة وثخانة الأطراف (الأيدي والأقدام) إضافةً لضخامة تقاطيع الوجه النّاتجة عن تغيير في بنية عظام الوجه (ضخامة عظام الأنف، تباعد الأسنان، تقدُّم الفك والحواجب للأمام).
- المقاربات العلاجية لفرط هرمون النّمو النّاتج عن ورم النّخامى:

✓ الاستئصال الجراحي للورم.

✓ أمّا دوائيّاً:

- مشابهات السّوماتوستاتين Somatostatin Analogues.
- حاصرات مستقبل هرمون النّمو GH Receptor Antagonist.
- شادّات الدّوبامين Dopamine Agonists.

المقاربات العلاجية لفرط هرمون النّمو النّاتج عن ورم النّخامى

١- مشابهات السّوماتوستاتين Somatostatin Analogues:

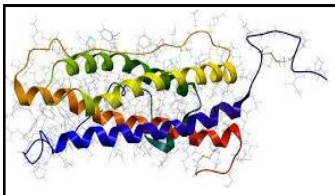
- ملاحظة: بالرّغم من أنّ السّوماتوستاتين هو المثبّط الفيزيولوجي لإفراز GH لكن استخدامه السّريري نادر لأن عمره النّصفي قصير (عدة دقائق فقط).
- Octreotide (Sandostatin), Lanreotide (Somatulin): مشابهات صنعيّة ببتيديّة للسّوماتوستاتين ← ↓مستويات GH بتثبيط إنتاجه من النّخامى ويمكن أن تؤدّي إلى تقلص حجم الورم بمرور الوقت.
- يعطى Octreotide حقناً عضلياً IM مرّة شهرياً، أمّا Lanreotide فيُعطى حقناً تحت الجلد sc مرّة شهرياً.

٢- حاصرات مستقبل هرمون النّمو GH Receptor Antagonist:

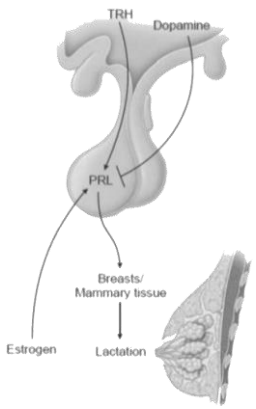
- Pegvisomant (Somavert): حاصر تنافسي لـGH على مستقبله ← تثبيط تأثير GH على أنسجة الجسم ويمكن أن يعدِّل من مستويات IGF-1 ويحَسِّن الأعراض عند مرضى ضخامة الأطراف لكنّه لا يُخفِّض مستويات GH كما لا يقلِّص حجم الورم.
- عمره النّصفي طويل ← يُعطى مرّة واحدة يوميّاً حقناً تحت الجلد (مع مراقبة مستويات IGF-1 كل ٤-٦ أسابيع)

٣- شادّات الدّوبامين Dopamine Agonists:

- ملاحظة: بالرّغم من أنّ الدّوبامين يحرّض فيزيولوجياً على تحرّر GH إلا أنّه لوحظ لأنّ له تأثير معاكس (مثبّط لتحرّر GH) عند مرضى ضخامة الأطراف.
- Cabergoline, Bromocriptine: شادّات دوبامين يمكن أن تؤدّي إلى خفض مستويات GH و إلى تقلّص الورم. كل من الدّوائين يعطى فموياً كعلاج مساعد عند مرضى ضخامة الأطراف.



البرولاكتين Prolactin



- هرمون ببتيدي له دور هام في الإرضاع وإنتاج الحليب.
- يتمّ اصطناعه وإفرازه بشكلٍ أساسي من قِبَل الخلايا المنتِجة للحليب Lactotrophes في النّخامى الأماميّة (الخلايا أليفة الحمض).
- تكون مستويات البرولاكتين منخفضة لدى النّساء غير الحوامل والرجال.
- تؤدّي مستويات الإستروجين المرتفعة خلال الحمل إلى تحريض الخلايا المنتِجة للحليب على إفراز كميّات أكبر من البرولاكتين.
- **أهم التأثيرات الفيزيولوجية للبرولاكتين:**

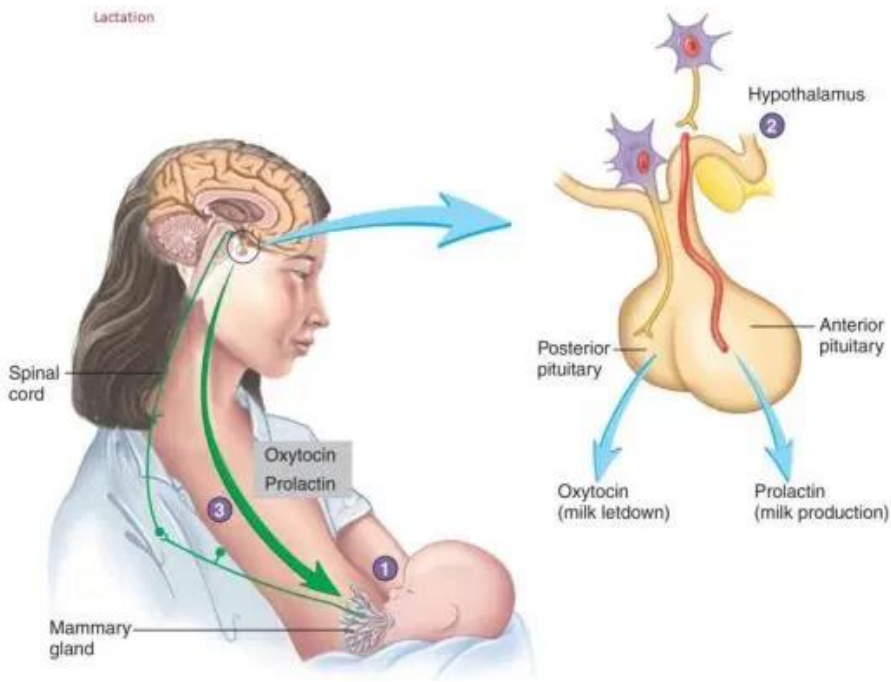
١. تنظيم تطور غدد الثّدي.

٢. تنظيم الاصطناع الحيوي لبروتينات الحليب وإفرازها.

- **أهم العوامل المؤثرة على إفرازه:**

١. تحفيز: العامل المطلق للبرولاكتين TRH من الهيبّوثلاموس، الإستروجين من الغدد التّناسليّة.

٢. تثبيط: الدّوبامين والسّوماتوستاتين من الهيبّوثلاموس.



ماذا يحدث في أثناء الإرضاع؟

يؤدّي مصّ الطفل لحلمة الثّدي دوراً مهم في إفراز البرولاكتين وذلك من خلال تحريض منعكَس عصبي يؤدّي إلى زيادة إنتاجه، يحرّض هذا المنعكَس مناطق الوطاء على إنتاج العامل المحرّر للبرولاكتين الذّي يحرّض الخلايا المنتجة للبرولاكتين في النّخامة الأماميّة.

هل تعلم: هرمون الأوكسيتوسين يلعب دوراً في تحرير الحليب بتقلص العضلات الملساء في الثدي.

أهم الحالات المرضيّة المرتبطة بالبرولاكتين

- ارتفاع البرولاكتين المزمِن: بسبب ورم النّخامى المنتِج للبرولاكتين أو البرولاكتينوما Prolactinoma والذّي غالباً ما يسبّب العقم خاصة عند النّساء لأنّه يؤدّي إلى تثبيط محور الهيبّوثلاموس-النّخامى-الغدد التّناسليّة.

١. Bromocriptine (Parlodel): شادّ صنعي لمستقبل الدّوبامين D_2 يثبّط نمو الخلايا المنتِجة للحليب ويُستخدَم في علاج أورام البرولاكتينوما الصّغيرة microadenomas.

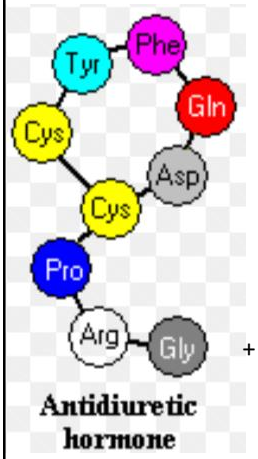
- ملاحظة: دائماً المقطع **oma** يدل على وجود ورم.
- الجرعة: يعطى فموياً مع الطّعام ١-٢ مرّة يوميّاً عادة.

٢. Cabergoline (Dostinex): أيضاً من شادّات الدّوبامين الصّنعيّة المستخدَمة لعلاج فرط برولاكتين الدم Hyperprolactinemia.

- الجرعة: يُعطى Cabergoline فمويّاً (مع أو بدون طعام)، مرّتين/أسبوع عادةً
- ملاحظة:
- يتميّز Cabergoline بأنّ آثاره الجانبيّة أقل (الغثيان والقيء) وفعاليّته أقوى من Bromocriptine في خفض مستويات البرولاكتين كما أنّه يمكن أن يؤدّي إلى تراجع طويل الأمد للورم النّخامي.

فازوبريسّين أو الهرمون المضاد للإدرار Vasopressin or Antidiuretic Hormone (ADH)

- هرمون ببتيدي يلعب دوراً هامّاً في تنظيم حجم البلازما والضغط الحلولي حيث يتم اصطناعه في أحد أنماط خلايا الهيبّوثلاموس التي تحوي على مستقبلات الضّغط Osmoreceptors قادرة على استشعار التّغيرات في الضغط الحلولي خارج الخلايا.



- يعتمد تنظيم إفراز الهرمون المضاد للإبالة بشكل رئيسي على عدة عوامل أهمّها: الضغط التّناضحي الحلولي
  - وهو المنظِّم الأساسي لـ ADH، يتم ذلك من خلال مستقبلات تعرَف بـ (المستقبلات التّناضحيّة) حيث تستشعِر تغيّرات الضّغط الحلولي خارج الخلايا، وتقوم بإرسال الإشارات المناسِبة إلى مراكز إفراز ADH لتصحّح الاضطراب.
  - إنّ ارتفاع الضّغط الحلولي← تحفيز إفراز ADH من النّهايات العصبيّة الموجودة في الفص الخلفي للنّخامى.
- يرتبط ADH بنمطين من المستقبلات:

١. V_1 المتوضّعة في الأوعية الدّمويّة← تقبّض وعائي

٢. V_2المتوضعة في نفرونات الكلية←↑عود امتصاص الماء على مستوى القناة الجامعة والنّبيّب البعيد←↑ضغط الدّم + ↑احتباس سوائل.

أهم الحالات المرضيّة المرتبطة بالفازوبريسّين

١. زيادة إفراز ADH←متلازمة ADH الخاطئ Syndrome of Inappropriate ADH وفيها يرتفع إفراز ADH بغضّ النظر عن حجم الدّم أو الضّغط الحلولي← تفعيل دائم لمستقبلاته V_1, V_2←↑الضّغط واحتباس سوائل شديد.

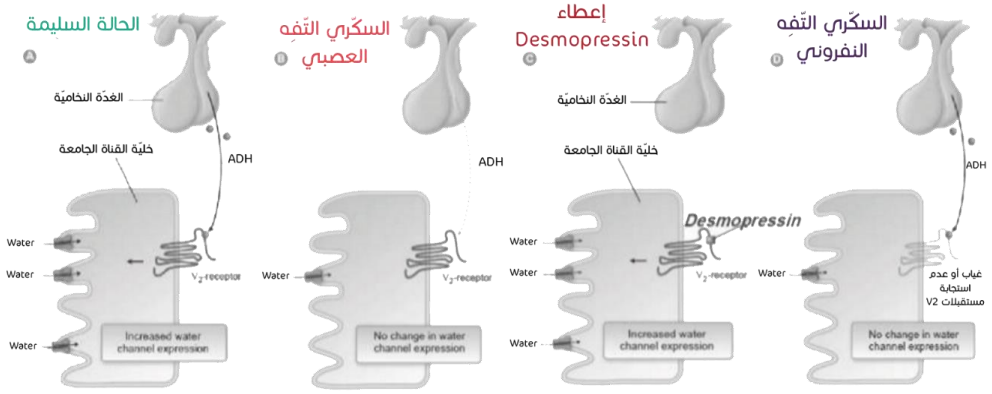
✓Demeclocyline (Declomycin): صاد حيوي من زمرة التّتراسكلين وهو العلاج المستخدَم حالياً في هذه المتلازمة على الرّغم من عدم معرفة آليّة عمله، يعطى فمويّاً ٢-٤ مرّات/يوم (قبل الطّعام بساعة أو بعده بساعتين).

٢. نقص إفراز ADH أو نقص الاستجابة له← الإصابة بالسكّري التَّفِه أو الكاذب Diabetes Insipidus بنوعَيْه العصبيّ Neurogenic والنّفرونيّ Nephrogenic.

✓Desmopressin (DDAVP): مشابه للـ ADH يفعّل بشكل نوعي المستقبلات V_2 في الكلية ويُستخدَم لعلاج السكّري التّفِه العصبي← تخفيف العطش والبُوال. يعطى فمويّاً ٢-٣ مرّات/يوم عادةً.

- ملاحظة: يستخدم Desmopressin أيضاً في البُوال اللّيلي عند الأطفال، حيث يعطى فمويّاً مرّةً عادةً قبل النّوم مع مراعاة الحدّ من شرب السّوائل بعد العَشاء وخاصّةً قبل ساعة من إعطاء الدّواء وحتى الصّباح التّالي.

مقارنة بين نوعَيّ السكّري التَّفِه العصبيّ والنفرونيّ

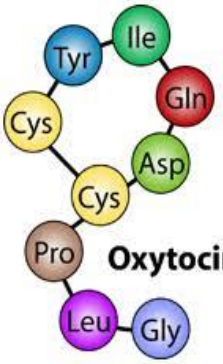


في السكّري التّفِه النّفروني: يكون المستقبل V2 غير موجود أو لا يستجيب للتحفيز بـ ADH ← عدم قدرة الخليّة على الاستجابة لـADH بزيادة تعبيرها عن قنوات الماء.

في السكّري التّفِه العصبي: إعطاء Desmopressin ← التّعويض عن نقص ADH المفرز من النّخامى الخلفيّة← علاج السكّري التّفِه العصبي.

في السكّري التّفِه العصبي: تكون النّخامى الخلفية غير قادرةٍ على إفراز ADH ← لا يتمّ تحفيز مستقبلات V2 الكلويّة من قبل ADH ← لا تزيد الخلايا الجامعة من التّعبير عن قنوات الماء Aquaporins.

في الحالة السّليمة: يقوم ADH المتحرّر من النّهايات العصبية في النّخامى الخلفية بتحفيز مستقبلات V2 في خلايا القناة الجامعة الكلويّة ← ↑تعبير الخلايا عن قنوات الماء← ↑عود امتصاص الماء.



الأوكسيتوسين Oxytocin

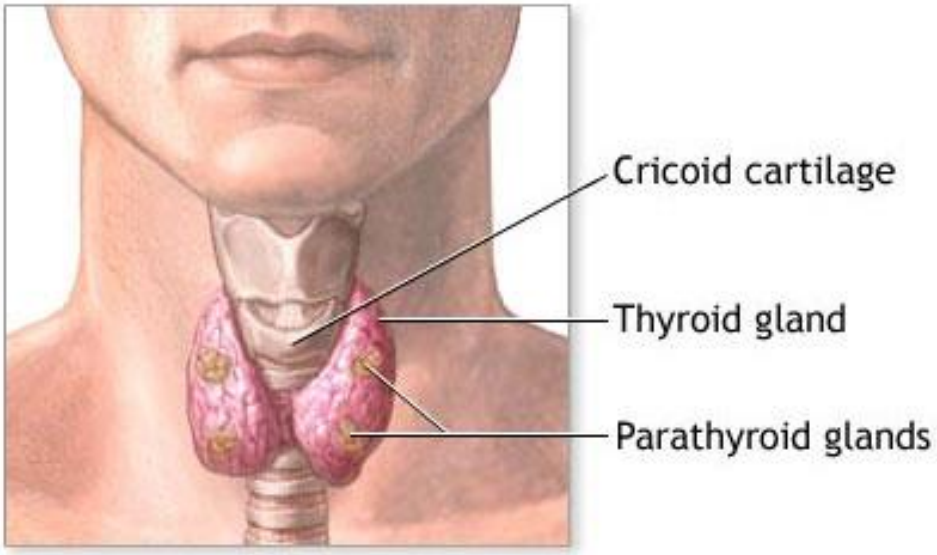
- هرمون ببتيدي، مكوّن من تسع حموض أمينية.
- له دور هام في الإرضاع وتقلّص عضلة الرّحم.
- يتم اصطناعه في خلايا الهيبّوثلاموس ثم ينقل ويخزّن في النّخامى الخلفيّة إلى أن يتم إفرازه نتيجة التّحريض.

أهم التّأثيرات الفيزيولوجية للأوكسيتوسين:

- معظم تأثيراته ناتجة عن إحداثه للتّقلّص العضلي، أهمّها:
- تحفيز انقباض عضلة الرّحم لتحريض المخاض.
- تحفيز قذف الحليب عن طريق تقلّص الخلايا العضليّة الظّهاريّة حول أسناخ الثّدي استجابةً لمُنعَكَسِ المَصّ.
- ملاحظة: على الرّغم من أنّ الأوكسيتوسين ليس هو المحرّض الفيزيولوجي لإحداث المَخاض إلّا أنّ استخدامه الدّوائي يكون لتحفيز المخاض اصطناعيّاً labor induction.

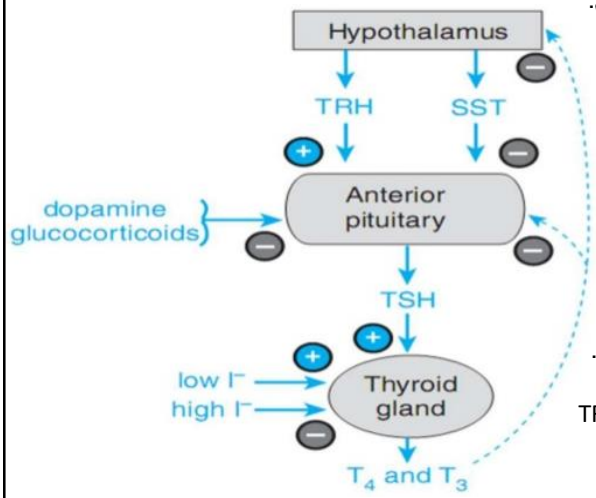
✓Oxytocin (Pitocin): يُعطى تسريباً وريديّاً لتحريض المخاض وتعجيل الولادة.

هرمونات الدرق
Thyroid Hormones



هرمونات الدرق Thyroid Hormones

- تتوضّع الغدّة الدّرقيّة في منطقة الرّقبة تحت الحنجرة مباشرةً على جانبَيّ الرّغامى وأمامها
- وظيفتها الأساسيّة إفراز هرمونيّ الثيروكسين Thyroxine (رباعي يود الثيرونين T_4 (Tetraiodothyronine) وثلاثي يود الثيرونين T_3 (Triiodothyronine) الهامَّين لتنظيم النموّ ومعدَّل الاستقلاب واستهلاك الطّاقة في الجسم.
- كما تفرز هرمون الكالسيتونين Calcitonin الضّروري لاستقلاب الكالسيوم.



محور الهيبّوثلاموس-النّخامى الأماميّة-الغدّة الدّرقية:

محفّزات هذا المحور:

الهرمون المحرّر للهرمون المنبّه للدّرق TRH الذّي يفرزه الوطاء ← تحريض النّخامى الأماميّة على إفراز الهرمون المنبّه للدّرق Thyroid Stimulating Hormone TSH.

يحفِّز TSH بدوره الغدّة الدّرقيّة على إفراز هرمونات الدّرق T_4, T_3.

تحرّض مستويات اليوديد I^-المنخفِضة على اصطناع T_4 في الغدّة الدّرقيّة

مثبّطات هذا المحور:

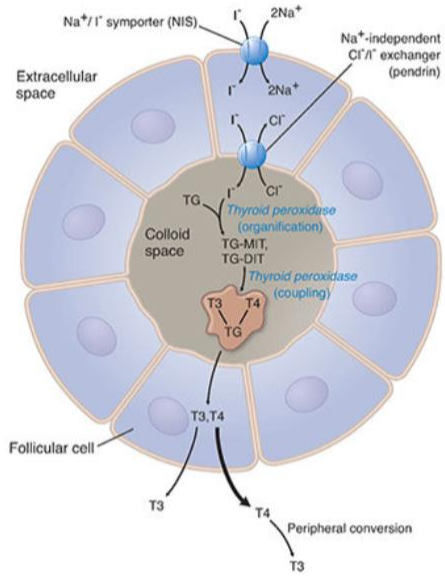
يثبّط السوماتوستاتين SSTالذّي يفرِزُه الوطاء إفرازَ TSH من النّخامى الأماميّة.

يثبّط الدوبامين والغلوكوكورتيكوئيدات إفراز TSH من النّخامى الأماميّة.

تثبّط مستويات T_4, T_3 المرتفعة بآليّة التّلقيم الرّاجع السّلبي اصطناعَ وإفرازَ TRH من الوطاء وTSH من النّخامى الأماميّة.

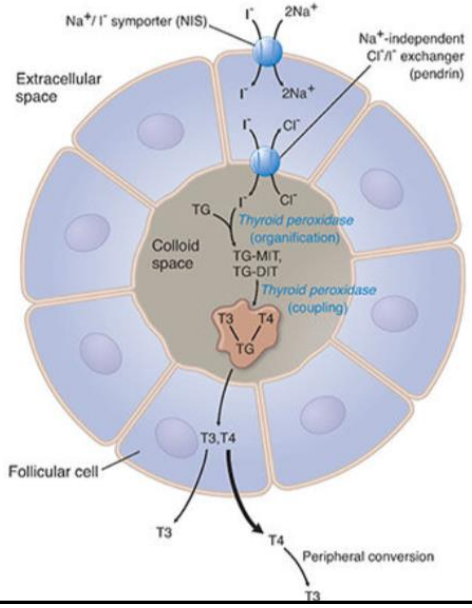
مستويات اليوديد I^- المرتفعة تثبّط اصطناع T_4 في الغدّة النّخاميّة.

هرمونات الدرق Thyroid Hormone



- تتألّف الغدّة الدّرقيّة من عدد من الجُرَيْبات Follicles، يتألّف كلٌّ منها من طبقة وحيدة من الخلايا الظّهاريّة تحيط بلمعة مليئة بما يسمّى الغرواني Colloid والمركّب الهامّ فيه هو الغلوبولين الدّرقي Thyroglobulin (TG) الذّي يُعَدّ مخزن الهرمونات الدّرقيّة.
- تتبعثر بين الجُرَيْباتِ خلايا تدعى الخلايا المجاورة للجُرَيْبات تفرز الكالسيتونين الذي يثبط ارتشاف العظم وينقص مستويات كالسيوم الدّم.
- مراحل اصطناع الهرمونات الدّرقية، تخزينها وتحرّرها:
- نقل $^{127}I^-$ (I^-)من السائل خارج الخلايا إلى خلايا الغدّة الدّرقية بواسطة نواقل نوعية.
- اصطناع الغلوبولين الدّرقي وهو بروتين سكّري يحوي عدداً كبيراً من جزيئات الحمض الأميني التيروزين.
- أكسدة I^- بفعل إنزيمات البيروكسيداز إلى يود I_2 ليكون قادراً على الارتباط بثمالات التيروزين.

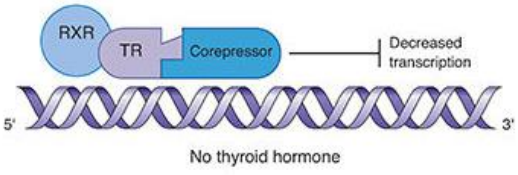
هرمونات الدرق Thyroid Hormone



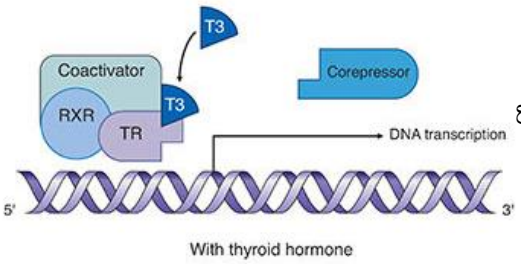
- يحدث ما يسمّى بـ تعضّي الغلوبولين الدّرقي Organification وهو أن يرتبط اليود I_2 مع ثمالات التّيروزين في الغلوبولين الدّرقي مشكّلاً جزيئات أحادي يود التّيروزين MIT أو ثنائي يود التّيروزين DIT، ثمّ تتكوثر جزيئتان من DIT لتشكّل الثيروكسين T_4 وعندما يتكوثر جزيء MIT مع جزيء DIT يتشكّل ثلاثي يود التيرونين T_3.
- تخزّن هذه الهرمونات في الغلوبولين الدّرقي لفترة طويلة (٢-٣ أشهر)
- ترسل الخلايا الدّرقيّة أرجل كاذبة باتجاه الجوف الغرواني وتتشكّل حويصلات احتساء وهنا تعمل انزيمات البروتياز ضمن هذه الحويصلات على حلمهة الغلوبولين الدّرقي و تحرير T_3, T_4 وتحرّرها إلى الدّم.

هرمونات الدرق Thyroid Hormone

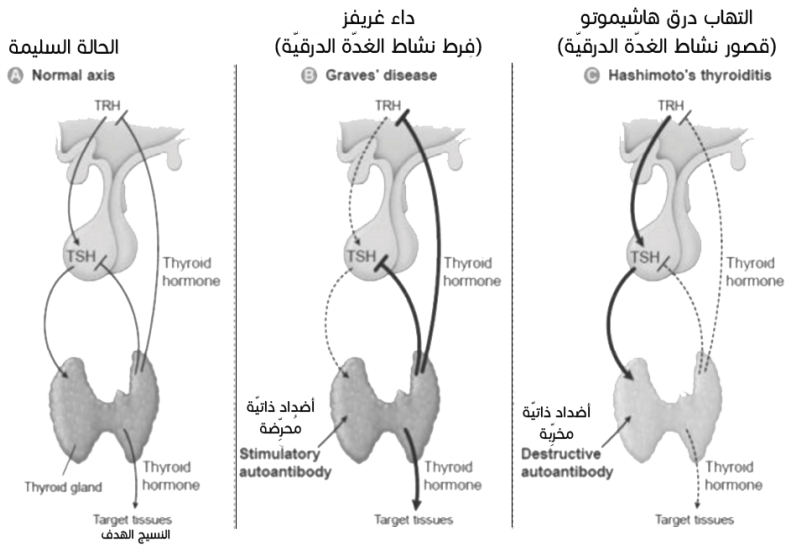
- ملاحظة: تفرز الغدّة الدّرقيّة T_4 أكثر من T_3 لكنّه يتحول إلى T_3 في النّسج المحيطيّة، كما يبدي T_3 تأثيراته بسرعة أكبر من T_4.
- ترتبط هرمونات الدّرق ببروتينات في المصل أهمّها الغلوبولين الرّابط للثّيروكسين Thyroxine Binding Globulin TBG.
- يؤثّر هرمون TSH النّخامي على الغدّة الدّرقيّة من خلال زيادة عدد خلاياها وحجمها وترويتها الدّمويّة إضافةً إلى تحفيز مراحل اصطناع هرمونات الدّرق، وتتم هذه التّأثيرات من خلال الارتباط بمستقبلاته من نمط البروتين G← تفعيل الأدنيل سيكلاز← c AMP↑ الذي يحفّز هذه العمليات.



- **آلية عمل هرمونات الدّرق:**
- بعد دخول T_4, T_3 الحرّة الخلايا الهدف يتحوّل T_4 إلى T_3، الذّي يدخل النّواة ويرتبط مع مستقبلاته النّوويّة داخل الخلية ممّا يؤدّي في النّهاية إلى زيادة انتساخ DNA إلى RNA واصطناع البروتينات← تتأخّر تأثيراتها لساعات أو أيام بعد تطبيقها.
- تعزّز هرمونات الدّرق إفراز وتأثير GH وبالتّالي فإنّ الحرمان من تأثيراته في المراحل المبكّرة من الحياة يسبّب التّخلف العقلي وأعراض قزامة نموذجيّة.



الأمراض المتعلّقة بالغدد الدّرقيّة وهرموناتها

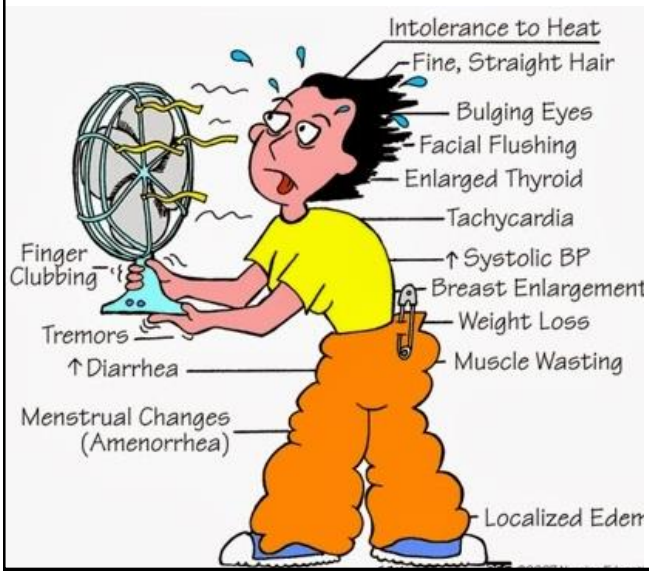


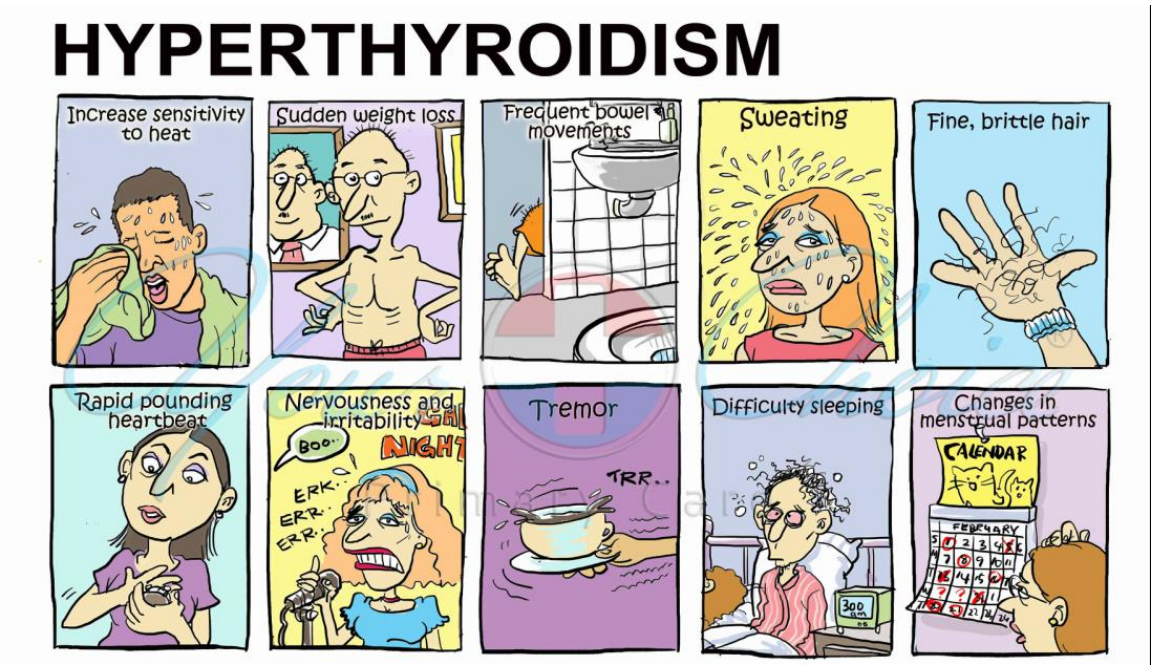
ملاحظة: داء غريفز هو مثال عن أمراض فرط نشاط الغدّة الدّرقيّة كما أنّ داء هاشيموتو هو مثال عن مرض بقصورها

أوّلاً: فرط نشاط الغدّة الدّرقيّة Hyperthyroidism

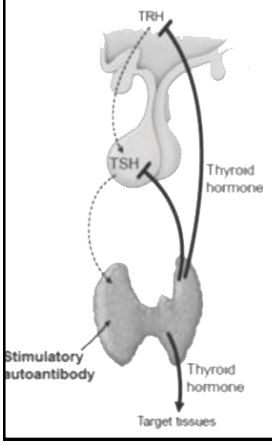
- يحدث في فرط نشاط الدّرق زيادة إنتاج الهرمونات الدّرقيّة وله عدّة أسباب أهمّها داء غريفز والأورام.
- أهم أعراض فرط نشاط الدّرق:

١. عصبية ونرفزة.
٢. رعاش.
٣. فرط تعرّق وعدم تحمّل الحرارة.
٤. إسهال.
٥. زيادة شهيّة مع نقص في الوزن.
٦. اضطرابات في الطمث والوظائف الجنسيّة.





Graves' disease



فرط نشاط الغدّة الدّرقيّة Hyperthyroidism

- العاصفة الدّرقيّة Thyroid storm: هي أشدّ حالات فرط نشاط الدّرق وهي نوبة من الانسمام الدّرقي Thyrotoxicosis نادرة الحدوث لكنّها مهدِّدة للحياة حيث يمكن أن تؤدّي إلى غيبوبة، فشل قلب أو موت، وتكون أعراضها مماثلة لأعراض فرط نشاط الدّرق لكنّها أشدّ.
- داء غريفز Graves' Disease:
- مرض مناعي ذاتي تسبّبه الغلوبولينات المناعيّة IgG (أضداد ذاتيّة) التّي ترتبط بمستقبل الهرمون النّخامي TSH في الغدد الدّرقيّة وتلعب دور شادّ agonist له وتفعّله بشكل دائم ← تحفيز الخلايا الجُرَيْبيّة الدّرقيّة على إنتاج وتحرير هرمونات الدّرق بشكلٍ مستمرٍ لعدم وجود آلية تلقيم راجع سلبي تمنع ارتباط المزيد من IgG بمستقبل TSH.
- من الأعراض المميّزة لداء غريفز جحوظ العينين وفي النّتائج المخبريّة تكون قيم الهرمونات الدّرقية T_3, T_4 مرتفعة في حين تكون قيم TSH منخفضة أو معدومة (قيم ↓TSH و T4 & T3↑)

المقاربات العلاجية لفرط نشاط الغدّة الدّرقيّة:

وتتمّ إمّا بـ:

- تثبيط أحد مراحل اصطناع هرمونات الدّرق (التقاط الخلايا لليود، تعضّي الغلوبولين الدّرقي، التّكوثُر والتّحوّل المحيطي للـ T_4 إلى T_3).
- أو تعديل استجابة النّسج لهرمونات الدّرق.
- أو من خلال تخريب الغدّة بالإشعاع أو الجراحة.

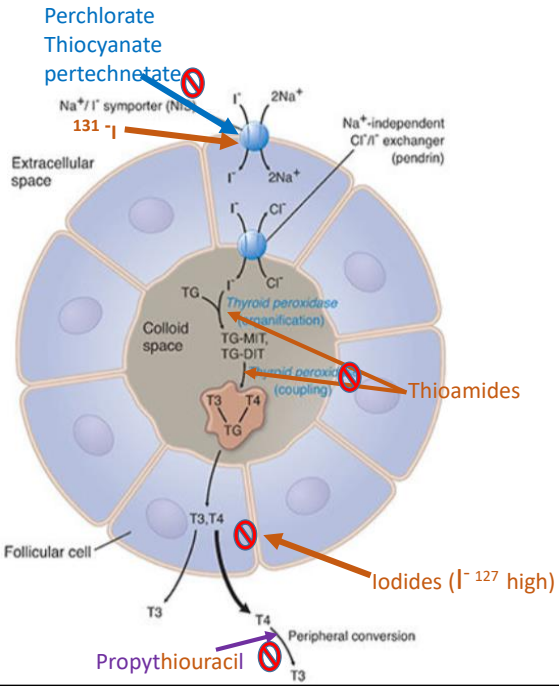
✓ **مثبّطات اصطناع هرمونات الدّرق:**

١. مثبطات التقاط اليود:
Perchlorate (فوق الكلورات)
Thiocyanate (ثيوسيانات)
Pertechnetate (بيرتيكنيتات)

٢. مثبّطات تعضّي الغلوبولين الدّرقي وتحرّر الهرمون:
- مركبات اليود: اليود المشع $^{131}I^-$
اليود الثّابت $^{127}I^-$
- ثيوأميدات: Propylthiouracil (PTU)
(Tapazole) Methimazole

٣. مثبطات التّحوّل المحيطي لـ T_4 إلى T_3:
Propylthiouracil (PTU).
Ipodate (Oragrafin).

✓ **حاصرات β الأدرينرجيّة (لمعالجة الأعراض):**
Esmolol إزمولول.



الزمر الدوائية المستخدمة لعلاج فرط نشاط الغدة الدرقية

١. مثبطات التقاط اليوديد Uptake Inhibitors (I^- أو $^{127}I^-$):

- (Pertechnetate, Thiocyanate, Perchlorate)
- **آلية العمل:** تحوي المركبات المستخدمة على شوارد سالبة Anions لها نفس حجم شاردة اليوديد I^- بحيث تتنافس معها على الالتقاط من قِبَل الخلية الدّرقيّة← ↓كمية اليود المتوفِّرة في الخلية لاصطناع هرمونات الدّرق.
- لا يظهر تأثير هذه المركّبات مباشرةً بعد إعطائها نظراً لوجود مخزون من الهرمونات الدّرقيّة مُسبَقَة الصّنع الغرواني.
- استخدامها غير شائع لأنها يمكن أن تسبّب فقر دم غير مصنّع Aplastic anemia.
- ملاحظة هامّة: يجب الأخذ بعين الاعتبار بأنّ معظم هذه المركبات تُستَخدَم كمواد ظليليّة Contrast materials في التّصوير الشّعاعي، وبالتّالي يمكن أن تؤدي إلى ظهور أعراض قصور نشاط الدّرق بعد تعرضهم لهذه المواد خلال الدّراسات الشّعاعيّة طويلة الأمد.

٢. *اليوديد المشع* $^{131}I^-$:

- **آلية العمل**: إنّ القناة التّي تلتقط اليود عن طريقها لا تميّز بين اليود المشع $^{131}I^-$ (العلاجي) واليوديد العادي الثّابت $^{127}I^-$ فتلتقطه بدلاً عنه ليصبح داخل الخلية حيث يقوم بإصدار جسيمات β السّامة والقاتلة للخلية ← علاج نوعي و فعّال لفرط نشاط الدّرق ويمكن أن يُستخدَم بدلاً عن العلاج الجراحي.
- النقطة الحسّاسة تكمن في استخدامه بكميّة كافية لعلاج حالة فرط الدّرق بإعادة الغدّة إلى حالتها السّويّة لكن دون أن تصل للحد الذي يؤدّي إلى قصور نشاط الغدّة النّاتج عن قتل كل الخلايا الجُرَيْبيّة فيها.

الزمر الدوائية المستخدمة لعلاج فرط نشاط الغدة الدرقية

٣. *اليوديد العادي الثّابت* $^{127}I^-$

- **آلية العمل:** تثبّط المستويات العالية من شاردة اليوديد العادي بآلية التّلقيم الرّاجع السّلبي اصطناع وتحرّر هرمونات الدّرق من خلايا الغدّة الدّرقية، تسمّى هذه الظّاهرة (Wolff-Chaikoff Effect).
- لكن هذا التّأثير عابر وقابل للعكس بحيث يعود اصطناع وتحرّر الهرمونات بعد أيام قليلة من ارتفاع تركيز اليوديد في البلازما ← اليوديد العادي غير فعّال للعلاج طويل الأمد لفرط نشاط الدّرق في حين يمكن استخدامه قبل العلاج الجراحي للغدّة الدّرقيّة لتصغير حجمها وتسهيل عملية الاستئصال (يوجد باسم محلول لوغول Lugol's).
- معلومة: تمّ إعطاء جرعات عالية من اليود العادي لملايين الأطفال في بولندا على مدى عدّة أيّام بعد حصول انفجار شرنوبل النووي كإجراء وقائي لتثبيط وظيفة الغدّة الدّرقيّة مؤقتاً وبالتّالي تجنّب التقاط اليود المُشِعّ من البيئة.

٤. حاصرات β الأدرينرجيّة:

- علاج مفيد لأعراض فرط نشاط الدّرق وخاصّةً في حالة الانسمام الدّرقي على اعتبار أنّ بعض تأثيرات ارتفاع هرمونات الدّرق في الدّوران مشابه للتفعيل الودّي لمستقبلات β الأدرينرجية (تعرّق، رعاش، وتسرّع قلبي ورجفان) بالإضافة إلى إنقاصها لتحوّل T_4 إلى T_3.
- يُعطَى esmolol عادةً لسرعة تأثيره وعمره النّصفي القصير ٩ دقائق وهو المُفَضَّل في حالة العاصفة الدّرقيّة.

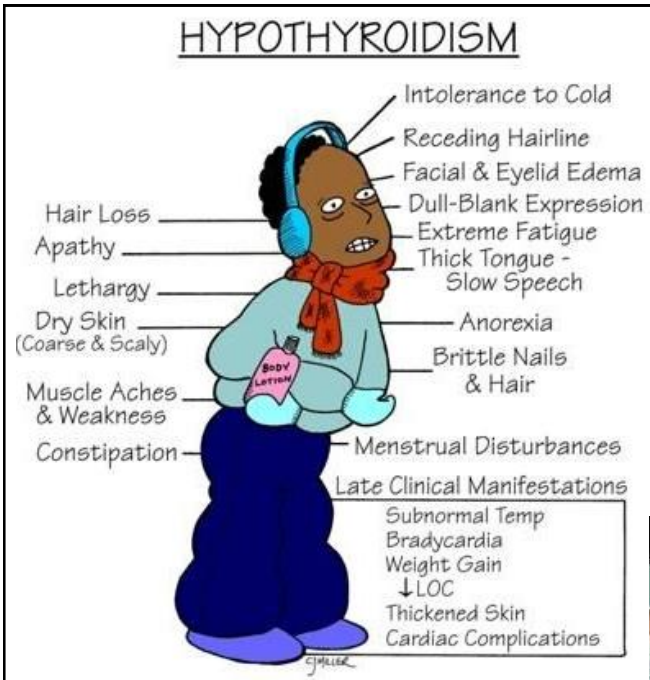
الزمر الدوائية المستخدمة لعلاج فرط نشاط الغدة الدرقية

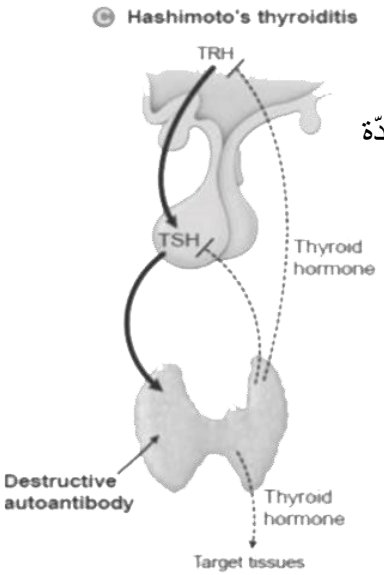
٥. مركبات ثيوأميد Thioamides:

- آلية العمل: تتنافس مع الثيروغلوبولين على اليوديد المؤكسَد في تفاعل يتواسطه إنزيم البيروكسيداز ← تثبيط عملية تعضّي الغلوبولين الدّرقي والتّكوثر← انخفاض نوعي في إنتاج هرمونات الدّرق.
- ملاحظة: بما أنّ هذه المركبات تؤثِّر فقط على اصطناع الهرمونات وليس على تحرُّرها فيمكن ألّا يظهر تأثيرها إلّا بعد عدّة أسابيع من بداية العلاج نظراً لوجود مخزون من الهرمونات الدّرقية مسبَقة الصّنع في الغرواني.
- المركّبان الأكثر استخداماً PTU وmethimazole كلاهما يثبّط البيروكسيداز الدّرقي بالإضافة إلى أنّ PTU يثبّط التّحوّل المحيطي للـ T_4 إلى T_3 ممّا يعطيه الأفضليّة في علاج العاصفة الدّرقيّة.
- $t_{1/2}$ لـ PTU قصير ممّا يتطلب إعطاءه ٣ مرّات يوميّاً، في حين أنّ $t_{1/2}$ لـ methimazole يسمح بإعطائه مرّة يوميّاً.
- إنّ ترافق الأعراض الجانبيّة الخطيرة مع methimazole أقل منه مع PTU← يفضَّل استخدامُه سريريّاً باستثناء حالتَيّ الحمل والعاصفة الدّرقيّة. فبالنّسبة للحمل، أثبتت الدّراسات بأنّ PTU أكثر أماناً نظراً إلى أنّ اختراقيّته للمشيمة أقل كما أنّ methimazole سبّب نادراً تشوّهات خلقية← لا تعطى إلّا بأقل جرعة فعّالة وعندما تتفوّق الفائدة المرجوّة منها على خطورتها.
- أهمّ تأثيراته الجانبيّة: طفح حاكّ Pruritic rash في بداية العلاج وهو الأكثر شيوعاً ومن اختلاطاتها الخطيرة والنّادرة هي ندرة المحبّبات Agranulocytosis.

ثانياً: قصور نشاط الغدّة الدّرقيّة Hypothyroidism

- إنّ قصور نشاط الدّرق هو الأكثر شيوعاً بين أمراض الغدّة الدّرقيّة وينتج عنه نقص إنتاج الهرمونات الدّرقيّة.
- أهم أسبابه: خلقيّة، داء هاشيموتو، استئصال الدّرق، تالي لمعالجة فرط نشاط الدّرق، بعض الأدوية وأمراض الوطاء والنّخامى.
- أهم أعراضه:
- نعاس ونقص نشاط وبطء تفكير.
- جفاف الجلد وتقصّف الأظافر.
- عدم تحمّل للبرد.
- إمساك.
- نقص الشّهية مع زيادة في الوزن.
- اضطرابات في الطمث والوظائف الجنسيّة.





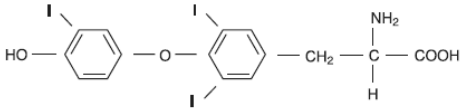
- التهاب درق هاشيموتو Hashimoto's Thyroiditis:
- مرض مناعي ذاتي تسبّبه أضداد تستهدف العديد من بروتينات خلايا الغدّة الدّرقيّة بما فيها الغلوبولين الدّرقي والبيروكسيداز الدّرقي، ممّا يؤدّي تدريجيّاً إلى تدمير التهابي للغدّة الدّرقيّة ← ↓نشاطها ← ↓اصطناع وإفراز هرمونات الدّرق← لا يحدث تلقيم راجع سلبي للهيبّوثلاموس والنّخامى←قيم TSH↑ و T4↓ & T3 .

المقاربات العلاجيّة لقصور نشاط الغدّة الدّرقيّة

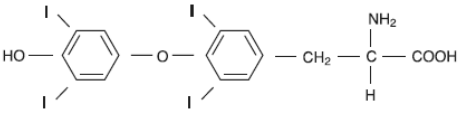
يعد هرمون الدّرق علاجاً آمناً ومدروساً للمداخلة العلاجيّة طويلة الأمد لقصور نشاط الدّرق.
يهدف العلاج بشكلٍ أساسيّ إلى معاوضة الهرمون داخلي المنشأ المفقود بهرمون صنعي يُقدَّم بشكل منتظم للمريض يتم تصنيعه كيميائيّاً بحيث تكون بنيته مشابهة لبنية هرمون الدّرق داخلي المنشأ والذّي غالباً ما يكون T_4 وأهم الأدوية المستخدمة:

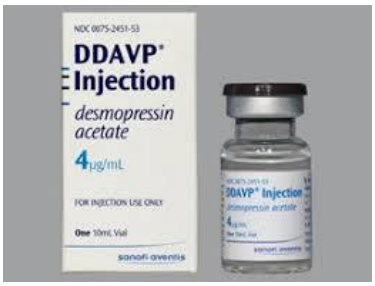
- Levothyroxine ($L\ T_4$) (Synthroid, Eltroxin):
  - يعد الأفضل لمعاوضة هرمونات الدّرق.
  - يعطى عادةً صباحاً قبل الفطور بنصف ساعة إلى ساعة وبجرعة ٢٠٠-٣٠٠ مكغ مرة/يوم ($t_{1/2}$=٦ أيّام)، يوجد منه حبوب ومحاليل فمويّة.
  - يجتاز المشيمة ويُطرَح بكميّات قليلة في حليب الأم، لكنّه آمن ويجب مراقبة مستوياته إذا أُعطي خلال الحمل.
- Liothyronine (T_3) (Cytomel):
  - أكثر كفاءة و فعاليّة من Levothyroxine وعلى الرّغم من ذلك لا يُنصَح به بهدف المعاوضة لأنّ عمره النّصفي قصير (يوم واحد بمقابل ٦ أيّام لـ Levothyroxine)← يجب إعطاؤه أكثر من مرّة يوميّاً كما أنّ فعاليّته العالية وسرعة امتصاصه في السّبيل الهضمي قد تزيد من خطورة حدوث انسمام درقي خاصة على القلب بالإضافة لكونه أغلى ثمناً من Levothyroxine.
  - يُعطى في الحالات المهددة للحياة والتّي يراد بها بداية تأثير أسرع faster onset أو في حال كان المريض في حالة سُبات كونه متوفّر بشكل حقن وريديّة.

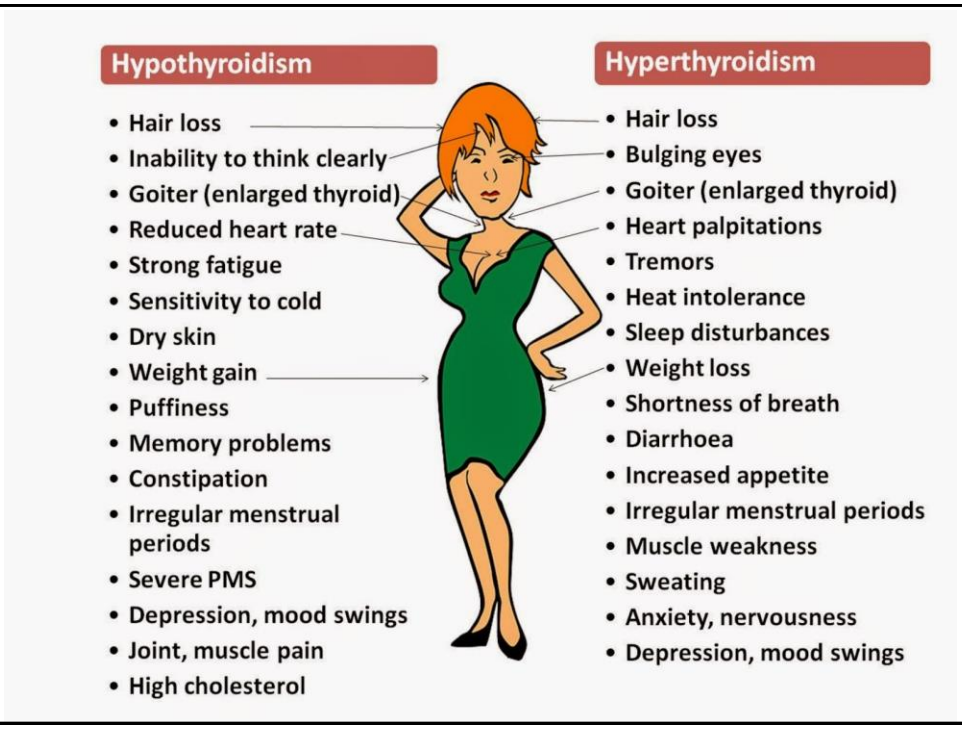
liothyronine (T3)

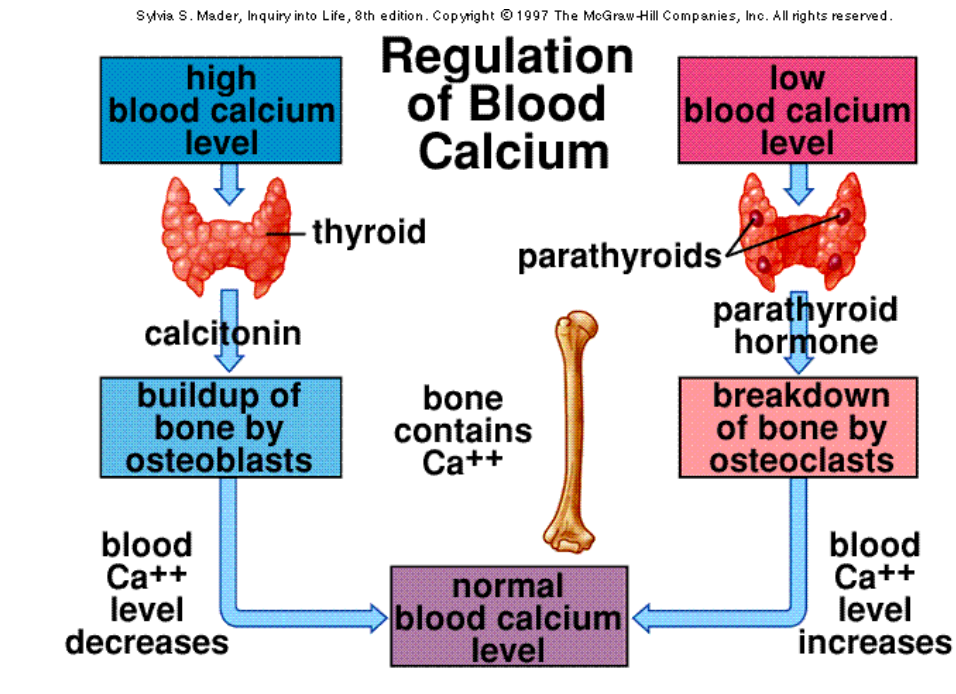


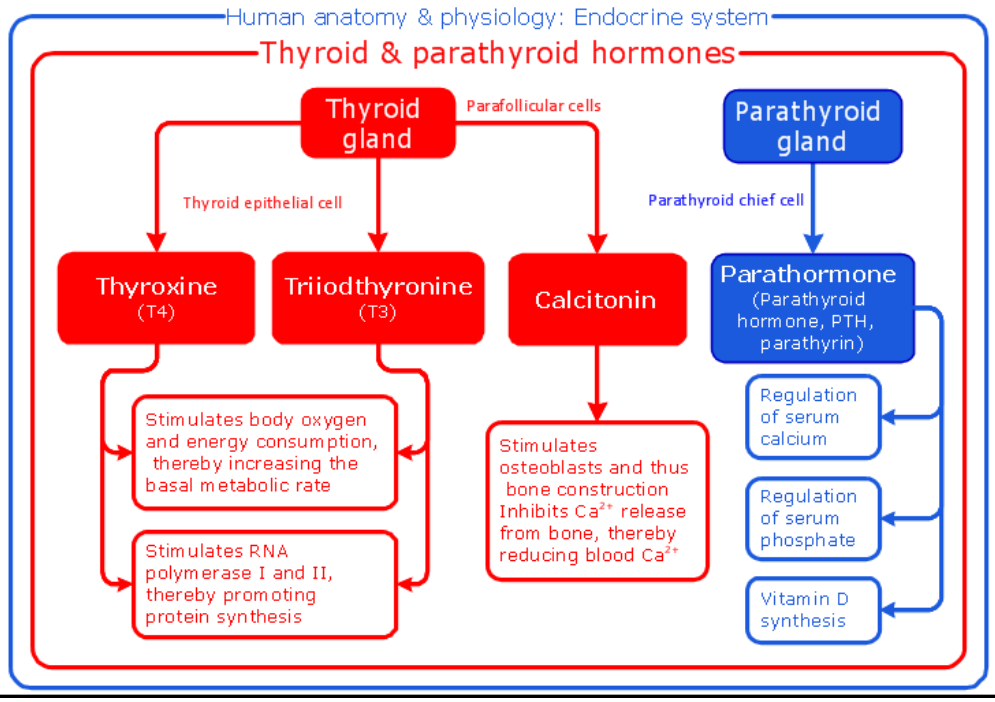
levothyroxine (T4)

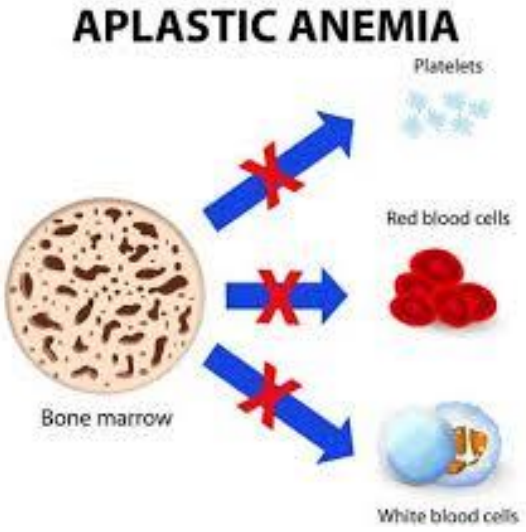





Hypothyroidism
• Hair loss
• Inability to think clearly
• Goiter (enlarged thyroid)
• Reduced heart rate
• Strong fatigue
• Sensitivity to cold
• Dry skin
• Weight gain
• Puffiness
• Memory problems
• Constipation
• Irregular menstrual periods
• Severe PMS
• Depression, mood swings
• Joint, muscle pain
• High cholesterol
Hyperthyroidism
• Hair loss
• Bulging eyes
• Goiter (enlarged thyroid)
• Heart palpitations
• Tremors
• Heat intolerance
• Sleep disturbances
• Weight loss
• Shortness of breath
• Diarrhoea
• Increased appetite
• Irregular menstrual periods
• Muscle weakness
• Sweating
• Anxiety, nervousness
• Depression, mood swings


Sylvia S. Mader, Inquiry into Life, 8th edition. Copyright © 1997 The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.
Regulation of Blood Calcium
high blood calcium level
low blood calcium level
thyroid
parathyroids
calcitonin
parathyroid hormone
buildup of bone by osteoblasts
bone contains Ca++
breakdown of bone by osteoclasts
blood Ca++ level decreases
normal blood calcium level
blood Ca++ level increases


Human anatomy & physiology: Endocrine system
Thyroid & parathyroid hormones
Thyroid gland
Parafollicular cells
Parathyroid gland
Thyroid epithelial cell
Parathyroid chief cell
Thyroxine (T4)
Triiodthyronine (T3)
Calcitonin
Parathormone (Parathyroid hormone, PTH, parathyrin)
Stimulates body oxygen and energy consumption, thereby increasing the basal metabolic rate
Stimulates RNA polymerase I and II, thereby promoting protein synthesis
Stimulates osteoblasts and thus bone construction Inhibits Ca^{2+} release from bone, thereby reducing blood Ca^{2+}
Regulation of serum calcium
Regulation of serum phosphate
Vitamin D synthesis


APLASTIC ANEMIA
Platelets
Red blood cells
Bone marrow
White blood cells