جامعة حماه – كلية الصيدلة

السنة الخامسة

الفصل الأول

الكيمياء الحيوية السريرية

CLINICAL BIOCHEMISTRY

المحاضرة الثامنة

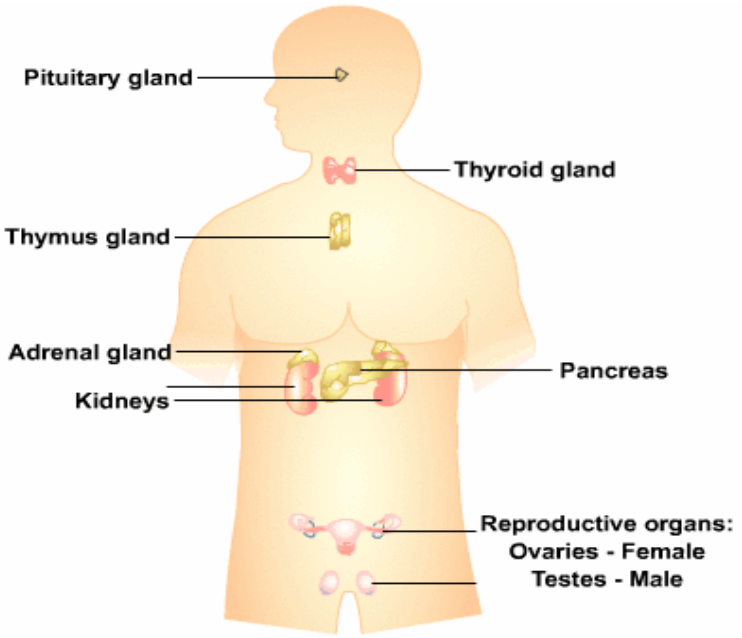
د. أسامة مخزوم

الغدد الصم - الغدة النخامية

الغدد الصم Endocrine gland: هي الغدد التي تفرز منتجاتها إلى مجرى الدم مباشرةً عوضاً عن إفرازها عن طريق قنوات، وتتوزع هذه الغدد في جميع أنحاء الجسم كما في الشكل.

وتكون إفرازاتها عبارة عن مواد كيميائية وبروتينية تلعب دوراً أساسياً في وظيفة الأعضاء وتسمى بالهرمونات.

الشكل 1: النظام الصماوي



الوطاء:

يشتق الوطاء من نسيج الدماغ الأمامي، ويصل ما بين الجهاز العصبي والنظام الغدي عبر الغدة النخامية، حيث يومن الوطاء نقطة الاتصال بين الجملة العصبية المركزيّة مع النظام الغدي، وكمثال على ذلك يسبب التوتر تحرر الهرمون المطلق لموجهة القشرة CRH والذي يؤدي بالنهاية لإفراز الكورتيزول من قشرة الكظر.

تفرز الخلايا العصبية الإفرازية في الوطاء عدداً من الهرمونات تمر عبر الأوعية الدموية الوطائية النخامية وتعمل هذه الهرمونات على تنظيم تحرر الهرمونات من النخامى الأماميّة، بعضها هرمونات مطلقة RH (محفزة) وبعضها مثبطة للإطلاق IH، كما أنها تنتج هرمونات تخزن ضمن النخامى الخلفية.

عندما يصل أحد الهرمونات المطلقة (مثل TRH) إلى النخامى الأمامية فإنها تحرضها على إفراز هرمون نخامي موافق كمرسال ثانوي (مثل TSH) والذي سيحرض بالنهاية الغدة الهدف على إطلاق هرموناتها (مثل T3 و T4 من الدرق).

يتم تنظيم الهرمون المطلق من الوطاء عن طريق التنظيم الراجع عبر التركيز البلاسمي للهرمون النخامي أو الهرمون النهائي للغدة الهدف، فعلى سبيل المثال يؤثّر الكورتيزول البلازمي الحر على نتاج الهرمون المطلق لموجهة القشرة CRH، وبالمقابل يثبط التيروكسين T4 تحرر الـ TSH من الغدة النخاميّة.

بالنسبة للهرمونات المثبطة للإطلاق فإنها تتواجد من أجل بعض هرمونات الغدة النخامية الأمامية، وإن النقص في مستويات الهرمونات المثبطة للإطلاق يؤدي إلى تحرر متزايد لهرمون الغدة النخامية الأمامية الموافق.

في حين يتم تخزين بعض الهرمونات المنتجة من الوطاء ضمن النخامى الخلفية (الأوكسيتوسين والفازوبريسين).

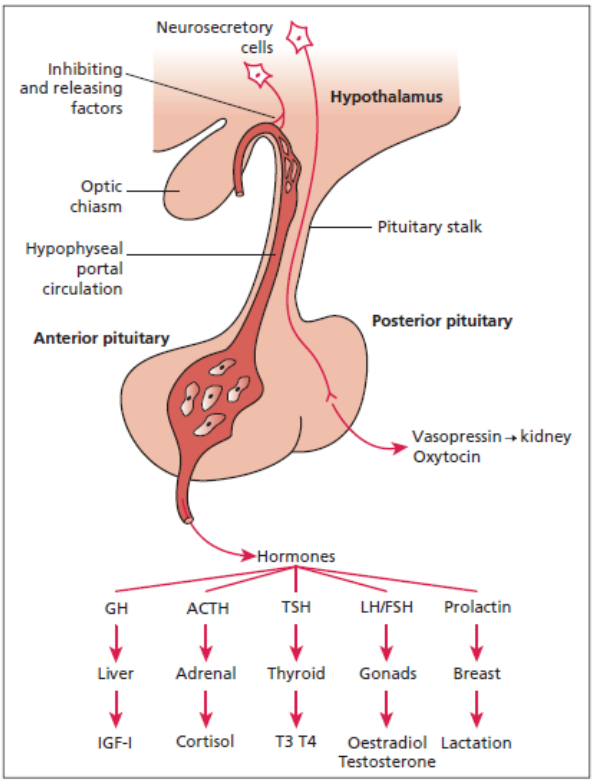


Figure 7.1 Factors which regulate the release of anterior pituitary hormones. The principal hormones released by the posterior pituitary are oxytocin and vasopressin.

يتضمن الجدول (1) قائمة من مختلف هرمونات الوطاء وهرمونات الغدة النخاميّة معاً مع العوامل التي تنظّم تحرّرهما:

الهرمون المحفّز للوطاء	هرمون النخامى الأماميّة	ضبط التلقيم الراجع السلبي
CRH	ACTH	الكورتيزول (كظري)
TRH	TSH	T3، T4 (من الغدة الدرقية)
GnRH	LH	الستيروئيدات القنديّة (المبيض والخصى)
GnRH	FSH	الستيروئيدات القندية (المبيض والخصى)
GHRH	GH	**سوماتوستاتين (الوطاء)**
-------	البرولاكتين	**الدوبامين (الوطاء)**

هرمونات النخامى الأماميّة:

تقسم الغدة النخامية تشريحيّاً ووظيفيّاً إلى نخامى أماميّة (النخامى الغديّة) ونخامى خلفيّة (النخامى العصبيّة).

- **الهرمون المنبه للدرقيّة TSH:**

ينتج الوطاء الهرمون المطلق لموجهة الغدة الدرقية TRH (Thyrotropin releasing Hormone) ترسل عبر الدوران الوطائي النخامي البابي، ويحرّض بدوره تحرير TSH (Thyroid Stimulating Hormone) من النخامى الأمامية، والذي يحرض الدرق على اصطناع وتحرير T3 -T4.

يكون نظم إفراز الـTSH نهاري ويبلغ قمته بين الساعة 4-5 صباحا.

إن تحرير هرمونات TRH و TSH يتعدّل تبعاً لـ T3-T4 ويتثبط بهما كذلك.

- **الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH**:

يعد الهرمون المطلق لموجهة القشرة Corticotropin-releasing hormone (CRH) الوطائي العامل المحرض الأساسي لإفراز ACTH من النخامى، ويتنظم إفرازه بشكل عصبي استجابة للتوتر أو بتدخل التلقيم الراجع السلبي بواسطة الكورتيزول المفرز من قشر الكظر.

تتمثّل الفعالية الأساسية للهرمون الموجه لقشر الكظر Adrenocorticotropic hormone (ACTH) بتحفيز اصطناع الستيروئيدات القشريّة، وخاصّةً القشرانيّات السكريّة، الكورتيزول، ويلعب أيضاً دوراً في اصطناع الألدوستيرون.
ويحفز كذلك الخلايا الميلانية على إفراز الميلانين، وهذا ما يفسر زيادة التصبغ لدى مرضى قصور قشر الكظر الأولي نتيجة ارتفاع ACTH (في قصور الكظر الأولي لا تستجيب الكظر لـ ACTH ولا تفرز الكورتيزول مما يسبب زيادة في تراكيز ACTH).

ويبدي الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH اختلافاً نهاريّاً ملحوظاً، ووجد أعلى تراكيز له في حوالي الساعة 8 صباحاً، وأدنى التراكيز عند منتصف الليل، وهناك زيادة ملحوظة لارتفاعه في حالات التوتر.

- **الهرمون الملوتن LH والهرمون المنبه للجريب FSH:**

ينتج الوطاء الهرمون المطلق لموجهة الغدة التناسليّة gonadotropin-releasing hormone (GnRH) ويحرّض تحرير كل من الهرمون الملوتن Luteinizing hormone (LH) والهرمون المنبه للجريب Follicle-stimulating hormone (FSH) من النخامى الأمامية، واللذان يحرضان على إفراز الأستروجين، والبروجستيرون، والأندروجين من الغدد التناسلية.

إن كلاً من هرموني الـ LH والـ FSH عبارة عن ببتيدات سكريّة.

إن تحرير الهرمون المطلق لهرمونات الغدة التناسليّة GnRH يتعدّل تبعاً للأستروجين، والبروجستيرون، والأندروجين ويتثبط بهما كذلك.

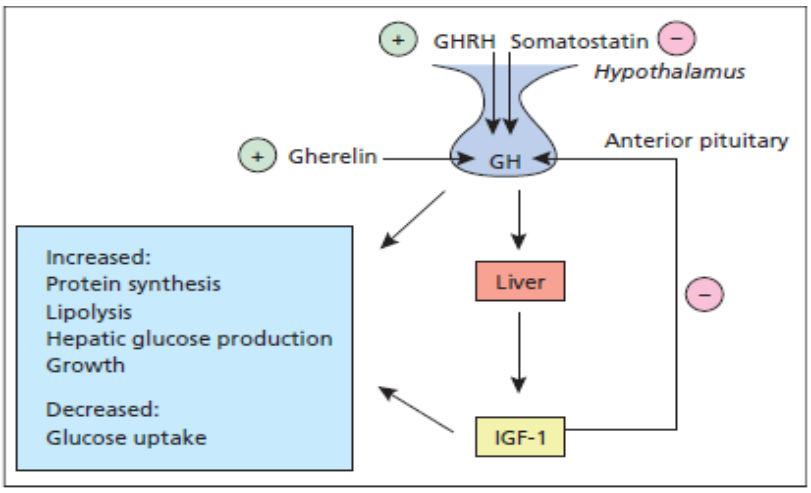
- **هرمون النمو GH:**

هرمون ببتيدي يتحرّض إفرازه من الغدة النخامية بواسطة الهرمون الوطائي المطلق لهرمون النمو Growth hormone–releasing hormone **(GHRH)**، ويثبّط بواسطة الهرمون الوطائي **السوماتوستاتين**.

ويحرّض كذلك الهرمون الببتيدي **الغريلين** تحرير هرمون النمو، ويعمل بالتناسق مع الهرمون المطلق لهرمون النمو GHRH لضبط كل من التوقيت ومقدار تحرر هرمون النموّ GH.
إنّ الغريلين عبارة عن ببتيد يتألف من 28 حمضاً أمينياً يحرّر في الغالب من الخلايا الظهاريّة المبطّنة لقاع المعدة، ويحرّض الغريلين كذلك الشعور بالجوع عبر تأثيره على الوطاء "يسمى هرمون الجوع".

يحرض هرمون النمو الكبد على تصنيع عامل النمو المشابه للأنسولين IGF-1 (يسمى أيضا somatomedin C) الذي يعمل أفعالا مشابهة لهرمون النمو، كما أن ارتفاع IGF-1 يمارس تلقيم راجع سلبي ويثبط إفراز المزيد من هرمون النمو.

الشكل 3: العوامل التي تنظم إنتاج وتحرّر هرمون النمو:



يحرّض هرمون النمو وIGF1 اصطناع البروتينات ونمو الجسم الهيكلي، وله أيضاً تأثيرات استقلابيّة تعاكس عمل الأنسولين، حيث يزيد من تحلل الشحوم وإنتاج الغلوكوز الكبدي، ويخفض من قبط النسج للغلوكوز (لصالح رفع سكر الدم).

يطلق على هرمون النمو أيضا هرمون سوماتوتروبين Somatotropin (STH).

يتم كبح تحرر هرمون النموّ بواسطة الجرعات العالية من الغلوكوز، لذا تستخدم هذه الاستجابة في التقصي عن أمراض سببها زيادة مستويات هرمون النمو.

<u>عوز هرمون النمو:</u>

يحدث عوز هرمون النمو عند كل من الأطفال والبالغين، قد يكون بسبب عائلي وراثي أو مكتسب غالبا كنتيجة للعلاج الجراحي أو الإشعاعي للأورام النخاميّة.

يبين الجدول 2 المشاكل السريريّة المرتبطة بعوز هرمون النمو:

قصور نمو لدى الأطفال	بدانة مركّزة *(فعل أنسولين تراكم دهون)*
انخفاض في الكثافة المعدنيّة للعظم	أمراض قلبيّة *(تراكم دهون)*
زيادة مخاطر كسور العظم	انخفاض في متوسط العمر *(قلبية وبدانة)*
زيادة فعل الأنسولين	

الاستقصاءات:

- إن وضع التشخيص بناء على عينة عشوائية لمستويات هرمون النمو قد يكون ملتبسا بسبب أن مستويات هرمون النمو تكون متذبذبة خلال اليوم، حيث أنه يفرز على شكل نبضات وإن حجم ومدة النبضة تختلف حسب الوقت من النهار أو العمر أو الجنس أو مرحلة البلوغ، فالقيم المرتفعة قد تكون طبيعية إن كان تم قياس عينة الدم ضمن النبضة، والقيم المنخفضة أيضا قد تكون طبيعية إن تم القياس خارج النبضة، لذا قد نلجأ لقياسات متتالية للهرمون خلال فترات زمنية معينة أو لاختبارات التحريض.
- إنّ انخفاض تراكيز عامل النمو الشبيه بالأنسولين IGF-1 في المصل، يترافق مع عوز في هرمون النمو.

اختبارات التحريض:

- تلعب هذه الاختبارات دوراً حاسماً في تشخيص عوز هرمون النمو. إن انخفاض الغلوكوز المصلي، والتمارين، والشدة النفسية، والصيام، وتناول بعض الحموض الأمينية جميعها تحرّض تحرير هرمون النمو.
- إن **اختبار تحمل الأنسولين The insulin-tolerance test (ITT)** هو الاختبار المنجز الأكثر شيوعاً وتكون زيادة هرمون النمو بعد حقن الأنسولين أقل من 5 ميكروغرام/ ل في حالات عوز هرمون النمو.

العلاج:

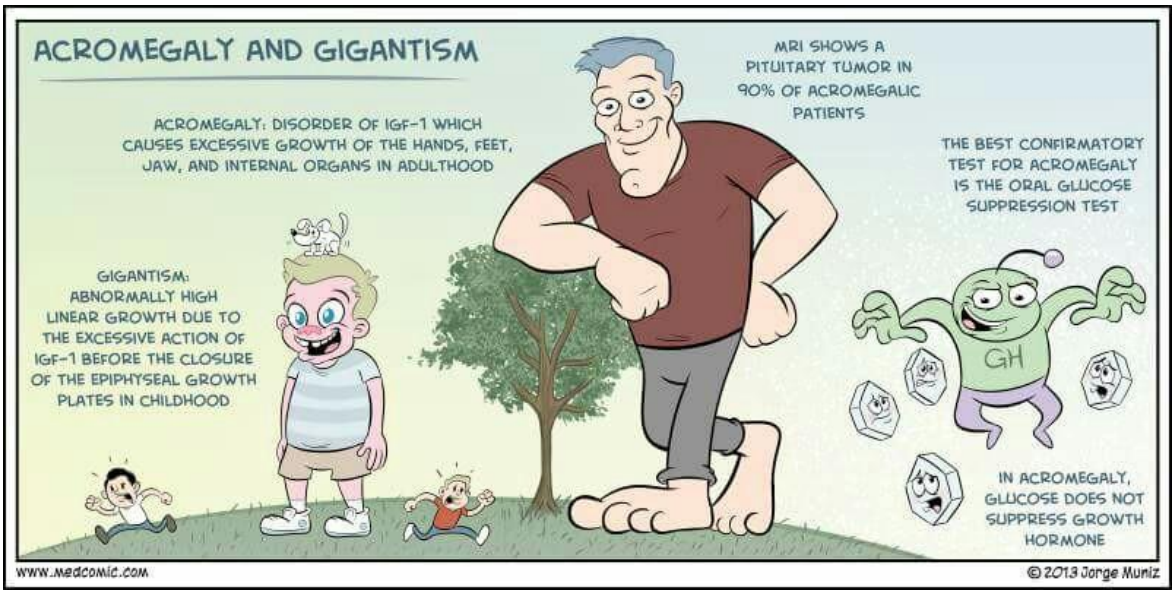
يمكن أن يعوض هرمون النمو بإعطاء أدوية مصنعة بتقانة recombinant DNA تسمى somatropin.

<u>فرط إفراز هرمون النمو:</u>

عادةً ما تنتج هذه الاضطرابات نتيجة أورام في الغدة النخامية الأماميّة وأحياناً نتيجة إفراز منتبذ للهرمون المطلق لهرمون النمو GHRH، مما يؤدي لفرط إفراز GH و IGF-1.

تنتج **العملقة Gigantism** إن حدث الاضطراب قبل انغلاق المشاشات في العظام الطويلة أي عند **الأطفال** (المشاشة هي النهاية المستديرة للعظام الطويلة)، بينما تحدث **ضخامة النهايات Acromegaly** بعد انغلاقها أي لدى **البالغين**.

يوضح الشكل 4 الفرق بين ضخامة النهايات والعملقة:

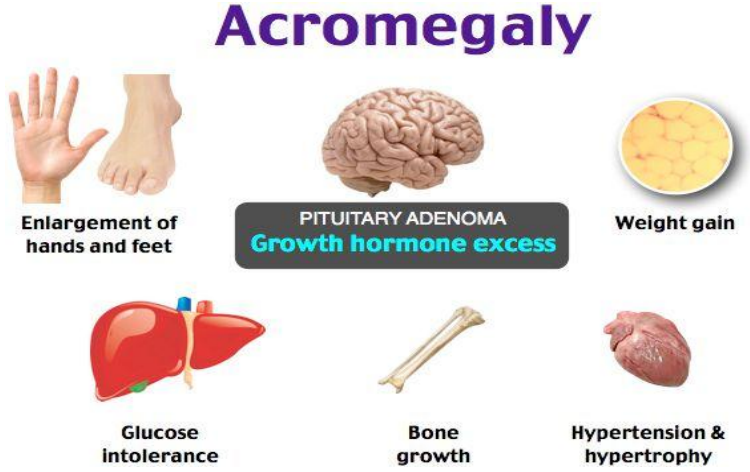


في ضخامة النهايات يحدث نمو للأيدي والقدمين، ونمو في عظام الوجه خصوصا الفك السفلي وعظام الجمجمة، وفي الحالات الشديدة قد تتطوّر إلى ظهور فراغات بين الأسنان.

ولأنّ هرمون النمو مناهض للأنسولين، فيمكن أن يحدث عدم تحمل غلوكوز أو سكّريّ صريح.

وقد يظهر في المراحل المتأخرة من المرض ارتفاع في الضغط، وتحدث ضخامة في الأعضاء وخاصّةً في الغدة الدرقيّة.

الشكل 5: المظاهر السريريّة لضخامة النهايات.



الجدول 3: مقارنة بين العملقة وضخامة النهايات:

العملقة	ضخامة النهايات
فرط في إفراز هرمون النمو أثناء البلوغ وأعوام النمو.	فرط في إفراز هرمون النمو لدى البالغين.
ظهورها مفاجئ إلى حدّ ما.	يكون ظهور الأعراض تدريجيّاً
غير مهدّدة للحياة	تترافق مع نقصان في متوسط العمر المتوقع.

التشخيص:

اختبار تحمل الغلوكوز:
إن استجابة هرمون النمو البلازمي **لاختبار تحمل الغلوكوز** يبقى المعيار الذهبي لتشخيص فرط إفراز هرمون النمو.
يتم صيام المريض حتى صباح اليوم التالي وبعدها يتم إدخال قنيّة تسريب.
ويتم سحب العينات الدموية في الدقائق التالية: -30، 0، 30، 60، 90، 120، ويتم إعطاء الغلوكوز بمقدار 75 غ في 100 مل من الماء في الدقيقة صفر.
عادةً ما تنخفض مستويات هرمون النمو إلى أقل من 0.5 مكروغرام بالليتر في ذات الوقت من إجراء الاختبار.
لكن عند مرضى ضخامة النهايات أو العملقة لا تنخفض مستويات هرمون النمو استجابة إلى تحريض ارتفاع سكّر الدم، وحتى قد تزداد مستوياته لدى البعض عند حوالي 30% من المرضى.
ممكن أن يجرى أيضاً قياس لعامل النمو المشابه للأنسولين في العينة الأساسيّة.

العلاج:
عادةً ما تكون الجراحة هي الخط العلاجي الأوّل ولكن في حال عدم نجاحها، يمكن اللجوء إلى المعالجة بالإشعاع أو العلاج الدوائي باستخدام **مشابهات السوماتوستاتين (octreotide or lanreotide)**.

- **البرولاكتين:**

إن البرولاكتين عبارة عن عديد ببتيد (198 حمضاً أمينياً) يفرز من الغدة النخاميّة، ويعمل عبر مستقبلات نوعية موزعة على نطاق واسع، لكنّ موقعها الأساسيّ هو الغدد الثديية حيث تفعيلها بواسطة البرولاكتين يحفّز الرضاعة.
وللبرولاكتين أيضاً دور في العمليات المعقدة التي تسيطر على وظيفة الغدد التناسليّة.

يجري ضبط إفراز البرولاكتين عبر الفعل التثبيطي الذي يقوم به **الدوبامين الوطائي**، ولم يجر العثور على عامل وطائي تحفيزي لإفراز للبرولاكتين.

وهنالك إطلاق نبضي ونظم يومي لإفراز البرولاكتين، حيث يحدث الإفراز الأعظمي له خلال النوم ويكون أقله بين الساعة التاسعة صباحا وحتى الظهر.

<u>فرط برولاكتين الدم:</u>

هنالك العديد من المسببات لفرط برولاكتين الدم بما في ذلك الحمل، الإرضاع، الشدة والتوتر، macroprolactine، أورام الغدة النخاميّة، بعض الأدوية التي لديها تأثيرات مناهضة للدوبامين كما هو في الجدول.

المسبّب	مثال
فيزيولوجي	الحمل، الإرضاع، الشدة، macroprolactine*.
حالات مرضية	ورم بروﻻكتيني
الأدوية المضادة للذهان +++	الفينوتيازينات مثال الكلوربرومازين. البوتيروفينون مثال الهالوبيريدول. الثيوكزانتينات مثال الأولانزابين، الكلوزابين.
مضادات الاكتئاب +	مضادات الاكتئاب ثلاثيّة الحلقة كالأميتربتلين. SSRIs مثال الباروكستين
الأدوية القلبية الوعائيّة	الميتيل دوبا، الفيرابااميل.
الأدوية الهضمية	ميتوكلوبراميد، دومبريدون
حاجبات مستقبلات الهيستامين	السيميتدين، الرانتيدين.
الاستروجينات	في حبوب منع الحمل المشتركة

*: تتشكل حالة Macroprolactin عندما يتحد البرولاكتين الطبيعي (الموجود) مع الأجسام المضادة الذاتيّة في مصل المريض لإنتاج معقد Prolactin-IgG (ذو الوزن الجزيئي 170 كيلو دالتون)، والذي يعتقد بأنه غير فعال بيولوجيّاً، وينتج عن العمر النصفي الطويل لهذا المعقد ارتفاعاً في البرولاكتين الكلي في المصل، وهي حالة تشكل 10-25% من حالات ارتفاع البرولاكتين.
تشير معظم الدراسات إلى أنّه لا يوجد اضطرابات سريرية، ويجب على جميع المختبرات تقييم ما إذا كان الارتفاع في البرولاكتين الكلي بسبب هذه الحالة أم لا، حيث يتم التخلص من Macroprolactin في العينة بإضافة بولي إيتيلين غليكول ومن ثم إعادة التحليل.

- ✓ يسبّب فرط بروﻻكتين الدم لدى النساء اضطرابات طمثيّة، إفرازاً للحليب، انخفاض في الرغبة الجنسية، والعقم.
- ✓ أما لدى الرجال فتسبب الانخفاض في الرغبة الجنسيّة، وضعفاً في الانتصاب.
- ✓ تعالج بالبروموكربتين من قلويات الإرغوت محاكي للدوبامين.

أمراض قصور الغدة النخاميّة الأماميّة واستقصاءاتها:

الأسباب:

هناك مجموعة واسعة من الظروف التي يمكن أن تؤثّر على الغدة النخامية الأماميّة والتي تؤدي إلى قصور في نشاطها إما بشكل مباشر أو بتأثير على الوطاء. ومن أكثر الأسباب لقصور نشاط الغدة النخاميّة هو تدبير الورم النخامي من إجراءات علاجية كاستئصال الورم أو الإشعاع. وقد يكون القصور إما كليّاً أو جزئيّاً وفي هذه الحالة يبقى إفراز لهرمون واحد أو أكثر من هرمونات الغدة النخامية.

عادةً ما يحدث فقدان هرمونات الغدة النخاميّة في قصور النخامى تدريجيّاً وبطريقة يمكن التنبؤ بها، حيث تتم خسارة هرمونات LH وFSH وGH أولاً، يتبعها TSH وACTH، ونادراً ما يحدث خسارة في إنتاج

البرولاكتين فقط عندما يكون هناك ضرر شديد في الغدة النخاميّة، وبسبب هذه الخسارة المتتابعة يميل البالغون إلى أعراض تعكس فقدان LH وFSH وGH.

العلاج:

يتم معالجة قصور الغدة النخاميّة بإعطاء البديل الهرموني المناسب، ويوضح الجدول 9 ذلك.

الجدول 9: البديل الهرموني المناسب في حالة قصور النخامى:

قصور النخامى	البديل الهرموني
ACTH	الهيدروكورتيزون
TSH	التيروكسين
LH/FSH عند الذكور	التستوستيرون
LH/FSH عند الإناث	الأستروجين
هرمون النمو	هرمون النمو
البرولاكتين	لا يتطلب إعطاؤه
ADH	الديسموبريسين (DDAVP)

هرمونات الغدة النخاميّة الخلفيّة:

الغدة النخامية الخلفيّة عبارة عن جزء لا يتجزأ من الجملة العصبيّة المركزيّة، وهي تنتج هرمونين: الفازوبريسين (المعروف سابقاً بالهرمون المضاد للإبالة) والأوكسيتوسين.

يتم تصنيع كلّاً من هذه الهرمونات في الوطاء كطليعة هرمون ضمن حويصلات ومن ثم تهاجر هذه الحويصلات إلى الغدة النخامية الخلفية حيث يمكنها هناك أن تتحرر إلى الدوران.

الأوكسيتوسين:

يحرض الأوكسيتوسين تقلص العضلات الملساء مثل عضلة الرحم خاصة عند الحامل وبالتالي تعجيل الولادة، بالإضافة لتحريض تحرر الحليب من الغدد الثديية، وإن الاضطرابات في إفرازه غير شائعة وليست ذات أهمية سريريّة.

يعطى الأوكسيتوسين بشكل دوائي لتحريض المخاض والولادة وتقلص الرحم.

الفازوبريسين AVP أو الهرمون المضاد للإبالة ADH:

للفازوبريسين دور هام في عملية ضبط توازن الماء، فهو يزيد نفوذية الماء في النبيبات البعيدة والقناة الجامعة في الكلية.
وإنّ المحفّز الرئيسي لتحرير الفازوبريسين هو الارتفاع في أسمولية الدم المستشعر من قبل مستقبلات التناضح.
وإن انخفاض ضغط الدم يحفز تحرر الفازوبريسين أيضاً.

فرط إفراز الفازوبرسين:

تعرّف متلازمة **الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)** بأنها إفراز شديد للفازوبريسين مع غياب أي محفز طبيعي لإفرازه، ويؤدي ذلك إلى انخفاض الصوديوم في الدم بسبب التمديد الحاصل.

عوز الفازوبرسين - البيلة التفهة (السكري الكاذب) Diabetes insipidus:

يؤدي عوز هرمون الفازوبريسين إلى ظهور مرض السكري الكاذب، وسمي كذلك لأنه إدرار بولي دون ارتفاع السكر سواء في البول أو الدم (كما يحدث لدى مريض السكري).

تتضمن الأعراض: البوال مع بول ممدد، العطاش، وبالتالي تجفاف.

يعتمد تمييز القصور في إفراز هرمون الفازوبريسين على قياس أسمولية البول والبلازما، واختبار الحرمان من الماء.

اختبار الحرمان من الماء Water deprivation test: يعمل هذا الاختبار على تحري سبب البيلة التفهة و يطلب من المريض فيه أن يتوقف عن شرب السوائل لمدة 2-3 ساعات قبل الاختبار بحيث يتمكن الطبيب من قياس التغيرات الحاصلة في وزن الجسم و وكمية البول وتركيزه عند حرمان الجسم من السوائل حيث سيلاحظ بول ممدد رغم الحرمان من الماء .