

الجامعة السورية الخاصة - كلية الطب البشري

علم الأدوية 2

الفصل الثاني 2017 /2018

د. وائل الأغواني

المحاضرة الثانية:

هرمونات الغدة الدرقية وأدويتها

الغدة الدرقية Thyroid Hormones

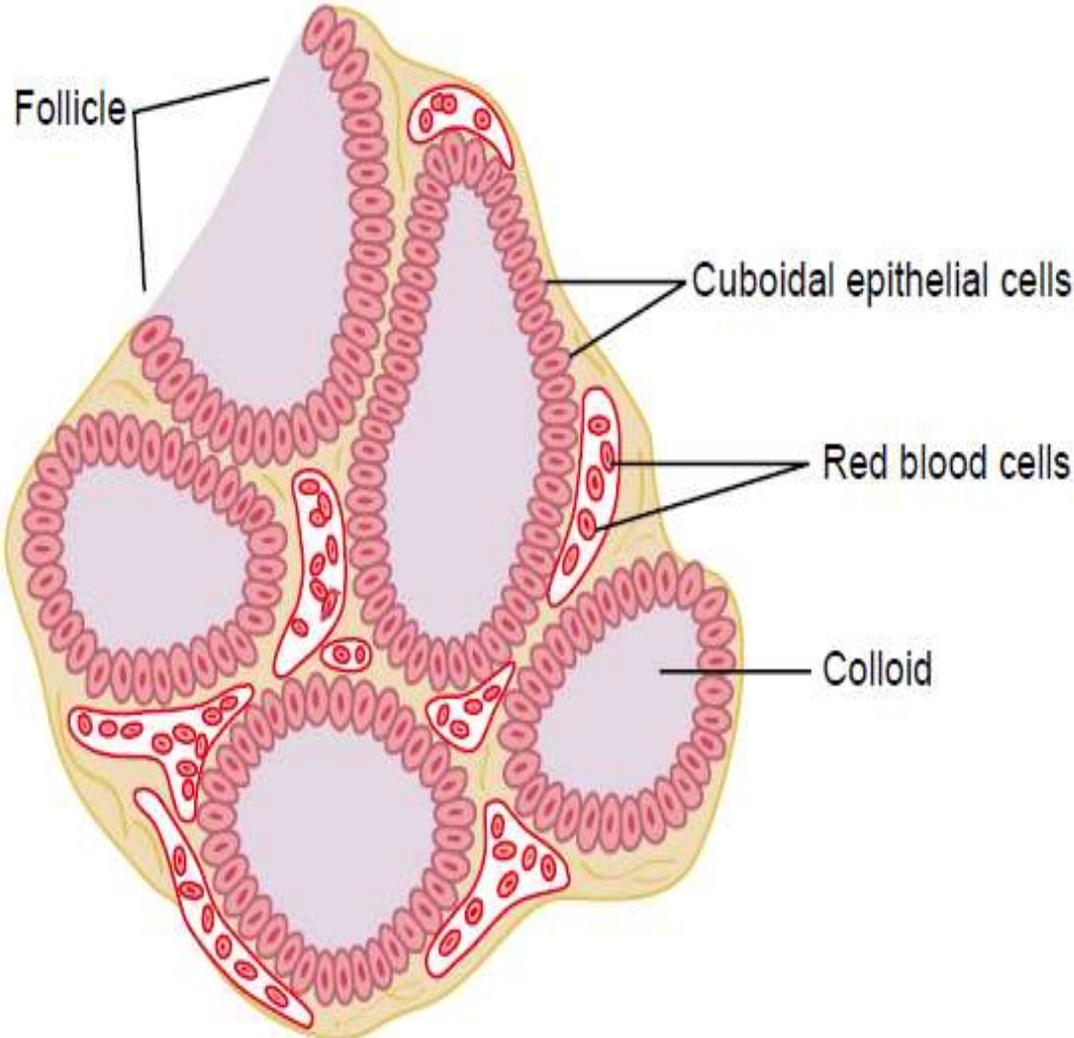
الغدة الدرقية تسهل عملية النمو والنضج بواسطة تثبيت مستوى الاستقلاب في الأنسجة عند المستوى الطبيعي لها. وتفرز هذه الغدة هرمونين رئيسيين: **triiodothyronine (T3)** وهو الهرمون الأكثر فعالية) والثاني **thyroxine (T4)**.

رغم أن الغدة الدرقية غير أساسية للبقاء على قيد الحياة، إلا أن الإفراز الغير كافي من الهرمونات الدرقية (قصور الدرق hypothyroidism) ينتج عنه تباطؤ ضربات القلب، مقاومة ضعيفة للبرد، وتكاسل عقلي وجسدي (عند الأطفال هذا ما يسبب إعاقة النمو العقلي وحالة القزامة).

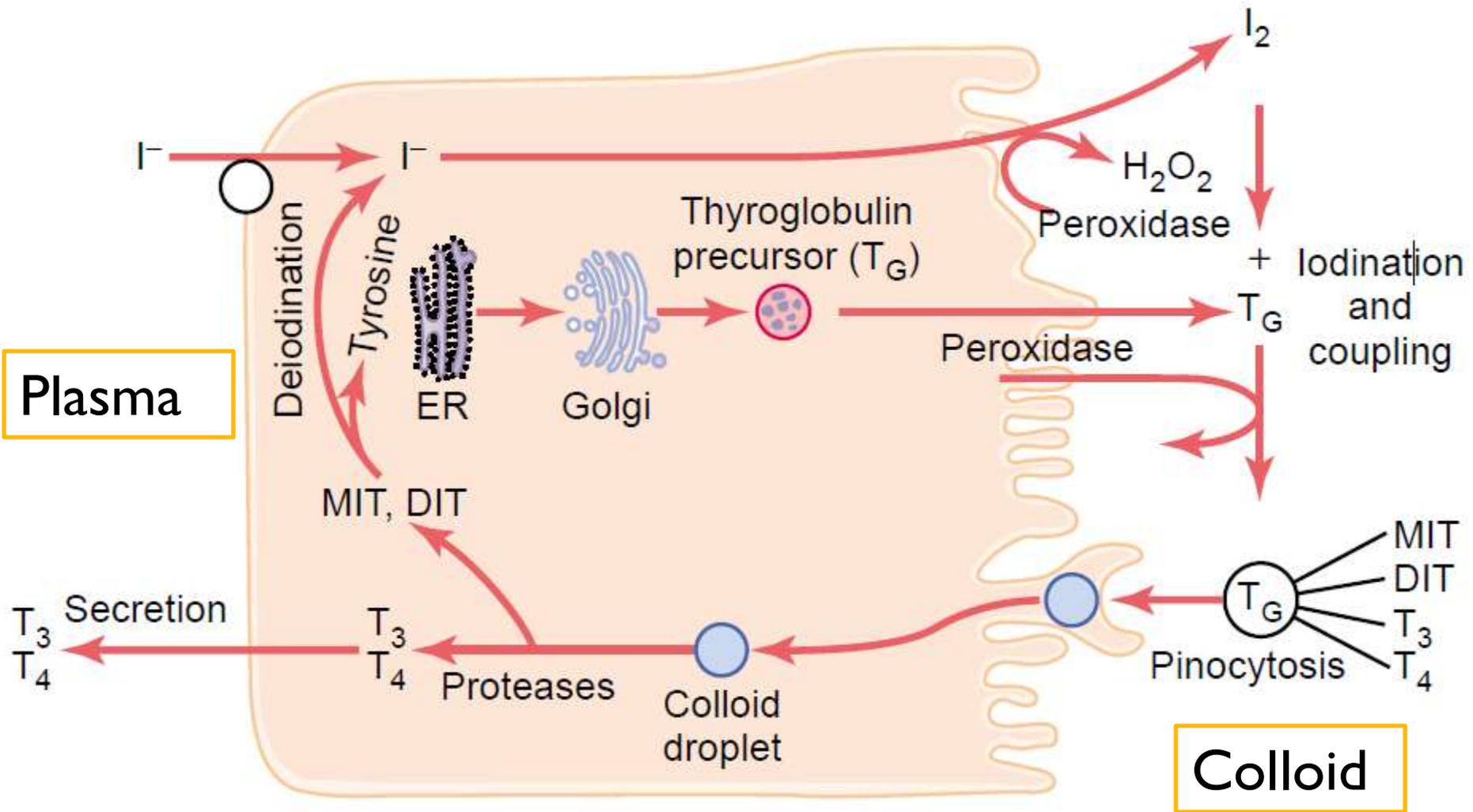
أما في حالة زيادة أو فرط إفراز هرمونات الدرق (فرط الدرق hyperthyroidism)، ينتج تسرع ضربات القلب وزيادة في اللانظمية القلبية، فقدات كتلة الوزن، العصبية الزائدة، ارتعاشات، وزيادة في حرارة الجسم.

Thyroid hormone synthesis and secretion

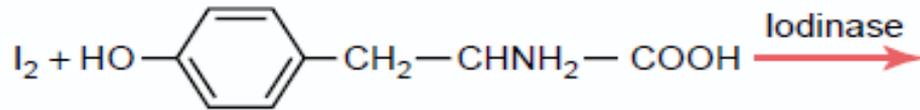
إفراز وتصنيع هرمونات الدرق



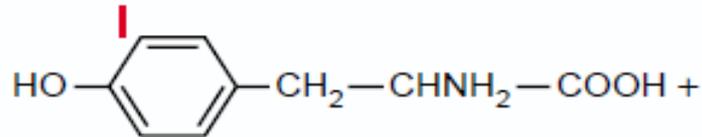
الغدة الدرقية تتألف من جريبات متعددة، وكل منها مؤلف من طبقة وحيدة من الخلايا الظهارية التي تحيط بلمعة مملوءة بالغراء colloid (يدعى thyroglobulin)، وهو الذي يمثل الشكل التخزيني لهرمونات الدرق.



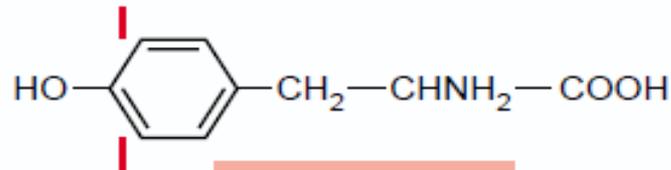
Thyroid cellular mechanisms for iodine transport, thyroxine and triiodothyronine formation, and thyroxine and triiodothyronine release into the blood. MIT, monoiodotyrosine; DIT, diiodotyrosine; T_3 , triiodothyronine; T_4 , thyroxine; T_G , thyroglobulin.



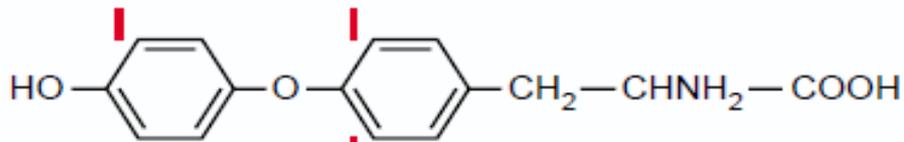
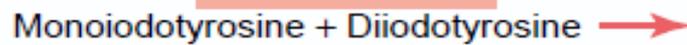
Tyrosine



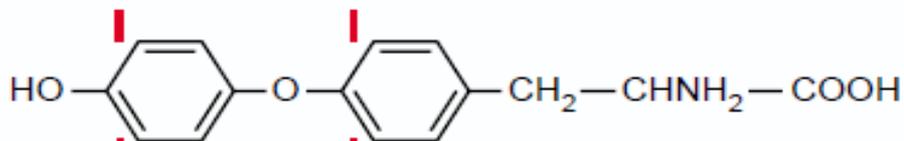
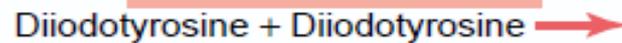
Monoiodotyrosine



Diiodotyrosine



3,5,3'-Triiodothyronine



Thyroxine

تنظيم عملية التصنيع Regulation of synthesis

إن وظائف الغدة الدرقية يتم تنظيمها بواسطة هرمون توجيهي tropic hormone، يدعى
بـ:

thyroid-stimulating hormone (TSH; thyrotropin)

هذا الهرمون التوجيهي هو عبارة عن غليكوبروتين محكوم في إفرازه بواسطة هرمون يطلق من الوطاء يدعى:

thyrotropin-releasing hormone (TRH).

إن هرمون الـ TSH يقود إلى عملية أخذ اليود الشاردي (I^-). حيث تجري عليه عملية أكسدة إلى مركب (I_2) بواسطة خميرة البيروكسيداز، ويتبع ذلك إدخال اليود iodination إلى الحمض الأميني tyrosines الموجود ضمن thyroglobulin.

إن انضمام جزيئين من مركب diiodotyrosine تعطي الهرمون T_4 ، بينما انضمام مركب monoiodotyrosine مع مركب diiodotyrosine تعطي الهرمون T_3 ، وكلا الهرمونين يبقيان مرتبطين مع البروتين (thyroglobulin).

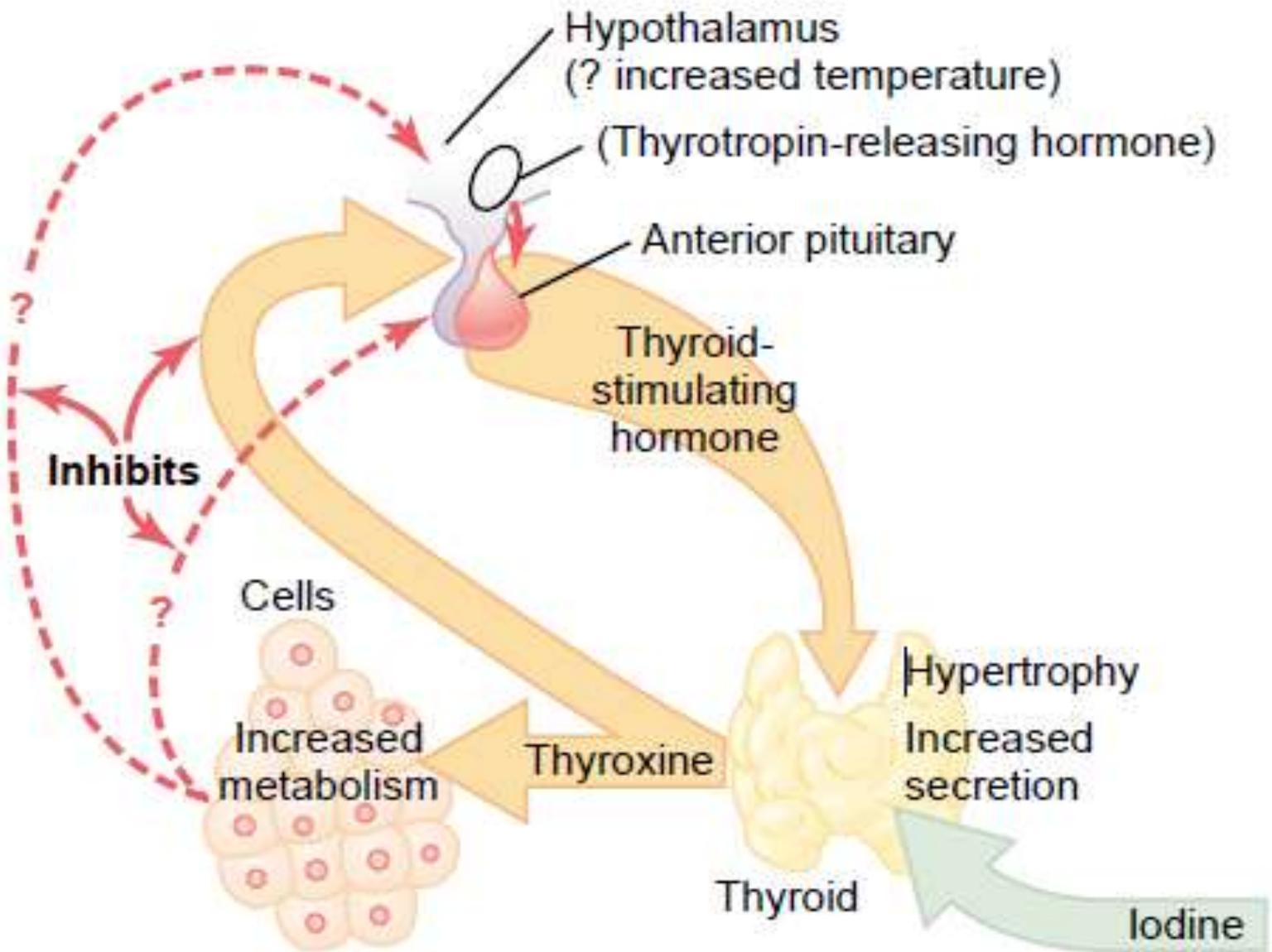
يتحرر الهرمونين بعد ذلك بواسطة عملية التحلل البروتيني proteolytic عن جزيئة thyroglobulin.

تنظيم الإفراز Regulation of secretion

يتم تحريض إفراز هرمون TSH من الفص الأمامي للغدة النخامية بواسطة الهرمون الوطائي TRH.

ويحدث تلقيم سلبي راجع على إفراز الـ TRH عند ارتفاع مستويات الهرمونات الدرقية (T3 و T4) في الدوران.

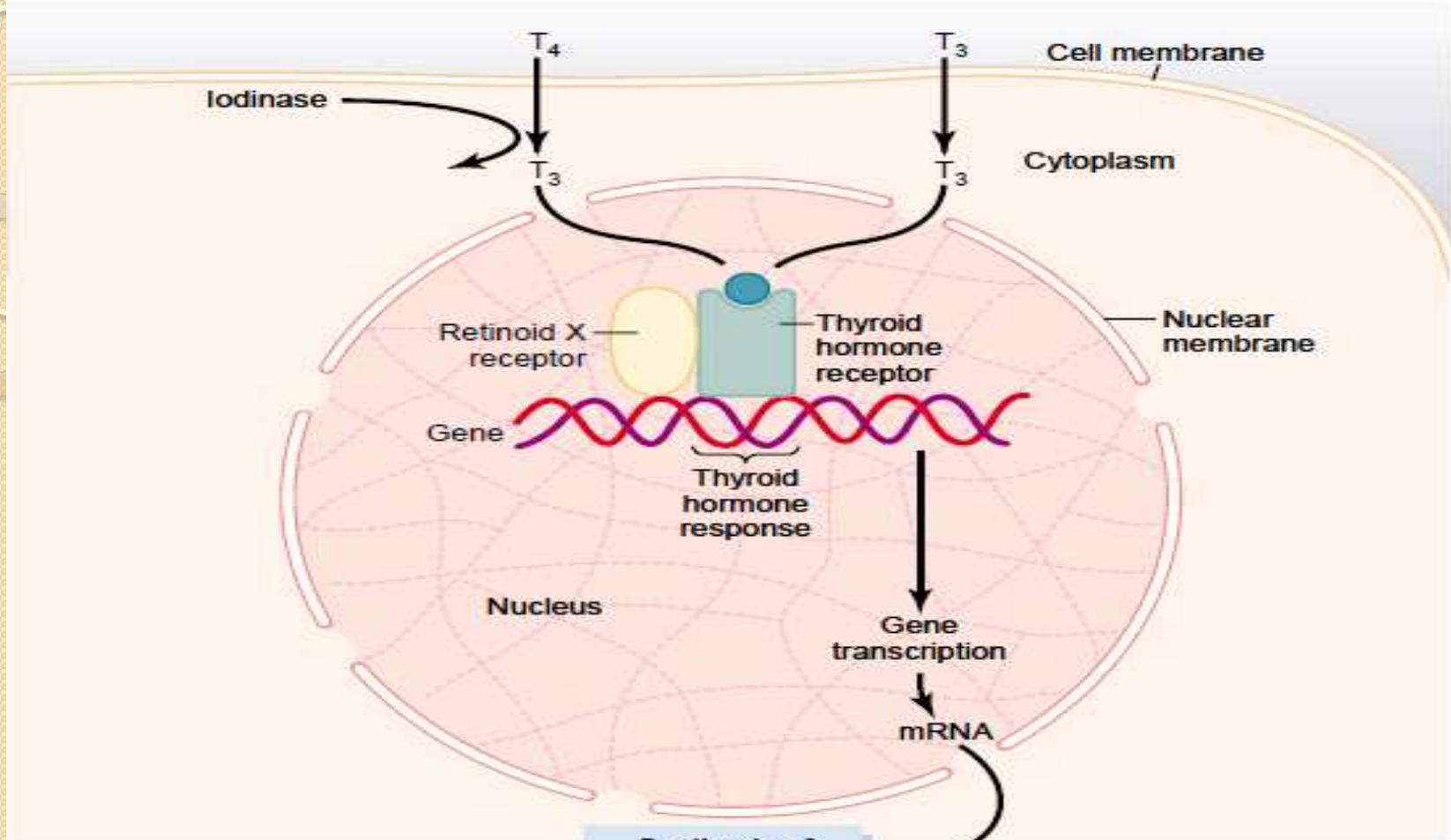
ترتبط الهرمونات الدرقية (T3 و T4) إلى بروتين خاص في البلازما يدعى thyroxine-binding globulin.



آلية تأثير الهرمونات الدرقية

تنفك الهرمونات الدرقية من البروتينات الرابطة لها في البلازما قبل أن دخل إلى الخلايا بواسطة عملية الانتشار أو النقل الفعال.

داخل الخلية، فإن هرمون الـ T4 يتحول انزيمياً بواسطة نزع اليود إلى الـ T3، حيث يدخل النواة ويرتبط مع مستقبلات خاصة. إن تفعيل هذه المستقبلات يحفز على تشكيل RNA رسول وما يتبعه من عملية تصنيع بروتينات، وهي التي تكون مسؤولة عن التأثير العائد للـ T4.



Synthesis of new proteins

Many other systems

Growth

CNS development

Cardiovascular

Metabolism

- ↑ Cardiac output
- ↑ Tissue blood flow
- ↑ Heart rate
- ↑ Heart strength
- ↑ Respiration

- ↑ Mitochondria
- ↑ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$
- ↑ O_2 consumption
- ↑ Glucose absorption
- ↑ Gluconeogenesis
- ↑ Glycogenolysis
- ↑ Lipolysis
- ↑ Protein synthesis
- ↑ BMR

معالجة قصور الدرق Treatment of hypothyroidism

قصور الدرق ينتج من تخريب مناعي للغدة الدرقية ويتميز بارتفاع مستويات الـ TSH، ويعالج بمركب **levothyroxine (T4)**. يعطى هذا الدواء مرة يومياً بسبب نصف عمره الطويل. ويصل إلى حالة المستوى البلازمي الثابت خلال فترة 6 – 8 أسابيع.

السمية مرتبطة مباشرة بمستويات T4 وتتظاهر بأعراض سريرية أهمها: العصاب الزائد **nervousness**، تسرع ضربات القلب، عدم تحمل الحرارة، وفقدان وزن الجسم.

معالجة فرط الدرق (thyrotoxicosis) Treatment of hyperthyroidism

إن الكميات الزائدة من الهرمونات الدرقية في الدوران تترافق مع عدد من الحالات المرضية بما فيها Graves' disease. في هذه الحالة فإن مستويات الـ TSH تكون منخفضة. إن هدف المعالجة يكون بإنقاص تصنيع أو تحرر هرمونات إضافية. وهذا ما يمكن تحقيقه بإزالة جزء أو كامل الغدة الدرقية، أو بواسطة تثبيط تصنيع هرمونات الدرق، أو بواسطة حجب تحرير الهرمونات الدرقية من الجريبات.

Inhibition of thyroid hormone synthesis

إن مركبات thioamides، و propylthiouracil (PTU) و Methimazole، يتم تكاثرها في الغدة الدرقية، حيث تقوم بتنشيط عمليات الأكسدة الضرورية لإدخال اليود على مجموعات التيروسين، وكذلك اقتران التيروسين الميود لتشكيل الهرمونات الدرقية T3 و T4.

إن مركبات **thioamides** تمتص بشكل جيد من القناة الهضمية، ولكن لها نصف عمر قصير.

مركب **Methimazole** يكفي إعطاؤه بجرعة واحدة يومياً تكفي لتنشيط تصنيع الهرمونات الدرقية. إن بدء تأثير هذه الأدوية بطيء.