المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية - دولة الكويت

أمراض الغدة الدرقية

تأليف

د. شيخة إبراهيم أبا الخيل

مراجعة وتحرير

المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية

2021م

المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية ـ دولة الكويت

أمراض الغدة الدرقية

تأليف

د. شيخة إبراهيم أبا الخيل

مراجعة وتحرير

المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية

سلسلة المناهج الطبية العربية

الطبعة العربية الأولى 2021 م

ردمك : 978-9921-700-89-3

حقوق النشر والتوزيع محفوظة

للمركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية

(هذا الكتاب يعبر عن وجهة نظر المؤلف ولا يتحمل المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية أية مسؤولية أو تبعات عن مضمون الكتاب)

ص.ب 5225 الصفاة ـ رمز بريدي 13053 ـ دولة الكويت

هاتف : 25338610/1 (965)+ فاكس : 25338618 (965)+

البريد الإلكتروني: acmls@acmls.org

بسم الله الرحمن الرحيم

المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية

منظمة عربية تتبع مجلس وزراء الصحة العرب، ومقرها الدائم دولة الكويت وتهدف إلى:

- توفير الوسائل العلمية والعملية لتعليم الطب في الوطن العربي.
- تبادل الثقافة والمعلومات في الحضارة العربية وغيرها من الحضارات في المجالات الصحية والطبية.
- دعم وتشجيع حركة التأليف والترجمة باللغة العربية في مجالات العلوم الصحية.
- إصدار الدوريات والمطبوعات والأدوات الأساسية لبنية المعلومات الطبية العربية في الوطن العربي.
- تجميع الإنتاج الفكري الطبي العربي وحصره وتنظيمه وإنشاء قاعدة معلومات متطورة لهذا الإنتاج.
- ترجمة البحوث الطبية إلى اللغة العربية.
- إعداد المناهج الطبية باللغة العربية للاستفادة منها في كليات ومعاهد العلوم الطبية والصحية.

ويتكون المركز من مجلس أمناء حيث تشرف عليه أمانة عامة، وقطاعات إدارية وفنية تقوم بشؤون الترجمة والتأليف والنشر والمعلومات، كما يقوم المركز بوضع الخطط المتكاملة والمرنة للتأليف والترجمة في المجالات الطبية شاملة المصطلحات والمطبوعات الأساسية والقواميس، والموسوعات والأدلة والمسوحات الضرورية لبنية المعلومات الطبية العربية، فضلاً عن إعداد المناهج الطبية وتقديم خدمات المعلومات الأساسية للإنتاج الفكري الطبي العربي.

المحتويات

المقـدمـــــــة : ..... ج

المؤلف في سطور : ..... هـ

مـقـدمـة الكتـاب : ..... ز

الـفـصـــل الأول : التركيب التشريحي والوظيفي للغدة الدرقية 1

الـفـصـل الثـانـي : التأثيرات الفيزيولوجية لهرمونات الغدة الدرقية... 15

الـفـصـل الثـالـث : التنظيم الهرموني مع هرمونات الغدد الصماء الأخرى.. 27

الـفـصـل الرابـع : تشخيص أمراض الغدة الدرقية 33

الـفـصـل الخـامـس : الأمراض الشائعة في الغدة الدرقية 59

الـفـصـل السـادس : أمراض الغدة الدرقية المصاحبة لحالات خاصة 167

الـفـصـل السـابـع : تأثير الأدوية على الغدة الدرقية ووظائفها 179

الـفـصـل الثـامـن : الوقاية من أمراض الغدة الدرقية وكيفية التعايش معها..... 191

الـمـــــراجـــــع : 195

المقدمة

يُعد جهاز الغدد الصماء واحداً من أهم أجهزة الجسم التي تتحكم في وظائفه المختلفة مثل: النمو، والحركة، والتكاثر، إضافة لدوره في تنظيم عمليات الأيض، ويتكون جهاز الغدد الصماء من مجموعة من الغدد التي تفرز عدداً من الهرمونات، حيث تنتقل هذه الهرمونات عبر الدم لأنسجة الجسم كافة، وبدورها تحفز تلك الأنسجة المستهدفة كي تقوم بالوظيفة الخاصة بها، ومن أبرز الغدد الصماء "الغدة الدرقية"، وهي واحدة من أكبر الغدد الصماء حجماً، وتشبه شكل الفراشة، وتقع في الجزء الأمامي للرقبة، وتقوم بإفراز هرموني الثايروكسين (الثيروكسين)، وثلاثي يودو ثيرونين، وهما في غاية الأهمية للجسم، وتتطلب الوظيفة الطبيعية للغدة الدرقية توفر كمية كافية من اليود (حوالي 50 - 125 ملجراماً/ يوم)، ومن دون ذلك لا يمكن إنتاج الكميات المطلوبة من هرمونات الغدة الدرقية، ومن ثَمَّ تؤثر قلة تناول اليود على وظيفتها بشكل سلبي، ويعاني ملايين البشر مشكلات لها علاقة بها، حيث تظهر عادة على شكل زيادة في الوزن، أو تعرُّق زائد، وربما أحياناً على شكل دخول في حالات اكتئاب.

قُسِّم الكتاب إلى ثمانية فصول، بدأ الفصل الأول بنبذة عن التركيب التشريحي والوظيفي للغدة الدرقية، ثم تطرق الفصل الثاني والثالث للتأثيرات الفيزيولوجية لهرمونات الغدة الدرقية، والتنظيم الهرموني مع هرمونات الغدد الصماء الأخرى، وشرح الفصل الرابع طرق تشخيص أمراض الغدة الدرقية، ثم ناقش الفصل الخامس الأمراض الشائعة في الغدة الدرقية، واستعرض الفصل السادس أمراض الغدة الدرقية في بعض الفئات الخاصة مثل: النساء الحوامل، وغيرهن، وشرح الفصل السابع تأثير الأدوية والعلاجات على وظائف الغدة الدرقية في حالة الخمول، والنشاط، واُختتم الكتاب بفصله الثامن بالحديث عن كيفية الوقاية من أمراض الغدة الدرقية، وكيفية التعايش معها.

نأمل أن يستفيد مما تضمنته فصول هذا الكتاب الأطباء والمتخصصون والدارسون في الوطن العربي، وأن يكون إضافة جديدة تُضم إلى صرح التعليم الطبي بالوطن العربي.

والله ولي التوفيق ،،،

الأستاذ الدكتور/ مرزوق يوسف الغنيم
الأمين العام المساعد
المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية

AACWLS

المؤلف في سطور

- **د. شيخة إبراهيم أبا الخيل**

- كويتية الجنسية من مواليد عام 1971م.
- حصلت على الزمالة البريطانية للأمراض الباطنية ـ عام 2000م.
- أكملت دراستها في الطب الباطني في دولة الكويت، حيث حصلت على شهادة البورد الكويتي للأمراض الباطنية ـ عام 2003م.
- تخصصت في مجال الغدد الصماء والأيض، حيث حصلت على زمالة الغدد الصماء في جامعة مكغيل في كندا ـ عام 2005م.
- مهتمة بالتدريس والتعليم الطبي، حيث حصلت على الزمالة الدولية للتعليم الطبي في معهد شابيرو في جامعة هارفرد في الولايات المتحدة ـ عام 2012م، وشغلت منصب مدير برنامج الطب الباطني في معهد الكويت للتخصصات الطبية من عام 2013 ـ 2017م.
- ألقت عديداً من المحاضرات في مجال تخصصها في المؤتمرات العلمية بدولة الكويت.
- نشرت بعض الأوراق العلمية في المجلات العلمية المتخصصة.
- قامت بمراجعة وتقييم الأوراق العلمية قبل النشر في بعض المجلات العلمية.
- تعمل في تخصص الغدد الصماء منذ عام 2005م، وتشغل حالياً منصباً استشارياً، ورئيسة وحدة الغدد الصماء في مستشفى مبارك الكبير ـ دولة الكويت.

AACWLS

مقدمة الكتاب

الغدة الدرقية هي إحدى الغدد الصماء في الجسم، وأكبرها حجماً، وهي غدة تشبه شكل الفراشة، وتقع في الجزء الأمامي للرقبة، وتقوم بإفراز هرموني الثايروكسين (الثيروكسين)، وثلاثي يودو ثيرونين، وتؤثر في جميع أنسجة الجسم تقريباً عن طريق تنظيم عمليتي الأيض، والاستقلاب، كما أن هرموناتها تلعب دوراً أساسياً في التطور، والنمو.

وفي هذا الكتاب نتطرق إلى نشأة الغدة الدرقية في الجنين، وتطورها، وأهمية هرموناتها في تطور الجنين ونموه، وكذلك الأمراض التي تحدث أثناء تطورها في الجنين، وأثرها، كما نبين تشريح الغدة الدرقية، وموقعها، ونفصل خطوات إنتاج هرموناتها وإطلاقها من الغدة، ودقة تركيزها في الجسم عن طريق الارتجاع السلبي مع الوطاء، والغدة النخامية، وكذلك نبين استقلاب هرموناتها في الأنسجة المختلفة، كما نوضح أيضاً تأثير هرموناتها عن طريق ارتباطها بمستقبلة الدرق، وما ينتج عن هذا الارتباط من تداخلات تؤدي إلى زيادة في نسخ الجينات المستهدفة المختلفة أو نقصها، وإنتاج البروتينات في الأنسجة.

وبعد ذلك نستعرض الأمراض التي تصيب الغدة الدرقية، وأعراضها، وعلاماتها المختلفة، وطرق علاجها، وهذا يشمل: خمول ونشاط الغدة الدرقية، وتضخُّمها، والعقيدات الدرقية، وأورام الغدة الدرقية الحميدة، والسرطانية، كما نناقش في فصل خاص الأمراض التي تصيب فئات خاصة كأمراض الغدة الدرقية في الحمل، وبعد الولادة، وأمراض الغدة الدرقية لدى كبار السن، ونبين أيضاً أثر الأدوية على وظائف الغدة الدرقية التي تؤدي إلى خمول الغدة، أو نشاطها، وأحياناً تؤدي فقط إلى تغيير في الفحوص المخبرية دون التأثير على وظائفها في الجسم، وتزداد هذه القائمة مع الوقت.

والله ولي التوفيق ،،،

د. شيخة إبراهيم أبا الخيل

AACWLS

الفصل الأول

التركيب التشريحي والوظيفي للغدة الدرقية

تنشأ الغدة الدرقية في بداية تكوُّن خلق الإنسان من الجيبات البلعومية الأولى والثانية (Pharyngeal Pouches) بجانب قاعدة اللسان، وفي الأسبوع الثالث من الحمل للجنين تتكاثر الخلايا المتعلقة بالأديم الباطني (Endodermal) من البلعوم الابتدائي (Primitive Pharynx)؛ لتكوين الرتج الدرقي (Thyroid Diverticulum)، وينتقل هذا الرتج الدرقي إلى الاتجاه السفلي في الأسبوع الخامس من الحمل، وأثناء انتقاله لموقعه النهائي في الرقبة يظل مرتبطاً بقاعدة اللسان بواسطة القناة الدرقية اللسانية (Thyroglossal Duct)، ومن ثَمّ يتفرع الرتج إلى فصين، وفي الأسبوع الخامس أيضاً تنشأ الأجسام الخيشومية القصائية (Ultimobranchial Bodies) من الجيبات البلعومية الرابعة، والخامسة، وهذه الأجسام تُخلَّق منها الخلايا المجاورة للجريب، وتلتصق الأجسام الخيشومية القصائية بالجزء الخلفي الوحشي (الظهراني الجانبي) (Dorsolateral) من الغدة الدرقية؛ لتنتشر بعدها الخلايا المجاورة للجريب في الغدة الدرقية، وتقوم هذه الخلايا لاحقاً بإفراز هرمون الكالسيتونين، وتصل الغدة الدرقية إلى موقعها النهائي بالرقبة في الأسبوع السابع من الحمل، ويستمر تَخلُّق الخلايا الدرقية حتى يكتمل نمو الغدة الدرقية، وتبدأ بإفراز هرمونات الغدة الدرقية في الأسبوع الثاني عشر من الحمل.

ويحدث بعض الأمراض، أو الشذوذات أثناء نشأة الغدة الدرقية، فمثلاً: عدم ضمور القناة الدرقية اللسانية بشكل كامل الذي من المفترض أن يحدث في الأسبوع العاشر من الحمل قد ينتج عنه تَكوُّن كيسة درقية لسانية، أو غدة درقية لسانية، أو نشوء الفص الهرمي (Pyramidal Lobe) في أعلى الغدة الدرقية.

الكيسة الدرقية اللسانية: تنشأ بسبب فشل في ضمور جزء من القناة الدرقية اللسانية، وتبلغ نسبة الانتشار 7 % من السكان، ونتيجة لإفرازات الخلايا البطانية قد يحدث التهاب وتكوُّن كيسة درقية لسانية تظهر بالفحص السريري كجسم في منتصف الرقبة يمتاز بحركته إلى أعلى عند مدّ اللسان للخارج، عكس العقيدة الدرقية التي لا تتحرّك مع حركة اللسان، وفي معظم الأحيان يتم اكتشافها صدفة، حيث لا يشتكي المريض أعراضاً، لكن أحياناً قد تلتهب الكيسة، ويحدث فيها خرّاج. وللتأكد من التشخيص يتم عمل فحص بالموجات فوق الصوتية (الفحص بفائق الصوت) للرقبة، ويكون علاجها باستئصالها جراحياً.

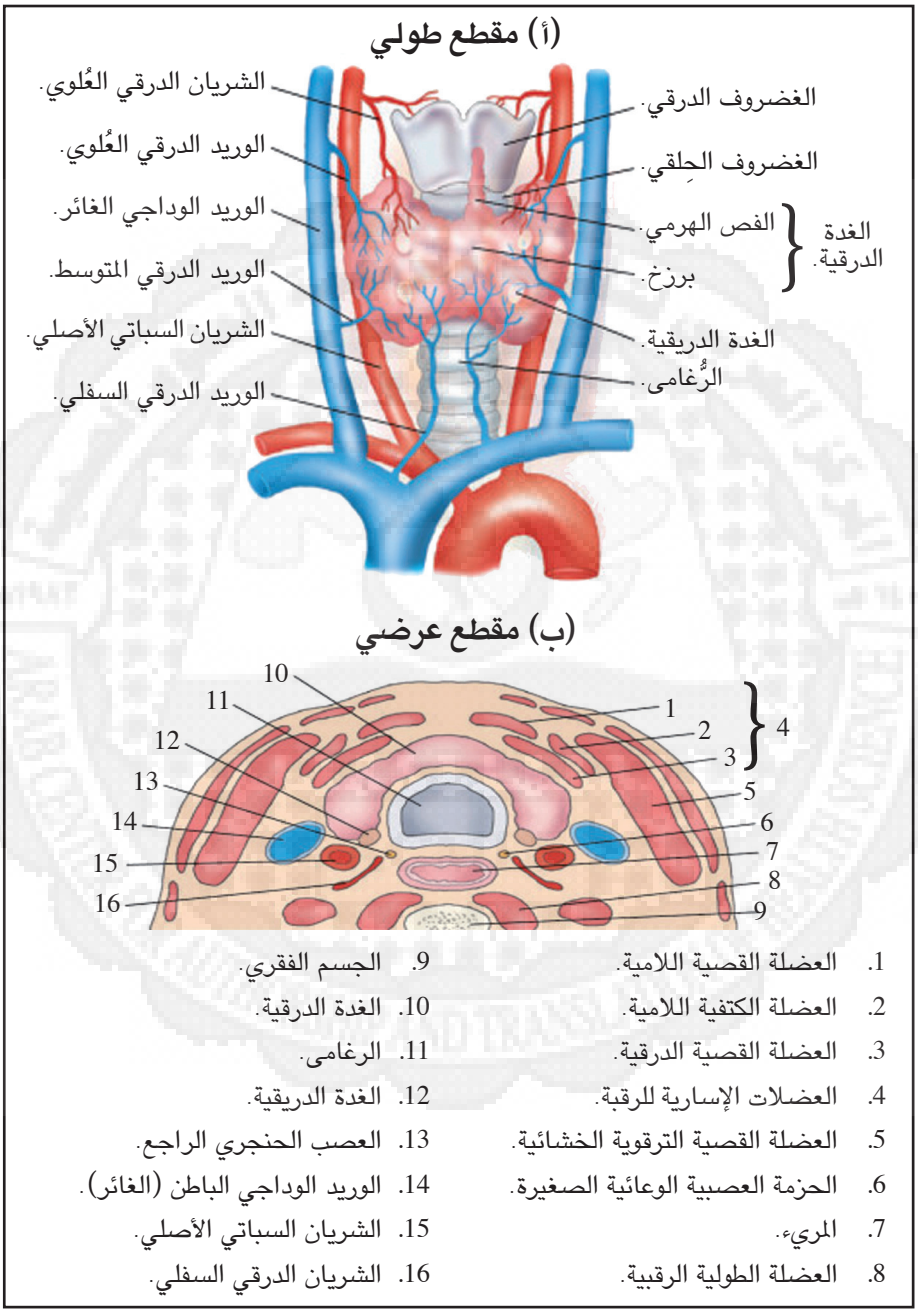
الفص الهرمي للغدة الدرقية: ينشأ الفص الهرمي للغدة الدرقية؛ بسبب فشل في ضمور الجزء السفلي للقناة الدرقية اللسانية، وتَخلُّق هذا الجزء إلى نسيج درقي، ويحدث هذا الشذوذ بنسبة متساوية بين الذكور، والإناث، وتتراوح نسبة انتشاره ما بين (37.8 - 65.7 %)، وقد تم اكتشافه بالصدفة؛ حيث إنه لا يؤدي إلى أيّ أعراض عادة، وينشأ عادة من برزخ الغدة الدرقية، وأحياناً ينشأ من الفص الأيمن، أو الأيسر، وفي حالات نادرة يكون هناك فصان هرميان في الغدة الدرقية (يختلف عن المكان الطبيعي).

الغدة الدرقية المنتبذة: قد ينشأ وجود الغدة الدرقية في موقع منتبذ؛ بسبب فشل في نزوح الغدة إلى مكانها النهائي، والذي قد يكون في أية نقطة من الثقبة العوراء "Foramen Cecum" في قاعدة اللسان إلى أعلى الصدر في المنصف، وتبلغ نسبة حدوث الغدة المنتبذة واحداً لكل (100.000 - 300.000) من المواليد، والتي تحدث بشكل متساوٍ بين الذكور، والإناث، وأكثر أماكن وجودها شيوعاً أسفل اللسان، وتُسمّى بالغدة الدرقية اللسانية، وتحدث بسبب فشل في نزوح الغدة كاملة، وقد يحدث نزوح جزئي؛ فيكون موقع الغدة في أعلى الرقبة، وقد يحدث نزوح بالغ (شديد)؛ فيكون موقعها في المنصف العلوي (Upper Mediastinum)، كما أن الغدة المنتبذة قد تكون في أماكن أخرى مثل: الرغامى (القصبة الهوائية)، والغدة النخامية، أو الكظرية، والجهاز التناسلي الأنثوي، والقزحية، وغدة التوتة، وأيضاً يمكن وجودها في الجهاز الهضمي، كما قد يكون هناك أكثر من غدة درقية منتبذة، أو غدة منتبذة مع وجود الغدة الدرقية في مكانها الطبيعي، وهناك عدة أسباب لنشوء هذه الحالة، وأحد هذه الأسباب حدوث طفرة وراثية جينية.

الغدة الدرقية اللسانية: تُعدّ أكثر حالات الغدة الدرقية المنتبذة شيوعاً، وتحدث أكثر في الإناث، وقد يتم اكتشافها في الأطفال حديثي الولادة؛ بسبب انسداد المجرى الهوائي، لكن في نصف الحالات تقريباً يتم اكتشافها صدفة عند الفحص السريري، وفي 70 % من الحالات يحدث خمول في الغدة الدرقية فتظهر أعراض خمول الغدة الدرقية، وعلاماته، ونادراً ما يحدث نشاط في الغدة الدرقية اللسانية، كما أن حدوث السرطان فيها نادر جداً، حيث إن نسبة حدوثه أقل من 1 %، وعند اكتشافها يتم فحص الرقبة؛ للتأكد من وجود غدة درقية أخرى من عدمه، حيث إن 70 % من الحالات لا توجد بها أية غدة درقية أخرى غير الغدة الدرقية اللسانية، ولكن في حالات أخرى قد تكون هناك غدة درقية أخرى، ويتم كذلك عمل فحص وظائف الغدة الدرقية، وفحص بالموجات فوق الصوتية للرقبة، ويتم علاج خمول الغدة الدرقية بالثايروكسين، ولكن عند وجود أعراض ناجمة عن الضغط يتم استئصال الغدة جراحياً.

التركيب التشريحي للغدة الدرقية

تتكون الغدة الدرقية تشريحياً من فصين يربطهما برزخ الغدة الدرقية، وتقع في الجزء الأمامي للرقبة أمام الحنجرة، والرغامى (القصبة الهوائية)، ويتراوح حجمها للشخص البالغ من (10 - 20) جراماً حسب حجم الشخص، ومعدل استهلاكه لليود، وتجاورها من الجانب الخارجي، أو الوحشي للعضلة القصية الترقوية الخشائية (Sternocleidomastoid)، والشريان السباتي، والوريد الوداجي الغائر، كما يجاورها من الجانب الداخلي العصب الحنجري الراجع الذي يقع في الجانب الخلفي من الغدة، والغدد الدريقية (الجار درقية) وعددها أربع: اثنتان تقعان خلف الغدة من الأعلى، واثنتان خلفها من الوسط (انظر إلى الصورة 1)، و تغذي الغدة الدرقية شبكة غنية من الأوعية الدموية للوفاء باحتياجاتها الوظيفية، و تبلغ نسبة تدفق الدم إليها في كلّ دقيقة 5 ملي لكل جرام من النسيج الدرقي، وتشتمل هذه الشبكة على زوج من الشريان الدرقي العلوي المتفرع من الشريان السباتي، وزوج من الشريان الدرقي السفلي المتفرع من الجذع الدرقي العنقي (Thyrocervical Trunk) المتفرع بدوره من الشريان تحت الترقوة، كما يغذيها عدد من الشرايين الفرعية الصغيرة المتفرعة من الشرايين المجاورة، وتُصرِّف هذه الأوعية الدم في شبكة من الأوردة التي تصب في النهاية في الوريد الوداجي الغائر، والأوردة العضدية الرأسية.



1. العضلة القصية اللامية.
2. العضلة الكتفية اللامية.
3. العضلة القصية الدرقية.
4. العضلات الإسارية للرقبة.
5. العضلة القصية الترقوية الخشائية.
6. الحزمة العصبية الوعائية الصغيرة.
7. المريء.
8. العضلة الطولية الرقبية.
9. الجسم الفقري.
10. الغدة الدرقية.
11. الرغامى.
12. الغدة الدريقية.
13. العصب الحنجري الراجع.
14. الوريد الوداجي الباطن (الغائر).
15. الشريان السباتي الأصلي.
16. الشريان الدرقي السفلي.

الصورة (1): رسم توضيحي تشريحي للغدة الدرقية في الرقبة.

التركيب المجهري للغدة الدرقية

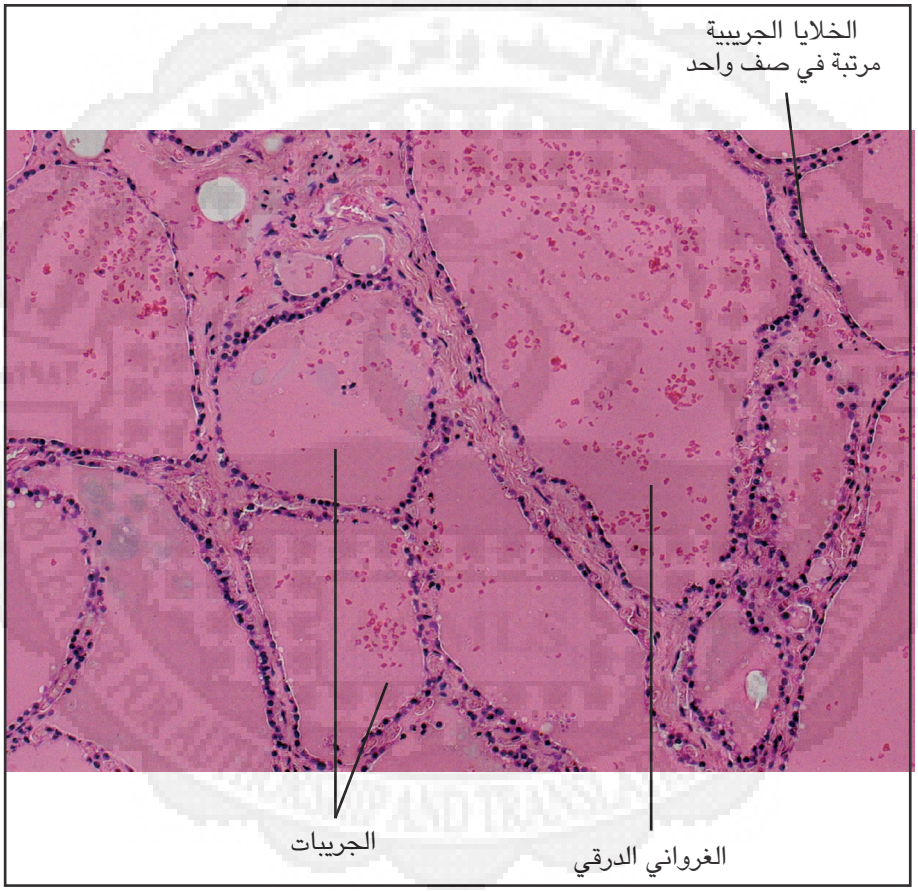
تتكون الغدة الدرقية مجهرياً من جريبات (Follicles)، وتحيط بكلّ جريب طبقة واحدة من الخلايا الدرقية الجريبية مربعة الشكل، والتي تصبح مستطيلة الشكل عند تحفيزها، وتنبيهها، وفي وسط كلّ جريب مادة هلامية تُسمّى بالغرواني، ويتكون الغرواني بشكل أساسي من بروتين الجلوبولين الدرقي المخزون (انظر إلى الصورة 2)، وتُعتَبر الخلايا الدرقية مركز صناعة هرمونات الغدة الدرقية، وتوجد بين الجريبات الدرقية الخلايا المجاورة للجريب (Parafollicular Cells)، وهي مسؤولة عن إفراز هرمون الكالسيتونين، وتكمن أهمية هذا الهرمون في التحكّم في عملية ترسيب الكالسيوم داخل العظم بشكل أساسي، وتنظيم مستوى الكالسيوم في الدم بشكل ثانوي.

وبالنظر الدقيق إلى الخلية الدرقية، نجد أن القطب العلوي للخلية يكون باتجاه تجويف الجريب، ويكون القطب السفلي بالاتجاه الخارجي للجريب ملامساً الشعيرات الدموية، ويفصله عنها الغشاء القاعدي للخلية، وتوجد في القطب العلوي زغيبات مجهرية (Microvilli)؛ لزيادة مساحة الغشاء العلوي، وتقوم هذه الزغيبات بالتقام الغرواني إلى داخل الخلية عند تنبيهها؛ لإفراز هرمون الغدة الدرقية، وتقوم الرايبوسومات بصناعة الجلوبولين الدرقي، وتتم معالجة هذا البروتين في الشبكة الهيولية الباطنة الملساء، وجهاز جولجي.

التركيب الوظيفي للغدة الدرقية وتخليق هرموناتها

تتمثّل وظيفة الغدة الدرقية في صناعة هرموني الثايروكسين (Thyroxine; T4)، وثلاثي يودو ثيرونين (Triiodothyronine; T3)، وهذا يتطلب وجود المادة التفاعلية وهي: اليود، والخلية المصنعة، وآلية للتحكّم في تصنيع الهرمونات وإفرازها حسب ما يتطلبه الجسم، وتتلخص صناعة هرمونات الغدة الدرقية في الخطوات التالية: توفّر اليود وتركيزه داخل الخلية الدرقية، وأكسدة اليود وارتباطه بالتيروزين في الجلوبولين الدرقي، وتقارن التيروزين باليود لصناعة الثايروكسين، وثلاثي يودو ثيرونين، والتقام الغرواني، وتحلّل الجلوبولين الدرقي؛ لإطلاق هرموني الثايروكسين، وثلاثي يودو

ثيرونين في الدورة الدموية، وأخيراً للمحافظة على مخزون اليود داخل الخلية الدرقية تقوم الخلية بإزالته من التيروزين في الجلوبولين الدرقي المتحلِّل، وإعادة استخدامه مرة أخرى في صناعة هرمونات الغدة الدرقية.



الصورة (2): مقطع مجهري يبين هيستولوجيا الغدة الدرقية حيث يوضح الجريبات، والخلايا الجريبية، والغرواني الدرقي.

توفير اليود

يُعتَبر اليود عنصراً طبيعياً متوفراً في عديد من المصادر الطبيعية، ومن أهم مصادر الغذاء الغنية باليود: الحليب، والبيض، والمأكولات البحرية، والطحالب البحرية، ويُعتَبر الملح المُعالَج باليود من أهم مصادره الغذائية، وقد أدى توفيره بشكل إلزامي في عديد من الدول إلى ارتفاع نسبة استهلاكه، ومعالجة الأمراض الناتجة عن نقصه، وتوصي منظمة الصحة العالمية بالنسب التالية للاستهلاك اليومي لليود وهي: 150 مكروجراماً للأشخاص البالغين، و200 مكروجرام للنساء الحوامل والمرضعات، و90 مكروجراماً للأطفال، أما الأشخاص الذين يستهلكون أقل من 100 مكروجرام يومياً فهم يعانون نقصه حسب توصيات منظمة الصحة العالمية، وتعاني المناطق الجبلية في العالم مشكلة نقص اليود بشكل خاص، ويتم امتصاصه بشكل كامل تقريباً في الأمعاء الدقيقة، وتمتص الغدة الدرقية والكليتان معظم اليوديد الموجود في البلازما، ويحدث بعض الامتصاص لليود في الغدد اللعابية، وحليب الثدي، والمعدة، وتقوم الغدة الدرقية بامتصاص اليوديد من البلازما إلى الخلية الدرقية امتصاصاً فاعلاً (Active Transportation) عكس تركيزه، ويوجد في الغدة الدرقية بتركيز أعلى من التركيز الموجود في البلازما من (20-50) مرة، ويتطلب امتصاصه من منطقة ذات تركيز أقل إلى منطقة ذات تركيز أعلى وجود طاقة تُبذَل في الامتصاص، ويكون امتصاصه إلى داخل الخلية خلال قناة صوديوم، أو يوديد سيمبورتر (Na/ I Symporter) الموجودة في الغشاء القاعدي الخارجي، ويكون الامتصاص عكس التركيز الكمي، والإلكتروني له، لكن باتجاه التركيز الإلكتروني، والكمي للصوديوم، وتحافظ مِضخَّة الصوديوم، أو أتيباز الصوديوم، والبوتاسيوم (Na/ K ATPase) على تركيز الصوديوم؛ لاستمرارية امتصاص اليوديد في الغدة الدرقية، ويقوم الهرمون المنبه للدرقية (TSH) بتنبيه تنشيط قناة الصوديوم، أو يوديد سيمبورتر؛ لامتصاص اليوديد كخطوة أولى في صناعة هرمونات الغدة الدرقية، وبعد امتصاصه إلى داخل الخلية ينتقل إلى الغشاء العلوي للخلية ليتم انتقاله إلى تجويف الجريب، ويتم انتقاله من داخل الخلية الدرقية إلى تجويف الجريب عن طريق بروتين ناقل، ويُعتقَد أنه بروتين بندرين (Pendrin)، والمصدر الآخر لليوديد داخل الخلية إضافة إلى ما تم امتصاصه من الدم يكون من تحلُّل اليود تيروزين الأحادي،

والثنائي، وهناك بعض الأدوية التي تمنع امتصاص اليوديد إلى الغدة الدرقية، ومن ثَمَّ تؤثر على تخليق هرموناتها، وإنتاجها، ومن هذه الأدوية: الثيوسيانات (Thiocyanate)، والبيركلورات (Perchlorate)، والجليكوسيدات (Glycosides).

ومع أهمية اليود في تخليق هرمونات الغدة الدرقية، إلا أن تعرُّض الغدة إلى تركيز عالٍ من اليود قد يؤدي إلى منع تخليق هرموناتها، وإطلاقها من الخلية بشكل مؤقت، وتُسمّى هذه الظاهرة بظاهرة وولف تشايكوف (Wolff Chaikoff)، وفي هذا المنع حماية للجسم من تصنيع كميات كبيرة من هرمونات الغدة الدرقية، وإفرازاتها، والتي قد تؤثر سلباً في وظائف الجسم المختلفة، ويؤدي تعرُّض الغدة إلى تركيز عالٍ من اليود إلى منع استخلاصه من الدورة الدموية، ومنع ارتباط جزيئاته بالجلوبولين الدرقي، ومنع إفراز هرمونات الغدة الدرقية، ويكون هذا المنع بشكل مؤقت، وبعد فترة من (10 - 14) يوماً تعود الغدة إلى تخليق الهرمونات بشكل طبيعي، لكن في بعض الأحيان عندما تكون الغدة تعاني التهاب الغدة المناعي على سبيل المثال، والذي قد لا يكون ظاهراً، قد تفشل الغدة في عكس هذا المنع، و تستمر هذه الظاهرة، ولا تستطيع الغدة أن تفرز هرموناتها بشكل طبيعي حتى يتم التخلص من كمية اليود. وتُستغَل هذه الظاهرة طبياً في علاج المرضى الذين يعانون زيادة نشاط الغدة الدرقية لتقليل إفراز الهرمونات قبل إجراء عملية جراحية على سبيل المثال، أو لحماية الغدة الدرقية من التعرُّض للإشعاع في حوادث مصانع الإشعاع النووية.

صناعة الجلوبولين الدرقي

يُعتبر الجلوبولين الدرقي (Thyroglobulin) الأساس الذي تُصنَّع منه هرمونات الغدة الدرقية وتُخزَّن فيه، وهو عبارة عن جليكوبروتين (البروتين السكري) ويتكون من جزأين، ويوجد جين هذا الجلوبولين الدرقي في الذراع الطولى في الكروموسوم الثامن. ويقوم الهرمون المنبه للدرقية (TSH) بتنبيه جين الجلوبولين الدرقي لبدء صناعة الجليكوبروتين، حيث تتم ترجمة الرنا المرسال (mRNA) في الشبكة الهيولية الباطنة الخشنة، وتبدأ المعالجة الأولية لهذا المركب بارتباط الجليكوزيل في جوف المركب، واتحاد جزأين من الجلوبولين؛ لتكوين المركب النهائي، ومن ثَمَّ ينتقل هذا المركب إلى جهاز جولجي للمعالجة النهائية، حيث يرتبط بالجليكوزيل في الجزء المتطرف

من المركب، وبعدها يُنقَل الجلوبولين الدرقي بعد الانتهاء من صناعته ومعالجته في حويصلات إلى الغشاء العلوي، ويُفرَز في تجويف الجريب، ويبلغ تركيز الجلوبولين الدرقي في تجويف الجريب من (200 - 300) جرام لكل لتر من الغرواني؛ مما يجعله أكثر البروتينات تركيزاً فيه.

البيروكسيداز الدرقي وتخليق هرمونات الغدة الدرقية

يلعب البيروكسيداز الدرقي دوراً في صناعة هرمونات الغدة الدرقية، كما أنه مستضد ذاتي (Autoantigen) لأمراضها المناعية، والبيروكسيداز الدرقي بروتين سكري مرتبط بالغشاء العلوي للخلية الدرقية من الجهة المقابلة لتجويف الجريب، وتتلخص مهمة هذا الإنزيم في أكسدة جزيئات اليوديد وتحويلها إلى اليود، ومن ثَمَّ ربطها بالتيروزين الموجود في الجلوبولين الدرقي، وينتج عن هذا التفاعل تصنيع أحادي اليود تيروزين، وثنائي اليود تيروزين، ويلي هذه الخطوة تقارن أو اتحاد جزيئين من ثنائي اليود تيروزين؛ لتكوين هرمون اليودو ثيرونين الرباعي، أو الثايروكسين، وتقارن بين جزيء من أحادي اليود تيروزين، وجزيء من ثنائي اليود تيروزين؛ لتكوين هرمون ثلاثي يودو ثيرونين، وتساعد بنية الجلوبولين الدرقي ثلاثية الشكل، أو رباعية الشكل في هذا التقارن، أو الاتحاد بين جزيئات اليود تيروزين؛ لتكوين هرمونات الغدة الدرقية بشكل نهائي، ويحدث هذا التفاعل في الحدود بين الغشاء العلوي للخلية وتجويف الجريب، ويظل هرمونا الغدة الدرقية وهما: الثايروكسين، وثلاثي يودو ثيرونين مرتبطين بالجلوبولين الدرقي إلى أن يتم تحفيز الغدة الدرقية؛ لإطلاق هرموناتها، فيتم تحلُّل هذا الجلوبولين وإفراز هرموني الغدة في الدورة الدموية.

ويحتاج البيروكسيداز الدرقي إلى منظومة لإنتاج الهيدروجين بيروكسيداز (H_2O_2)؛ لإمداد هذا التفاعل بجزيئات الأكسجين بشكل مستمر، والإنزيم المسؤول عن إنتاج الهيدروجين بيروكسيداز هو البروتين الفلافيني، ويكون مرتبطاً بالغشاء العلوي، ومعتمداً على فسفات ثنائي نكليوتيد النيكوتين، والأدينين المختزل (NADPH-dependent)، وتعتمد هذه الخطوة أي: إنتاج الهيدروجين بيروكسيداز على تنبيه من الهرمون المنبه للدرقية.

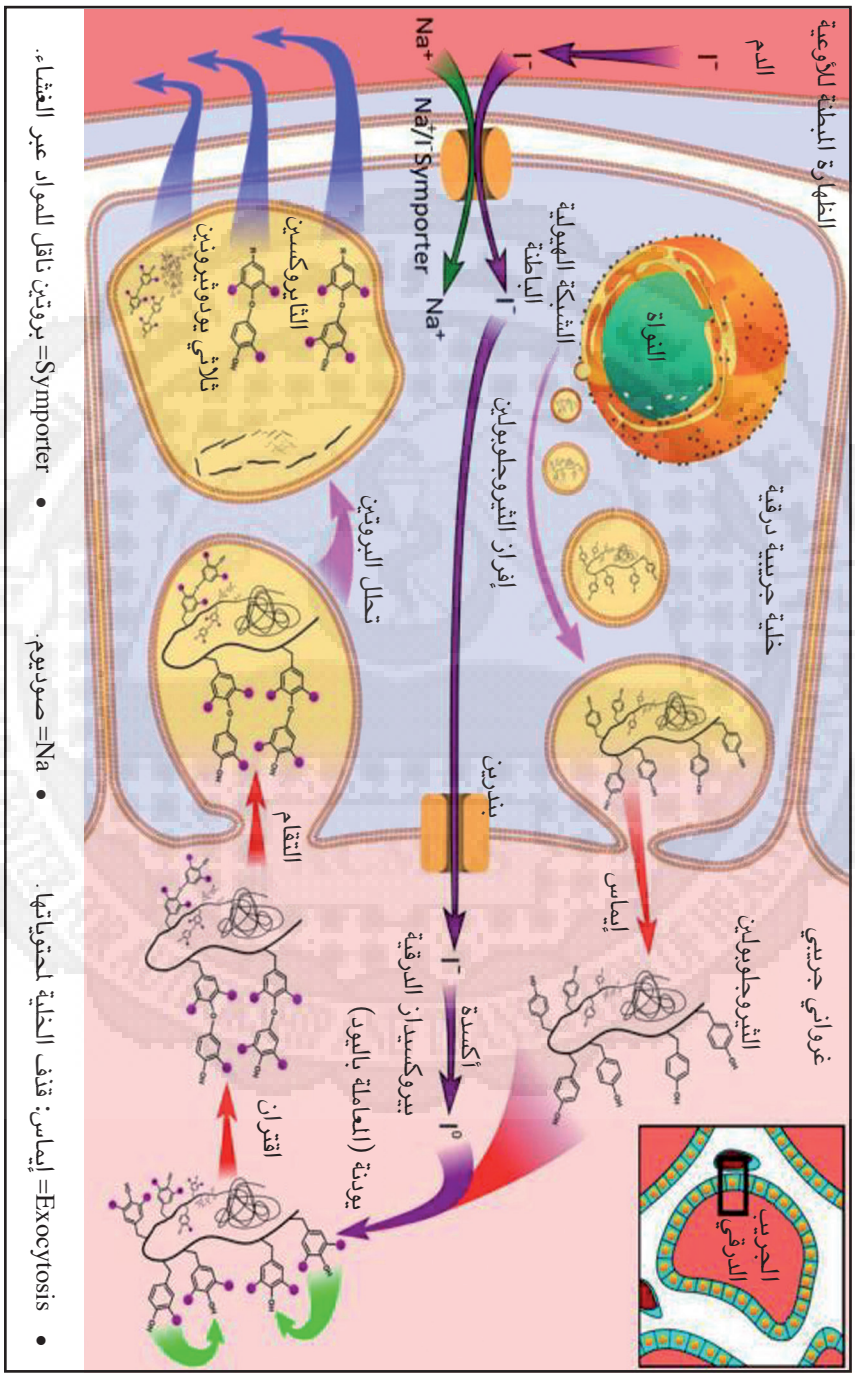
ويقع الجين المسؤول عن إنتاج البيروكسيداز الدرقي على الكروموسوم الثاني، ويقوم الهرمون المنبه للدرقية بتنبيه هذا الجين؛ لبدء صناعة هذا البروتين، والذي يتم أولاً في الشبكة الهيولية الباطنة الخشنة، حيث تتم معالجته المبدئية، ومن ثَمَّ انتقاله إلى جهاز جولجي للمعالجة النهائية، فيتم ارتباطه بالجليكوزيل، وبالجزء المتطرِّف من المركب، وانتقاله في حويصلات إلى خارج الخلية باتجاه الجريب، حيث يكون مرتبطاً بالغشاء العلوي (انظر إلى الصورة 3).

وقد تحدث طفرة وراثية مُعَطِّلة (Inactivating Mutation) في جين البيروكسيداز الدرقي، وينتج عنها حدوث واحد من أنواع خمول الغدة الدرقية الوراثي، والناتج عن فشل في أكسدة اليود وارتباطه بالجلوبولين الدرقي، ومن ثَمَّ فشل في إنتاج هرمونات الغدة الدرقية، وتقوم الأدوية المعالجة لنشاط الغدة الدرقية مثل: الكاربيمازول (Carbemazole)، والميثيمازول (Methimazole)، والبروبيل ثيوراسيل (Propylthiouracil) بمنافسة إنزيم البيروكسيداز الدرقي، ومنعه من القيام بالتفاعل؛ مما ينتج عنه منع إنتاج هرمونات الغدة الدرقية.

تحلُّل الجلوبولين الدرقي، وإفراز هرمونات الغدة الدرقية

تبدأ أولى خطوات إفراز هرمونات الغدة الدرقية في الدم بالتقام الغرواني في حويصلة، ونقله إلى داخل الخلية الدرقية، وذلك بواسطة الغشاء العلوي للخلية، وبعدها تمتزج هذه الحويصلة باليحلول، أو الليزوزوم (Lysosome)، وينتج عن هذا تحلُّل الجلوبولين الدرقي، وإطلاق هرمونات الغدة الدرقية في السيتوبلازم (Cytoplasm)، وبعد ذلك إفرازها في الدم، ويكون الهرمون المنبه للدرقية هو المسؤول عن تنبيه الخلية الدرقية، أو تحفيزها؛ لإفراز الهرمونات في الدم.

كما يتجه بعض الحويصلات المحتوية على الجلوبولين الدرقي نحو الغشاء القاعدي للخلية، ويتم إطلاق الجلوبولين الدرقي في الدم مباشرة، ويزيد إفراز الجلوبولين الدرقي في عدة حالات مثل: التهاب الغدة الدرقية، وتضخم الغدة، وداء جريفز، كما يُعتَبر قياس مستوى الجلوبولين الدرقي في الدم علامة للإصابة



• Exocytosis= إيماس: قذف الخلية لمحتوياتها. • Na= صوديوم. • Symporter= بروتين ناقل للمواد عبر الغشاء.

الصورة (3): رسم توضيحي للخلية الدرقية يوضح خطوات إنتاج هرمونات الغدة الدرقية.

بسرطان الغدة الدرقية بعد استئصالها الكامل جراحياً، والجذّ باليود المشع، حيث إن وجود هذا البروتين في الدم يعني وجود بقايا من الغدة الدرقية، أو النقائل التي لم يتم استئصالها، وينتج الجلوبولين الدرقي من خلايا الغدة الطبيعية، ومن الخلايا السرطانية.

ويقوم الإنزيم النازع لليود من اليود تيروزين في داخل الخلية الدرقية بنزع جزيئات اليود من أحادي اليود تيروزين، وثنائي اليود تيروزين في مركب الجلوبولين الدرقي المتحلل؛ للحفاظ على جزيئات اليود، وإعادة استخدامها مرة أخرى في تصنيع هرمونات الغدة الدرقية، وتُعتَبر كمية اليود المُنتَزعَة من تحلُّل الجلوبولين الدرقي أكثر من (3-5) أضعاف من اليود الممتصّ من الدورة الدموية إلى داخل الخلية الدرقية.

كما يقوم إنزيم نازعة يود اليودوتيروزين الذي يوجد في الغدة الدرقية بانتزاع جزيء واحد من اليود من هرمون الثايروكسين؛ ليتم تحويله إلى ثلاثي يودو ثيرونين ليقوم بتحويل 10 % تقريباً من الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين داخل الخلية الدرقية قبل إفراز الهرمونات في الدورة الدموية، ويزيد معدل التحويل من الثايروكسين إلى هرمون ثلاثي يودو ثيرونين عند تحفيز الخلية الدرقية من الهرمون المنبه للدرقية في حالات نقص اليود، أو نشاط الغدة الدرقية، علماً بأن هرمون ثلاثي يودو ثيرونين هو الهرمون الدرقي الفعّال، وتنتج الغدة الدرقية يومياً (94 - 110) مكروجرامات من الثايروكسين، و(10 - 22) مكروجراماً من ثلاثي يودو ثيرونين.

نقل هرمونات الغدة الدرقية في الدورة الدموية

تنتقل هرمونات الغدة الدرقية في الدورة الدموية مرتبطةً بناقلات بروتينية، حيث إن هرموناتها ذات قوام دهني، ويصعب انتقالها في الدم دون ناقل بروتيني، وتُقدَّر نسبة هرمون الثايروكسين الحرّ في الدم بـ (0.4 %)، بينما تصل النسبة الكبرى إلى (99.96 %)، وتكون مرتبطة بناقل بروتيني، ويهدف ارتباط هرمونات الغدة الدرقية بناقل بروتيني إلى التوزيع المتجانس بأنسجة الجسم المختلفة، وحماية الجسم من أيّ تغيير مفاجئ في إفرازاتها، وأخيراً للمحافظة على مخزون ثابت في الدم من

هرموناتها، حيث إن العمر النصفي لها يُقدَّر بسبعة أيام، وهناك ثلاث ناقلات رئيسية هي: الجلوبولين الرابط للثايروكسين، وبروتين النقل في مصل الدم الترانستيريتين (Transthyretin)، والألبومين.

الجلوبولين الرابط للثايروكسين: هو بروتين سكري (جليكوبروتين) يُصنَّع في الكبد، ويقع الجين المسؤول عن ترميز هذا البروتين في الذراع الطولى لكروموسوم (x)، ويتكون من سلسلة واحدة من عديد الببتيد، وتحتوي على أربع وحدات سكرية، وفيها من (5-9) من حمض السياليك، وتكمن أهمية وجود الوحدات السكرية في المركب إلى طيه بالشكل الصحيح، وإفرازه في الدورة الدموية، وينتمي هذا المركب إلى عائلة سيربين (SERPINA) التي تشمل أيضاً الجلوبولين الرابط للكورتيزول (Cortisol Binding Globulin)، ويستطيع كلّ مركب من الجلوبولين الرابط للثايروكسين من نقل مركب واحد من الثايروكسين، وذلك في تجويف داخل المركب، كما يقوم أيضاً بنقل كلٍّ من ثلاثي يودو ثيرونين، وثلاثي يودو ثيرونين المنعكس.

ويُعتَبر الجلوبولين الرابط للثايروكسين من أكثر الناقلات أُلفةً للثايروكسين، حيث إنه مسؤول عن نقل 75 % من الثايروكسين الموجود في الدم، ويبلغ تركيز الجلوبولين الرابط للثايروكسين للشخص البالغ من (15 - 30) مكروجراماً لكل ملي، كما يبلغ عمره النصفي خمسة أيام قبل أن تتم إزالته في الكبد، ويسرع من التخلص من جزيئات حمض السياليك المرتبطة بالمركب.

وقد تؤثر بعض الحالات المرضية أو الأدوية في نسبة تركيز الجلوبولين الرابط للثايروكسين في الدم، أو نسبة ارتباط الثايروكسين به، فمثلاً: توجد بعض الأمراض الوراثية التي تؤدي إلى نقص في نسبة الجلوبولين الرابط للثايروكسين، أو زيادته؛ مما ينتج عنه نقص في تركيز الثايروكسين الكلي في الدم، أو زيادته، لكنّ المصابين بهذا الخلل لا يعانون اضطراباً بوظائف الغدة الدرقية؛ لأن نسبة الثايروكسين الحرّ تكون في المستوى الطبيعي، حيث يحدث توازن في إنتاج هرمونات الغدة الدرقية، وفي حالات الحمل أو وجود أورام تفرز هرمون الإستروجين يزيد تركيز الجلوبولين الدرقي في الدم؛ بسبب منعه من التحلُّل، وذلك بزيادة نسبة حمض السياليك في الجلوبولين الرابط للثايروكسين؛ مما يؤدي إلى إطالة العمر النصفي للمركب، وزيادة تركيزه، وللسبب نفسه يؤدي استخدام الأدوية المحتوية على الإستروجين إلى زيادة

تركيز الجلوبولين الرابط للثايروكسين في الدم، وعلى العكس من ذلك فإن استخدام التستوستيرون، أو الستيرويد الابتنائي (Anabolic Steroids) يؤدي إلى نقص في الجلوبولين الدرقي، كما أن استخدام بعض الأدوية كالساليسيلات يؤدي إلى إزاحة هرمون الثايروكسين المرتبط بالجلوبولين الدرقي.

الترانستيريتين: هو بروتين سكري يُصنَّع في الكبد، ويستطيع نقل مركب أو اثنين من الثايروكسين، كما يقوم بنقل ثلاثي يودو ثيرونين ولكن بنسبة قليلة، والترانستيريتين مسؤول عن نقل 20 % من الثايروكسين الموجود في الدم، ويكون ارتباط الترانستيريتين بالدم أقل أُلفةً من ارتباط الثايروكسين بالجلوبولين الرابط للثايروكسين.

الألبومين: يُصنَّع هذا البروتين في الكبد، ولديه عمر نصفي يبلغ 15 يوماً، ومع تركيزه العالي في الدم إلا أنه بسبب ضَعْف ارتباطه بهرمون الثايروكسين فإنه مسؤول عن نقل 5 % من الهرمون الموجود في الدم، وعند حدوث نقص في تركيز الألبومين في الدم كما في حالات تَليُّف الكبد، أو المتلازمة الكلائية (Nephrotic Syndrome)، يقل تركيز مستوى الثايروكسين الكلي، لكن نسبة الثايروكسين الحرّ تكون طبيعية، والمريض لا يعاني تغيراً في وظائف الغدة الدرقية.

الفصل الثاني

التأثيرات الفيزيولوجية لهرمونات الغدة الدرقية

تبدأ التأثيرات الفيزيولوجية لهرمونات الغدة الدرقية بعد حدوث امتصاص لهذه الهرمونات في الأنسجة المستهدفة، واستقلابها؛ لتوفير هرمون الغدة الفعّال في داخل الخلية، وهو ثلاثي يودو ثيرونين، ويتفاعل هذا الهرمون مع مستقبل هرمون الغدة الدرقية، ويرتبط بالجين المستهدف؛ لإنتاج البروتينات المطلوبة، وحدوث التأثيرات الفيزيولوجية المختلفة، كما تتحكّم الأنسجة المختلفة بتركيز الهرمونات الدرقية بشكل دقيق عن طريق تعبير الإنزيم النازع لليود ونوعه.

امتصاص هرمونات الغدة الدرقية في الأنسجة المختلفة

يبدأ تأثير هرمونات الغدة الدرقية في الأنسجة المختلفة من داخل الخلية، ويُعد هرمون ثلاثي يودو ثيرونين الهرمون الفعّال والمسؤول عن جميع التأثيرات الوظيفية للغدة الدرقية، وتفرز الغدة الدرقية 20 % من ثلاثي اليودو ثيرونين مباشرة في الدم، ويتم إنتاج 80 % في الأنسجة المختلفة بتحوّل الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين بواسطة نازع اليود من اليودو ثيرونين النوع الأول، والثاني، ويعتمد تأثير اليودو ثيرونين في الأنسجة المختلفة على تركيزه في داخل الخلية والذي يعتمد بدوره على تركيزه في الدم، أو تركيز الثايروكسين، ووجود الإنزيم النازع لليود، وأخيراً على وجود البروتينات الناقلة لهرمونات الغدة الدرقية.

وتقوم هذه الناقلات بنقل هرمونات الغدة الدرقية إلى داخل الخلية، وخارجها، وهي ثلاثة أنواع:

1. الأنيون العضوي الناقل: يقوم بنقل عدة مركبات وليس اليودو ثيرونين فقط، ويشمل عدة أنواع، أهمها نوع الأنيون العضوي الناقل المسؤول عن امتصاص

الثايروكسين في الخلايا النجمية في الدماغ، ويختص هذا الناقل بنقل الثايروكسين، وثلاثي يودو ثيرونين داخل الخلايا، وخارجها.

2. ناقلات الأحماض الأمينية: وهي مسؤولة عن امتصاص هرموني الغدة الدرقية وهما: الثايروكسين، وثلاثي يودو ثيرونين في عدة أنسجة.

3. ناقل أحادي الكاربوكسيلات: ويشمل: ناقل أحادي كاربوكسيلات 8، وناقل أحادي الكاربوكسيلات 10 اللذين يوجدان في عديد من الأنسجة، وتكمن أهمية ناقل أحادي الكاربوكسيلات 8 في نقل هرموني الثايروكسين واليودو ثيرونين عبرالحاجز الدموي الدماغي، ويُعدّ ناقل أحادي كاربوكسيلات 8 من أهم ناقلات هرمونات الغدة الدرقية، وبالأخص الثلاثي يودو ثيرونين، ويتكون هذا الناقل من 12 وحدة عبر الغشاء، والتي تُشكِّل قناة لعبور الثلاثي يودو ثيرونين بكلا الاتجاهين، وفي داخل القناة يوجد بعض الأحماض الأمينية التي تتعامل مع اللجين، ويلعب الناقل الدرقي دوراً مهماً في تحديد تركيز هرمونات الغدة الدرقية في الأنسجة المختلفة، ويحدث بعض الطفرات الوراثية التي تؤدي إلى تعطيل الناقل الأحادي كاربوكسيلات 8، ومنع نقل هرمونات الغدة الدرقية إلى الأنسجة المختلفة ومنها الدماغ، وينتج عن منع دخول هرمونات الغدة الدرقية إلى الدماغ (وخاصة في بداية تكوُّن الجنين) ضَعْف شديد في تطوير الجهاز العصبي المركزي، وحدوث إعاقة ذهنية وحركية شديدة، وتُسمّى هذه الحالة بمتلازمة آلان ـ هيرندون دودلي (Allan-Herndon Dudley Syndrome)، وتلعب الناقلات الدرقية دوراً مهماً في عمل هرمونات الغدة الدرقية ووظيفتها عن طريق ضبط تركيز الهرمونات في الأنسجة المختلفة، وذلك في أثناء مراحل تطور الجنين وبعده.

استقلاب هرمونات الغدة الدرقية

تُعدّ الإنزيمات النازعة لليود المسؤولة عن استقلاب هرمونات الغدة الدرقية، وتزويد الأنسجة المختلفة بثلاثي يودو ثيرونين وهو الهرمون الفعّال الذي يقوم بجميع وظائف الغدة الدرقية، حيث إن الغدة الدرقية تنتج 20 % فقط من ثلاثي يودو ثيرونين، ويتم إنتاج 80 % من ثلاثي يودو ثيرونين عن طريق تحويل الثايروكسين إلى ثلاثي

يودو ثيرونين في الأنسجة المحيطة، كما تقوم هذه الإنزيمات بتعطيل تحوّل هرمون الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين، أو ثلاثي يودو ثيرونين المنعكس (Reverse T3)، وتقوم كذلك بتعطيل تحوّل ثلاثي يودو ثيرونين إلى ثنائي يودو ثيرونين، وهي هرمونات غير فعّالة، ومن ثَمَّ تكون هذه الإنزيمات مسؤولة عن حدوث توازن في تركيز هرمونات الغدة الدرقية الفعّالة، وغير الفعّالة، و يلعب هذا التوازن الدقيق والمتغير حسب حاجة الأنسجة المستهدفة دوراً مهماً في تطور الأجهزة المختلفة للجنين، وفي عمل الوظائف الطبيعة للأنسجة المختلفة للإنسان، كما أنه يلعب دوراً مهماً في تنظيم وظائف الغدة الدرقية في الأمراض المختلفة.

وتوجد ثلاثة أنواع من الإنزيم النازع لليود (Deiodinase) وهي: النوع الأول، والنوع الثاني، والنوع الثالث (Dio3, Dio2, Dio1)، ويقوم النوع الأول و الثاني بتحويل الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين الفعّال عن طريق نزع اليود من الحلقة الخارجية للهرمون، بينما يقوم النوع الثالث والنوع الأول بنزع اليود من الحلقة الداخلية للهرمون الذي يؤدي إلى تعطُّل هرمونات الغدة الدرقية، وتحويلها إلى هرمونات غير فعّالة. (انظر إلى الجدول التوضيحي التالي).

ويوجد النوع الأول من الإنزيم النازع لليود في الكبد، والكلى بصفة خاصة، كما يوجد بتركيز أقل في أنسجة أخرى مثل: الغدة الدرقية، والعضلات، وعضلة القلب. والمهمة الرئيسية لهذا الإنزيم هي إنتاج هرمون ثلاثي يودو ثيرونين في البلازما، واستخلاص ثلاثي يودو ثيرونين المنعكس من الدورة الدموية، وتقوم هرمونات الغدة الدرقية بزيادة التعبير الجيني لهذا الإنزيم، ومن ثَمَّ زيادة نشاط هذا الإنزيم في حالة نشاط الغدة الدرقية، ويقل نشاطه في حالة خمولها، ولهذا السبب يزيد تركيز هرمون ثلاثي يودو ثيرونين في حالة نشاط الغدة الدرقية، أما النوع الثاني من الإنزيم النازع لليود فيوجد بصفة رئيسية في الجهاز العصبي المركزي، والغدة النخامية، كما أنه يوجد في العضلات الهيكلية، والأنسجة الدهنية البنية، ويقل نشاط هذا الإنزيم في حالة نشاط الغدة الدرقية، ويزيد نشاطه في حالة خمولها، وتكمن مهمة هذا الإنزيم في توفير هرمون الغدة الدرقية للأنسجة المختلفة بشكل ثابت، ومستقر، وبالأخص لخلايا الدماغ، حيث إن تقليل نشاط هذا الإنزيم في حالة نشاط الغدة الدرقية يحمي خلايا

جدول يوضح: مقارنة بين الإنزيمات النازعة لليود.

	الإنزيم النازع لليود النوع الأول	الإنزيم النازع لليود النوع الثاني	الإنزيم النازع لليود النوع الثالث
المادة الفعّالة	ثلاثي يودو ثيرونين المنعكس. الثايروكسين.	الثايروكسين. ثلاثي يودو ثيرونين.	ثلاثي يودو ثيرونين. الثايروكسين.
الأنسجة المتمركز بها بشكل أساسي	الكبد، والكلى.	الجهاز العصبي المركزي، والغدة النخامية، والنسيج الدهني البني، والعضلات الهيكلية.	أنسجة الجنين، والجهاز العصبي المركزي.
الوظيفة	يساعد على إنتاج هرمون ثلاثي يودو ثيرونين، والتخلص من هرمون ثلاثي يودو ثيرونين المنعكس في البلازما.	يساعد على إنتاج هرمون ثلاثي يودو ثيرونين بشكل محلي في الخلايا، وإنتاج هرمون ثلاثي يودو ثيرونين في البلازما (بشكل أقل).	يزيد تحلُّل هرمون ثلاثي يودو ثيرونين تعبير الإنزيم في الحالات المرضية الشديدة.
النشاط	يزداد نشاط الإنزيم في حالة زيادة نشاط الغدة الدرقية، ويقل في حالة خمولها.	يقل نشاط الإنزيم في حالة زيادة نشاط الغدة الدرقية، ويزداد في حالة خمولها.	يزداد نشاط الإنزيم في حالة زيادة نشاط الغدة الدرقية، ويقل في حالة خمولها.

الدماغ من التعرُّض لتركيز عالٍ من هرمونات الغدة الدرقية، ويساعد النوع الثاني من الإنزيم النازع لليود على إنتاج هرمون ثلاثي يودو ثيرونين في البلازما، ولكن بشكل أقل من النوع الأول، وتكمن الوظيفة الرئيسية للنوع الثالث من الإنزيم النازع لليود في تعطيل هرموني الغدة الدرقية وهما: الثايروكسين، وثلاثي يودو ثيرونين، وتحويلهما إلى هرمونات غير فعّالة، ويوجد هذا الإنزيم بشكل رئيسي في الخلايا

الدبقية (Glial cells) في الجهاز العصبي المركزي، وأنسجة الجنين، والمشيمة، ووجود هذا الهرمون مهم في حدوث توازن في تركيز هرمون ثلاثي يودو ثيرونين في داخل الخلية حسب حاجتها، وهذا مهم في تطور الأعضاء في الجنين، واستقرار نسبة ثلاثي يودو ثيرونين في الدماغ، ويزيد التعبير الجيني لهذا الإنزيم، ومن ثَمَّ يزيد تركيزه في بعض الحالات المرضية الشديدة مثل: متلازمة الاعتلال اللادرقي (Non-Thyroidal Illness)، حيث يؤدي زيادة نشاطه إلى زيادة تركيز الهرمون غير الفعّال ثلاثي يودو ثيرونين المنعكس، وتقليل تركيز الثايروكسين، وثلاثي يودو ثيرونين، وهناك بعض الأدوية عن طريق تفاعلها مع الإنزيم النازع لليود تُقلّل من تحوُّل الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين في البلازما مثل: البروبايل ثيويورسيل (ProPylthiouracil)، والديكساميثازون (Dexamethasone)، والبروبرانولول (Propranolol)، وصبغة اليود (Radiocontrast Dyes)، وهناك طرق أخرى قليلة الأهمية في استقلاب هرمونات الغدة الدرقية، وذلك بارتباطها بالكبريت (Sulfation)، أو السكر (Glucororindation)، وهذا الارتباط يؤدي إلى تعطُّل الهرمونات وإفرازها في المادة الصفراء في الكبد، ومن ثَمَّ خروجها إلى خارج الجسم.

استخلاص هرمونات الغدة الدرقية داخل الخلية، ومستقبلة الدرق

تدخل هرمونات الغدة الدرقية داخل الخلية عن طريق الناقلات البروتينية كما ذكرنا سابقاً، وبعدها تدخل إلى داخل نواة الخلية، ومن ثَمَّ ترتبط بمستقبلة الدرق الموجودة في داخل النواة، للقيام بتأثيراتها الفيزيولوجية، والهرمون الأكثر ارتباطاً بمستقبلة الدرق هو ثلاثي يودو ثيرونين بنسبة عشرة إلى واحد مقارنة بالثايروكسين. وتُعدّ مستقبلة الدرق الوسيط للتأثيرات الفيزيولوجية لهرمون ثلاثي يودو ثيرونين، وذلك بتنظيم النسخ الجيني، ويُنظِّم النسخ الجيني لمستقبلة الدرق هرمون ثلاثي يودو ثيرونين، وعنصر الاستجابة للدرق في الجين المستهدف، ومستقبلة الدرق والبروتينات المنظمة.

وتنتمي مستقبلة الدرق إلى عائلة المستقبلات النووية (Nuclear Receptor Superfamily)، مثل: مستقبلة الإستروجين، ومستقبلة فيتامين D، ومستقبلة حمض

ريتينويد (Retinoid Acid)، ومستقبلة ريتينويد إكس RXR، ويوجد شكلان إسويان وهما: مستقبلة الدرق ألفا، ومستقبلة الدرق بيتا، وبينهما تماثل كبير، ولقد تم عزل ووصف مستقبلة الدرق لأول مرة في عام 1986م، ويوجد نوعان من مستقبلة الدرق ألفا، والتي يتم ترميزها من جين مستقبلة الدرق A الذي يقع في كروموسوم 17، ومستقبلة الدرق بيتا التي يتم ترميزها من جين مستقبلة الدرق B الذي يقع في الكروموسوم 3، وبسبب التضفير الجيني (Gene Splicing) ينتج عن جين مستقبلة الدرق A نوعان من البروتينات وهما: مستقبلة الدرق ألفا 1، ومستقبلة الدرق ألفا 2، كما ينتج عن التضفير الجيني لجين مستقبلة الدرق B نوعان من البروتينات أيضاً وهما: مستقبلة الدرق بيتا 1، ومستقبلة الدرق بيتا 2، ويختلف وجود مستقبلات الدرق في الأنسجة المختلفة؛ بسبب اختلاف وظيفتها.

وتتكون مستقبلة الدرق من ببتيد أحادي يُطوَى إلى ثلاثة ميادين وظيفية (Functional domains)، الميدان الأول: هو جزء متطرف يحتوي على جزيئات أمينية، والميدان الثاني: هو جزء متطرف، يحتوي على جزيئات الكربون، ويُعنَى بالارتباط باللجين، ويمثل هذا الجزء خصوصية المستقبل للجين، ويضبط القدرة على الارتباط بالمستقبلات النووية الأخرى كمثنوي مغاير (Heterodimer)، والميدان الثالث: هو جزء مركزي يقوم بالارتباط بالحمض النووي، ويحتوي على إصبعين من السيستئين، والزنك؛ لتسهيل ارتباطه بجزء معين من الجين، يُدعَى عنصر استجابة للدرق (Thyroid Response Element)، ويقوم مركب هرمون الغدة الدرقية المرتبط بمستقبلة الدرق بالارتباط بالجين المستهدف؛ مما يؤدي إلى زيادة التعبير الجيني، ومن ثَمَّ إلى نسخ الجين وإنتاج البروتين المطلوب، أو إلى تقليل التعبير الجيني للجين المستهدف، وتقليل إنتاج البروتين المقصود، ويرتبط مركب هرمون الغدة الدرقية ومستقبلة الدرق بجزء معين من الجين، وهو عنصر استجابة للدرق، وقد يرتبط معه بشكل أحادي أو في الأغلب كمثنوي مغاير مع مستقبلة ريتنويد إكس (RXR)، ويؤدي ارتباط مركب مستقبلة الدرق مع ثلاثي يودو ثيرونين بالجين المستهدف إلى حدوث تغييرات في هيئته مما يُسهِّل من ارتباط عوامل منشطة (Coactivator)، أو عوامل كاظمة (Corepressor).

فمثلاً: عند ارتباط مركب مستقبلة الدرق وهرمون ثلاثي يودو ثيرونين بجين مختصر الهرمون المنبه للدرق يؤدي هذا إلى تقليل إنتاج هذا الهرمون، ومن ثَمَّ تقليل صناعة وإفراز هرمونات الغدة الدرقية، وهذا يكمل دائرة الارتجاع السلبي (Negative Feedback).

ويختلف تعبير نوع مستقبلة الدرق عن مراحل تطور الجنين، وعن نوع النسيج المستهدف، ففي مرحلة تطور الجنين تكون مستقبلة الدرق ألفا 1 منتشرة في الأنسجة، أما مستقبلة الدرق بيتا فيتم تعبيرها في آخر مراحل تطور الجنين، وبعد ذلك يتم تعبير مستقبلة الدرق ألفا في الدماغ بشكل كبير، وبشكل أقل في الكلى، والعضلات الهيكيلية، والرئة، والقلب، والكبد، أما مستقبلة الدرق بيتا 1 فيتم تعبيرها بشكل كبير في الكلى، والكبد، والدماغ، والقلب، والغدة الدرقية، ومستقبلة الدرق بيتا 2 يتم تعبيرها بشكل خاص في الدماغ، والشبكية، والأذن الداخلية وبشكل أقل في أنسجة أخرى، كما أن لهرمونات الغدة الدرقية تأثيرات غير جينية على تخليق بعض البروتينات دون الحاجة إلى الارتباط بالجينات.

وتلعب البروتينات المنظمة المساعدة دوراً مهماً في مساعدة اليودو ثيرونين على زيادة التعبير الجيني للجين المستهدف، أو نقصه، والمنظِّمات المساعدة عبارة عن بروتينات ترتبط بمركب مستقبلة الدرق، وتزيد التعبير الجيني للجين المستهدف، أو تثبطه، ففي غياب اليودو ثيرونين يرتبط مركب مستقبلة الدرق مع مستقبلة ريتنويد إكس، ومعهما المنظمات المثبطة بالجين المستهدف التي تمنع التعبير الجيني ونسخ الجين، أو تقللهما، أما عند ارتباط اليودو ثيرونين بالمستقبلة فهذا يؤدي إلى فسخ ارتباط المنظمات المثبطة، وارتباط المنظمات المنشطة، وهذا بدوره يؤدي إلى زيادة التعبير الجيني للجين المستهدف.

التأثيرات الفيزيولوجية لهرمونات الغدة الدرقية

تؤثر هرمونات الغدة الدرقية في جميع أنسجة الجسم تقريباً، ولعل أهم تأثيراتها هي تطوُّر الأعضاء في الجنين، وتلعب دوراً في الاستقلاب، وإنتاج الطاقة، وإنتاج الحرارة في الجسم، كما أن لها تأثيرات خاصة في القلب، والكبد، والبنكرياس، والعضلات، وغيرها.

التأثيرات الفيزيولوجية على الجنين

تلعب هرمونات الغدة الدرقية دوراً مهماً في تطوُّر الجنين، ونمو الأعضاء، والأنسجة، ويعتمد الجنين على انتقال هرمونات الغدة الدرقية من الأم إليه بواسطة

المشيمة، وتركيز هذه الهرمونات في هذه المرحلة مهم جداً؛ لتكوُّن أعضاء الجنين وتطوُّرها، قبل أن يبدأ إفراز هرمونات الغدة الدرقية في الأسبوع الثاني عشر من الحمل، ولعل أكثر التأثيرات وضوحاً هو تأثير هرمونات الغدة الدرقية في تطوُّر الجهاز العصبي المركزي، حيث إن الجهاز العصبي، شديد الحساسية لتأثير هرموناتها، حيث إنها تساعد في تطور الخلايا العصبية وتكاثرها، ويظهر ذلك جلياً في الأطفال حديثي الولادة الذين تعرّضوا لنقص في هرمونات الغدة الدرقية في الرحم؛ مما يؤدي إلى ضَعْف شديد في تطور الجهاز العصبي، والحركي.

التأثيرات الفيزيولوجية على مُعدَّل الاستقلاب، وإنتاج حرارة الجسم

تؤثر هرمونات الغدة الدرقية على مُعدَّل الاستقلاب الأساسي، والكلي، وعوامل أخرى في الاستقلاب، وذلك بزيادة استهلاك الأدينوزين ثلاثي الفسفات في دورات الأيض المختلفة مثل: تكوُّن الشحم (Lipogenesis)، وتحلُّل الدهون، واستحداث السكر (Gluconeogenesis)، وتحلُّل الجلايكوجين، واستحداث البروتين وتحلله. كما تلعب دوراً مهماً في تنفس الميتوكوندريا (المتقدرات). وأيضاً تؤثر إيجابياً في التقلّص العضلي، والميقاتية (Chronotropic Effect) لخلايا القلب؛ مما يزيد من نسبة استهلاك الأكسجين، ولعل حدوث بعض الحالات المرضية التي تؤدي إلى زيادة إفراز هرمونات الغدة الدرقية أو خمولها يوضح الدور المهم للغدة في هذا الجانب، ففي حالة نشاطها يزيد مُعدَّل الاستقلاب الأساسي، ونشاط النظام السمبثاوي مثل: زيادة التقلّص العضلي، والميقاتية لخلايا القلب؛ مما يؤدي إلى الأعراض المعروفة مثل: زيادة التعرُّق، وفقدان الوزن مع زيادة في الشهية، وتسارع ضربات القلب، ويحدث العكس في حالة خمولها فيقل مُعدَّل الاستقلاب الأساسي، ونقص التقلُّص العضلي، والميقاتية لخلايا القلب؛ مما يؤدي إلى زيادة الوزن، وتباطؤ ضربات القلب.

التأثيرات الفيزيولوجية على القلب

تلعب هرمونات الغدة الدرقية دوراً في تطوُّر القلب في الجنين، وذلك في تمايز (Differentiation) الخلايا العضلية القلبية، كما أنها تتحكّم في التقلُّص العضلي، والميقاتية لعضلة القلب.

التأثيرات الفيزيولوجية على العضلات الهيكلية

تلعب هرمونات الغدة الدرقية دوراً مهماً في تطور العضلات الهيكلية، واستتبابها، وتجديدها، وتعبير ناقلات الدرقية أحادي كاربوكسليت 8، و10، والإنزيم النازع لليود من النوع الثاني والثالث في الخلايا العضلية الهيكلية يُحدَّد بواسطة تركيز هرمونات الغدة الدرقية في داخل الخلايا العضلية لأداء مهامها المطلوبة، ويُحدِّد النسخ الجيني بواسطة هرمونات الغدة الدرقية تطور العضلات وليونتها، وانقباضها، وتجديدها وعمليات الأيض، واستتباب السكر فيها، وحيث إن العضلات تمثل (30 - 40 %) من كتلة الجسم فمعدل الاستقلاب الرئيسي في حال زيادة هرمونات الغدة الدرقية في الجسم أو نقصها يعتمد بشكل رئيسي على التغيير في مُعدَّل استهلاك الطاقة في العضلات، ويقوم هرمون ثلاثي يودو ثيرونين بهذه الوظائف في العضلات عن طريق ارتباطه بمستقبلة الدرق ألفا1 بشكل أساسي، كما يقوم الإنزيم النازع لليود 2 بتوفير الهرمون الفعّال ثلاثي يودو ثيرونين في الخلايا العضلية.

التأثيرات الفيزيولوجية على العظام

تلعب هرمونات الغدة الدرقية دوراً مهماً في تطوُّر التعظُّم الغضروفي (Endo-chondral Ossification)، وتنبيه الجينات المسؤولة عن تطوُّر الخلايا الغضروفية وإنتاج المطرس الغضروفي (Cartilage Matrix)، وتمعدنه (Mineralization)، وتحلُّله.

ويظهر تأثير هرمونات الغدة الدرقية واضحاً في تطوّر العظام بالأطفال الذين يعانون خمول الغدة الدرقية الوراثي، أو الذي يحدث في سن مبكرة في فترة النمو، حيث يحدث تأخّر شديد في نمو العظام، وقِصَر في القامة، ونتيجة لخمول الغدة الدرقية يحدث تعظُّم غضروفي غير سوي، وخلل التنسج المُشاشي (Epiphysis Dysplasis)، "وثدن في المشاشة"، كما أنه في حالات الخمول الشديدة، أو التي لم يتم تشخيصها مبكراً قد يحدث توقف في نمو العظم، أما في حال نشاط الغدة الدرقية المبكر فيحدث تسارع في النمو، وتطوّر العظم، ويكون عمر العظم متقدماً، وهذا يؤدي إلى اندماج صحيفة النمو (Growth Plate) بشكل مبكر، ومن ثَمَّ حدوث قِصَر القامة.

وتقوم هرمونات الغدة الدرقية بوظيفتها في العظم عن طريق وجود ناقلات بروتينية درقية لامتصاص الهرمون في الخلايا العظمية، ووجود الإنزيم النازع لليود الذي يُحوِّل هرمون الثايروكسين إلى هرمون فعّال وهو ثلاثي يودو ثيرونين، وأيضاً يُعطِّل الهرمونات للتحكّم في تركيز هرمونات الغدة الدرقية بشكل دقيق، ونوع مستقبلة الدرق الموجود في الخلايا العظمية، ويقوم هرمون ثلاثي يودو ثيرونين بوظيفته في العظم عن طريق ارتباطه بمستقبلة الدرق، ومستقبلة الدرق ألفا 1 هي الأكثر تعبيراً في العظم، حيث يبلغ تركيزها عشرة أضعاف مستقبلة الدرق بيتا 1، أما الإنزيمات النازعة لليود فيتم تعبير النوع الثاني والنوع الثالث منها في العظم، وذلك للتحكّم في تركيز هرمونات الغدة الدرقية فيه، وهذا مهم لدورها في تطوُّر العظم، والنمو، أما ناقلات الدرق فيتم تعبير ناقل أحادي كاربوكسيلات 8 في صحيفة النمو، والخلايا الغضروفية، والخلايا بانية العظم وناقضاته، وناقل أحادي كاربوكسيلات 10 هو الناقل الأكثر تعبيراً في صحيفة النمو، كما أن هرمونات الغدة الدرقية مهمة في الحفاظ على العظم في الإنسان البالغ.

التأثيرات الفيزيولوجية على النسيج الدهني الأبيض، والبني

تكمن أهمية النسيج الدهني البني في إنتاج الحرارة، وذلك لوجود نسبة كبيرة من الميتوكوندريا (المتقدرات) فيه، وعند التعرّض للبرد يقوم النظام السمبثاوي بتنشيط الإنزيم النازع لليود من النوع الثاني؛ مما يؤدي إلى إنتاج هرمون ثلاثي يودو ثيرونين داخل الخلايا الذي يسمح بنسخ الجينات المسؤولة عن إنتاج الحرارة.

التأثيرات الفيزيولوجية على الجهاز الهضمي والكبد

تلعب هرمونات الغدة الدرقية دوراً في تطوُّر الأمعاء، وحركتها، ففي حالة خمول الغدة الدرقية يحدث تباطؤ في تمعج الأمعاء، وحالة إمساك، ويحدث العكس في حالة نشاطها حيث يحدث تسارع في تمعج الأمعاء، ويقوم الكبد بتعبير الإنزيم النازع لليود من النوع الأول بشكل منتشر، والذي يساعد على تحويل هرمون الثايروكسين إلى هرمون ثلاثي يودو ثيرونين في البلازما، كما أنه يقوم بتعطيل هرمون ثلاثي يودو ثيرونين المنعكس، وتقوم خلايا الكبد بتعبير الإنزيم النازع لليود 2؛ وذلك لتوفير

هرمون ثلاثي يودو ثيرونين بشكل موضعي، وتقوم هرمونات الغدة الدرقية بالتأثير على وظيفة الكبد، وذلك بتأثيرها على مُعدَّل الاستقلاب الرئيسي، وتؤثر أمراضها على الكبد، فيحدث ارتفاع في إنزيمات الكبد في حال نشاطها، أو خمولها، وأيضاً يوجد ارتباط بين خمول الغدة الدرقية والكبد الدهني، حيث تلعب هرموناتها دوراً في استقلاب الكوليستيرول، واستقلاب الأحماض الدهنية، وإنتاج الحمض الصفراوي.

AACWLS

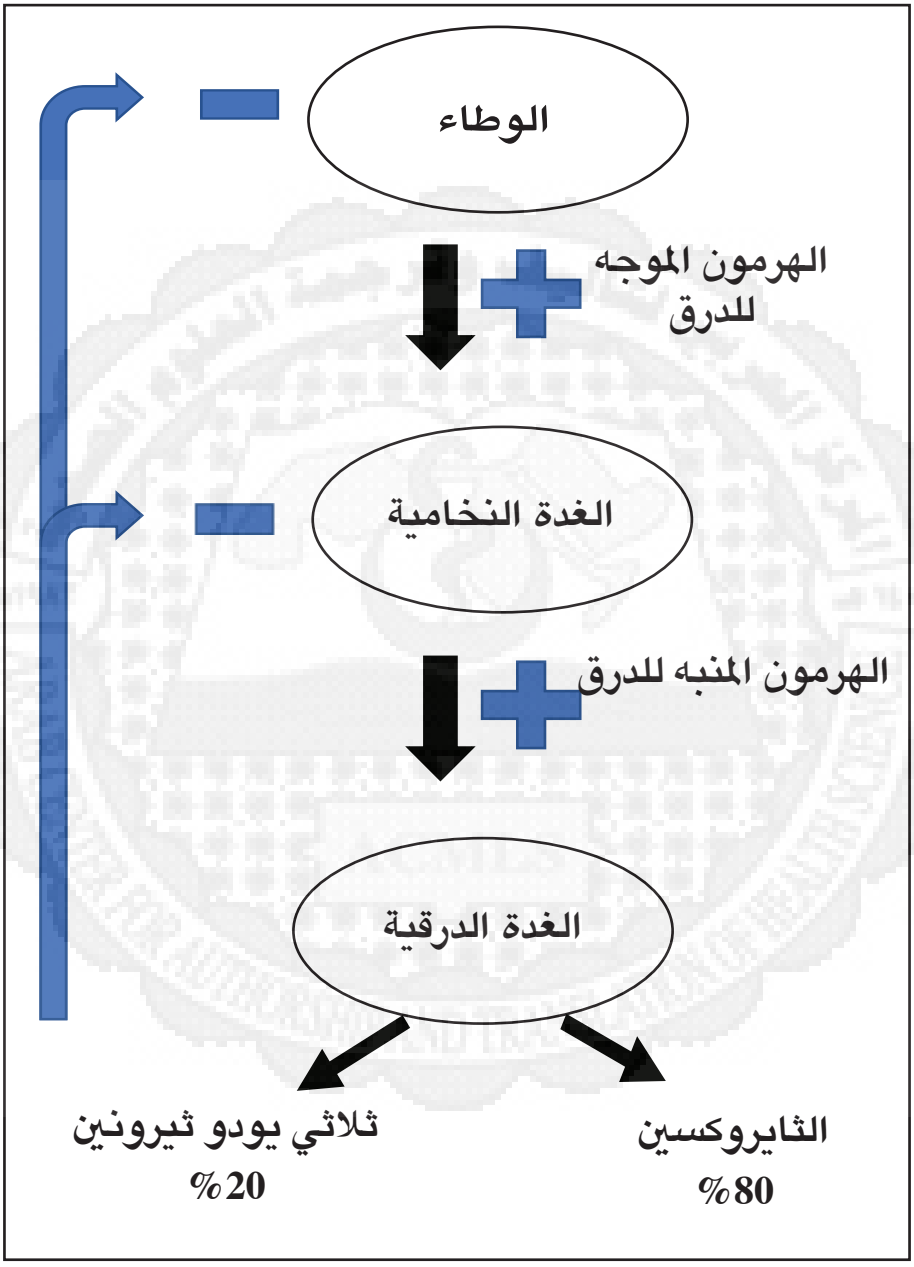
الفصل الثالث

التنظيم الهرموني مع هرمونات الغدد الصماء الأخرى

تعتمد الغدة الدرقية في تطورها، ونموها، ووظيفتها على علاقتها بالغدة النخامية، والوطاء (Hypothalamus)، حيث يقوم الهرمون الموجه للدرق باستثارة الغدة النخامية؛ لإنتاج الهرمون المنبه للدرقية، والذي يقوم باستثارة خلايا الغدة الدرقية لإنتاج هرمونات الغدة الدرقية وإفرازها، وتقوم هرمونات الغدة الدرقية بدورها في الارتجاع السلبي (Negative Feedback) على الغدة النخامية، والوطاء؛ لتقليل إنتاج الهرمون المنبه للدرقية وإفرازه، والهرمون الموجه للدرق، ومن ثَمَّ يتحقق التوازن الدقيق في دورة إنتاج هرمونات الغدة الدرقية. (انظر إلى الصورة التوضيحية 4).

الهرمون الموجه للدرق

يلعب الهرمون الموجه للدرق (الهرمون المطلق لموجهة الدرقية) دوراً حاسماً في إنتاج الهرمون المنبه للدرق وإفرازه، ويتم تصنيع هذا الهرمون كمركب أولي (Prepro TRH)، ويصل وزنه إلى 29 كيلو دالتون، وذلك في منطقة خاصة في الوطاء تُسمّى (Paraventricular Nucleus)، ويتعرض هذا البروتين الأولي إلى بعض التعديلات بواسطة إنزيمات خاصة تُسمّى طليعة الهرمون كونفيرتاز (Prohormone Convertase)؛ لإنتاج الهرمون النهائي، وذلك أثناء انتقاله في الألياف العصبية نحو الغدة النخامية، ويتم إطلاق الهرمون الموجه للدرق من الألياف العصبية إلى شبكة الأوردة النخامية الوطائية ليصل إلى الخلايا المصنِّعة للهرمون المنبه للدرقية، حيث يرتبط بمستقبلة الموجه للدرق، وتقع هذه المستقبلة في الغشاء الخلوي، وتتكون من سبعة ميادين عبر الغشاء، وجزء متطرف نايتروجيني خارج



الصورة (4): رسم توضيحي يبين علاقة الغدة الدرقية مع الغدة النخامية، والوطاء.

الخلية، وجزء متطرف كربوكسي داخل الخلية وهي من عائلة مستقبلات البروتين G (G-protein Coupled Receptor)، ويؤدي ارتباط الهرمون المنبه للدرق بالمستقبلة إلى مجموعة من التفاعلات التي تؤدي بالنهاية إلى إنتاج الهرمون المنبه للدرقية وإفرازه، حيث يقوم بزيادة نسخ جينات الهرمون المنبه للدرقية ألفا، والهرمون المنبه للدرقية بيتا، ويساعد في ارتباط جزأي الهرمون المنبه للدرق ألفا، وبيتا، وأخيراً ينظم عملية الارتباط بالجليكوزيل للهرمون وإفرازه، حيث إن عملية ارتباط جزيئات السكر مع الهرمون المنبه للدرقية مهمة وأساسية ليكون فعّالاً، ويُذكَر أن حدوث طفرة جينية في مستقبلة الهرمون الموجه للدرق يؤدي إلى حدوث خمول وراثي في الغدة الدرقية، ويتم تحلُّل هذا الهرمون عن طريق إنزيم خاص، ولهرمونات الغدة الدرقية وبالأخص ثلاثي يودو ثيرونين دور أساسي في التحكّم بإنتاج الهرمون المطلق المنبه للدرق وإفرازه، حيث يُستخلَص ثلاثي يودو ثيرونين من البلازما عن طريق الحاجز الدموي الدماغي وينتقل إلى الوطاء مباشرة، أو بتحوُّل هرمون الثايروكسين الموجود إلى ثلاثي يودو ثيرونين بواسطة الإنزيم النازع لليود من النوع الثاني، ومن ثَمَّ يرتبط هرمون ثلاثي يودو ثيرونين مع مستقبلة الدرق بيتا 2 في داخل نواة الخلية العصبية المسؤولة عن إفراز الهرمون الموجه للدرق في الوطاء، ويقوم هذا المركب بالارتباط بجين الهرمون الموجه للدرق، وتقليل نسخه، وأيضاً يقوم مركب ثلاثي يودو ثيرونين ومستقبلة الدرق بيتا 2 بالارتباط بالجين المسؤول عن نسخ إنزيم طليعة الهرمون كونفيرتاز وإنتاجه، ومن ثَمَّ تقليل إنتاج الهرمون الموجه للدرق، وتكمن أهمية الهرمون الموجه للدرق في المحافظة على وظيفة الخلايا المنتجة للهرمون الموجه للدرق في الغدة النخامية، لكن لايستلزم الأمر وجود هذا الهرمون أثناء تطور هذه الخلايا بشكل طبيعي في حياة الجنين.

الهرمون المنبه للدرقية

يتكون الهرمون المنبه للدرقية من مركب مثنوي مغاير يتكون من جزأين فرعيين ألفا، وبيتا، ويوجد الجين الخاص بالجزء ألفا في كروموسوم 6، بينما يوجد الجين الخاص في الجزء بيتا في كروموسوم 1، والجزء الفرعي ألفا للهرمون المنبه للدرقية هو نفسه موجود في هرمونات أخرى وهي: الهرمون المُلوتن، والهرمون المنبه للجريب، وموجهة الغدد التناسلية المشيمائية (LH, FSH, HCG)، بينما الجزء الفرعي بيتا مختص فقط بالهرمون المنبه للدرقية، وهو المسؤول عن التفاعل مع مستقبلة الدرق،

ويرتبط الجزءان الفرعيان ألفا وبيتا للهرمون المنبه للدرقية بإحكام، ووجود جزيئات السكر في الجزأين الفرعيين ألفا وبيتا مهم في هذا الارتباط المحكم، ويجعل الهرمون المنبه للدرقية فعالاً، ويؤدي حدوث طفرة جينية في الجزء الفرعي بيتا إلى حدوث خمول وراثي في الغدة الدرقية.

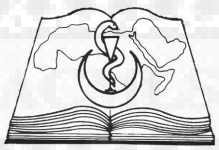
ويعتمد تنظيم إنتاج الهرمون المنبه للدرقية وإفرازه بشكل أساسي على عاملين، العامل الأول: هو الهرمون المطلق المنبه للدرق، وهو المسؤول عن إنتاج الهرمون المنبه للدرقية من الغدة النخامية وإفرازه، والعامل الثاني: وهو الذي يؤثر بشكل سلبي على إنتاج الهرمون المنبه للدرقية، وهي هرمونات الغدة الدرقية وبالأخص ثلاثي يودو ثيرونين الذي يقوم بتقليل إنتاج الهرمون وإفرازه، ومن ثَمَّ يؤدي ذلك إلى حدوث حالة من التوازن والاستقرار في نسبة تركيز هرمونات الغدة الدرقية في الدم، ويقوم ثلاثي يودو ثيرونين بالارتباط بمستقبلة الدرق وبالأخص بيتا 2 في داخل نواة الخلية المسؤولة عن إنتاج الهرمون المنبه للدرقية في الغدة النخامية، ومن ثَمَّ الارتباط بالجين المسؤول عن إنتاج الهرمون المنبه للدرقية، وتثبيط إنتاجه، ويزيد إنتاج الهرمون المنبه للدرقية وإفرازه عندما يكون تركيز هرمونات الغدة الدرقية قليلاً في الدم في حالة خمول الغدة الدرقية، ويقل إنتاجه وإفرازه عندما يكون تركيز هرمونات الغدة الدرقية عالياً في الدم كما في حالة نشاط الغدة الدرقية، ونستطيع قياس تركيز الهرمون المنبه للدرقية وبدقة عالية باستخدام الفحوص المختبرية الخاصة، كما يمكن قياس تركيز الجزء ألفا الذي قد يزيد في بعض الحالات المرضية مثل: أورام الغدة النخامية المنتجة للهرمون المنبه للدرقية، ويتم إفراز الهرمون المنبه للدرق من خلايا "موجهة الدرقية" في الغدة النخامية بشكل نابض، وتزيد الوتيرة في المساء، ويوجد بعض الحالات التي تؤثر على مستوى الهرمون في الدم، فعلى سبيل المثال: تقل نسبة تركيز الهرمون المنبه للدرقية في حالات المرض الشديد، أو النقص الشديد في الطعام، أو نتيجة استخدام بعض الأدوية كالجرعات العالية من الكورتيزون، أو بعد أخذ دواء الدوبامين في الوريد، وتجدر الإشارة إلى أن استخدام علاج الدوبامين عن طريق الفم وبجرعات قليلة لا يؤثر على تركيز الهرمون المنبه للدرق. (انظر إلى الجدول التالي).

جدول يوضح أسباب ارتفاع ونقص تركيز الهرمون المنبه للدرقية

نقص الهرمون المنبه للدرقية	زيادة الهرمون المنبه للدرقية
نشاط الغدة الدرقية.	خمول الغدة الدرقية الابتدائي.
خمول الغدة الدرقية الثانوي.	مرحلة الشفاء من متلازمة الاعتلال اللادرقي.
الثلث الأول من الحمل.	ورم غدي نخامي مفرز للهرمون المنبه للدرقية.
المرض الشديد.	وجود أجسام مضادة غيروية متداخلة .
الجرعات العالية من الكورتيزون.	مقاومة لهرمونات الغدة الدرقية.
العلاج بالدوبامين الوريدي.	
البيوتين.	

ويبدأ تأثير الهرمون المنبه للدرقية بعد ارتباطه بمستقبلة المنبه للدرق، وتنتمي مستقبلة المنبه للدرق إلى عائلة مستقبلات البروتين G، وهو يتكون من سبعة ميادين عبر الغشاء، وجزء متطرف نيتروجيني خارج الخلية الذي يرتبط بالهرمون المنبه للدرقية، وجزء متطرف كربوكسي داخل الخلية الذي يبدأ بالقيام بسلسلة تفاعلات بعد ارتباط الهرمون بالمستقبلة، وذلك بواسطة أدينوسين أحادي الفسفات بشكل أساسي، أو الفسفوإينوزيتول (Phosphoinisitol). وتجدر الإشارة إلى أن هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية يستطيع أن يرتبط بمستقبلة الهرمون المنبه للدرق، وذلك لوجود تشابه بين الجزء بيتا لكلا الهرمونين، وتحفيز الخلية الدرقية؛ لإنتاج هرمونات الغدة الدرقية وإفرازها، وخاصة عندما يكون تركيز هذا الهرمون عالياً في بعض حالات الحمل مثل: الحمل بتوأم، أو الحمل العداري (Molar Pregnancy) (هو حمل عنقودي يحدث عندما تكون هناك مشكلة في البويضة المخصبة، مما يعني أن الطفل والمشيمة لا يتطوران كما ينبغي بعد الحمل، ولا يتمكن الحمل العنقودي من البقاء على قيد الحياة)، كما أن الجسم المضاد لمستقبلة الدرق يستطيع أن يرتبط بمستقبلة المنبه للدرق؛ لتحفيز الغدة الدرقية وإنتاج هرموناتها وإفرازها كما في داء جريفز (Graves' disease).

ويؤدي ارتباط الهرمون المنبه للدرقية بالمستقبلة إلى مجموعة من التفاعلات التي تؤدي بالنهاية إلى إنتاج هرمونات الغدة الدرقية وإفرازها، ويلعب الهرمون المنبه للدرق دوراً مهماً في جميع خطوات إنتاج هرمونات الغدة الدرقية وإفرازها من الخلية الدرقية بدءاً من استخلاص اليود إلى إفراز هرمونات الغدة الدرقية، حيث يقوم بزيادة تعبير ناقل سمبورتير يوديد الصوديوم (Sodium Iodide Symporter)، والإنزيم ثيروبيروكسيداز، ومادته الفعّالة ثنائي هيدروجين البيروكسيد (Sodium Iodide Symporter)، كما يقوم بإنتاج الجلوبولين الدرقي؛ لوضع أساس لإنتاج هرمونات الغدة الدرقية، والتقام الجلوبولين الدرقي المصنَّع في الغرواني إلى داخل الخلية، وتحلُّله لإفراز هرمونات الغدة الدرقية بشكل سريع، كما يؤدي ارتباطه مع المستقبلة إلى زيادة حجم الخلية الدرقية، وتغيُّر شكلها بنشوء زغابات في الغشاء العلوي للخلية التي تقوم بالتهام الغرواني إلى داخل الخلية.



الفصل الرابع

تشخيص أمراض الغدة الدرقية

يعتمد تشخيص أمراض الغدة الدرقية بشكل أساسي على الفحوص المختبرية للهرمونات الدرقية، والهرمون المنبه للدرقية، ومن الفحوص المختبرية الأخرى التي تساعد على التشخيص: فحص الأجسام المضادة للثيروبيروكسداز، وفحص الجسم المضاد لمستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، وفحص الثيروجلوبولين أو الجلوبولين الدرقي، وفحص الجسم المضاد للثيروجلوبولين، وأخيراً فحص الكالسيتونين الذي يُعدّ علامة للسرطان الدرقي اللبي.

ومن طرق التشخيص لأمراض الغدة الدرقية التصوير التصواتي (التصوير بالأشعة فوق الصوتية) للغدة الدرقية الذي يُعدّ من أهم الوسائل لتشخيص تضخّم الغدة الدرقية، والعقيدات الدرقية، والسرطان الدرقي ومتابعته؛ وذلك يعود لسهولة إجرائه، وقلة تكلفته، ودقته، إضافة إلى الخزعة بالإبرة المشفوطة (FNA) لتقييم العقيدات الدرقية عند اكتشافها سواء بالفحص السريري، أو بالتصوير التصواتي، وأخيراً مسح اليود المشع الذي يُعدّ من الفحوص المهمة في التشخيص التفريقي لنشاط الغدة الدرقية.

أولاً: الفحوص المختبرية للغدة الدرقية

1. فحص الثايروكسين وثلاثي يودو ثيرونين

يتم قياس مستوى الثايروكسين وثلاثي يودو ثيرونين المرتبطين بالبروتين الرابط بواسطة المقايسة المناعية لتشخيص أمراض الغدة الدرقية، لكن تكمن المشكلة في أن التغييرات التي تحدث في تركيز البروتين الرابط للهرمونات الدرقية مثل: الجلوبولين الدرقي الرابط، أو الترانستيريتين، أو الألبومين تؤدي إلى تغييرات خاطئة في قياس هرموني الثايروكسين، وثلاثي يودو ثيرونين إما بالزيادة، أو بالنقصان؛ مما ينتج

عنه خطأ في التشخيص، فمثلاً: عند وجود نقص في الثيروجلوبولين (الجلوبولين الدرقي) الخلقي يكون مستوى تركيز الثايروكسين قليلاً في الدم، لكن يكون مستوى الثايروكسين الحرّ في المعدل الطبيعي، وأيضاً أثناء الحمل يزيد إنتاج الجلوبولين الدرقي الرابط؛ نتيجة لتحفيز الإستروجين، فعند قياس الثايروكسين يكون مرتفعاً مما يعطي تشخيصاً خاطئاً بنشاط الغدة الدرقية، وهذا لا يعكس تركيز هرمون الثايروكسين الحرّ، ومن الأمثلة الأخرى: ارتفاع تركيز الثايروكسين بسبب وجود ألبومين المتفاوت (المتغير)، وله خاصية زيادة الأُلفة مع الثايروكسين مما يؤدي إلى زيادة مستوى تركيز الثايروكسين؛ بدون أيّ تأثير سريري، وذلك لأن مستوى الثايروكسين الحرّ يكون طبيعياً، ويعرف هذا بزيادة (فرط) ثايروكسين الدم الناتج عن خلل الألبومين العائلي، وهو مرض ذو وراثة صبغية جسدية سائدة، ويبين الجدول التالي أسباب نقص البروتين الدرقي الرابط، أو ارتفاعه.

جدول يوضح: أسباب ارتفاع الجلوبولين الدرقي الرابط ونقصه

ارتفاع الجلوبولين الدرقي	انخفاض الجلوبولين الدرقي	تغيير في الألبومين والثايريتين الناقل
الحمل	نقص الجلوبولين الوراثي	فرط الثايروكسين نتيجة خلل الألبومين العائلي
الإستروجين	الأندروجين	
نشاط الغدة الدرقية	تسمم درقي زائف	
التهاب الغدة الدرقية		

2. فحص الثايروكسين وثلاثي يودو ثيرونين الحرّ

تكمن أهمية قياس هرمونات الغدة الدرقية الحرة في تجنب التأثيرات الكبيرة التي قد تحدث للبروتين الدرقي الرابط وتأثيرها على قياس تركيز مستوى الهرمونات الدرقية، كما أن الجزء الحرّ من الهرمون هو الجزء الفعّال؛ لهذا تم تطوير الطرق المختبرية لقياس الجزء الحرّ من هرمونات الغدة الدرقية.

وتنقسم طرق فحص الهرمونات الدرقية الحرة إلى طرق مباشرة، وتقديرية، ففي الطرق المباشرة يتم فصل الهرمون الحرّ عن الهرمون المرتبط بالبروتين الدرقي الرابط، ومن ثَمَّ قياس تركيز الهرمون الحرّ، أما في الطرق التقديرية فيتم حجز كمية صغيرة من الهرمون الحرّ، والتي تكون متناسبة مع تركيزه في الدم.

أ - الطريقة المباشرة لفحص هرمون الغدة الدرقية الحرّ

في الطريقة المباشرة لفحص هرمون الثايروكسين الحرّ أو ثلاثي يودو ثيرونين الحرّ يتم فصل الهرمون الحرّ عن الهرمون المرتبط بالبروتين الدرقي الرابط عن طريق الدِّيال التوازني (Equilibrium Dialysis)، أو الترشيح الفائق (Ultrafiltration)، حيث يحدث توازن بين نسبة الهرمون الحرّ والهرمون المرتبط تحاكي النسبة الموجودة في الدم، وبعد ذلك يتم عمل قياس لتركيز الهرمون الحرّ في الدُّيالة (المادة التي تعبر الغشاء أثناء عملية الدِّيال) إما عن طريق مقايسة مناعية، أو حديثاً عن طريق استشراب سائلي مقرون بقياس الطيف الكلي (Liquid Mass Spectrometry)، وتُعتبَر الطريقة الثانية أكثر دقة في قياس الهرمون، وتتطلب الطريقة المباشرة لقياس الهرمون الحر تقنيات معقدة، وتتأثر بعديد من العوامل الفيزيائية مثل: الحرارة، والأُسّ الهيدروجيني، كما أنها مكلفة؛ لذا يقتصر استخدام هذه الطريقة في الأبحاث، والمختبرات الخاصة المرجعية.

ب - الطريقة التقديرية أو غير المباشرة في فحص هرمون الدرقية الحرّ

وتشتمل الطريقة التقديرية التقليدية على قياس منسب الثايروكسين الحرّ، ومنسب ثلاثي يودو ثيرونين الحرّ، ففي هذه الطريقة يتم قياس تركيز هرمون الغدة الدرقية الكلي، وقياس تركيز البروتين الدرقي الرابط، ومن ثَمَّ تقسيم تركيز هرمون

الدرقية على تركيز البروتين الدرقي الرابط حسابياً للحصول على نسبة أو منسب الثايروكسين الحرّ، أو ثلاثي يودو ثيرونين، ولا يتم استخدام هذه الطريقة حالياً في قياس تركيز هرمون الغدة الدرقية الحرّ، وقد تم استبدال هذه الطريقة بعمل المقايسة المناعية لفحص الهرمون الدرقي الحرّ.

وفي الوقت الحالي يتم قياس هرمون الدرقية الحرّ عن طريق المقايسة المناعية والتي إما أن تكون أحادية الخطوة، أو ثنائية الخطوة، ففي المقايسة المناعية أحادية الخطوة يُستخدَم متناظر من الهرمون الموسوم الذي لا يتداخل مع البروتين الدرقي الرابط، ويتنافس مع الهرمون الدرقي الحرّ في الارتباط بالجسم المضاد للهرمون، والمرتبط بالجزء الصلب، وبعد التخلص من المكونات غير المرتبطة يتم قياس تركيز متناظر الهرمون الموسوم، والمرتبط بضد الهرمون المرتبط بالجزء الصلب بحيث يكون تركيزه متناسباً عكسياً مع تركيز هرمون الغدة الدرقية الحرّ في الدم، أما في طريقة المقايسة المناعية أحادية الخطوة الأخرى فيتم استخدام جسم مضاد لهرمون موسوم؛ ليتنافس الهرمون الحرّ في العينة مع الهرمون المرتبط بالجزء الصلب في الارتباط بضد الهرمون الموسوم، وبعد أن يتم التخلص من المكونات غير المرتبطة، يتم قياس تركيز ضد الهرمون الموسوم، والمرتبط بالجزء الصلب، فيكون تركيزه متناسباً عكسياً مع تركيز هرمون الدرقية الحرّ في الدم، ويتم عمل المقايسة إما باستخدام اللمعان الكيميائي (Chemiluminescence)، أو الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA)، أو بالإشعاع، والشائع الآن استخدام مقايسة مناعية آلية باللمعان الكيميائي أحادية الخطوة باستخدام ضد الهرمون الموسوم، ومما يميّز استخدام هذه الطريقة عدم تأثرها كثيراً بالبروتين الدرقي الرابط، حيث إن الهرمون المرتبط بالجزء الصلب لا يرتبط بالبروتين الدرقي الرابط في العينة، ومع ذلك فجميع طرق المقايسة التقديرية تتأثر إلى حد ما بتركيز البروتين الدرقي الرابط في الدم.

أما في المقايسة المناعية ثنائية الخطوة فيتم أولاً استخدام ضد الهرمون المرتبط بالجزء الصلب؛ لاستخلاص هرمون الدرقية الحرّ من العينة، حيث يرتبط بضد الهرمون، ومن ثَمَّ التخلص من المكونات غير المرتبطة، وفي الخطوة الثانية يتم إضافة مسبار موسوم؛ ليقوم بالارتباط بالجسم المضاد للهرمون غير المرتبط بهرمون الدرقية الحرّ، فتكون نسبة تركيز المسبار الموسوم متناسبة عكسياً مع تركيز هرمون الدرقية الحرّ في الدم.

ومع أن المقايسة المناعية التقديرية الآلية أقل تأثراً بمستوى البروتين الرابط، إلا أنه في وجود تغييرات كبيرة في مستوى البروتين الدرقي الرابط في الدم تتأثر مقايسة الهرمون الدرقي الحرّ بقياس أعلى من التركيز الحقيقي للهرمون، أو أقل منه.

ومن الجدير بالذكر أن قياس الثايروكسين الحرّ بالمقايسة المناعية أدق من قياس ثلاثي يودو ثيرونين الحرّ؛ وذلك لأن تركيز الثايروكسين الحرّ بالدم أكثر بمرتين أو ثلاث من تركيز ثلاثي يودو ثيرونين.

3. قياس الهرمون المنبه للدرقية

يُعتَبر قياس الهرمون المنبه للدرقية الفحص الأساسي في تشخيص أمراض الغدة الدرقية، ويتم إفراز الهرمون المنبه للدرقية بنظم يَوماوي (Circadian Rhythm) حيث تكون الذروة بين منتصف الليل إلى الرابعة فجراً، وتكون أقل تركيزاً وقت العصر، ويتم تحديد المدى المرجعي للهرمون المنبه للدرقية بعمل المقايسة لعينة من السكان، وتُقدَّر العينة بمائة وعشرين شخصاً من البالغين الذين لا يشتكون أمراضاً في الغدة الدرقية، ولا يوجد لدى أحد من أقربائهم شخص يعاني أمراض الغدة الدرقية، ويكون فحص الجسم المضاد للدرقية سلبياً، ويحدث الاختلاف في الحد الأعلى للمدى المرجعي بين منطقة، وأخرى، ويعود هذا إلى معدل استهلاك اليود، والعمر، والعرق، وكتلة الجسم، وقد تشتمل العينة السكانية بالخطأ على أشخاص لديهم مرض مناعي في الغدة الدرقية، أو تضخُّم فيها، أو يأخذون بعض الأدوية التي تؤثر في وظيفتها.

ويتم فحص الهرمون المنبه للدرقية بواسطة مقايسة مناعية شطيرية (Sand-wich Immunoassay)، وقد تطور هذا الفحص وتطورت دقته في تشخيص أمراض الغدة الدرقية على مدى السنوات السابقة، وتُحدَّد دقة مقايسة الهرمون المنبه للدرقية بقدرتها على الفصل أو التفريق بين سوائية الغدة، ونشاطها، ويُسمّى هذا بالحساسية الوظيفية، وتُعرَف الحساسية الوظيفية بالتركيز الأدنى للحليلة (المادة المراد تحليلها) التي يتم قياسها بمعامل تفاوت يُقدَّر بعشرين في المائة، فكان الجيل الأول من المقايسة المناعية للهرمون المنبه للدرقية يستطيع قياس الهرمون المنبه للدرقية بحد أدنى 1.0 ملي وحدة دولية لكل ملي لتر، لكن هذا الحد الأدنى بالقياس ليس كافياً في التفريق

بين نشاط الغدة الدرقية البسيط، وسوائيتها، أما الجيل الثاني فكان يستطيع قياس الهرمون المنبه للدرقية بحد أدنى 0.1 وحدة دولية لكل ملي لتر، مما زاد من حساسية الفحص عشرة أضعاف، وحسنت هذه الزيادة في الحساسية الوظيفية من قدرة الفحص على التشخيص، وفي الجيل الثالث من المقايسة المناعية والمستخدمة في الوقت الحالي فإن الحساسية الوظيفية أصبحت أقل من 0.01 ملي وحدة دولية لكل ملي لتر، فأصبح فحص الهرمون المنبه للدرقية دقيقاً جداً في التشخيص والتفريق بين أمراض الغدة الدرقية، وخاصة نشاط الغدة الدرقية دون السريري.

وفي عمل المقايسة المناعية الشطيرية توجد أجسام مضادة ترتبط بالهرمون المنبه للدرقية؛ لقياس تركيزه في العينة، فالجسم المضاد الأول مرتبط بالجزء الصلب من جهة، وبالوحدة الفرعية ألفا للهرمون المنبه للدرقية من جهة أخرى؛ ليقوم بتثبيته على الجزء الصلب، أما الجسم المضاد الثاني وهو الجسم المضاد الموسوم فإنه يرتبط بالوحدة الفرعية بيتا، فالإشارة التي يتم قياسها تكون متناسبة طردياً مع تركيز الهرمون المنبه للدرقية، وتكون الإشارة المستخدمة إما باستخدام اللمعان الكيميائي، أو الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم، أو بالفلوروفور، والشائع الآن استخدام مقايسة مناعية آلية باللمعان الكيميائي.

ويُعتَبر فحص الهرمون المنبه للدرقية دقيقاً لتشخيص أمراض الغدة الدرقية في وجود المحور الوطائي النخامي الدرقي الطبيعي (Normal Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis)، وعدم وجود أدوية تؤثر على قياس تركيز الهرمون المنبه للدرقية أو مداخلات مختبرية، لكن في بعض الحالات يؤدي قياس الهرمون المنبه للدرقية منفرداً من دون قياس الثايروكسين الحرّ إلى تشخيص خاطئ، فمثلاً: في حالة خمول الغدة الثانوي يكون مستوى الهرمون المنبه للدرقية في المعدل الطبيعي، فيتم التشخيص عن طريق الخطأ بأن المريض لا يعاني مرضاً في الغدة الدرقية، ولابدّ من قياس الهرمونات الدرقية التي تكون أقل من المعدل الطبيعي في هذه الحالة؛ لتشخيص المريض بطريقة صحيحة، وأيضاً عند بدء علاج خمول الغدة الدرقية أو نشاطها فإن مستوى الهرمون المنبه للدرقية يتأخر حتى يصل إلى المعدل الطبيعي مقارنة بمستوى الهرمونات الدرقية التي تصل إلى مستواها الطبيعي بشكل أسرع، وفي بعض الحالات يكون هناك تباين

بين الحالة السريرية وفحص الهرمون المنبه للدرقية، فمثلاً عندما يكون مستوى هرمون الغدة الدرقية مرتفعاً قليلاً، وكذلك الهرمون المنبه للدرقية، فلا بدّ في هذه الحالة من التأكد أولاً من عدم وجود تداخلات مختبرية كأجسام مضادة للهرمون المنبه للدرقية، وإن لم يكن هذا موجوداً فأحد أسباب هذا التباين إما أن يكون وجود ورم غدي نخامي مُفرِز لهرمون المنبه للدرقية، أو مُقاومَة لهرمونات الغدة الدرقية.

4. قياس الثيروجلوبولين

يتم إفراز الجلايكوبروتين من الخلايا الدرقية الجريبية، وتخزينه في الغرواني، ويرتبط تركيز الثيروجلوبولين بالدم بكتلة النسيج الدرقي، أو حدوث تلف في الغدة الدرقية؛ مما يؤدي إلى ارتفاع تركيزه بشكل عابر، ويتم قياس تركيز الثيروجلوبولين بواسطة المقايسة المناعية، وتبلغ الحساسية الوظيفية للمقايسة المناعية أقل من 0.1 نانوجرام لكل ملي لتر، ويُستخدَم هذا الفحص بشكل أساسي في متابعة مرضى السرطان الدرقي المتمايز، حيث إنه مؤشر حساس على وجود الخلايا السرطانية، ومن أهم التداخلات التي تؤثر على حساسية هذا الفحص في التشخيص والمتابعة وجود الجسم المضاد للثيروجلوبولين الذي يُقلّل بشكل خاطئ من تركيز الثيروجلوبولين الحقيقي، وتُقدَّر نسبة تركيز الجسم المضاد للثيروجلوبولين من (20-25%) في السرطان الدرقي المتمايز، وعند وجود الجسم المضاد للثيروجلوبولين في الدم لا يُعتدّ بقياس الثيروجلوبولين في متابعة مرضى السرطان الدرقي المتمايز، ولكن يمكن قياس الأجسام المضادة للثيروجلوبولين بشكل متوال، ويصبح اختفاء الأجسام المضادة للثيروجلوبولين بالدم مع المتابعة دليلاً على جذّ الخلايا الدرقية، أو انفصالها؛ ومن التداخلات الأخرى التي تؤثر على قراءة الثيروجلوبولين بشكل صحيح وجود ضد غيروي الذي تنتج عنه قراءة مقايسة الثيروجلوبولين بمعدل أعلى من الطبيعي، ومن الاستخدامات الأخرى لقياس الثيروجلوبولين التشخيص التفريقي للتسمم الدرقي مع وجود قبط منخفض لليود المشع، فعندما يكون مستوى الثيروجلوبولين منخفضاً أو منعدماً يكون التسمم الدرقي تسمماً درقياً زائفاً، وعندما يكون مستوى الثيروجلوبولين مرتفعاً يكون التشخيص التهاباً درقياً.

5. قياس الأجسام المضادة للثيروجلوبولين

يتم قياس الأجسام المضادة للثيروجلوبولين عادة مع الثيروجلوبولين، حيث إن وجود الجسم المضاد للثيروجلوبولين يؤدي إلى تداخلات في قياس الثيروجلوبولين؛ مما يؤدي إلى قياسه بنسبة أقل من تركيزه الحقيقي، ويُستخدَم قياس الجسم المضاد للثيروجلوبولين في متابعة مرضى السرطان الدرقي المتمايز، حيث يتم عمل قياسات متوالية على فترات، فالتناقص في تركيز الجسم المضاد للثيروجلوبولين دليل على هدأة المرض.

6. قياس الجسم المضاد للثيروبيروكسيداز

يُعتَبر ضد البيروكسيداز العلامة الشائعة في الأمراض المناعية للغدة الدرقية، وبخاصة الالتهاب الدرقي الهاشيموتو، لكنه قد يكون موجوداً في الأشخاص الأصحاء أيضاً بنسبة قد تصل إلى 10 %، ويُستخدَم سريرياً في تشخيص التهاب الهاشيموتو، أو في تقرير علاج خمول الغدة الدرقية دون السريري (Subclinical).

7. قياس ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية

يختص وجود ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية بداء جريفز، ويُستخدَم في تشخيص هذا المرض، وضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية هو ضد متعدد النسائل، وينقسم إلى ثلاثة أنواع: النوع المحفّز الذي يقوم بوظيفة الهرمون المنبه للدرقية نفسها عند ارتباطه بمستقبلته، ويسبب داء جريفز، والنوع المُحصِر الذي يمنع ارتباط الهرمون المنبه للدرقية بمستقبلته؛ مما يؤدي إلى خمول في الغدة الدرقية، والنوع المحايد الذي لا يؤثر في وظيفة الغدة الدرقية، ولقياس ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية يمكن استخدام مقايسة منع ارتباط الهرمون المنبه للدرقية التنافسي، والذي يقوم بقياس تركيز الهرمون بغض النظر عن وظيفته سواء كان منبهاً، أو مُحصِراً. والمقايسة الأخرى مقايسة بيولوجية تقوم بقياس ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية مع تحديد نوعه سواء كان محفزاً، أو مُحصِراً.

ويُستخدَم فحص ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية في تشخيص داء جريفز، وتفريقه عن الأسباب الأخرى لفرط الدرقية، وفي متابعة العلاج الدوائي لداء جريفز

فإذا كان الفحص سلبياً بعد انتهاء المدة المقررة للعلاج الدوائي فهذا يدل على أن فرصة نكس المرض (عودة المرض) قليلة، ويمكن توقف العلاج الدوائي، ومتابعة المريض بعد ذلك، كما يتم قياس ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية في النساء الحوامل اللائي يتلقين العلاج لداء جريفز، أو تم علاجهن سابقاً، وذلك للتنبؤ بتشخيص داء جريفز الذي قد يصيب الجنين، أو الطفل حديث الولادة، حيث يعبر ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية المشيمة، ويقوم بتحفيز الغدة الدرقية للجنين، ويؤدي استمرار وجود ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية في الطفل حديث الولادة إلى الإصابة بداء جريفز للأطفال حديثي الولادة.

8. قياس الكالسيتونين

يتم إفراز عديد الببتيد من الخلايا المجاورة للجريب، وينتج الكالسيتونين من تشطُّر الطليعة، أو السلف (Precursor Cleavage) قبل البروبريكالسيتونين (Pro Pre-calcitonin)، والبروكالسيتونين، ويُستخدَم كواسم للورم في تشخيص ومتابعة السرطان الدرقي اللبي، لكن قد يرتفع الكالسيتونين في حالات أخرى مثل: الالتهاب الدرقي المناعي، وارتفاع الكالسيوم، والالتهاب البكتيري، وفي الحمل، والرضاعة، ونتيجة لاستخدام بعض الأدوية، وتم الكشف مؤخراً عن وجود ترابط قوي بين الكالسيتوتين، والبروكالسيتونين في تشخيص ومتابعة السرطان الدرقي اللبي، ويمتاز البروكالسيتونين بأن تركيزه أعلى في الدم؛ مما يجعل مقايسته أكثر دقة من الكالسيتونين، مع أن البروكالسيتونين يرتفع في الحالات الالتهابية كذلك، إلا أن فحص الكالسيتونين يبقى الفحص المعتمد في متابعة السرطان الدرقي اللبي حتى الآن.

التداخلات في فحص وظائف الغدة الدرقية وقراءتها الصحيحة

قد يحدث بعض التداخلات التي تؤدي إلى قراءة فحص وظائف الغدة الدرقية بشكل خاطئ، وينتج عن هذا تشخيص خاطئ، وما يترتب عليه من عمل فحوص أخرى، أو بدء علاج دون داعٍ، ومن هذه التداخلات وجود ضد غيروي وهي أضداد بشرية تستهدف مستضدات حيوانية، أو بشرية في الدم، وتُعتبَر أجساماً مضادة غيروية شائعة، وتزيد نسبة وجودها لدى الأشخاص الذين يتعاملون مع الحيوانات

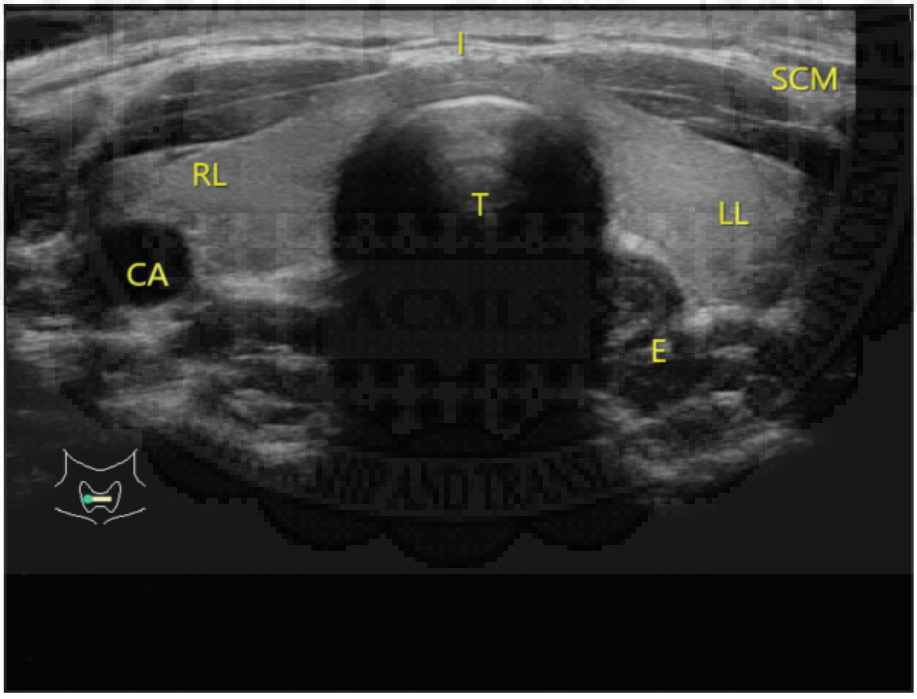
مثل: الأطباء البيطريين، وبعد حالات نقل الدم، أو أخذ لقاح ما، ويؤدي التداخل مع المقايسات المختلفة إلى قراءة بمعدل أعلى من التركيز الحقيقي غالباً، ويحدث هذا مع مقايسة الثايروكسين، والثايروكسين الحرّ، وثلاثي يودو ثيرونين، وثلاثي يودو ثيرونين الحرّ، والهرمون المنبه للدرقية، والثيروجلوبولين، وضد الثيروجلوبولين، والكالسيتونين، وقد قامت الشركات المصنِّعة للمقايسات بإضافة عامل مُحصِر للحد من تأثير هذه الأجسام المضادة؛ لذا فإن الخطوة الأولى عند الشك في وجود ضد غيروي تكون بإعادة الفحص باستخدام مقايسة من مصنع آخر، كما قد ينشأ تداخل ضد عامل المقايسة يؤثر على نتائج فحوص الثايروكسين الحرّ، والهرمون المنبه للدرقية مثل ضد الروثينيوم، ومن أسباب التقنية الأخرى وجود المقايسات التي تحتوي على مادة الستريبتافيدين، والبيوتين، حيث إن تناول البيوتين بجرعات كبيرة وهو أحد أنواع فيتامين B، ويستخدم في علاج نقص هذا الفيتامين يؤدي إلى حدوث تداخلات؛ مما يؤدي إلى قراءة خاطئة، فيتم قراءة هرمونات الغدة الدرقية بمعدل أعلى من الطبيعي، والهرمون المنبه للدرقية بمعدل أقل من الطبيعي، مما يؤدي إلى تشخيص خاطئ بنشاط الغدة الدرقية.

وقد توجد أجسام مضادة للثايروكسين الحر، أو ثلاثي يودو ثيرونين الحر؛ مما يؤدي إلى قراءة عالية خاطئة لهذه الهرمونات.

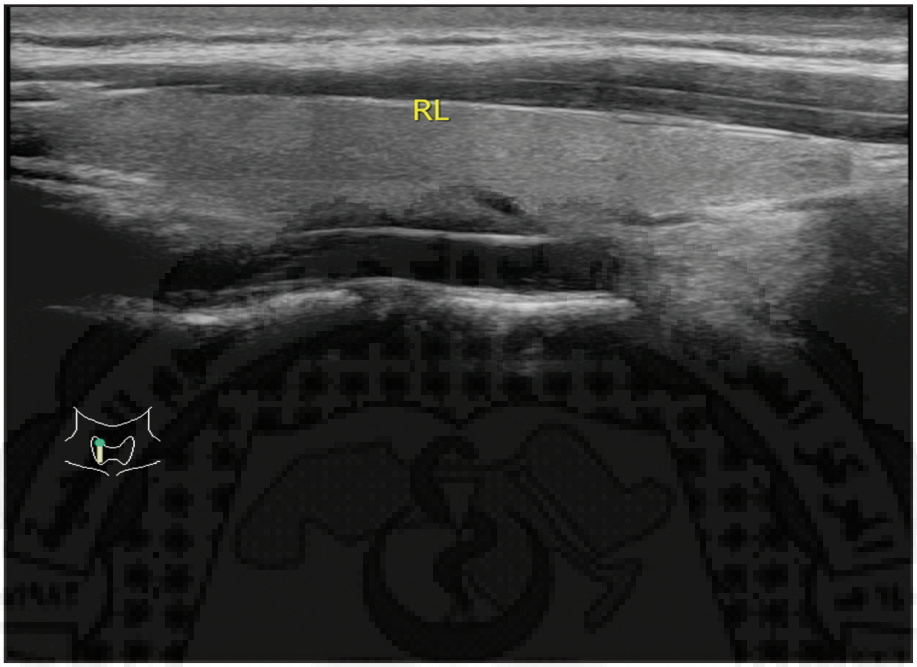
ثانياً: التصوير التصواتي للغدة الدرقية

يُعدّ التصوير التصواتي (الفحص بفائق الصوت) من أفضل وأدق الوسائل لمعاينة تشريح الغدة الدرقية، وحجمها، واكتشاف أيّ تشوه فيها، ومما يميّز هذا الفحص سهولة أدائه بالنسبة للمريض، ومَن يقوم به، وكذلك عدم تكلفته، ويتم عمل الفحص والمريض مستلقٍ على ظهره، وممدد رقبته قليلاً، وعند فحص الغدة الدرقية يتم أيضاً تصوير الرقبة كاملاً؛ لاكتشاف وجود عقد لمفاوية متضخمة، أو غدد درقية متضخمة، أو كتل أخرى، ويتم تصوير الغدة الدرقية بمستوى أفقي عندما يكون اتجاه مُحوِّل الطاقة التصواتي عمودياً على الرغامى (القصبة الهوائية)، وفي هذه الصورة يظهر فص الغدة بشكل مثلث، يحده من الأعلى العضلات الإسارية للرقبة (Strap Muscles)، ومن الجنب العضلة القصية الترقوية الخشائية، وتحتها

الشريان السباتي، والوريد الوداجي الغائر، ويكون المريء على جنب الفص الأيسر للغدة، ويحدها من الداخل الرغامى، (انظر إلى الصورة 5: صورة الغدة الدرقية بالتصوير التصواتي تبين منسوج الغدة الطبيعي، وعلاقته بالأنسجة المحيطة)، أما عندما يكون اتجاه مُحوِّل الطاقة التصواتي عمودياً مائلاً قليلاً عن الرغامى (القصبة الهوائية) فتظهر الغدة الدرقية بشكل بيضاوي.(انظر إلى الصورة 6: صورة الغدة الدرقية بالتصوير التصواتي بمستوى عمودي)، ويكون منسوج الغدة الدرقية الطبيعي متجانساً، ومحبباً، وصداها أعلى من العضلات المحيطة بها، ويساعد التصوير التصواتي في حساب حجم الغدة الدرقية، ويتراوح حجمها بين (10 - 15) ملي متر للمرأة، و(12 - 18) ملي متر للرجل، ومما يؤثر على حجم الغدة الدرقية: السن، والمنطقة الجغرافية، ويتم حساب حجم الغدة الدرقية بالتصوير التصواتي بحساب

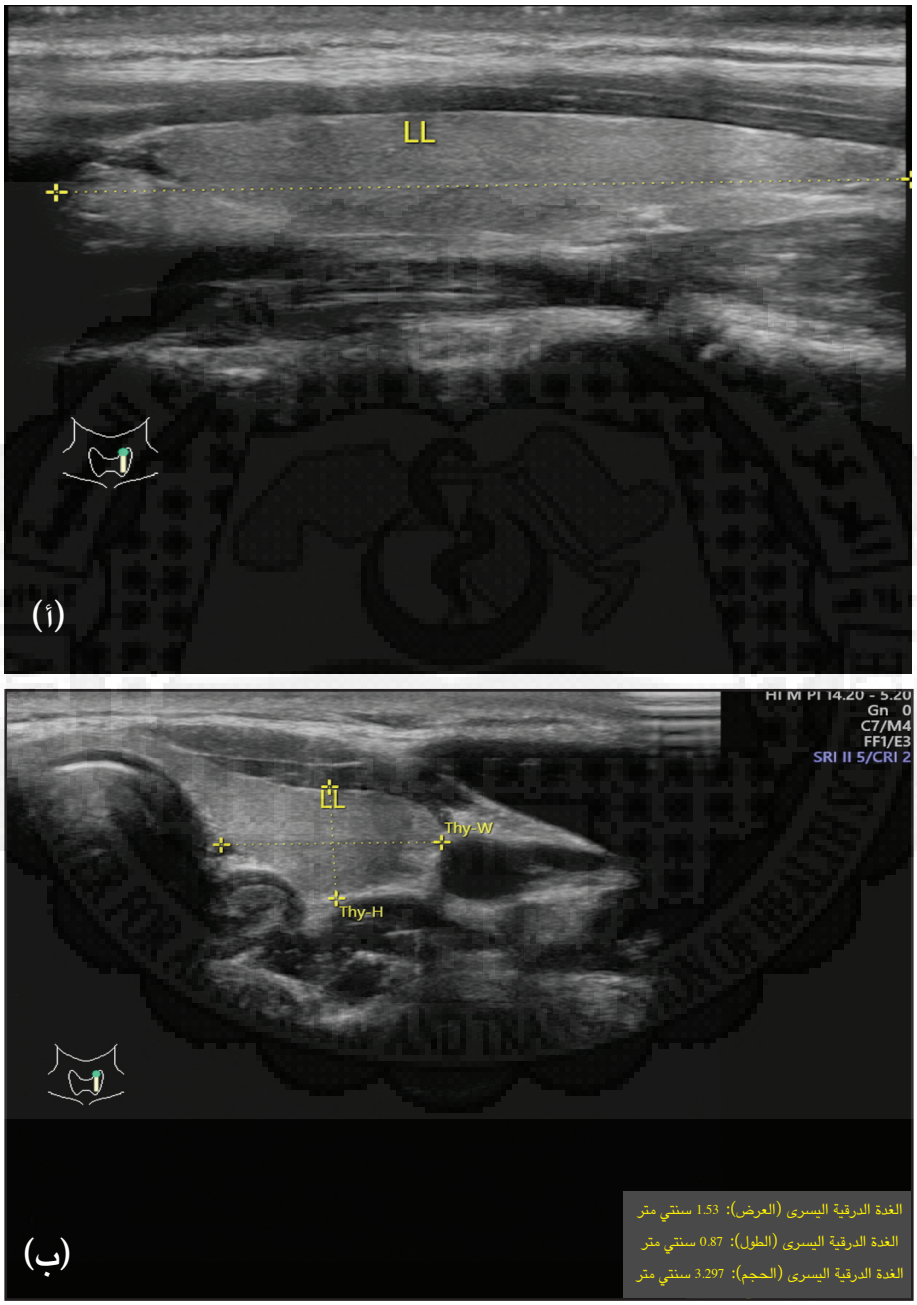


الصورة (5): صورة للغدة الدرقية بالتصوير التصواتي تبين منسوج الغدة الطبيعي، وعلاقته بالأنسجة المحيطة.



الصورة (6): صورة للغدة الدرقية بالتصوير التصواتي بمستوى عمودي.

حجم كلّ فص على حدة ثم إضافتهما للحصول على الحجم النهائي، ويتم استخدام المعادلة الحسابية التالية (0.479×الطول×العرض×السماكة) وذلك لحساب حجم كل فص، ويتم حساب الطول أثناء تصوير الغدة بشكل عمودي، ويتراوح الطول بين (4 - 6) سنتي متر، أما العرض والسماكة فيتم حسابهما أثناء تصوير الغدة بشكل أفقي، فالعرض هو المسافة من الرغامى (القصبة الهوائية) إلى أبعد نقطة من الفص، والسماكة هي المسافة من أبعد نقطة بالأعلى إلى أبعد نقطة بالأسفل، وتكون المسافة عادة من (1.3 - 1.8) سنتي متر. (انظر إلى الصورة 7: يتم حساب حجم الغدة الدرقية بقياس الطول، والعرض، والسماكة). وتتم أيضاً خلال التصوير التصواتي بالدوبلر دراسة وعائية الغدة الدرقية، وإضافة إلى معاينة الغدة الدرقية تتم معاينة العقد اللمفاوية المتضخمة خاصة في الحيز المركزي، والمتطرف، وتظهر العقد اللمفاوية الطبيعية كجسم صغير حجمه أقل من 1 سنتي متر، قليل الصدى مع وجود نقير مركزي عالي الصدى يمثل الوعاء الدموي. ويتغير شكل العقد اللمفاوية

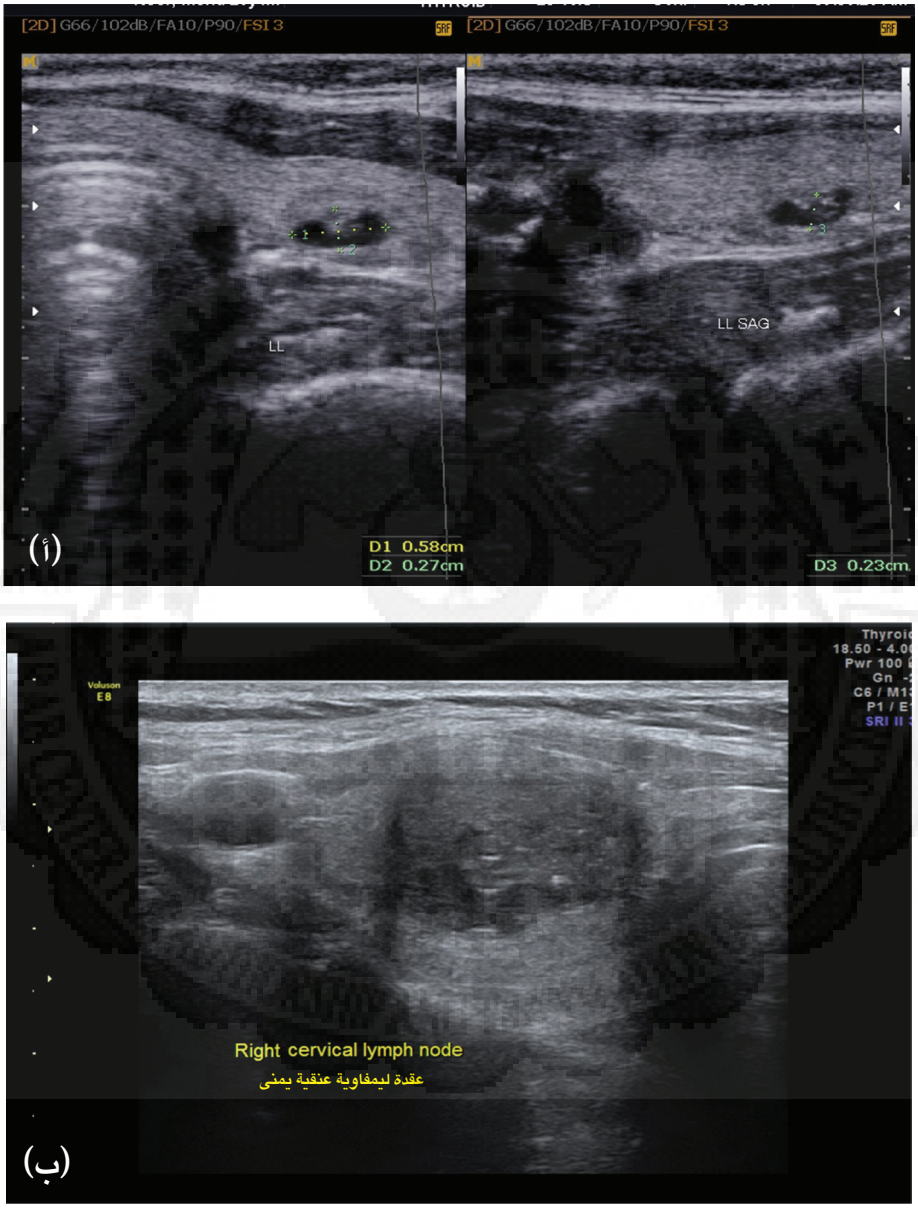


الصورة (7): صورة تبين طريقة حساب الغدة الدرقية بقياس الطول، والعرض، والسماكة.

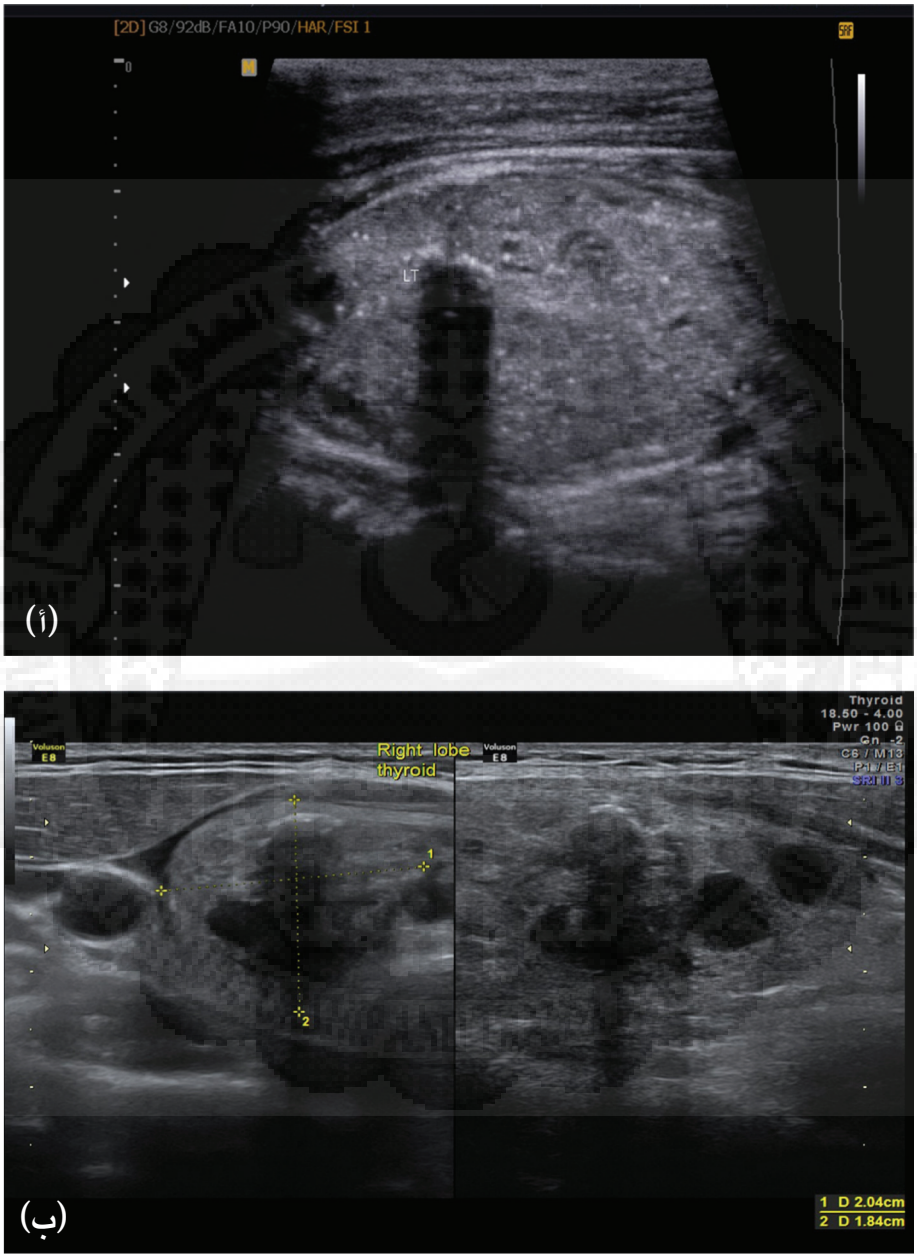
عند اعتلالها، فوجود التكيُّسات أو التكلُّسات المجهرية يزيد من الاشتباه بوجود نقائل سرطانية. (انظر إلى الصورة 8: صورة تصواتية لعقدة لمفاوية طبيعية، وأخرى سرطانية الشكل)، كما يمكن معاينة الغدد الدريقية في حالة اعتلالها، حيث إن الغدة الدريقية الطبيعية لا تظهر عادة بسبب صغر حجمها، وموقعها الخلفي للغدة الدرقية، ولكن في حالة إصابتها بالتورّم فإنها تظهر بشكل أوضح.

ولعل من أهم أسباب عمل التصوير التصواتي للغدة الدرقية معاينة العقيدات الدرقية ودراستها، والعقيدة الدرقية هي نمو ورمي حميد مشمول، أو متوضع في محفظة، وتُعرَف أيضاً بأنها آفة منفصلة داخل الغدة الدرقية، وتتميز عن نسيج الغدة المحيط بها من خلال التصوير التصواتي، وتكمن أهمية دراسة العقيدة الدرقية لتفريق العقيدة الحميدة من العقيدة السرطانية، ويلعب التصوير التصواتي دوراً مهماً في التشخيص حيث إن وجود بعض الصفات التصواتية الخاصة يزيد من الاشتباه في كون العقيدة سرطانية، فوصف العقيدة بأنها قليلة الصدى ينبئ عن وجود سرطان فيها بنسبة حساسية تقدر بـ (80 - 85 %) لكن نسبة النوعية قليلة، وتبلغ (15 - 25 %). أما إذا كانت العقيدة قليلة الصدى بشكل كبير جداً فهذه الصفة تزيد من القيمة التنبؤية الموجبة (Positive Predictive Value) لسرطان الغدة الدرقية، وتُعدّ حدود العقيدة غير المحددة صفة أخرى تثير الاشتباه بوجود سرطان الغدة بشكل كبير، وإذا كان طول العقيدة أكبر من عرضها فهذه الصفة تثير الاشتباه بسرطان الغدة الدرقية إلى حد كبير، ومن الصفات الأخرى وجود تكلُّسات ذات حجم مجهري، والتي تمثل وجود أجسام "بساموما" (Psammoma) تدل على وجود سرطان الغدة بشكل كبير حيث تبلغ نوعية التشخيص من (85 - 95 %) ولكن حساسية التشخيص قليلة، أما التكلُّسات ذات الحجم العياني فتكون موجودة غالباً في العقيدات الحميدة، وقد تظهر أيضاً بعد العلاج الحراري للعقيدات، ووجود وعائية محيطة بالعقيدة يرتبط بكون العقيدة حميدة في معظم الأحيان، لكن في 20 % من سرطان الغدة الدرقية يكون هذا الترتيب الوعائي موجوداً، أما وجود وعائية داخل العقيدة فهذا يدل على العقيدة الجريبية السرطانية. (انظر إلى الصورة 9: التي تبين العقيدات الدرقية ذات الصفات التصواتية السرطانية).

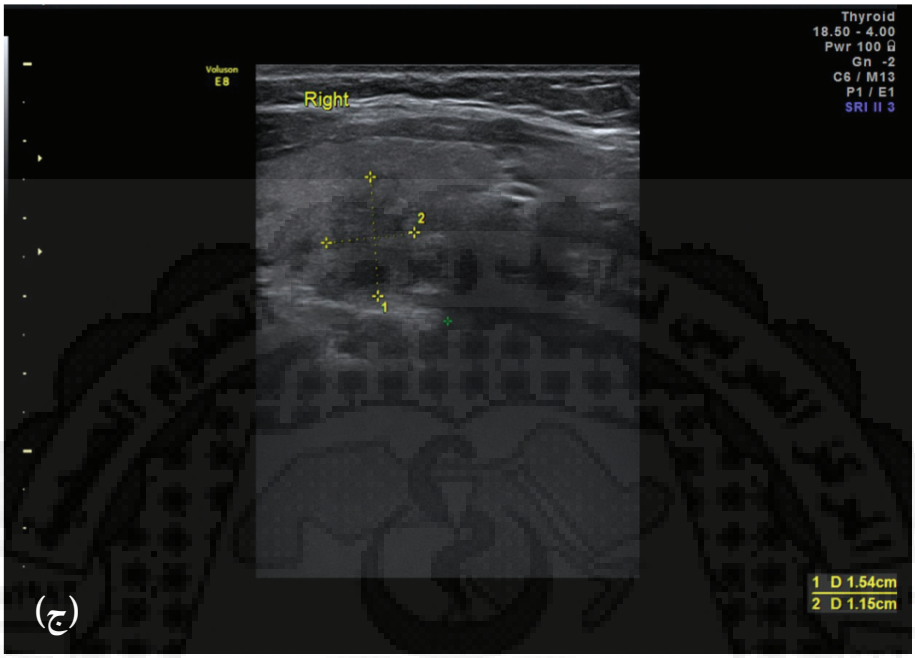
كما أن التصوير التصواتي يلعب دوراً مهماً أيضاً في المساعدة في عمل الخزعة المشفوطة بالإبرة للعقيدة الدرقية بشكل أدق؛ مما يساعد على الوصول إلى التشخيص النهائي.



الصورة (8): (أ) عقدة لمفاوية حميدة، (ب) عقدة لمفاوية سرطانية.



الصورة (9): خصائص العقيدات الدرقية ذات الصفات السرطانية: (أ) عقيدة درقية يوجد فيها تكلسات مجهرية، وتكلسات عيانية، (ب) عقيدة درقية ذات حدود غير منتظمة.



تابع الصورة (9): (ج) عقيدة درقية يظهر فيها الطول أكبر من العرض في التصوير الأفقي.

ثالثاً: الخزعة المشفوطة بالإبرة

وتُعتَبر الخزعة المشفوطة بالإبرة (Needle Aspiration Biopsy) الإجراء الأساسي لتقييم العقيدات الدرقية مجهرياً، والتأكد من وجود السرطان فيها، أو خلوها منه؛ ويُعتبَر هذا الإجراء بسيطاً من الناحية التقنية، ومضاعفاته نادرة، ومنها: الألم المصاحب لهذا الإجراء، وحدوث نزف أو التهاب، ويوصى بأخذ (2 - 4) شفطات باتجاهات مختلفة؛ لضمان أخذ عينة ممثلة عن العقيدة، ويتم أخذ عينة كافية في أكثر من 90 % من الحالات إذا تم عمل الإجراء بطريقة صحيحة، ويتم عمل الخزعة المشفوطة بالإبرة للعقيدة الدرقية إذا كان هناك اشتباه للسرطان حسب توافر الصفات التصواتية المذكورة سابقاً، وأيضاً حسب حجمها، ومن الممكن عمل الخزعة بطريقة مباشرة أو بتوجيه من خلال التصوير التصواتي؛ وتُفضَّل الطريقة الثانية؛ لأنها أكثر

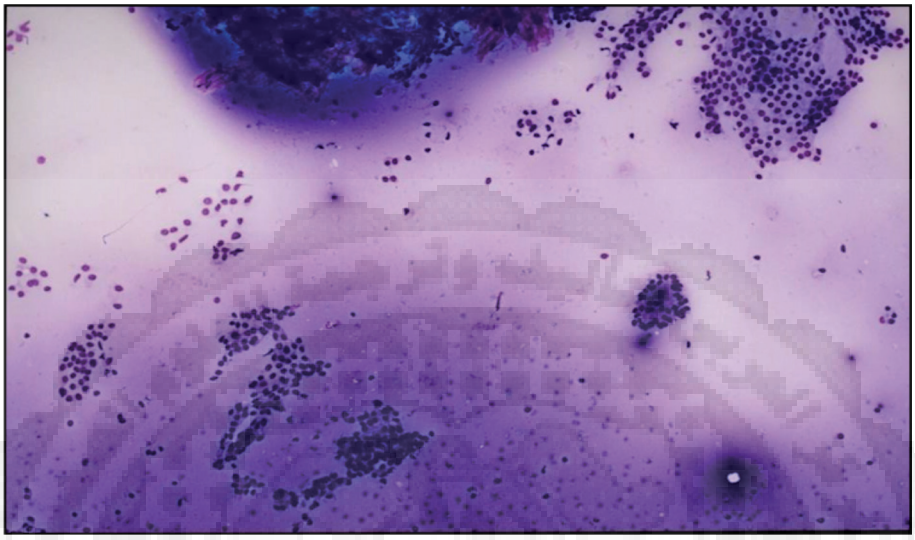
دقة خاصة للعقيدات المتكيسة، وللعقيدات التي تقع في الجزء الخلفي من الغدة، وعند أخذ العينة يتم فحصها في مختبر السيتولوجيا وتحديد فئتها التشخيصية، والنظام المتبع في تقرير السيتولوجيا لعينات الخزعة المشفوطة بالإبرة للغدة الدرقية هو نظام البيثيسيدا (Bethesda System Thyroid)، وقد تم اعتماده منذ عام 2007م؛ وذلك لتوحيد الفئات التشخيصية، وهناك ست فئات تشخيصية وهي: الفئة غير المشخصة، والفئة الحميدة، والفئة اللانمطية غير محددة الأهمية، وفئة الورم الجريبي أو اشتباه الورم الجريبي، وفئة اشتباه السرطان، والفئة السرطانية، ولكل فئة من هذه الفئات مُعدَّل خطر للإصابة بالسرطان، وهذه الفئات هي:

الفئة غير المشخّصَة: تكون عينة السيتولوجيا غير مُشخّصَة عندما لا تحتوي على عددٍ كافٍ من الخلايا الجريبية للتشخيص، وتُعتبَر العينة كافية إذا كانت هناك ست مجموعاتٍ من الخلايا الدرقية المحافظة على هيئتها، وفي كل مجموعة توجد عشر خلايا على الأقل؛ وفي هذه الحالة يتم إعادة عمل الخزعة المشفوطة بالإبرة، وكون العينة غير مشخصة فهذا لا ينفي وجود السرطان فيها.

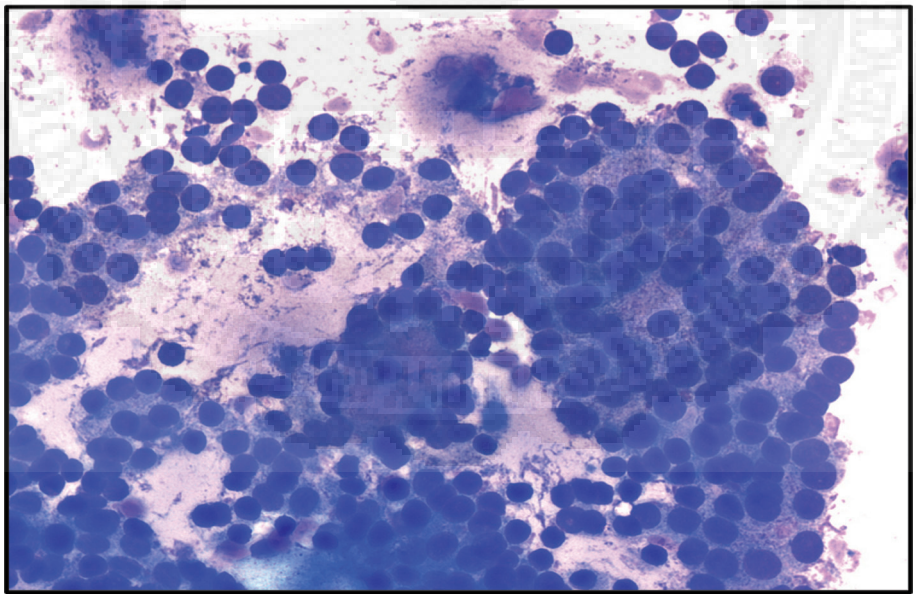
الفئة الحميدة: وتبلغ نسبة هذه الفئة (60-70 %) من الخزعات المشفوطة بالإبرة للعقيدات الدرقية، وعادة ما تمثل هذه العقيدة ورماً جريبياً حميداً، أو التهاباً درقياً، أو عقيدة غروانية، أو زيادة التنسج، وتبلغ نسبة الخطر بالإصابة بالسرطان في هذه الفئة (1-3 %) وهي نسبة قليلة جداً، ومن الممكن إعادة التصوير التصواتي بعد 12 شهراً، فإن كان الحجم مستقراً فلا تحتاج إلى متابعتها بعد ذلك في الغالب. (انظر إلى الصورة 10 التي تبين سيتولوجيا الفئة الحميدة).

الفئة اللانمطية غير محددة الأهمية: وتبلغ نسبة الخطر بالإصابة بالسرطان في هذه الفئة (5-15 %)، وفيها تظهر خلايا ذات نواة وشكل بنائي لا نمطي، وقد تكون هذه الخلايا خلايا سرطانية؛ لذا فمن الضروري المتابعة بإعادة عمل العينة، أو عمل الفحص الجزيئي إن وجد، أو المتابعة المنتظمة سريرياً، أو بالتصوير التصواتي. (انظر إلى الصورة 11 التي تبين خلايا الفئة اللانمطية).

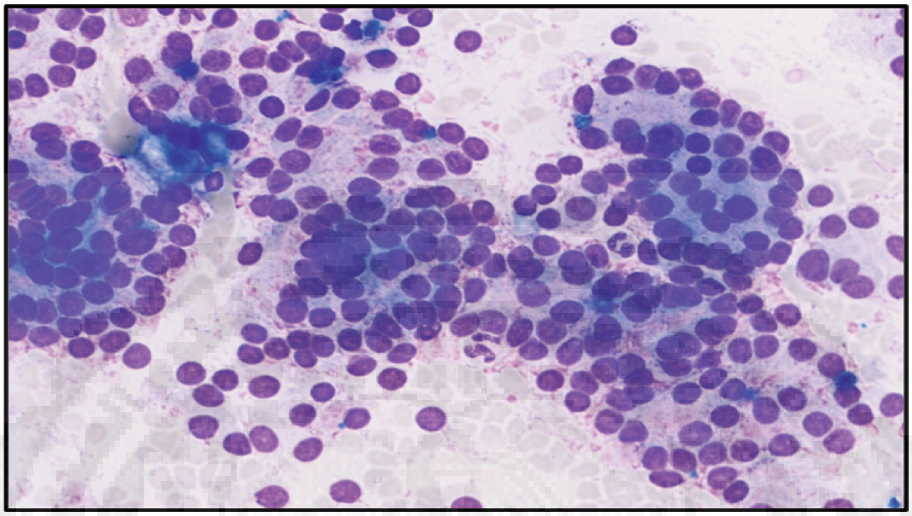
فئة الورم الجريبي واشتباه الورم الجريبي: وتبلغ نسبة الخطر بالإصابة بالسرطان في هذه الفئة (15-30 %)، وتظهر في هذه العينة خلايا جريبية مرتبة بشكل بنائي يتميز بشكل جريبي مجهري (انظر إلى الصورة 12 التي تبين سيتولوجيا



الصورة (10): تبين سيتولوجيا الفئة الحميدة من الغدة الدرقية.



الصورة (11): تبين خلايا الفئة اللانمطية.

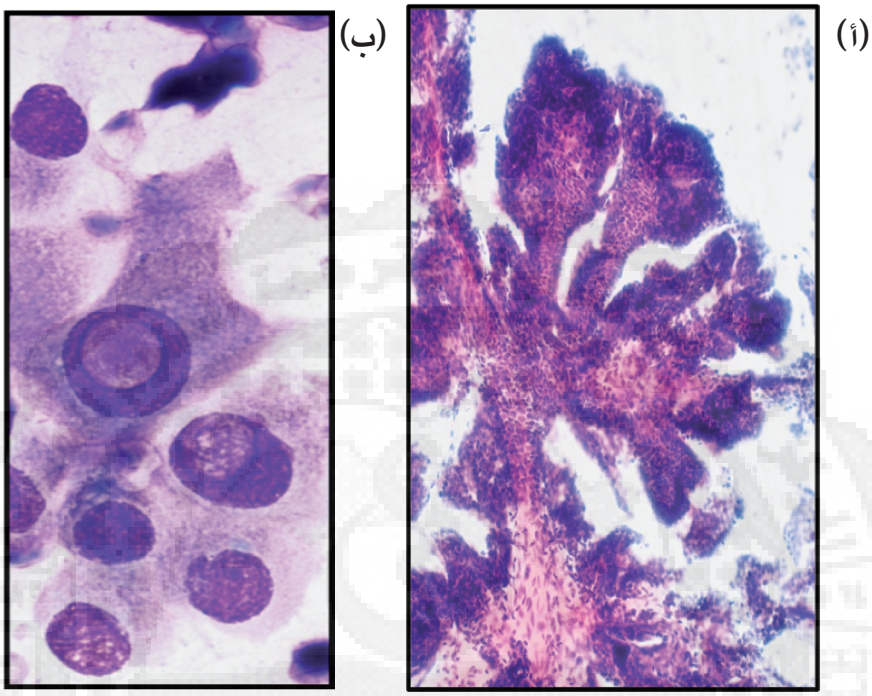


الصورة (12): تبين سيتولوجيا الورم الجريبي.

الورم الجريبي) لكن لا يمكن التفريق بين الورم الجريبي الحميد عن الورم الجريبي السرطاني إلا بعد استئصال فص الغدة الدرقية الذي يحتوي على العقيدة، ودراسة الباثولوجيا (المرضيات)، فإن كان هناك غزو وعائي لغشاء الورم دلّ ذلك على كون الورم سرطانياً، أو تتكون العقيدة بشكل كامل تقريباً من خلايا هيرثيل (Hurthle Cells)، ويُعتَبر ورم هيرثيل نوعاً من أنواع الورم الجريبي، لكنه يتكون من خلايا هيرثيل بأكثر من 75 %.

فئة اشتباه السرطان: وتبلغ نسبة الخطر بالإصابة بالسرطان (60 - 75 %)، وغالباً ما تمثل السرطان الدرقي الحليمي، وعند تشخيص هذه الفئة فإن الإجراء المتبع يكون استئصال الغدة الدرقية.

الفئة السرطانية: وتبلغ نسبة الخطر بالإصابة بالسرطان في هذه الفئة (97 - 99 %). وغالباً ما تمثل السرطان الدرقي الحليمي، والإجراء المتبع هو استئصال الغدة جراحياً في هذه الحالة، وتتميز سيتولوجيا السرطان الدرقي الحليمي بالتغيرات الموجودة في النواة مثل أن تكون شاحبة مع وجود أخدود طولي، ووجود جزء من السيتوبلازم داخل النواة. (انظر إلى الصورة 13 التي تبين سيتولوجيا السرطان الدرقي الحليمي).



الصورة (13): (أ) صورة السرطان الدرقي الحليمي التي تبين الشكل النمطي لهذا السرطان، (ب) صورة تبين شكل الخلايا في السرطان الدرقي الحليمي.

رابعاً: المسح باليود المشع وقبط اليود

يعتمد مبدأ التصوير باليود المشع أو التصوير الومضاني على فيزيولوجية الغدة الدرقية باستخلاص اليود من الدم؛ لصناعة هرمونات الغدة الدرقية؛ لذا يقوم هذا الفحص بتقييم وظيفة الغدة الدرقية، أو جزء منها كالعقيدات الدرقية، ويُستَخدَم في هذا الفحص إما نظائر اليود المشعة (يود - 131، أو يود - 123)، أو مادة التكنيشيوم - 99 (^{99}Tc)، ويُعتَبر التكنيشيوم بديلاً جيداً لليود في هذا الفحص؛ حيث إنه متوفر، وقليل التكلفة، كما أنه يعطي صوراً واضحة، لكن التكنيشيوم يتم استخلاصه من الدم، ولا يتم استخدامه في صناعة هرمونات الغدة الدرقية على عكس نظائر اليود المشعة التي تشبه اليود، حيث تقوم الغدة الدرقية باستخلاصها من الدم،

واستخدامها في تصنيع هرمونات الغدة الدرقية؛ لذا قد يكون استخدام نظائر اليود أفضل لتحديد وظيفة الغدة الدرقية، أو تحديد موقع الغدة الدرقية المنتبذة، وبالنسبة للنظائر المشعة المستخدمة يفضل استخدام اليود - 123 عن اليود - 131 للمسح؛ بسبب عمره النصفي القصير، وكونه أقل إشعاعاً، واستخدامات المسح باليود المشع تشمل: تشخيص نشاط الغدة الدرقية، وتقييم العقيدات الدرقية، والكشف عن بقايا الغدة الدرقية، أو النقائل بعد استئصالها بسبب السرطان الدرقي.

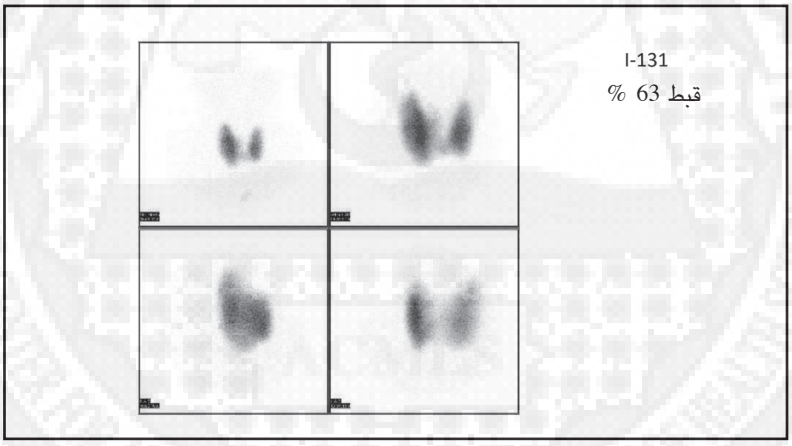
قبط اليود المشع

يتم إعطاء نظائر اليود المشع اليود - 123، أو اليود - 131، لتحديد مستوى قبط اليود في الغدة الدرقية، حيث تختلط نظائر اليود المشع مع اليود في الجسم، ويتم استخلاصها بعد ذلك في الغدة الدرقية، ويزيد تركيز النظائر المشعة تدريجياً في الغدة الدرقية، وينتج عن هذه النظائر المشعة انبعاث جامي، ويختلف نظير اليود - 123 عن نظير اليود - 131 لكون عمره النصفي أقل من اليود - 131، والإشعاع المنبعث منه أقل أيضاً، وبعد إعطاء النظائر المشعة يتم حساب قبط اليود بعد (3 - 6) ساعات، ومرة أخرى بعد 24 ساعة حين يصبح مستوى القبط المشع مستقراً، ويتراوح قبط اليود الطبيعي من (5 - 25 %)، ويزيد قبط (امتصاص) اليود (uptake) في حالة نشاط الغدة الدرقية، ويكون القبط منخفضاً في حالة اعتلال إنتاج هرموناتها، أو الالتهاب الدرقي، أو أخذ اليود بكميات كبيرة، ويمثل قبط اليود معدل إنتاج وإطلاق هرمونات الغدة الدرقية، ومن الأسباب التي تؤثر على قبط اليود وجود اعتلال في القلب، أو الكلى، والأدوية التي تحتوي على كمية كبيرة من اليود، والعلاج بالهرمونات الدرقية.

نشاط الغدة الدرقية

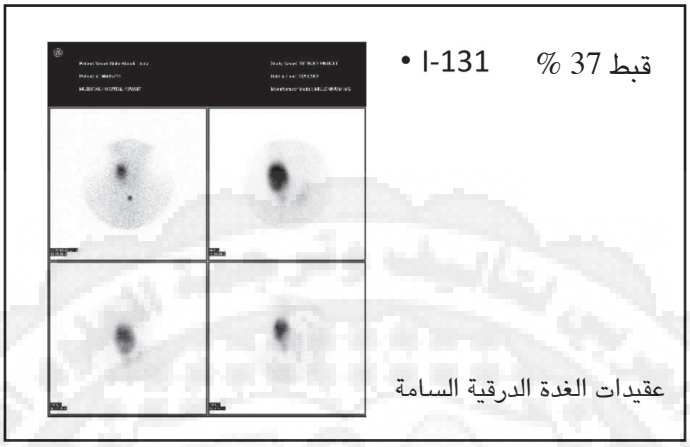
يُستخدَم المسح باليود المشع في التشخيص التفريقي لنشاط الغدة الدرقية، ويتم حقن التكنيشيوم، أو نظير اليود - 123 في الدم، ويتم التصوير بالجاما كاميرا، ويتم كذلك التقاط الصور بدءاً من 15 دقيقة بصورة متلاحقة، وتصوير الغدة بأربعة اتجاهات صورة أمامية، وصورة أمامية مائلة لليمين، وصورة أمامية مائلة لليسار، وصورة أمامية شاملة عن بُعد، ويظهر فُصّا الغدة عند المسح باليود المشع بشكل متجانس.

داء جريفز: يبين المسح باليود المشع لمريض داء الجريفز وجود تضخُّم متجانس في الغدة الدرقية، وزيادة في النشاط الإشعاعي مقارنة بالخلفية (انظر إلى الصورة 14 التي تبين المسح باليود المشع في داء جريفز)، وقد يظهر فص هرمي في المنتصف في بعض الحالات، كما قد تكون هناك عقيدة باردة، أو أكثر، ويُعرَف هذا بداء جريفز العقيدي، لكن من المهم في هذه الحالة تقييم هذه العقيدات الباردة بالتصوير التصواتي، ومدى الحاجة إلى عمل خزعة مشفوطة بالإبرة؛ للتأكد من كون العقيدة حميدة أو لا، وعند عمل قبط اليود يكون قبط اليود مرتفعاً عند مرور 24 ساعة، لكن في بعض الأحيان يكون قبط اليود طبيعياً عند مرور 24 ساعة، ومرتفعاً عند (4 - 6) ساعات، ويحدث هذا عندما يكون تقلب اليود سريعاً.



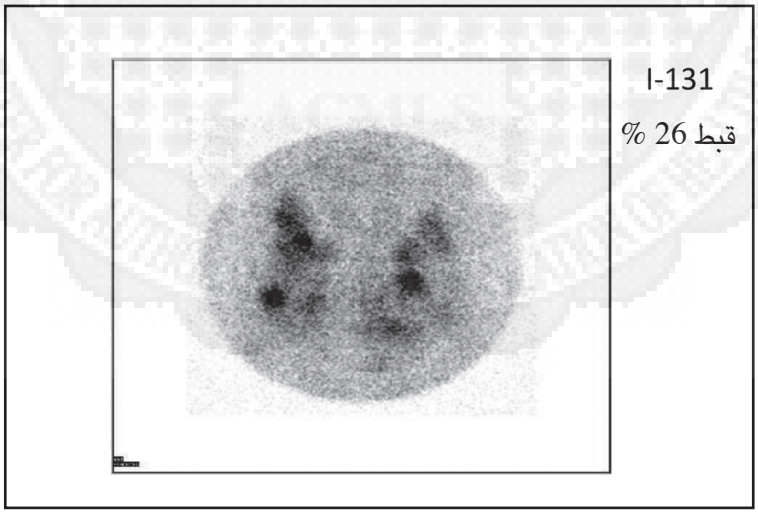
الصورة (14): المسح باليود المشع لمريض مصاب بداء جريفز.

ورم غدي سمي: يبين المسح باليود المشع الورم الغدي السمي كعقيدة ساخنة، ولا تُظهِر بقية الغدة الدرقية أيّ نشاط إشعاعي، أو يكون النشاط منخفضاً جداً؛ وذلك لكون الهرمون المنبه للدرقية مثبطاً، ولا يقوم بتحفيز الغدة الدرقية الطبيعية لاستخلاص اليود، وتصنيع هرموناتها. (انظر إلى الصورة 15 التي تبين المسح باليود المشع للورم الغدي السمي)، وعند قياس قبط اليود يكون طبيعياً، أو مرتفعاً قليلاً.



الصورة (15): المسح باليود المشع للورم الغدي السمي.

دراق سمي عديد العقيدات: يبين المسح باليود المشع تضخّماً في الغدة الدرقية، ووجود عديد من العقيدات الباردة، والساخنة، (انظر إلى الصورة 16 التي تبين دراقاً سمياً عديد العقيدات)، وعند قياس قبط اليود يكون مرتفعاً قليلاً، أو طبيعياً.



الصورة (16): المسح باليود المشع لدراق سمي عديد العقيدات.

الالتهاب الدرقي: ويحدث التهاب الدرقية؛ نتيجة لأسباب مناعية، أو بعد التهاب فيروسي، حيث تتمزّق الجريبات الدرقية، وتتسرّب هرموناتها في الدم، ولا تستطيع الخلايا الجريبية المُتلفَة من استخلاص اليود، أو صناعة الهرمونات الدرقية، وعند عمل المسح باليود المشع يكون نشاط الغدة الإشعاعي منخفضاً جداً (انظر إلى الصورة 17 التي تبين المسح باليود المشع في الالتهاب الدرقي)، وعند قياس قبط اليود يكون منخفضاً جداً.

الصورة (17): المسح باليود المشع لالتهاب الدرقية.

دور المسح باليود المشع في متابعة مرضى السرطان الدرقي المتمايز

يتم القيام بعمل المسح الشامل للجسم باليود المشع بعد الاستئصال التام، أو شبه التام للغدة الدرقية؛ وذلك لتحديد حجم النسيج المتبقي منها والذي لم يتم استئصاله جراحياً، وللبحث عن النقائل الوظيفية، ولتحديد الجرعة العلاجية المناسبة لليود - 131، ويتم تحضير المريض لهذا الفحص برفع مستوى الهرمون المنبه للدرقية لأكثر من 30 وحدة دولية/ ملي لتر حتى تصبح أنسجة الغدة الدرقية سواء الطبيعية؛ أو السرطانية أكثر امتصاصاً لليود المشع، ويتم رفع الهرمون المنبه للدرقية إما عن طريق الامتناع عن إعطاء دواء الثايروكسين لفترة من الوقت تُقدَّر بثلاثة إلى أربعة أسابيع، أو عن طريق حقن الهرمون المنبه للدرقية البشري المأشوب، وتُفضَّل الطريقة الثانية عندما يكون تحمُّل أعراض خمول الغدة الدرقية لمدة طويلة صعباً على المريض،

كالمرضى كبار السن مثلاً، ويمكن استخدام نظائر اليود المشعة اليود - 123، أو اليود - 131 للمسح الشامل، ومن عيوب استخدام نظير اليود - 131 في المسح الشامل حدوث حالة من الصعق (Stunning)، والتي ينتج عنها تقليل فعّالية الجرعة العلاجية لليود - 131 لاحقاً بسبب تأثر الخلايا الدرقية؛ لهذا يُوصَى باستخدام جرعة أقل من 5 ملي كوري (وحدة قياس نشاط مادة مشعة).

أما بالنسبة للمسح باليود المشع الذي يتم بعد العلاج، فيتم القيام به لكلّ المرضى بعد أخذ الجرعة العلاجية لليود المشع اليود - 131، وذلك بعد (3 - 8) أيام من العلاج، ويتميّز المسح الذي يتم بعد العلاج باليود المشع عن المسح قبله بأنه أكثر دقة في تحديد بقايا الغدة الدرقية، أو أية نقائل قد تكون موجودة ولم تظهر في المسح الأول؛ بسبب أن جرعة اليود المستخدمة في المسح الذي يتم بعد العلاج أكبر بكثير من الجرعة المستخدمة للمسح قبله، ولعل دقة المسح الذي يتم بعد العلاج تغني عن عمل المسح الشامل قبله، حيث إنه يعطي معلومات أكثر عن حالة المريض، ويؤدي إلى تقليل المشقة الناتجة عن العلاج، وتكلفته، ولكن في بعض الأحيان عندما تكون معرفة حجم الكتلة المتبقية من الغدة الدرقية مهمة، وقد تغيّر من اختيار جرعة اليود - 131 العلاجية أو حتى المضي قدماً بالعلاج باليود المشع فإن عمل المسح الشامل قبل العلاج يكون ضرورياً.

الفصل الخامس

الأمراض الشائعة في الغدة الدرقية

تصاب الغدة الدرقية ببعض الأمراض أو الاضطرابات التي تؤثر على عمليات الاستقلاب والعمليات الحيوية في جسم الإنسان، والتي تتمثل في خمول الغدة الدرقية، أو زيادة نشاطها ويؤدي كلٌ منهما إلى ظهور عديد من المشكلات الصحية والتي سوف نتناولها خلال هذا الفصل.

خمول الغدة الدرقية

هو حالة مرضية تنتج عن نقص في إفراز هرمونات الغدة الدرقية، ويؤدي هذا النقص إلى أعراض عديدة، حيث إن هرمونات الغدة تؤثر في جميع أنسجة الجسم تقريباً، وتتراوح هذه الأعراض من أعراض شديدة قد تؤدي إلى الموت أحياناً كما في حالة غيبوبة الوذمة المخاطية إلى أعراض بسيطة تكاد لا تُذكر، وذلك لدى البالغين، أما خمول الغدة لدى الأطفال حديثي الولادة فيؤدي إلى تأثر نمو الجهاز العصبي؛ فيصبح الطفل معاقاً ذهنياً إذا لم يتم تشخيصه وعلاجه سريعاً، أما لدى الأطفال الذين هم في مرحلة الطفولة المتأخرة فيؤدي خمولها إلى تأخر في النمو، وقِصَر القامة، والسمنة.

معدل انتشار خمول الغدة الدرقية وأسبابه

يُعتبر مرض خمول الغدة من الأمراض الشائعة، ويُقدر انتشاره لدى السكان البالغين في الولايات المتحدة بـ 3.7 %، وتبين دراسة حديثة في أوروبا أن انتشاره الذي لم يتم تشخيصه يبلغ 4.11 % لخمول الغدة دون السريري، و0.65 % لخمول الغدة الواضح، وتزيد نسبة الإصابة بهذا المرض في النساء وكبار السن الذين يبلغون أكثر من 65 عاماً، ولدى الأشخاص ذوي البشرة البيضاء، كما تزيد هذه النسبة لدى الأشخاص الذين يعانون الأمراض المناعية.

وتنقسم أسباب خمول الغدة إلى سبب ابتدائي وهو أكثر الأسباب شيوعاً وذلك عندما تكون المشكلة في الغدة نفسها، وسبب ثانوي حينما تكون المشكلة في نقص

الهرمون المنبه للدرقية؛ نتيجة لأمراض تصيب الغدة النخامية أشهرها أورام الغدة النخامية، وأخيراً سبب تالٍ للثانوي "ثالثي" (Tertiary) وهو نادر جداً، ويحدث نتيجة لنقص إفراز الهرمون الموجِّه للدرق من الوطاء، كما قد يحدث خمول الغدة نتيجة لمقاومة الأنسجة لهرمونها. (انظر إلى الجدول التالي).

جدول يوضح أسباب خمول الغدة الدرقية

خمول الغدة الابتدائي	خمول الغدة الثانوي أو بعد الثانوي
التهاب الغدة الدرقية المناعي (داء هاشيموتو).	أورام الغدة النخامية.
الالتهاب الدرقي تحت الحاد.	نزف في الغدة النخامية.
الالتهاب الدرقي المناعي، ويشمل الالتهاب الدرقي بعد الولادة.	استئصال الغدة النخامية.
نقص اليود.	علاج الغدة النخامية بالإشعاع.
استئصال الغدة الدرقية جراحياً، أو باليود المشع.	التهاب النخامية المناعي.
الأدوية مثل: أميودارون، وليثيوم، وإنترفيرون ألفا، ومثبطات تيروزين كيناز.	ورم قحفي بلعومي.
خمول الغدة الدرقية الوراثي.	خمول الغدة الدرقية الوراثي.

وتختلف أسباب خمول الغدة حسب المنطقة الجغرافية، ففي عديد من الدول النامية أو الدول ذات الطبيعة الجبلية يُعد نقص اليود السبب الرئيسي لخمول الغدة أو حدوث تضخُّم فيها بدون تأثر في إنتاج هرمونات الغدة أو إفرازها، كما أن نقص اليود الشديد يؤدي إلى حدوث خمول الغدة في الأطفال حديثي الولادة، والإعاقة الذهنية المصاحبة لهذه الحالة تُسمى "فدامة" (Cretinism)، وفي عديد من دول

العالم قامت الحكومات بتنفيذ برامج صحية لرفع نسبة استهلاك اليود لدى السكان، وذلك بإضافته إلى الملح، ومن ثَمَّ يتم تصحيح هذا النقص، وتقليل انتشار أمراض الغدة، وتُعد الأسباب المناعية أكثر الأسباب شيوعاً في الدول المتطورة، حيث يعد داء هاشيموتو أكثر الأسباب انتشاراً، ويحدث في هذا المرض التهاب في الغدة؛ مما يؤدي إلى تضخمها أو ضمورها مع نقص في إفراز هرموناتها، والآلية التي بسببها يحدث هذا الالتهاب غير معروفة، ولكنها قد تكون نتيجة أسباب جينية، أو بيئية، وتكون علامة داء هاشيموتو هي زيادة نسبة تركيز ضد الثيروبيروكسيداز في الدم الذي قد يكون موجوداً بنسبة 100 % تقريباً لدى مرضى الهاشيموتو، وتأثر الغدة بالالتهاب المناعي حتى وإن كان إفراز هرموناتها ما زال طبيعياً يجعلها عُرضة لنقص إنتاج هرموناتها عند تعرُّضها إلى تركيز عالٍ من اليود في الدم مثل: التعرُّض لصبغات تحتوي على اليود عند القيام بفحص أشعة ملونة أو أخذ مكملات يود غذائية ذات تركيز عالٍ (مثل: أشنة البحر، أو أخذ بعض الأدوية التي تحتوي على تركيز عالٍ من اليود مثل: دواء الأميوداروون Amiodarone)، وتكون الآلية التي بسببها يتوقف إفراز هرمونات الغدة الدرقية عند التعرّض إلى تركيز عالٍ من اليود في فشل الانسحاب من هذا التأثير الفيزيولوجي الطبيعي "أثر وولف - تشايكوف" (Wolff-Chaikoff effect) الذي من شأنه أن يحمي الجسم من تصنيع كميات كبيرة من هرمون الغدة الدرقية عند توفر كمية كبيرة من المادة الفعّالة وهي اليود في الدم، وهناك أدوية أخرى تسبب خمول الغدة مثل: الليثيوم والإنترفيرون - ألفا، ويُعد الالتهاب الدرقي المناعي أحد أسباب خمول الغدة، والذي يحدث بشكل مؤقت قبل أن تتمكن الغدة من الشفاء واستئناف إنتاج هرموناتها بشكل طبيعي، وقد يحدث هذا الالتهاب الدرقي المناعي عند المرأة بعد الولادة؛ مما يؤدي إلى خمول مؤقت في الغدة، لكن في (10 - 20 %) من الحالات قد يكون الخمول دائماً، ويحدث خمول الغدة بعد استئصالها إما لعلاج نشاط في الغدة، أو بسبب وجود ورم فيها، وأيضاً يحدث خمول الغدة بعد علاجها باليود المشع لمعالجة نشاطها، ومن أسباب خمول الغدة حدوث خلل في إنتاج هرموناتها لأسباب وراثية جينية مما يؤدي إلى خمول كامل منذ الولادة مع تضخُّم في الغدة أو خمول جزئي بسيط، وهذا الخلل الذي يحدث في مسار التخليق الحيوي لهرمونات الغدة ناتج عن عدة أسباب، فقد يحدث خلل في نقل اليود إلى الخلية الدرقية، أو عدم إنتاج إنزيم الثيروبيروكسيداز بشكل كافٍ؛ مما يقلل من أكسدة اليوديد إلى اليود، ومن ثَمَّ

عدم ارتباط جزيئات اليود مع مركب الثيروجلوبولين، وأيضاً قد يحدث خلل في توأمة (Coupling) اليودوتيروسين لإنتاج ثلاثي يودو ثيرونين، والثايروكسين، أو عدم وجود الإنزيم النازع لليود من اليودوتيروسين، ومن ثَمَّ عدم المحافظة على تركيز اليود بشكل عالٍ في داخل الخلية الدرقية لإنتاج هرمونات الغدة الدرقية بشكل مستمر.

وتُعتبر الأسباب الثانوية أو بعد الثانوية (ثالثية) من الأسباب النادرة لخمول الدرقية، ومن أكثرها أهمية قصور الغدة النخامية نتيجة وجود ورم فيها، ومما يسبب القصور في الغدة النخامية أيضاً حدوث نزف، أو ضمور، أو التهاب أو التعرُّض لاستئصال جراحي، أو معالجة إشعاعية، كما قد يحدث التهاب أو أورام في الوطاء؛ مما يؤدي إلى قصور في الغدة النخامية، ومن الأسباب النادرة لخمول الغدة الدرقية هو خمولها الوراثي المركزي، ويؤدي هذا المرض إلى نقص في إنتاج وإفراز الهرمون المنبه للدرقية؛ مما يسبب فشلاً في تحفيز الغدة بالهرمون المنبه للدرقية لتصنيع هرموناتها بشكل طبيعي، وقد يحدث النقص في الهرمون الموجه للدرقية بسبب طفرات جينية في الجزيء الفرعي بيتا، أو في مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، كما يحدث نقص الهرمون المنبه للدرقية الوراثي ولكن ليس بشكل انفرادي إنما مع نقص هرمونات أخرى في الغدة النخامية، بسبب بعض الطفرات الوراثية في العوامل النسخية.

ومن الأسباب النادرة لخمول الغدة وتحدث مصاحبة لوجود بعض الأورام السرطانية أو الحميدة قيام خلايا الأورام بزيادة تعبير الإنزيم النازع لليود من النوع الثالث الذي يقوم بتعطيل هرمونات الغدة في البلازما، ويُحدِث خمولاً شديداً في الغدة مع أن إنتاج الغدة مستمر، ويُدعى هذا النوع خمول الغدة المحيطي.

أعراض خمول الغدة الدرقية

ولأهمية هرمونات الغدة لجميع وظائف الجسم تقريباً فإن نقص هرموناتها تنتج عنه أعراض تصل إلى جميع أجهزة الجسم، (انظر إلى الجدول التالي) ويُعتبر أكثر الأعراض شيوعاً لدى الأشخاص البالغين الإحساس بالخمول، والتعب، والإرهاق مع زيادة الرغبة في النوم، وزيادة في الوزن، وجفاف الجلد مع تغير في الصوت، وحدوث إمساك واضطراب في الدورة الشهرية لدى النساء، وقلة التركيز.

جدول يوضح: أعراض خمول الغدة الدرقية وعلاماته

أعراض خمول الغدة الدرقية	علامات خمول الغدة الدرقية
الإحساس بالتعب والإرهاق.	وذمة (تورّم) محيطة بالحجاج.
قلة التركيز.	فقد الثلث المتطرف من الحاجب.
زيادة النوم والاكتئاب.	تضخُّم في اللسان.
زيادة في الوزن.	اصفرار الوجه.
الإمساك.	تباطؤ ضربات القلب.
تساقط الشعر، وجفاف الجلد.	تأخر في المنعكس الوتري العميق.
الإحساس بالبرودة.	
اضطراب الدورة الشهرية.	

قد لا يشتكي بعض الأشخاص الذين يعانون خمول الغدة هذه الأعراض، أو قد يشتكون عَرَضاً واحداً فقط، كما أن كثيراً من الأشخاص الذين لا يعانون أمراضاً في الغدة قد يشتكون أعراضاً مشابهة للذين يعانون خمول الغدة؛ لذا فإن تشخيص خمول الغدة الدرقية يعتمد بشكل رئيسي على عمل اختبار وظيفتها في الدم. (انظر إلى الصورة 18).

خمول الغدة والجهاز الدوري: يؤدي خمول الغدة إلى نقص في انقباض عضلة القلب، وزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية؛ مما يسبب هبوطاً في ضخّ القلب ويؤدي هذا إلى تباطؤ في نبضات القلب، وارتفاع في ضغط الدم الانبساطي، وتضخُّم في القلب، كما قد يحدث تجمُّع سوائل حول القلب، ويبين تخطيط القلب وجود جهد كهربائي منخفض، وعيوباً في التوصيل.

الصورة (18): صورة لمريضة تعاني خمول الغدة الدرقية.

خمول الغدة والجهاز التنفسي: يؤدي خمول الغدة إلى ضَعْف في عضلات التنفس؛ مما يجعل التنفس بطيئاً وليس عميقاً، كما يؤدي إلى توقف التنفس أثناء النوم.

خمول الغدة والجهاز العصبي: قد يشتكي المريض الصداع، والتنميل في الأطراف، كما قد يؤدي خمول الغدة إلى متلازمة النفق الرسغي (Carpal Tunnel Syndrome)، واختلاج الحركة المخيخي (Cerebellar Ataxia)، وفقدان السمع، وضَعف في الذاكرة، كما قد يؤدي إلى حالة من الاكتئاب النفسي أو الاستثارة العصبية في حالة غيبوبة الوذمة المخاطية، وأثناء فحص المريض سريرياً قد يتبين أن لديه تأخراً في المنعكس الوتري العميق، كما أن خمول الغدة أحد أسباب ارتفاع تركيز نسبة البروتين في النخاع الشوكي.

خمول الغدة والجهاز الحركي: يشتكي مرضى خمول الغدة تشنجات في العضلات وضَعفها.

خمول الغدة والأيض: يؤدي خمول الغدة إلى تباطؤ في الأيض مما ينتج عنه نقص في استهلاك الأكسجين، ومعدل الاستقلاب الرئيسي، واستهلاك المواد التفاعلية في دورات الأيض المختلفة، وتنتج عن هذا زيادة في الوزن بما لا يزيد عن 10 %، كما يؤدي إلى ارتفاع في نسبة الكوليستيرول وبالأخص البروتين الشحمي منخفض الكثافة (Low Density Lipoprotein; LDL)؛ نتيجة نقص في التخلص من مستقبلته.

خمول الغدة والكلى: يحدث تعب في وظائف الكلى؛ بسبب حدوث نقص في معدل الرشح، كما تقل قدرة الكلى على إفراز الماء مما ينتج عنه نقص في نسبة تركيز الصوديوم في الدم.

خمول الغدة و الجهاز التناسلي: يؤدي خمول الغدة إلى اضطراب في الدورة الشهرية، وبالأخص حدوث غزارة في إفراز الدم بسبب تأثر المحور التناسلي وعدم إفراز هرمون الإستروجين بالنسبة المطلوبة؛ مما يؤدي إلى صعوبة في حدوث الحمل.

خمول الغدة والجهاز الهضمي: الإمساك أحد أهم الأعراض التي يشتكيها مريض خمول الغدة، بسبب التباطؤ في حركة الأمعاء.

خمول الغدة والجلد: يصبح الجلد جافاً وخشناً ومتشققاً؛ نتيجة نقص الغدد العرقية والدهنية في الجلد، كما يكون بارداً بسبب نقص في معدل الاستقلاب الرئيسي، وانقباض الأوعية الدموية في طبقة الأدمة، وقد يصبح وجه المريض مصفراً بسبب زيادة نسبة الكاروتين، نتيجة نقص تحوُّل الكاروتين إلى فيتامين A.

تأثير خمول الغدة على الأطفال والمراهقين: يتمثل في تباطؤ النمو، وقِصَر القامة، كما قد يشتكي الأطفال أعراضاً مماثلة للبالغين، وقد يؤدي الإفراز المرتفع والمستمر للهرمون المنبه للدرقية من الغدة النخامية إلى حدوث تضخُّم في الغدة النخامية، نتيجة لتضخُّم الخلايا المنتجة للهرمون المنبه للدرقية، ولخمول الغدة الدرقية في الأطفال حديثي الولادة آثار وخيمة إذا لم يتم تشخيصه وعلاجه بسرعة، وتُسمَّى هذه الحالة فَدامة وهي نقص التطور بسبب درقي، فيعاني الطفل تخلفاً عقلياً، وانتفاخاً في الوجه واليدين، وقِصَراً في القامة، كما قد يحدث لديه صمم وعلامات وأعراض عصبية أخرى، وتتلخص أسباب خمول الغدة لدى الأطفال حديثي الولادة في وجود نقص حاد في اليود الذي يكون منتشراً في بعض المناطق في العالم، وأيضاً فشل في تطور الغدة في حياة الجنين، وانتقالها إلى موقعها النهائي في الرقبة مما يؤثر على وظيفتها، أو حدوث الطفرات الوراثية في الجينات المسؤولة عن إنتاج المركبات المهمة في خطوات إنتاج هرمونات الغدة، كما قد يؤدي تعرُّض الجنين في بطن الأم إلى علاجات مثل: اليود، أو أدوية معالجة لنشاط الغدة الدرقية إلى تأثر وظيفة الغدة لديه، ومن العلامات السريرية لدى المولود الذي يعاني خمول الغدة: اليرقان، وصعوبة في الرضاعة، والبكاء بصوت أجهش، ووجود فتق سري، كما يحدث له تأخر في نمو العظام، وتبين الأشعة

السينية عدم وجود مُشاشة الظنبوب الداني (Proximal Tibial Epiphysis)، ومشاشة الفخذي القاصي (Distal Femoral Epiphysis) اللتين من المفروض أن تظهرا بالأشعة في المواليد، وفي الدول المتقدمة ودول أخرى تم تبني برامج لتشخيص خمول الغدة مبكراً لدى الأطفال حديثي الولادة بعد مضي (24 - 48) ساعة من الولادة، وذلك بسحب عينة من الدم من الكاحل، ومن ثَمَّ عمل تحليل أو مقايسة للهرمون المنبه للدرقية، ويتم تشخيص الخمول إذا كان تركيز الهرمون المنبه للدرقية أكثر من 20 ملي وحدة دولية لكل لتر.

تشخيص خمول الغدة الدرقية

يتم تشخيص خمول الغدة بعمل فحص لوظائفها في الدم، ويدل وجود نقص في نسبة تركيز الثايروكسين الحرّ على وجود خمول في الغدة، فإن كان هذا النقص مرتبطاً بزيادة في نسبة تركيز الهرمون المنبه للدرقية يتم تشخيص خمول الغدة من النوع الابتدائي بسبب علة في الغدة نفسها، أما إذا كان نقص نسبة تركيز الثايروكسين الحرّ مرتبطاً مع نقص في نسبة تركيز الهرمون المنبه للدرقية، أو أن يكون مستواه طبيعياً فيتم تشخيص خمول الغدة من النوع الثانوي، ويكون ذلك بسبب أمراض في الغدة النخامية أو الوطاء، وفي أحيان أخرى يتم تشخيص خمول الغدة الدرقية بناءً على ارتفاع في الهرمون المنبه للدرقية مع وجود تركيز الثايروكسين الحرّ في مستواه الطبيعي في الدم، وهذه الحالة تمثل خمولاً بسيطاً في الغدة، ويُدعى خمول الغدة دون السريري، وذلك لأن الهرمون المنبه للدرقية سريع الاستجابة لحدوث أي نقص في هرمونات الغدة الدرقية بسبب فعّالية الارتجاع السلبي، فيزيد إفراز الهرمون المنبه للدرقية لتصحيح هذا الخلل، والمحافظة على تركيز هرمونات الغدة ثابتاً في الدم، والسبب الرئيسي لهذه الحالة يكون بإصابة الغدة الدرقية بمرض الهاشيموتو، ويتم التشخيص بعمل فحص للدم لمقايسة نسبة تركيز الأجسام المضادة للثيروبيروكسيداز، أما في حالة خمول الغدة الصريح عند وجود نقص في تركيز الثايروكسين الحرّ، وارتفاع الهرمون المنبه للدرقية فيكون عمل مقايسة للأجسام المضادة للثيروبيروكسيداز غير ضروري لبدء العلاج، إلا إذا تطلب الأمر تشخيص سبب خمول الغدة بسبب مرض الهاشيموتو أو غيره.

وقد يشتكي المريض معظم أعراض خمول الغدة مثل: التعب، والإرهاق، وزيادة الوزن، والإمساك، وخشونة الجلد، وصعوبة في التركيز وغيرها، وقد لا يشتكي أياً من هذه الأعراض، أما الفحص السريري فقد تظهر على المريض أعراض مثل: تشتت الذهن، وخشونة الصوت، وشاحبون اللون، وعند قياس النبض يكون بطيئاً، وقد يظهر لدى المريض أيضاً تأخر في استرخاء المنعكس الوتري العميق، أما عن فحص الرقبة فقد يُظهر وجود تضخُّم في الغدة أو أثر استئصال الغدة جراحياً، فعند وجود تضخُّم في الغدة فقد يبين الفحص بالموجات الصوتية وجود عقيدات درقية التي قد تتطلب عمل خزعة.

الفحص الجهازي لخمول الغدة الدرقية

تختلف التوصيات في عمل الفحص الجهازي للتشخيص المبكر للغدة؛ بسبب تباين الدراسات في النتائج الإيجابية والسلبية لعمل الفحص المبكر لتشخيص خمول الغدة، فبينما توصي جمعية الغدة الدرقية الأمريكية بعمل فحص للرجال والنساء بعد سن الخامسة والثلاثين للتشخيص المبكر لخمول الغدة مرة كل خمس سنوات، وتوصي الجمعية الأمريكية اختصاصيي الغدد الصماء السريريين كذلك بعمل الفحص المبكر لكبار السن وبالأخص النساء، أما الكلية الملكية البريطانية فلا توصي بعمل الفحص المبكر للبالغين الأصحاء لأنها تعتبر أن هذا الإجراء غير مبرر، ويُفضل عمل فحص للتشخيص المبكر للأشخاص الذين يرتفع لديهم خطر الإصابة بخمول الغدة مثل: المصابين بأمراض مناعية، وكبار السن وبالأخص النساء، ومن لديهم تضخُّم في الغدة.

علاج خمول الغدة الدرقية

يتم علاج خمول الغدة عن طريق دواء الثايروكسين الذي يُؤخذ عن طريق الفم، ويتميز هذا العلاج بفعّاليته في معالجة أعراض خمولها، وسهولة أخذه، وطول عمره النصفي في الدم حيث يصل إلى سبعة أيام، ويكون في حالة ثابتة في الدم بعد ستة أسابيع، كما يتميز بامتصاص جيد في الأمعاء حيث يُمتص حوالي (70 - 80%) من الدواء في حالة الصيام عن الأكل، كما أن هذا الدواء سعره رخيص مما يجعله في متناول الجميع، وعند امتصاص الثايروكسين في الدم يتحول إلى هرمون ثلاثي يودو ثيرونين الفعّال بواسطة الإنزيم النازع لليود من النوع الأول والثاني في الأنسجة المختلفة.

وتتلخص أهداف العلاج بالثايروكسين في الآتي:

1. علاج أعراض وعلامات خمول الغدة الدرقية واختفائها.
2. عودة تركيز الهرمون المنبه للدرقية إلى معدله الطبيعي مع تحسّن في تركيز هرمونات الغدة الدرقية.
3. تجنب الإفراط أو النقص في العلاج.

ويُعتبر قياس مستوى الهرمون المنبه للدرقية هو العلامة المعوَّل عليها للحكم على كفاية جرعة دواء الثايروكسين، بحيث يكون في المعدل الطبيعي؛ وذلك لأن أعراض خمول الغدة وعلاماته غير كافية للحكم على كفاية العلاج؛ لأن هذه الأعراض لا تختص فقط بمرض خمول الغدة، وقد يشتكيها المرضى لأسباب أخرى، لكن التحسّن في الأعراض يُعتبر من أهداف نجاح العلاج.

ويتم امتصاص دواء الثايروكسين في المعي الصائم (Jejunum)، والمعي اللفائفي (Ileum)، ويتطلب هذا الامتصاص أن يكون الأس الهيدروجيني "الباهاء" (pH) حمضياً في المعدة كما يحدث في حالة الصيام، ويقل امتصاص دواء الثايروكسين إذا تم أخذه مع الأكل؛ لذا يُنصح بأخذ العلاج صباحاً قبل الأكل بساعة كاملة، أو نصف ساعة على الأقل لمن لا يستطيع الانتظار ساعة قبل الأكل، أو أخذه عند النوم على أن تكون آخر وجبة قبل ذلك بساعتين أو ثلاث، وهناك بعض الأدوية التي تقلل من امتصاص دواء الثايروكسين بشكل كامل مثل: حبوب الكالسيوم، والحديد، والأدوية المضادة للحموضة، والتي تحتوي على الألنيوم، والاستخدام المزمن للأدوية المثبطة لمضخة البروتون، كما أن هناك بعض الأمراض التي تصيب الجهاز الهضمي قد تؤثر على امتصاص الثايروكسين مثل: التهاب المعدة الضموري، أو التهاب المعدة الناتج عن الإصابة بجرثومة الملوية البوابية *(Helicopter pylori)*، أو الداء البطني.

وتتراوح جرعة دواء الثايروكسين للشخص البالغ الذي لا يملك مدخراً كافياً من هرمونات الغدة في جسمه من (1.6 - 1.8) مكروجرام لكل كيلوجرام من الوزن يومياً، والعوامل التي تحدد الجرعة التي يحتاجها المريض الذي يعاني خمول الغدة هي: وزن الشخص، وسبب خمول الغدة، ومدى ارتفاع نسبة تركيز الهرمون المنبه للدرقية، والعمر، والحالة العامة للمريض وبالأخص وجود أمراض القلب من عدمه، وأخيراً وجود حمل من عدمه لدى النساء، ويبدأ الطبيب بالعلاج إما بوصف الجرعة

التي يحتاجها المريض بشكل كامل أو بشكل تدريجي، فتكون البداية بجرعة صغيرة وتزداد تدريجياً، وتُفضل الطريقة الأخيرة لكبار السن، أو الذين يعانون أمراض القلب حتى لا يؤدي العلاج إلى حدوث مضاعفات في مرض القلب، كما أن بدء العلاج بجرعة صغيرة يكون مناسباً للمرضى الذين لديهم ارتفاع بسيط في الهرمون المنبه للدرقية، وبعد بدء العلاج يتم إعادة فحص وظائف الغدة بعد ستة أسابيع، وذلك للتأكد من ملاءمة الجرعة للمريض، فإذا بيّن التحليل أن الهرمون المنبه للدرقية في المعدل الطبيعي يتم إعادة الفحص بعدها بأربعة أشهر للتأكد من ملاءمة الجرعة، ومن ثَمَّ بعد ستة أشهر، فإذا ظلت نسبة الهرمون المنبه للدرقية في المعدل الطبيعي يتم عمل التحليل مرة كل ستة أشهر أو سنة أثناء متابعة المريض، أما إذا كانت نسبة الهرمون المنبه للدرقية أكثر من الطبيعي فهذا يدل على حاجة المريض إلى جرعة كبيرة، فيتم زيادة الجرعة من (12.5 - 25) مكروجرام يومياً، ومن ثَمَّ إعادة الفحص بعد ستة أسابيع للتأكد من ملاءمة الجرعة للمريض، وقد تتغير الجرعة التي يحتاجها المريض لعدة أسباب، فمثلاً: يحتاج المريض لجرعة كبرى عند تطوُّر فشل خمول الغدة،أو زيادة في الوزن، أو في حالة الحمل عند النساء، ولكنه قد يحتاج إلى جرعة قليلة عندما يفقد وزنه بشكل ملحوظ، أو عند التقدّم في السن، ولا بد من تجنُّب إعطاء المريض جرعة ثايروكسين بنسبة أكبر من حاجته بحيث تصبح نسبة الهرمون المنبه للدرقية أقل من المعدل الطبيعي، كأن تكون أقل من 0.1 ملي وحدة دولية لكل لتر، وهذا يؤدي إلى حدوث مضاعفات مثل: زيادة نسبة الإصابة بهشاشة العظام لدى كبار السن، أو حدوث رجفان أذيني، وبالنسبة للمرضى كبار السن الذين تكون أعمارهم فوق السبعين فيقل احتياجهم لهرمون الثايروكسين، كما أن المعدل الطبيعي للهرمون المنبه للدرقية لديهم يكون أعلى من المعدل العادي؛ لذا عند علاج هذه الشريحة من المرضى يكون الهدف تعديل معدل الهرمون المنبه للدرقية من (4 - 6) ملي وحدة دولية لكل لتر بدلاً من (0.5 - 4).

علاج خمول الغدة الدرقية لدى الأطفال

يكون ذلك عن طريق دواء الثايروكسين، وبسبب زيادة استقلاب هرمون الثايروكسين في الجسم يحتاج الطفل إلى جرعات كبيرة تقل تدريجياً مع التقدم في

العمر، فالطفل حديث الولادة إلى عمر ستة أشهر يحتاج من (10 - 15) مكروجرام لكل كيلوجرام من الوزن يومياً، ومن عمر ستة أشهر إلى سنة يحتاج من (6 - 8) مكروجرام لكل كيلوجرام من الوزن يومياً، ومن عمر سنة إلى خمس سنوات يحتاج من (5 - 6) مكروجرام لكل كيلوجرام من الوزن يومياً، ومن عمر (6 - 10) سنوات يحتاج من (4 - 5) مكروجرام لكل كيلوجرام من الوزن يومياً، ومن عمر (11 - 20) سنة يحتاج من (1 - 3) مكروجرام لكل كيلوجرام من الوزن يومياً، وتجدر الإشارة هنا إلى أن الأطفال الذين يعانون خمول الغدة دون السريري قد لا يحتاجون علاجاً تعويضياً؛ حيث لم يثبت وجود أي مضاعفات صحية قصيرة المدى أو طويلة المدى على النمو أو الإدراك إذا لم يتم علاجهم، كما أن معدل الهرمون المنبه للدرقية المرتفع من (5 - 10) ملي وحدة دولية لكل لتر يصبح طبيعياً خلال خمس سنوات لدى 50 % من هؤلاء الأطفال بشكل تلقائي، لكن قد يتم علاج الطفل إذا كان يعاني تضخماً في الغدة، أو لديه أمراض مناعية أخرى كداء السكري من النوع الأول، أو هناك مخاوف على معدل النمو لدى الطفل المصاب.

علاج خمول الغدة الدرقية المستعصي

وتجدر الإشارة إلى أن بعض المرضى الذين يعانون خمول الغدة الدرقية ويأخذون دواء الثايروكسين لا يرجع مستوى الهرمون المنبه للدرقية لديهم إلى المعدل الطبيعي مع المتابعة وزيادة الجرعة من الطبيب، ويمكن تسمية هذه الحالة بخمول الغدة المستعصي، (انظر إلى الإطار التوضيحي التالي) ومن أهم أسبابها عدم الانتظام في أخذ العلاج، أو أخذه بطريقة غير صحيحة كأن يأخذ المريض الحبة قبل الأكل مباشرة؛ مما يقلل من نسبة امتصاصها بشكل كامل، أو أن يأخذ المريض بعض الأدوية التي تقلل من امتصاص حبة الثايروكسين مثل: حبوب الكالسيوم، والحديد، والأدوية المضادة للحموضة، والأدوية التي تحتوي على الألنيوم، والاستخدام المزمن للأدوية المثبطة لمضخة البروتون، كما أن هناك بعض الأمراض التي تصيب الجهاز الهضمي تؤثر على امتصاص الثايروكسين مثل: التهاب المعدة الضموري، أو التهاب المعدة الناتج عن الإصابة بجرثومة الملوية البوابية *(Helicopter pylori)*، أو الداء البطني وهذه الحالات تحتاج إلى علاج؛ ليعود امتصاص حبوب الثايروكسين إلى

شكله الطبيعي، وفي بعض الأحيان يكون السبب في وجود الأجسام المضادة الغيروية في البلازما التي تؤدي إلى ارتفاع نسبة الهرمون المنبه للدرقية، ويكون الحل في هذه الحالة إما بعمل الفحص في مختبر آخر تُستخدم فيه طريقة أخرى للفحص، أو تنبيه المُختبِر؛ ليقوم بمحاولة التخلص من الأجسام المضادة الغيروية إن أمكن، وإعادة الفحص.

إطار يوضح بعض أسباب خمول الغدة الدرقية المستعصي.

- عدم امتثال المريض للعلاج.
- استخدام بعض الأدوية مثل: الحديد، والكالسيوم، ومضادات الحموضة.
- سوء الامتصاص مثل: التهاب المعدة الضموري، أو الداء البطني.
- نوع مستحضر الثايروكسين.
- استئصال المعدة أو جزء من الأمعاء.
- أخذ العلاج مع الأكل أو قبله مباشرة.

دور المركب العلاجي في علاج خمول الغدة الدرقية

هناك بعض المرضى الذين يعانون خمول الغدة، ويأخذون علاج الثايروكسين بشكل منتظم، لكنهم يستمرون في الشكوى من أعراض الخمول مع أن نسبة الهرمون المنبه للدرقية في المعدل الطبيعي، وتُقدر نسبة هؤلاء المرضى من (5 - 10%) من مرضى خمول الغدة، وقد يكون السبب في أن العلاج بالثايروكسين فقط ليس علاجاً مثالياً بل هو يختلف عن إفراز هرمونات الغدة الدرقية فيزيولوجياً، ففي وجود الغدة الدرقية السليمة فإن 20 % من هرمون ثلاثي يودو ثيرونين الفعّال يُفرَز منها مباشرة، والبقية تكون من تحوُّل الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين في الأنسجة المختلفة، أما في حالة علاج المريض الذي يعاني خمول الغدة وبخاصة المرضى المستأصلة غددهم، فإن 100 % من هرمون ثلاثي يودو ثيرونين المتوفر يكون بواسطة تحوُّل الثايروكسين في الأنسجة، وقد تكون هذه الأعراض بسبب استمرار الخمول في الأنسجة، مع عودة

الهرمون المنبه للدرقية إلى معدله الطبيعي، وعند البدء في علاج هذه الفئة من المرضى فلابد من التأكد من عدم وجود أي أمراض قد تتشابه في أعراضها مع أعراض خمول الغدة، مثل: نقص فيتامن (D)، أو وجود فقر في الدم، أو أعراض انقطاع الطمث لدى النساء وغيرها، وقامت بعض الدراسات بالتأكد من فعّالية إضافة علاج هرمون ثلاثي يودو ثيرونين إلى الثايروكسين لعلاج مرضى خمول الغدة، وقد بينت بعض الدراسات أن المرضى قد استفادوا من هذا المركب العلاجي، بينما لم تثبت فعاليته في دراسات أخرى؛ لذا فإن الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية لا توصي باستخدام المركب العلاجي في علاج مرضى خمول الغدة حتى تتوفر أدلة من دراسات علمية أخرى، وإن تقرر تجربة المركب العلاجي لدى بعض المرضى الذين يعانون أعراض خمول الغدة باستمرار مع العلاج فهذا يكون بشكل تجريبي، ومتوافقاً مع أخلاقيات المهنة، أما الجمعية الأوروبية للغدة الدرقية فإنها تؤكد على أن العلاج بالثايروكسين هو العلاج الأساسي المتبع لعلاج خمول الغدة، لكن يُوضع في الحسبان المركب العلاجي في علاج المرضى الذين يشتكون أعراض خمول الغدة باستمرار مع وجود تركيز الهرمون المنبه للدرقية في معدله الطبيعي، وبعد استبعاد أي أمراض قد تؤدي إلى الأعراض نفسها، كما اشترطت أن مَنْ يبدأ بالعلاج يكون طبيباً مختصاً في هذا المجال، ويكون تركيز الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين بنسبة (13 - 20) إلى 1 في المركب العلاجي، ويكون هدف العلاج هو عودة تركيز الهرمون المنبه للدرقية إلى معدله الطبيعي، وعودة النسبة بين هرموني الثايروكسين وثلاثي يودو ثيرونين في الدم إلى معدلهما الطبيعي أيضاً، هذا وإذا لم يشعر المريض بالتحسّن بعد مضي ثلاثة أشهر من بدء العلاج يتم التوقف عنه، والعودة إلى العلاج التقليدي.

خمول الغدة الدرقية دون السريري

ويُعرف هذا النوع عندما يكون تركيز هرمون الثايروكسين في معدله الطبيعي في الدم مع ارتفاع نسبة تركيز الهرمون المنبه للدرقية عن المعدل الطبيعي، ويتراوح انتشار خمول الغدة دون السريري من (5 - 10 %)، ويكون أكثر شيوعاً عند النساء، ومع تقدم السن، وفي المناطق التي لا يوجد لديها نقص في معدل استهلاك اليود، ومن أهم أسبابه أمراض الغدة المناعية، وهناك أسباب أخرى مثل: التهاب الغدة الدرقية نتيجة لاستخدام بعض الأدوية، وبعد الشفاء من أمراض شديدة.

وللتأكد من تشخيص خمول الغدة دون السريري تتم إعادة فحص وظائف الغدة بعد فترة من (2-3) أشهر فإن ظل هذا الخلل موجوداً فيتم تأكيد التشخيص، ويتم قياس نسبة الأجسام المضادة للثيروبيروكسيداز في الدم الذي يُعتبر أهم علامة تدل على وجود مرض الغدة المناعي، فإذا كان الفحص إيجابياً فإن معدل تطور خمول الغدة دون السريري إلى خمول الغدة الواضح يصل إلى 4.3 % في السنة، أما إذا كان الفحص سلبياً فإن معدل التطور إلى خمول الغدة الواضح يصل إلى 2.6 % في السنة.

وهناك كثير من الخلاف في البدء بعلاج هذا النوع من الخمول من عدمه والاكتفاء بمتابعة المريض دون أدوية، ويوجد كثير من العوامل التي تؤثر على قرار العلاج مثل: عامل السن، ووجود أعراض خمول الغدة، ووجود تضخُّم في الغدة، وكذلك نسبة ارتفاع الهرمون المنبه للدرقية، وتوصي الجمعية الأوروبية للغدة الدرقية ببدء العلاج للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 65 عاماً إذا كانوا يشتكون أعراض الخمول، أو لديهم تضخُّم في الغدة، أو بعد استئصال جزئي لها، حيث إن خطر الإصابة بخمولها يصل إلى 22 %، وأيضاً إذا كانت نسبة تركيز الهرمون المنبه للدرقية أكثر من 10 ملي وحدة دولية لكل لتر، كما أن العلاج بالثايروكسين لدى الأشخاص الذين يعانون خمول الغدة دون السريري قد يؤدي إلى التقليل من تركيز نسبة الكوليستيرول في الدم لدى الأشخاص الذين يعانون ارتفاعاً في الكوليستيرول لكن دون عودته إلى معدله الطبيعي بشكل تام، ويكون تأثير العلاج بالثايروكسين واضحاً بشكل أكبر على معدل الكوليستيرول إذا كان ارتفاع تركيز الهرمون المنبه للدرقية أكثر من 10 ملي وحدة دولية لكل لتر، ولم يثبت وجود فائدة في علاج خمول الغدة دون السريري لدى الأشخاص الذين يعانون أمراضاً عقلية، وكذلك للذين يعانون السمنة إذا كانت نسبة تركيز الهرمون المنبه للدرقية أقل من 10 ملي وحدة دولية لكل لتر، ومن المعروف أن المرضى الذين يعانون داء السكري من النوع الأول تزداد لديهم نسبة الإصابة بأمراض الغدة الدرقية المناعية، لذلك من المهم مراقبة هؤلاء المرضى، وعمل فحص الغدة سنوياً، أما بالنسبة للأشخاص كبار السن فتوصي الجمعية الأوروبية بالوضع في الحسبان المدى المرجعي للهرمون المنبه للدرقية لهذه الفئة قبل القيام بتشخيص خمول الغدة دون السريري، وللأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن ثمانين عاماً وتكون

نسبة الهرمون المنبه للدرقية لديهم أقل من 10 ملي وحدة دولية لكل لتر فيمكن متابعتهم دون البدء بعلاج الخمول، وإذا تقرر متابعة المرضى الذين يعانون خمول الغدة دون السريري مع عدم إعطائهم علاجاً فيجب إعادة فحص وظائف الغدة مرة كل ستة أشهر ولمدة سنتين، وبعد ذلك مرة كل سنة، فإذا عاد الهرمون المنبه للدرقية إلى معدله الطبيعي ولا يشتكي الشخص أعراضاً ولا يوجد لديه تضخم في الغدة، وكان تحليل الأجسام المضادة للثيروبيروكسيداز سلبياً فيتم التوقف عن متابعته، ومن المعلوم أن (6 - 35 %) من الأشخاص الذين يعانون خمول الغدة دون السريري يصبح معدل الهرمون المنبه للدرقية لديهم طبيعياً، و(5 - 6 %) من الحالات تتطور إلى خمول واضح.

علاج خمول الغدة الدرقية الثانوي

عند علاج المرضى الذين يعانون خمول الغدة الثانوي لا يمكن الاعتماد على نسبة تركيز الهرمون المنبه للدرقية في تحديد جرعة الثايروكسين المناسبة؛ لأن نسبة الهرمون المنبه للدرقية تكون إما في المعدل الطبيعي، أو أقل منه ولا تتنبأ بدرجة خمول المريض؛ لذا يتم في هذه الحالة قياس نسبة الثايروكسين الحرّ في الدم، ويكون هدف العلاج جعل مستوى الثايروكسين الحرّ في النصف الأعلى من المدى المرجعي.

مضاعفات خمول الغدة الدرقية

ـ خمول الغدة الدرقية وأمراض القلب والشرايين

من المعروف أن خمول الغدة يؤثر في القلب، والشرايين، فيؤدي خمولها إلى تقليل الكسر القذفي للبطين الأيسر، ونقص في النتاج القلبي، وزيادة في المقاومة الوعائية، كما أنه يؤدي إلى ارتفاع في ضغط الدم، وزيادة نسبة الكوليستيرول في الدم، كل هذه العوامل لها أثر سلبي على القلب والشرايين؛ لذا فقد قامت عديد من الدراسات بالبحث عن مدى ارتباط خمول الغدة بأمراض القلب، والشرايين، فبينت زيادة نسبة الإصابة بقصور الشرايين، وجلطات القلب، والوفيات بشكل عام، وزيادة أمراض القلب بشكل خاص لدى الأشخاص الذين يعانون خمول الغدة مقارنة بالأشخاص الذين لا يعانونها، وكان هذا الارتباط موجوداً حتى لدى الأشخاص الذين يعانون خمول الغدة دون السريري، وبخاصة عندما يكون مستوى الهرمون المنبه للدرقية أكثر

من 10 ملي وحدة دولية لكل لتر، ولم تثبت الدراسات زيادة نسبة الإصابة في هبوط القلب، أو الجلطة الدماغية لدى الأشخاص الذين يعانون خمول الغدة الدرقية، ولا نستطيع الجزم حتى الآن أن خمولها يعد من عوامل الخطر لأمراض القلب والشرايين بشكل منفرد، أو أنه مرتبط بزيادة نسبة الإصابة بهذه الأمراض.

ـ غيبوبة الوذمة المخاطية

تُعتَبر غيبوبة الوذمة المخاطية (Myxedema Coma) من المضاعفات الخطيرة لخمول الغدة، والتي تؤدي إلى الوفاة في أكثر من 50 % من الحالات رغم العلاج، وتحدث عادة في فصل الشتاء لدى النساء المتقدمات في السن اللاتي لم يتعالجن من خمول الغدة، وتتسم هذه الحالة بضعف تدريجي، وحالة من الذهول مع نقص في التهوية، وانخفاض في درجة حرارة الجسم، وهبوط في السكر، ونقص في مستوى الصوديوم في الدم، ولابد من الانتباه لهذه العلامات حتى يتم التشخيص بسرعة، وبدء العلاج بدون أي تأخير، ويشتكي المريض إن كان واعياً الضعف التدريجي أو يلاحظ مَنْ يصاحبه عليه ذلك، وتدهوراً في الوعي الذي قد يصل إلى غيبوبة، كما يبين الفحص السريري بطء ضربات القلب، مع انخفاض شديد في درجة حرارة الجسم يصل إلى أقل من 35 درجة مئوية، وقد يصل إلى 24 درجة مئوية مع وجود علامات أخرى لخمول الغدة مثل: اصفرار الجلد، وانتفاخ الجفن، وخشونة الجلد، والشعر.

وتشخيص غيبوبة الوذمة المخاطية يعتمد على تقييم الحالة سريرياً؛ إذ لا يوجد فحص خاص لتشخيصها، ومن العوامل التي تؤدي إلى هذه الحالة وجود التهاب في الجسم، وسكتة دماغية، واستخدام بعض الأدوية المخدرة، وتوقف علاج الثايروكسين، وتبين الفحوص المختبرية أن هناك ارتفاعاً في اختبار الكرياتينين وانخفاضاً في الصوديوم، وبالطبع انخفاض نسبة الثايروكسين الحر، وارتفاع نسبة الهرمون المنبه للدرقية، كما قد تبين أشعة الصدر أن هناك تضخماً في القلب مع انصباب جنبي.

ويتضمن سبب نشوء غيبوبة الوذمة المخاطية ثلاثة عوامل أولاً: احتباس ثاني أكسيد الكربون، ونقص في التهوية، وثانياً: عدم توازن السوائل، والشوارد الكهربائية (الإلكتروليتات) وثالثاً: انخفاض درجة حرارة الجسم.

وتُعتبر هذه الحالة من الحالات الطبية الخطيرة والتي تتطلب علاجها في العناية المركزة وبدء العلاج على الفور، وينقسم العلاج إلى علاج أساسي الذي يتضمن العلاج بهرمونات الغدة، وعلاج داعم لعلاج الأعراض المصاحبة وأي أمراض قد تساعد في حدوث غيبوبة الوذمة المخاطية مثل: التهاب الصدر، أو هبوط في القلب، أو استخدام الأدوية المخدرة، ويتم علاج المريض في العناية المركزة لمراقبته بشكل دقيق مع بدء العلاج الداعم بمعالجة نقص التهوية بالأكسجين، أو بواسطة التنفس الاصطناعي إن استدعت حالة المريض ذلك، كما يُصحح أي خلل في الصوديوم، أو نقص السكر، ويُعطَى المريض السوائل الوريدية لتعويض النقص في سوائل الجسم، أما العلاج الأساسي فيكون عن طريق العلاج بالثايروكسين، وتكون جرعة التحميل من (200 - 400) مكروجرام أو أقل من ذلك لكبار السن، ويُفضَّل إعطاء العلاج بالوريد لسرعة وصول العلاج إلى الدم؛ وذلك لأن امتصاص الثايروكسين عن طريق الأمعاء قد يقل بسبب خمول الغدة الشديد، وبدءاً من اليوم التالي يُعطَى المريض 75 % من الجرعة الكلية المحسوبة حسب وزنه من الثايروكسين يومياً، أما إذا لم تظهر أية بوادر في تحسن حالة المريض فيمكن إضافة ثلاثي يودو ثيرونين مع الثايروكسين للعلاج، والسبب أن المريض الذي يعاني غيبوبة الوذمة المخاطية يقل تحول الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين في الأنسجة المختلفة لديه، والتي تستمر في حالة الخمول مع العلاج بالثايروكسين، وتكون طريقة العلاج عن طريق الوريد بإعطاء جرعة تحميل من (5 - 20) مكروجرام، ومن ثَمَّ إعطاء (2.5 - 10) مكروجرام كل ثماني ساعات، وتُقلل الجرعة لكبار السن، وللأشخاص ضعيفي الوزن، ولاحتمال وجود قصور الكظر مصاحباً لغيبوبة الوذمة المخاطية فيُعطَى المريض الكورتيزون عن طريق الوريد قبل بدء العلاج بهرمونات الغدة، حيث يتم إعطاء المريض هيدروكورتيزون (50 - 100) ملجرام بالوريد كل (6 - 8) ساعات، وتتلخص أهداف العلاج في تحسن وظائف القلب، والكلى، والجهاز التنفسي، مع تحسن في معالم الأيض خلال أسبوع من بدء العلاج، وتحسن في تركيز الثايروكسين الحرّ، وثلاثي يودو ثيرونين الحر في الدم، أو عودتهما إلى معدلهما الطبيعي، أما تركيز الهرمون المنبه للدرقية فيعود إلى مستواه الطبيعي تدريجياً.

خمول الغدة الدرقية الوراثي

يحدث نتيجة فشل الغدة في إنتاج وإفراز هرموناتها، وينقسم خمول الغدة الوراثي إلى خمول غدة ابتدائي عندما يكون السبب في الغدة نفسها، وخمول غدة ثانوي عندما يكون هناك نقص في الهرمون المنبه للدرقية بسبب أمراض في الغدة النخامية أو الوطاء، وتبلغ نسبة حدوث خمول الغدة الدرقية الوراثي إلى واحد لكل 2000 من المواليد.

ويُعد خمول الغدة الابتدائي أكثر أسباب الخمول الوراثي شيوعاً، ويحدث إما بسبب عدم تخلُّق الغدة بشكل كامل، أو بشكل جزئي، أو وجودها في مكان منتبذ، والسبب الآخر هو عدم قدرة الغدة على تصنيع هرموناتها بكميات كافية في وجود غدة طبيعية الشكل، ويُعد عدم تخلق الغدة أكثر أسباب خمول الغدة الوراثي شيوعاً، ويحدث في (2 - 5 %) من الحالات بسبب طفرة جينية معروفة. وتصيب هذه الطفرات عوامل النسخ (Transcription Factors) في بداية تكوُّن الغدة مما يؤدي إلى فشل في تخلقها، وتكون نفس عوامل النسخ هذه موجودة في أنسجة أخرى طور النمو، حيث يؤدي وجود طفرة وراثية فيها إلى تشوهات خِلْقية أخرى، فعلى سبيل المثال وجود طفرة وراثية في عامل النسخ (PAX8) يؤدي إلى تشوهات في الكلى إضافة إلى عدم تخلُّق الغدة، أما فشل الغدة في تصنيع هرموناتها بشكل كافٍ فيعود غالباً إلى طفرات وراثية في الجينات المسؤولة عن نسخ البروتينات اللازمة في تصنيع هرمونات الغدة، وتم التعرف على طفرات وراثية في جينات الثيروجلوبولين، والثيروبيروكسيداز، وناقل يوديد الصوديوم، والبيندرن، ونازع اليود من اليودوتيروسين، ويعتبر فشل صناعة هرمونات الغدة ثاني أسباب خمول الغدة الدرقية الوراثي.

أما خمول الغدة الوراثي الثانوي فيُعد من الأسباب النادرة لهذا النوع من الخمول، ويحدث بسبب نقص في تصنيع الهرمون المنبه للدرقية أو إفرازه؛ نتيجة لمرض في الغدة النخامية أو الوطاء؛ أو بسبب طفرات وراثية في التخلق البيولوجي للهرمون المنبه للدرقية، فتحدث طفرات وراثية في مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، أو وحدة بيتا الفرعية للهرمون المنبه للدرقية، أو جين 1 عضو طائفة الجلوبولين المناعي (Immunoglobulin Superfamily Member 1)، أو حدوث طفرات وراثية في

عدة عوامل نسخ في الغدة النخامية، ويمكن أن يحدث نقص في هرمون المنبه للدرقية بشكل منفصل أو مصاحباً لنقص في هرمونات الغدة النخامية الأخرى، ومن الطفرات الجينية المعروفة حدوث طفرة جينية في وحدة بيتا الفرعية للهرمون المنبه للدرقية وهو ذو صبغة جسدية متنحية، ويؤدي إلى خمول شديد في الغدة الدرقية لدى الأطفال حديثي الولادة مما ينتج عنه إعاقة ذهنية شديدة بسبب التأخر في التشخيص. ومن الطفرات الأخرى، طفرة في مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية وهي أيضاً ذات وراثة صبغية جسدية متنحية، لكن في هذا النوع يحدث خمول الغدة الدرقية في الأطفال الذين هم في مرحلة الطفولة المتأخرة أو حتى في مرحلة البلوغ، ولا يؤثر على التطور الذهني والعقلي؛ بسبب إنتاج هرمونات الغدة في فترة الطفولة المبكرة، وقد يحدث نقص الهرمون المنبه للدرقية مصاحباً لنقص في هرمونات أخرى في الغدة النخامية، ويُعتبر حدوث طفرة وراثية في عامل النسخ (PROP1) أحد أسبابه، ويحدث فيها أيضاً نقص في هرمون النمو، وموجه الغدد التناسلية، الهرمون الموجه لقشر الكظر.

ويتم اكتشاف الخمول لدى الأطفال حديثي الولادة عن طريق فحص الهرمون المنبه للدرقية في تحري الولدان (Neonatal Screening)، لكن إن لم يتم عمل هذا الفحص ولم يُكتشف خمول الغدة في الطفل حديث الولادة تظهر أعراض وعلامات خمول الغدة عليه، والتي تشمل: النوم الزائد، وعدم الاستيقاظ للرضاعة، وضَعف الرضاعة، ونقص التوتر العضلي (Hypotonia)، وتضخُّم اللسان، ويكون اليرقان (الصفراء) الوليدي طويلاً، كما قد يبين الفحص السريري وجود فتق سُري، وعند عمل أشعة سينية للركبتين لا تظهر فيها مُشاشة الركبة، ولكن غالباً يتم تشخيص الأطفال حديثي الولادة في تحري الولدان، فعندما يكون مستوى الهرمون المنبه للدرقية أكثر من 40 ملي وحدة دولية لكل ملي لتر، يتم بدء العلاج فوراً قبل انتظار عمل عينة أخرى للتأكيد، أما إذا كان مستوى الهرمون المنبه للدرقية أقل من 40 ملي لتر وحدة دولية لكل ملي يتم إعادة الفحص عن طريق أخذ عينة دم من الوريد، فإذا كان مستوى الهرمون المنبه للدرقية أكبر من 20 ملي لتر وحدة دولية لكل ملي لتر فهذا يؤكد أن الطفل يعاني خمول الغدة، ويتم البدء بالعلاج، وإن كان مستواه بين (6 - 20) يتم عمل فحوص أخرى للتأكد من التشخيص والحاجة للعلاج، وعند تشخيص الطفل بخمول الغدة يتم فحصه سريرياً للتأكد من وجود تشوه وراثي خاصة في القلب، ويتم بعدها

عمل الأشعة في حال خمول الغدة الابتدائي للتأكد من وجود الغدة من عدمه، وإذا كانت في موقعها الأصلي أو في موقع منتبذ، فيتم عمل تصوير ومضاني (Scintigraphy) للغدة، إما باستخدام نظير اليود - 123، أو باستخدام التيكنيشيوم - 99 بيرتكنيتات، ولا يتم تأخير العلاج بالثايروكسين لعمل التصوير الومضاني، بل يُبدأ بالعلاج فور التشخيص، ويتم عمل التصوير الومضاني خلال سبعة أيام من بدء العلاج بالثايروكسين، فعندما لا يوجد قبط لليود في التصوير الومضاني فهذا يدل على عدم تخلّق الغدة، ويمكن أن يدل قبط اليود على وجود غدة درقية منتبذة، أو أن تكون في مكانها الأصلي، وهناك أسباب أخرى لانعدام قبط اليود، مثل: وجود جسم مضاد محصر لمستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، أو أن يكون الهرمون المنبه للدرقية مثبطاً بسبب العلاج بالثايروكسين، أو وجود طفرة وراثية في مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، أو طفرة وراثية في ناقل يوديد الصوديوم، ويمكن عمل تصوير تصواتي لمعاينة الغدة، لكن قد يخفق في إيجاد الغدة خاصة باتجاه اللسان، ومن الممكن عمل الفحصين معاً للتأكيد.

وتكمن الصعوبة في تشخيص خمول الغدة الدرقية الثانوي في أن الهرمون المنبه للدرقية يكون في المستوى الطبيعي عند عمل الفحص في تحري الولدان، لذا يلزم إذا تم الاشتباه بخمول الغدة الثانوي أن يتم عمل فحص لهرمون الثايروكسين الحرّ، وإذا تم التأكد من تشخيص خمول الغدة الثانوي يتم عمل فحص لهرمونات الغدة النخامية الأخرى، ومن الممكن عمل فحص جيني للتأكيد.

ويتم علاج خمول الغدة الوراثي فور التشخيص؛ وذلك لمنع حدوث إعاقة ذهنية دائمة، ويتم البدء بعلاج الثايروكسين عن طريق الفم بجرعة (10 - 15) مكروجرام لكل كيلوجرام يومياً، وتتم متابعة الطفل كل أسبوعين حتى يعود مستوى الهرمون المنبه للدرقية إلى المعدل الطبيعي، وبعدها تستمر المتابعة المكثفة من شهر إلى ثلاثة أشهر في السنة الأولى من العمر، وتستمر بعد ذلك بشكل دوري منتظم؛ للتأكد من نمو الطفل بشكل سليم.

متلازمة الاعتلال اللادرقي

وهي تحدث في حالة المرض الشديد من أي نوع، ويحدث فيها تغيير في تركيز هرمونات الغدة الدرقية، وتسمى أيضاً متلازمة ثلاثي يودو ثيرونين المنخفض، أو متلازمة سوائية الدرقية المعتلة، ومع بداية حدوث أي مرض شديد يقل سريعاً مستوى هرمون ثلاثي يودو ثيرونين، فإذا استمر المرض يقل مستوى هذا الهرمون بشكل أكبر،

ويرتبط حجم انخفاض مستوى هرمونات الغدة مع درجة تقدم المرض، وتوقعات سير المرض، وتحدث المتلازمة مع أي مرض شديد مثل: جلطة القلب، والتسمم الدموي، والإجراء الجراحي وغيرها، حيث إن معظم المرضى في العناية المركزة إن لم يكن كلهم يعانون متلازمة الاعتلال اللادرقي.

يقل مستوى هرمون ثلاثي يودو ثيرونين، وثلاثي يودو ثيرونين الحر في بداية متلازمة الاعتلال اللادرقي، حيث إن تطور المرض قلل مستوى ثلاثي يودو ثيرونين بشكل أكبر، ويقل كذلك مستوى الثايروكسين، وترتبط درجة انخفاض مستوى الثايروكسين بدرجة تقدم المرض، أما مستوى ثلاثي يودو ثيرونين المنعكس فيكون مرتفعاً، ويكون مستوى الهرمون المنبه للدرقية في المعدل الطبيعي، وهذا لا يتناسب مع انخفاض مستوى هرمونات الغدة، وفي 50 % من الحالات يكون مستواه منخفضاً، وترتبط درجة انخفاض مستوى الهرمونات الدرقية بمعدل الوفيات.

وتعد الفيزيزلوجيا المرضية للمتلازمة معقدة وغير واضحة تماماً، وتشمل: تغييرات في الاستقلاب المحيطي لهرمونات الغدة، وتغييرات في محور الوطائي النخامي الدرقي، وتشمل هذه التغييرات ما يلي:

- تثبيط محور الوطاء النخامي الدرقي على مستوى الوطاء والغدة النخامية، حيث بينت بعض الدراسات التشريحية انخفاض تعبير الهرمون المطلق الموجه للدرق في الوطاء، وهذا يؤدي إلى انخفاض مستوى الهرمونات الدرقية، وكذلك عدم استجابة الهرمون المنبه للدرقية لهذا الانخفاض.
- تغييراً في استقلاب الكبد لهرمونات الغدة الدرقية، حيث إن الكبد في الأحوال الطبيعية تعبر الإنزيم النازع لليود من النوع الأول الذي يقوم بتحويل الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين مما يساعد في تكوُّن 20 % من مجمل ثلاثي يودو ثيرونين في الدم، كما تقوم الكبد بتعبير الإنزيم النازع لليود 3 بتركيز قليل جداً في الأحوال الطبيعية، ويقوم هذا الإنزيم بتعطيل هرمونات الغدة، وذلك بتحويل الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين المنعكس، والثلاثي يودو ثيرونين إلى ثنائي يودو ثيرونين، وفي حالات المرض الشديدة يزيد تعبير الإنزيم النازع لليود 3 الذي يتسبب في تعطيل هرمونات الغدة.
- إنتاج عديد من السيتوكينات في حالة المرض الشديد يساعد في الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة الاعتلال اللادرقي.

- يكون لسوء التغذية الذي يحدث أثناء المرض مع ما يصاحبه من فقدان للشهية دور في الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة الاعتلال اللادرقي، فقد تبين أن الصيام يؤدي إلى انخفاض مستوى الهرمون المنبه للدرقية، وذلك بسبب تثبيط الهرمون المطلق الموجه للدرق، وتقليل تعبير الإنزيم النازع لليود 1 في الأنسجة المحيطة، وزيادة تعبير الإنزيم النازع لليود 3 كذلك، ويُعتقد أن انخفاض مستوى هرمونات الغدة الدرقية وبالأخص ثلاثي يودو ثيرونين يقلل من معدل الاستقلاب الأساسي، ومن ثَمَّ المحافظة على طاقة الجسم، ومنع تحلل البروتينات.

ويعتمد تشخيص متلازمة الاعتلال اللادرقي على التغييرات التي تحدث في وظائف الغدة في حالة المرض الشديد، وخاصة في المرضى الموجودين في العناية المركزة، وتشمل هذه التغييرات كما أسلفنا: نقصاً في تركيز هرمون ثلاثي يودو ثيرونين مع أو من دون نقص في تركيز الثايروكسين، وارتفاعاً في تركيز ثلاثي يودو ثيرونين المنعكس، أما مستوى الهرمون المنبه للدرقية فيكون طبيعياً، أو منخفضاً، وأحياناً يكون مرتفعاً قليلاً، وقد يصعب تشخيص خمول الغدة في ظل هذه التغييرات الحاصلة في وظائفها، وعندما يكون مستوى الهرمون المنبه للدرقية في المعدل الطبيعي فهذا قد ينفي خمول الغدة الدرقية، لكن قد يقلل إعطاء الكورتيزون أو الدوبامين للمرضى في العناية المركزة من مستوى الهرمون المنبه للدرقية، ومن ثَمَّ قد يصعب تشخيص خمول الغدة الدرقية في هذه الحالة، وعندما يكون مستوى الثايروكسين الحرّ منخفضاً مع ارتفاع مستوى الهرمون المنبه للدرقية فهذا يدل على وجود خمول في الغدة الدرقية، أو تشافي متلازمة الاعتلال اللادرقي مع ارتفاع في الهرمون المنبه للدرقية.

ويُعتبر علاج متلازمة الاعتلال اللادرقي محلّ خلاف، حيث إن بعض التجارب العشوائية المحكومة (Randomized Controlled Trials) في استخدام هرمونات الغدة مثل: الثايروكسين وثلاثي يودو ثيرونين في علاج متلازمة الاعتلال اللادرقي أثبت نفعها، وبعضها الآخر لم يثبت ذلك، والمحصلة أن نتائج التجارب كانت سلبية بمجملها، أما استخدام الببتيد العصبي مثل: الهرمون المطلق الموجه للدرقية في تنبيه محور الوطائي النخامي الدرقي قد يكون نافعاً في إرجاع مستوى هرمونات الغدة إلى مستواها الطبيعي، ويظل موضوع علاج متلازمة الاعتلال اللادرقي محلّ جدال، حيث إن بعض الدراسات والتجارب التي أثبتت نفع العلاج تشمل عدداً قليلاً من المرضى، ويحتاج الأمر إلى إعادة هذه الدراسات والتجارب مع عدد أكبر من المرضى، والنظر إلى النتائج المهمة مثل: تحسّن المرض، ومعدل الوفيات للوصول إلى نتيجة نهائية.

التسمم الدرقي أو زيادة نشاط الغدة الدرقية

تتسم هذا الحالة بوجود زيادة في تركيز هرمونات الغدة وتأثيراتها على الأنسجة المختلفة، وتُسمى هذه الحالة التسمم الدرقي، ويتفرع منها فرط الدرقية الذي يكون ناتجاً عن زيادة إنتاج وإفراز هرمونات الغدة في الجسم، وقد يُستخدم هذان التعريفان لنشاط الغدة الدرقية بالتبادل، ويصل انتشار نشاط الغدة الدرقية إلى 1.8 % في الولايات المتحدة، وتزيد نسبة الإصابة عن النساء بحوالي عشرة أضعاف الإصابة لدى الرجال، حيث يصل انتشار نشاط الغدة إلى 2 % للنساء مقابل 0.2 % للرجال، كما يزيد انتشار المرض مع التقدّم في السن.

أسباب زيادة نشاط الغدة الدرقية

تختلف الأسباب حسب مدخول اليود لدى جمهرة السكان أو العمر، ويمكن تقسيم أسباب نشاط الغدة إلى أسباب ناتجة عن زيادة الإفراز من الجسم أي: فرط الدرقية، أو أسباب ناجمة عن زيادة في تركيز هرموناتها دون زيادة إنتاجها في الجسم. (انظر إلى الجدول التالي).

جدول يوضح أسباب زيادة نشاط الغدة الدرقية

نشاط الغدة الدرقية الناتج عن زيادة إفراز هرموناتها	نشاط الغدة الدرقية بسبب ارتفاع تركيز هرموناتها دون زيادة إفرازها
داء جريفز.	التهاب الدرقية المناعي.
دراق عديد العقيدات سُمي.	التهاب الدرقية دون الحاد.
ورم درقي سُمي.	فرط الدرقية الزائف.
داء جريفز في الأطفال حديثي الولادة.	بعض الأدوية مثل: الأميودارون، والليثيوم.
ورم نخامي مُفرِز للهرمون المنبه للدرقية.	
فرط الغدة الدرقية الوراثي.	
أورام الأرومة الغاذية.	
إعطاء اليود بكميات كبيرة.	
بعض الأدوية، مثل الأميودارون.	

فمن أهم أسباب نشاط الغدة الدرقية الناتج عن زيادة إفرازاتها في الجسم هو داء جريفز، وهو مرض مناعي ناتج عن وجود ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، ومن الأسباب المهمة أيضاً وجود دراق عديد العقيدات سُمي (Toxic MNG)، أو ورم غدي درقي سُمي (Toxic Adenoma)، وهناك أسباب أقل أهمية كورم غدي نخامي مُفرِز للهرمون المنبه للدرقية، أو داء جريفز لدى الأطفال حديثي الولادة بسبب انتقال ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية من الأم إلى الطفل، وفرط الدرقية الخِلْقي الناتج عن حدوث طفرة تنشيطية لمستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، وبسبب زيادة إفراز موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية في حالة القيء المفرط الحملي (Hyperemesis Gravidarum) أو السرطانة المشيمائية، حيث إن هذا الهرمون يقوم بتحفيز مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية في الغدة الدرقية، وزيادة إفراز هرمونات الغدة الدرقية، كما أن زيادة نسبة اليود في الجسم إما عن طريق أخذ الأدوية التي تحتوي على تركيز عالٍ من اليود، أو بواسطة الصبغات التي تحتوي على اليود حيث تزيد من إنتاج هرمونات الغدة الدرقية وإفرازاتها، أما من أسباب نشاط الغدة دون زيادة في إنتاج هرموناتها في الجسم (ولكنها تطلق الهرمونات المصنعة) التالي: التهاب الدرقية والذي قد ينتج عن عدة أسباب، مثل: التهاب الدرقية المناعي، أو التهاب الدرقية دون الحاد والناجم عن التهاب فيروسي سابق، أو التهاب الدرقية بسبب الأدوية أو الإشعاع، كما أن زيادة ابتلاع أدوية هرمونات الغدة إما خطأ أو تعمداً يؤدي إلى تسمم درقي أيضاً.

داء جريفز

يُعد هذا النوع من التسمم الدرقي من أكثر أنواع أمراض نشاط الغدة شيوعاً، وسُمِّي بداء جريفز نسبة إلى الطبيب الذي وصفه وهو الدكتور روبيرت جريفز المتوفى في عام 1783م، حيث كان يعمل في أحد المستشفيات في إيرلندا، وتصل نسبة وقوع المرض السنوي من (20 - 50) حالة لكل 100000 شخص من السكان، وتبلغ إصابة النساء بالمرض خمسة أضعاف إصابة الرجال، وقد يحدث المرض في أي عمر، لكن ذروة وقوع المرض تكون ما بين (20 - 40) عاماً.

• داء جريفز - السببيات ونشوء المرض

يُعد داء جريفز من الأمراض المناعية المرتبطة بالعامل الوراثي، حيث إن 50 % من المصابين بداء جريفز لديهم فرد في العائلة مصاب بخلل في الغدة الدرقية، وتؤكد دراسات التوائم السيامية أن خطر الإصابة بداء جريفز يصل إلى 80 %، وتم التعرف على عدد من الجينات التي تزيد فرصة الإصابة بالمرض مثل: (HLA DRB1*03, HLA-DRB1*08)، ومستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، كما أن هناك عوامل بيئية قد تساعد في نشوء المرض مثل: التدخين، ووجود اليود في الغذاء، والتهابات جرثومية، والإجهاد، وسبب نشوء داء جريفز هو تحسس اللمفاوية التائية لمستضدات الغدة الدرقية، ومن ثَمَّ تنبيه اللمفاوية البائية لإفراز أجسام مضادة لهذه المستضدات، ومن أهم هذه الأجسام المضادة، ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية الذي يقوم بالارتباط بالمستقبلة، ويؤدي إلى تضخم الغدة الدرقية، وإفراز هرموناتها، وحدوث حالة من تنشيط الغدة في الجسم، وتكمن أهمية ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية في كونه علامة داء جريفز التشخيصية، حيث يوجد في أكثر من 90 % من الحالات، كما أن تركيزه في الدم يرتبط بنشاط داء جريفز، فكلما كان المرض نشطاً كان تركيز ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية عالياً، والعكس صحيح، كما أن وجوده في دم النساء الحوامل حتى وإن تم علاجهن من داء جريفز قبل الحمل قد ينبئ عن حدوث المرض لدى الجنين، مما يستوجب علاجه وهو في الرحم.

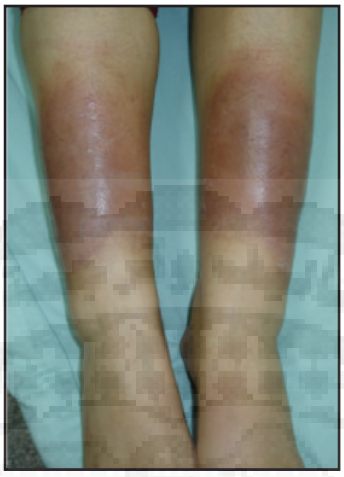
• داء جريفز - علامات المرض

يشتكي المريض المصاب بداء جريفز أعراضاً عامة بسبب نشاط الغدة الدرقية كأي مريض يعاني التسمم الدرقي، إضافة إلى أعراض وعلامات خاصة بداء جريفز مثل: مرض العين، والجلد، والاعتلال العظمي، فأعراض النشاط العامة تشمل: نقص الوزن مع زيادة في الشهية، والتعرُّق الزائد، والإحساس بالحرارة، وخفقان القلب، ورجفة اليد، وتساقط الشعر، واضطراباً في الدورة الشهرية لدى النساء، وزيادة في حركة الأمعاء أو الإسهال، كما قد يشتكي صعوبة في الوقوف من وضعية الجلوس، أو صعوبة في صعود الدرج بسبب ضَعف في العضلات الدانية، وقد يعاني القلق، والعصبية، وقلة النوم، أما المرضى كبار السن فقد تكون الأعراض أقل وضوحاً، كأن يشتكي المريض نقص الوزن مع فقدان الشهية، وزيادة خفقان القلب مع ضيق في التنفس، أما الأطفال فيظهر عليهم نمو سريع مع تسارع في نضج العظام، وفي

بعض الأحيان قد يشتكي المريض المصاب بداء جريفز أو التسمم الدرقي أعراضاً غير تقليدية، كأن يحدث معه ضَعْف شديد بالعضلات حيث تعيقه من المشي، مع نقص في البوتاسيوم كما في الشلل الدوري الذي يحدث عادة لدى الرجال من الأصول الآسيوية، ويكون علاج الشلل الدوري بسبب التسمم الدرقي بتصحيح نقص البوتاسيوم في الدم مع إعطاء علاج من العوامل المحصرة للأدرينيات البيتا فيسترد المريض قوة عضلاته، لكن لا بد من علاج نشاط الغدة بشكل نهائي حتى لا يتكرر هذا الشلل مرة أخرى.

ومن الأعراض غير التقليدية أن يشتكي المريض هبوطاً في القلب بسبب تأثير هرمونات الغدة الدرقية على عضلة القلب، أو نتيجة لارتفاع الضغط الرئوي، وعادة يُشفى المريض بعد علاج نشاط الغدة، أما الأعراض الخاصة بداء جريفز فأهمها مرض العين الخاص بجريفز والذي يكون ظاهراً سريرياً مع أعراض مؤثرة في 25 % من الحالات، لكنه لا يكون واضحاً في 70 % من الحالات ولكن يتم تشخيصه فقط عند عمل صورة أشعة محورية طبقية، أو بالرنين المغناطيسي للحجاج، أو محجر العين، ويشتكي المريض الذي يعاني داء العين الخاص بجريفز حساسية من الضوء، والدماع، واحمراراً بالعين، أو الجفن، وقد يُلاحظ جحوظ في العين، كما قد يشتكي ازدواج الرؤية، ومن العلامات الخاصة أيضا بداء جريفز اعتلال الجلد ويسمى الوذمة المخاطية أمام الظنبوب (Pretibial Myxedema)، ويتميز بتغلظ في الجلد بسبب تراكم الجليكوز أمينوجليكان، فيصعب قرصه مع احمراره (انظر إلى الصورة التوضيحية 19). وهذا العَرَض نادر الحدوث حيث يحدث في (1 - 4 %) من مرضى داء جريفز، ويحدث نادراً أيضاً اعتلال عظمي مرتبط بداء جريفز، ويتسم هذا العَرَض بتشكل عظمي تحت السمحاق مع تورُّم وخاصة في عظام السنع، ويكون واضحاً بتعجر الأصابع.

وبالفحص السريري يبدو مريض داء جريفز قلقاً وعصبياً بعض الشيء، ويبين فحص اليدين وجود رجفة عند مدهما، وتكون اليدان دافئتين ورطبتين بسبب زيادة التعرُّق، وعند قياس النبض يكون سريعاً، وقد يكون غير منتظم، ويعاني 10 % من المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً الرجفان الأذيني، وقد يبين فحص العينين علامات مرض العين الخاص بجريفز مثل: الجحوظ، واحمرار العينين، وتورُّم الجفن، وملتحمة العين، أما فحص الرقبة فقد يبين وجود تضخُّم في الغدة الدرقية، ويكون هذا التضخم متجانساً ولياناً، كما قد تبين الفحوص ضَعفاً في العضلات الدانية، فيصعب على المريض القيام من وضعية الجلوس.



الصورة (19): توضح الوذمة المخاطية أمام الظنبوب لمريض مصاب بداء جريفز.

- **داء جريفز - اختبارات الدم والفحوص والأشعة**

تبين الفحوص المختبرية ارتفاعاً في تركيز الثايروكسين الحرّ في الدم مع نقص في تركيز الهرمون المنبه للدرقية، وهذا يشخص حالة التسمم الدرقي عموماً، وفي بعض الأحيان يكون مستوى الثايروكسين الحرّ طبيعياً لكن تركيز ثلاثي يودو ثيرونين الحر يكون عالياً، وتُسمّى هذه الحالة تسمماً درقياً من ثلاثي يودو ثيرونين، وتمثّل درجة خفيفة من نشاط الغدة، كما أنه في بعض الأحيان يكون مستوى كلٍّ من الثايروكسين الحرّ وثلاثي يودو ثيرونين الحرّ طبيعياً مع وجود نقص في تركيز الهرمون المنبه للدرقية، وتُسمّى هذه الحالة نشاط الغدة دون السريري، وبعد التأكد من تشخيص نشاط الغدة مختبرياً فإن كان المريض لديه العلامات الخاصة بداء جريفز مثل: مرض العين يتم تشخيصه بداء جريفز، ولا يحتاج إلى القيام بأي فحوص أخرى، أما إذا كان المريض لا توجد لديه علامة خاصة أو للتأكد من التشخيص يتم عمل فحوص أخرى للتوصل إلى التشخيص النهائي، وتشمل هذه الفحوص: فحوصاً مختبرية، أو قبط اليود المشع، أو تخطيط الصدى الدوبلري، ويتم تشخيص داء جريفز عن طريق عمل فحص مختبري لقياس تركيز ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية،

وتصل حساسية التشخيص إلى 97 %، ونوعية التشخيص للفحص إلى 98 %، ويتناسب تركيز ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية طردياً مع نشاط داء جريفز، فكلما كان المرض نشطاً كانت نسبة تركيزه أعلى، ومن الفحوص المهمة والأساسية أيضاً فحص قبط اليود المشع الذي يفرق بين عدد من الأمراض التي تسبب نشاطاً في الغدة الدرقية حسب قبطها لليود المشع، ففي داء جريفز يكون القبط منتشراً وعالياً. أما في أمراض أخرى مثل: التهاب الغدة الدرقية يكون قبط اليود المشع قليلاً جداً أو منعدماً، والفحص الأخير لتشخيص نوعية نشاط الغدة هو تخطيط الصدى الدوبلري للغدة الدرقية حيث تصل حساسية التشخيص للفحص إلى 87 %، ونوعية التشخيص إلى 100 %، وتعتمد دقته في التشخيص على وجود الخبرات اللازمة للقيام به، ويتم اختيار الفحص المناسب للتشخيص حسب ما هو متبع في المراكز الصحية التي تعالج هذه الحالات، والخبرات المتوفرة، وأيضاً حسب حالة المريض الصحية، فعلى سبيل المثال: عند تشخيص المرأة الحامل أو المرضع التي تعاني نشاط الغدة، يكون التشخيص عن طريق عمل فحص الدم لقياس ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، أو تخطيط الصدى الدوبلري؛ وذلك لأن قبط اليود المشع يُمنع استعماله.

- **داء جريفز - العلاج**

ينقسم علاج داء جريفز إلى قسمين أولهما: يرتكز على علاج الأعراض الناجمة عن زيادة تركيز هرمونات الغدة وثانيهما: وهو العلاج الرئيسي لنشاط الغدة، وتنتج معظم أعراض نشاط الغدة بسبب تنبيه مستقبلات بيتا الأدرينالية؛ لذا يتم علاج المرضى بواسطة عامل محصر للأدرينيات بيتا، ويتسم دواء البروبرانولول (Propranolol) عن بقية الأدوية إضافة إلى القيام بإحصار أدريني بأنه يقلل من تحوُّل الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين في الأنسجة المختلفة، ومن ثَمَّ تقليل تركز الهرمون الفعّال؛ لذا يفضل استخدامه في حالات العاصفة الدرقية.

أما العلاج الرئيسي لنشاط الغدة فيشمل: العلاج بالأدوية، أو الجذّ باليود المشع، أو استئصال الغدة جراحياً، ولا يؤثر اختيار طريقة العلاج على نوعية الحياة لدى مرضى داء جريفز، ويتم اختيار نوع العلاج حسب حالة المريض، والخبرات الطبية المتوفرة، ورغبة المريض.

أولاً: العلاج بالأدوية

تشمل الأدوية أدوية ضد الدرقية مثل: دواء الميثيمازول، والكاربيمازول، والأخير يُعد عقاراً غير نشط، ويتحول إلى العقار النشط "الميثيمازول" في الجسم، وأخيراً البروبيل ثايويوراسيل، وتقوم أدوية ضد الدرقية بمنع إنتاج هرمونات الغدة؛ وذلك بتعطيل يَوْدَنة (المعاملة باليود) جزيئات التيروسين في مركب الثيروجلوبولين بواسطة إنزيم الثيروبيروكسيداز، إضافة إلى ذلك يقلل دواء البروبيل ثايويوراسيل من تحوُّل الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين الفعّال في الجسم، ويعتبر الميثيمازول، أو الكربيمازول العقار المفضل بسبب فعّاليته، وطول عمره النصفي، والمضاعفات الجانبية القليلة نسبياً، ويُفضل البروبيل ثايويوراسيل في الأثلوث الأول من الحمل، أو في العاصفة الدرقية، أو عند حدوث مضاعفات جانبية من الميثيمازول، ويتم اختيار الجرعة المناسبة من الميثيمازول حسب درجة نشاط الغدة للوصول إلى المعدل الطبيعي لهرموناتها بسرعة مع تجنّب حدوث خمول فيها (انظر إلى الجدول التالي).

جدول يوضح التركيز المقترح للبدء بدواء الميثيمازول حسب تركيز الثايروكسين الحر في الجسم

تركيز الثايروكسين الحر	جرعة الميثيمازول
(1 - 1.5) أكثر من الحد الطبيعي.	(5 - 10) ملجرام باليوم.
(1.5 - 2) أكثر من الحد الطبيعي.	(10 - 20) ملجرام باليوم.
(2 - 3) أكثر من الحد الطبيعي.	(30 - 40) ملجرام باليوم.

وتحدث المضاعفات الجانبية في 13 % من الحالات، وأكثرها شيوعاً المضاعفات الجلدية مثل: الحكة، والطفح الجلدي والتي تكون بسيطة في العادة، ولا تستوجب وقف العلاج، كما تشمل المضاعفات تثبيط نقي العظم وبالأخص ندرة المحببات، وهذا من المضاعفات غير الشائعة، ويحدث عادة مع الجرعات الكبيرة للدواء، وعند كبار السن، لكن لا يوجد عامل محدد للتنبؤ بحدوث ندرة المحببات، ويجب على المريض إذا اشتكى حرارة عالية، واحتقاناً في البلعوم أن يراجع الطبيب على الفور لعمل فحص (صورة

دم كاملة) لكريات الدم البيض للتأكد من وجود نقص في المحببات من عدمه، ومن المضاعفات غير الشائعة الأخرى تسمم الكبد، فالميثيمازول قد يؤدي إلى التهاب الكبد الركودي، أما البروبيل ثايويوراسيل فقد يؤدي استخدامه إلى عَرَض أشد خطورة، وهو فشل كبدي خاطف (Fulminant Hepatic Failure)؛ لذا لا يُفضل استخدامه لعلاج نشاط الغدة كخيار أول إلا في بعض الحالات كما تم ذكره سابقاً، وتحدث معظم المضاعفات الجانبية السابقة للأدوية ضد الدرقية في أول (3 - 6) أشهر من العلاج، وفي حالات نادرة جداً يؤدي استخدام البروبيل ثايويوراسيل بالأخص إلى حدوث التهاب وعائي، وتزيد فرصة حدوثه مع زيادة مدة استخدام العلاج، ويشتمل الالتهاب الوعائي على التهاب وعائي للأوعية الدموية الصغيرة، وقد يكون من النمط (pANCA) (pANCA Small Vessel Vasculitis)، أو الذئبة المحدثة بالدواء.

وتتم متابعة المريض الذي يستخدم الأدوية ضد الدرقية بعمل فحص الثايروكسين الحر بعد (4 - 6) أسابيع من بدء العلاج، وبعد أن يصبح مستوى الثايروكسين الحرّ طبيعياً يتم تقليل جرعة الدواء بمقدار (30 - 50 %)، ومن ثَمَّ تتم إعادة الفحص بعد (4 - 6) أسابيع فإذا ظل مستواه طبيعياً يتم إعادة الفحص كل (2 - 3) أشهر، ولا يُعتد بقياس مستوى الهرمون المنبه للدرقية في متابعة المرضى بعد بدء العلاج؛ وذلك لأن الهرمون المنبه للدرقية يظل مكبوتاً لعدة أشهر بسبب كبت المحور الدرقي (Suppression of Thyroid Axis) المزمن نتيجة لنشاط الغدة السابق، ولا توجد توصيات للمتابعة الدورية لفحص وظائف الكبد، أو العدّ الدموي الشامل من عدمه، لكن إن تقرر عمل الفحوص بشكل دوري أثناء المتابعة، تكون الفائدة القصوى لمتابعة العدّ الدموي الشامل في أول ثلاثة أشهر، ولوظائف الكبد في أول أربعة أشهر من بدء العلاج.

ومدة العلاج المقترحة للميثيمازول من (12-18) شهراً، ويتم بعدها وقف العلاج إذا كان مستوى الثايروكسين الحرّ، وثلاثي يودو ثيرونين الحرّ، والهرمون المنبه للدرقية في معدله الطبيعي، ويُعتبر المريض في فترة شفاء (إبراء) إذا ظلت معدلات الثايروكسين الحرّ، وثلاثي يودو ثيرونين الحرّ، والهرمون المنبه للدرقية في مستواها الطبيعي بعد سنة من وقف العلاج، ويُوصى بعمل فحص لضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية قبل قرار وقف العلاج حيث إنه ينبئ عن حدوث نكس، أو إبراء، فإذا كان الفحص سلبياً كان معدل النكس من (20 - 30 %)، أما اذا كان الفحص إيجابياً

فإن معدل النكس يصل إلى (80 - 100 %)، وهناك بعض العوامل التي قد تنبئ منذ البداية عن حدوث النكس بعد توقف العلاج منها: العمر فالمرضى الذين تقل أعمارهم عن 40 عاماً أكثر عُرضة للنكس، والذكور أكثر عُرضة للنكس من الإناث، وكذلك وجود تضخُّم كبير في الغدة، ووجود مرض العين الخاص بجريفز، والتركيز العالي لضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية عند التشخيص كلها عوامل ترجح حدوث النكس بعد توقّف العلاج، لذا ولتجنب حدوث نكس للمريض وظهور أعراض نشاط الغدة مرة أخرى فإذا كان فحص ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية إيجابياً يمكن متابعة العلاج بالميثيمازول لمدة (12 - 18) شهراً آخر، أو اللجوء إلى طرق أخرى للعلاج مثل: اليود المشع، أو العلاج الجراحي، وهناك خيار آخر وهو استمرار العلاج بالميثيمازول بجرعات صغيرة، ولمدة طويلة، والقيام بفحص ضد مستقبلة هرمون الدرقية سنوياً فإذا كان سلبياً يتم وقف العلاج، ومتابعة المريض دورياً، ويُعتبر الخيار الأخير معقولاً؛ لأن الاستخدام الطويل للميثيمازول يعتبر آمناً، ولأن المريض يحتفظ بغدته الدرقية ويفرز الهرمونات بشكل طبيعي.

ثانياً: العلاج باليود المشع - 131

يدخل اليود المشع إلى داخل الخلايا الدرقية عن طريق ناقل الصوديوم واليوديد (سيمبورتر) "Na I Symporter" ويبث أشعة جاما؛ مما يؤدي إلى موت الأنسجة بشكل تدريجي، ولأن تعبير الجين الناقل للصوديوم واليوديد يعتمد على تنبيه من الهرمون المنبه للدرقية الذي يكون منتشراً في الغدة الدرقية في داء جريفز تتعرّض جميع الخلايا الدرقية إلى اليود المشع وتأثيره، ولا يحتاج مريض داء جريفز إلى تحضير خاص قبل العلاج باليود المشع بالعادة، كما لا يحتاج إلى أية توصية خاصة بنوعية الأكل قبل العلاج به، لكن لا بدّ من تجنّب المكملات الغذائية التي تحتوي على تركيز عالٍ من اليود، أما بالنسبة للمرضى الذين قد يتعرضون لمضاعفات بسبب تفاقم نشاط الغدة بسبب العلاج باليود المشع مثل: المرضى الذين يعانون أمراض القلب، أو كبار السن، فيمكن علاجهم أولاً بالميثيمازول لفترة من الوقت، ومن ثَمَّ وقف العلاج بالأدوية، وإعطاء اليود المشع، وأيضاً يمكن إعطاؤهم عاملاً محصراً للأدرينيات بيتا، كما تمكن إعادة العلاج بالميثيمازول بعد (3 - 7) أيام من العلاج باليود المشع حتى تصبح وظائف الغدة طبيعية، وتجدر الإشارة إلى أن العلاج سواء

بالميثيمازول، أو الكاربيمازول، أو البروبيل ثايوبوراسيل يقلل من فرص نجاح العلاج باليود المشع إذا تم أخذها قبل العلاج أو بعده بأسبوع، لكن استعمال إشعاع عالي النشاط بعلاج اليود المشع يقلل من تأثير استخدام الأدوية ضد الدرقية على نجاح العلاج، وعند إعطاء اليود المشع لمرضى داء جريفز لابد أن تكون كمية نشاط اليود كافية لجعل الغدة خاملة بعد جرعة واحدة فقط، تتراوح الجرعة عادة من (10 - 15) ملي كيوري، ويتم حساب جرعة نشاط اليود المشع حسب حجم الغدة وقدرتها على قبط اليود المشع، ويكون الخيار الآخر بإعطاء جرعة ثابتة من اليود المشع، وبعد العلاج تتم متابعة المريض بعمل فحص وظائف الغدة شهرياً لمدة ستة أشهر، أو حتى تصبح الغدة خاملة، وترجع وظائف الغدة وبالأخص مستوى الثايروكسين الحرّ إلى المعدل الطبيعي في أول (4 - 8) أسابيع من العلاج لدى معظم المرضى، ويظهر خمول الغدة الدرقية لدى 40 % من الأشخاص بعد ثمانية أسابيع من العلاج، ولدى أكثر من 80 % من المرضى بعد 16 أسبوعاً من العلاج، ويعتمد تشخيص خمول الغدة بعد علاج اليود المشع على مستوى الثايروكسين الحرّ في الدم، فإذا كان أقل من المعدل الطبيعي يتم البدء بالعلاج بالثايروكسين، ولا يُعتد بتركيز الهرمون المنبه للدرقية لتشخيص خمول الغدة، إذ إنه قد يظل مثبطاً لعدة أشهر بعد العلاج باليود المشع، وقد يحدث خمول مؤقت للغدة قبل أن تتعافى أو حتى ترجع إلى نشاطها، وهذا يحدث في أحوال نادرة، وقد يكون السبب في حدوث صدمة للغدة نتيجة لتعرُّضها لكميات كبيرة من اليود، فيتوقف إنتاج هرموناتها لفترة بسيطة قبل أن تتعافى مرة أخرى، ويُعتبر العلاج باليود المشع علاجاً فعّالاً لنشاط الغدة لدى مرضى داء جريفز، إذ يؤدي إلى خمول الغدة لدى أكثر من (80-90 %) من المرضى، لكن في بعض الأحيان يستمر نشاط الغدة الدرقية لأكثر من ستة أشهر بعد العلاج، ويمكن في هذه الحالة إعطاء جرعة ثانية من اليود المشع.

ثالثاً: استئصال الغدة جراحياً

يتم اختيار هذا العلاج عادة إذا كان تضخُّم الغدة الدرقية كبيراً، أو عند فشل الطرق الأخرى في العلاج، أو إذا كان المريض يرغب في هذا الاختيار، ومن الأفضل أن يكون الجراح ذا خبرة في هذا النوع من العمليات للحصول على أفضل النتائج، وتُعرف الخبرة بعدد العمليات التي يقوم بها الجرّاح في السنة، فإجراء خمس وعشرين

عملية في السنة يُصنف الجراح على أنه من ذوي الخبرة العالية، ومن المهم أن تكون وظائف الغدة الدرقية طبيعية قبل الجراحة؛ وذلك لتجنّب حدوث العاصفة الدرقية، وهي من المضاعفات الخطيرة لنشاط الغدة، وإذا كانت الحاجة إلى استئصال الغدة عاجلة ولم يتم علاج المريض مسبقاً فمن المهم تحضيره جيداً، وذلك بإعطائه عاملاً محصراً للأدرينيات بيتا، ويوديد البوتاسيوم، والأخير يقلل من إفراز هرمونات الغدة، كما أنه يقلل من وعائية الغدة، مما يسهل استئصالها جراحياً، والجرعة المقترحة من يوديد البوتاسيوم هي من (5 - 7) قطرات في الماء ثلاث مرات يومياً، ولمدة 10 أيام، ويمكن إعطاء المريض كوليستيرامين (Cholestyramine) الذي يقلل من امتصاص هرمونات الغدة عن طريق الأمعاء، وكذلك يمكن إضافة الكورتيزون لتقليل تحوُّل الثايروكسين إلى الهرمون النشط ثلاثي يودو ثيرونين، ولتجنب حدوث نقص في الكالسيوم المصحوب بأعراض بعد استئصال الغدة لابد من قياس مستوى الكالسيوم وفيتامين D بالدم قبل إجراء العملية، وتعويض النقص بالعلاج إذا كان موجوداً، وبعد العملية يتم وقف العلاج بالأدوية ضد الدرقية، ويُعطى المريض الثايروكسين كعلاج بديل بجرعة 1.6 ميكروجرام لكل كيلوجرام من الوزن يومياً، وإعادة الفحص بعد ستة أسابيع.

- **داء جريفز - المضاعفات**

مرض العين الخاص بداء جريفز

يُعد هذا المرض من العلامات المميزة لداء جريفز، ويظهر سريرياً في (25 - 30 %) من المرضى، ولكن يكون في 90 % من الحالات موجوداً، ولا يظهر إلا بعمل أشعة لمحجر العين، وتشمل الأشعة: التخطيط التصواتي لمحجر العين، أو الأشعة الطبقية المحورية، أو الرنين المغناطيسي، وتظهر التغيرات الخاصة بهذا المرض على هيئة تورُّم عضلات العين، ووجود نسيج دهني خلف العين مع بروز العين إلى الخارج. ويتميز تطور مرض العين الخاص بداء جريفز بمرحلة أولية، ويحدث فيها تدهور تدريجي في أول (6 - 12) شهراً، وبعدها مرحلة ثانية يحدث فيها تحسن بطيء لحالة العين من (2 - 3) سنوات، وسبب نشوء المرض هو تحسس اللمفاوية الفاتكة لمستضدات محجر العين وبالأخص مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية الموجودة في العضلة الحجاجية، والأرومية الليفية الحجاجية وتنبيه الليمفاوية البائية لإفراز السيتوكينات التي تقوم

بتنشيط وتكاثر الأرومية الليفية، والخلية الشحمية؛ مما يؤدي إلى زيادة الشحوم خلف العين، والجليكوز أمينوجليكان، وتورُّم العضلات الحجاجية، يحدث كل هذا في مكان محدود وهو محجر العين؛ مما يؤدي إلى زيادة الضغط في هذا المكان المغلق، وجحوظ العين، وازدواج الرؤية، كما يؤدي هذا الالتهاب إلى تورُّم ما حول العين، وتورُّم في ملتحمة العين، وكذلك احمرار في الملتحمة والجفن، وبسبب جحوظ العين وعدم القدرة على إغلاقها بالكامل يحدث جفاف في القرنية؛ مما يؤدي إلى التهابها، وقد يؤدي إلى العمى، وأيضاً بسبب الالتهاب الموجود في محجر العين وتكاثر الأرومية الليفية والسوائل الناتجة عن هذا الالتهاب يؤدي هذا كله إلى الضغط على عصب العين، وحدوث نقص التروية؛ مما يؤدي إلى ضموره وحدوث العمى. (انظر إلى الصورة 20 لمريض يعاني داء العين الخاص بجريفز).

الصورة (20): توضح مرض العين الخاص بداء جريفز.

وعند تقييم حالة المريض لابد من الإجابة عن سؤالين، أولهما إذا كان مرض العين نشطاً أم لا، وثانيهما: درجة وخامة المرض، وتحدد معرفة الإجابة طريقة متابعة المرض ونوع العلاج، ومن المهم عند فحص المريض ومتابعته استخدام معايير قياسية لدقة المتابعة والمقارنة، ولتحديد نشاط مرض العين يُستخدَم فهرس النشاط (Activity index) (انظر إلى الجدول التالي) الذي يشمل سبع علامات يتم التعرف عليها عند فحص المريض لأول مرة، وثلاث علامات أخرى عند المتابعة، فوجود ثلاث علامات إيجابية يدل على أن مرض العين نشط، ومن ثَمَّ يمكن أن يستجيب إلى المعالجة المناعية، وهذه العلامات هي: وجود ألم خلف المحجر أو عند حركة العين، واحمرار في الجفن أو الملتحمة، وتورُّم في الجفن أو الملتحمة، أو اللحيمة.

جدول يوضح فهرس نشاط مرض العين الخاص بداء جريفز

ألم خلف محجر العين لمدة أربعة أسابيع.	
ألم مع حركة العين لمدة أربعة أسابيع.	
احمرار في الجفن.	
احمرار في الملتحمة.	
تورُّم في الجفن.	
تورُّم في الملتحمة.	
تورُّم في اللحيمة.	
زيادة جحوظ العين أكثر من 2 ملي متر.	تُقارن هذه العلامات الثلاث في المريض بالزيارة السابقة له (المتابعة).
نقص في حركة العين بمقدار ≥ 5 درجات في أي اتجاه.	
نقص في وضوح الرؤية بمقدار ≥ سطر في مخطط سنيلين.	

* وجود ثلاث علامات إيجابية تدل على أن مرض العين الخاص بداء جريفز نشط، وهذا يحدد استجابته للمعالجة المناعية.

أما النقاط الثلاث الأخيرة في فهرس النشاط يتم توثيقها في المرة الأولى، ومن ثَمَّ عمل مقارنة في المرات اللاحقة إن حدث تغير مهم، ومن المهم أيضاً تقييم وخامة مرض العين، ويتم ذلك باتباع فهرس الوخامة للمتابعة الدقيقة، وتقييم الحالة بشكل واضح (انظر إلى الجدول التالي)، وتُقسّم درجة الوخامة إلى درجة خفيفة، ومتوسطة، ووخيمة (شديدة)، ودرجة مُهدِّدة للرؤية. والأخيرة تحدث عندما يكون تعرُّض (Exposure) القرنية شديداً، أو هناك ضغط على عصب العين، ومن المهم عند تقييم درجة جحوظ العين وتوثيقها أن يُوضع في الاعتبار البروز الطبيعي لعين الشخص حسب جنسه وعرقه، فعند الأشخاص ذوي الأصول الإفريقية يكون الحد الأقصى لبروز العين للذكور 24 ملي متراً، وللإناث 23 ملي متراً، وبالنسبة للأشخاص ذوي البشرة البيضاء يكون الحد الأقصى لبروز العين للذكور 21 ملي متراً وللإناث 19 ملي متراً.

جدول يوضح فهرس وخامة مرض العين الخاص بداء جريفز

الدرجة	انكماش الجفن Lid Retraction	اكتناف الأنسجة الرخوة Soft Tissue Involvement	جحوظ العين Exophthalmas	ازدواجية الرؤية Diplopia	تعرُّض القرنية Corneal Exposure	حالة العصب البصري Optical nerve
خفيفة	أقل من 2 ملي متر	خفيفة	أقل من 3 ملي متر	لا توجد، أو عارضة	لا يوجد	طبيعية
متوسطة	≤ 2 ملي متر	متوسطة	≤ 3 ملي متر	غير ثابتة	خفيف	طبيعية
شديدة	≤ 2 ملي متر	شديدة	≤ 3 ملي متر	ثابتة	خفيف	طبيعية
مُهدِّدة للرؤية					شديد	مضغوطة

ويتم قياس درجة البروز للعين باستخدام آلة خاصة تُسمّى مقياس الجحوظ، فمن المهم عند فحص المريض أول مرة وكذلك عند المتابعة أن تُقيم حالة مرض العين لديه، فإذا كان لديه مرض العين يتم تحديد درجة وخامته، ودرجة نشاطه، ويحدد هذا كله نوعية العلاج وطريقة المتابعة، وهناك عدة عوامل خطيرة لحدوث أو تطور مرض العين الخاص بداء جريفز وهي: العمر المتقدم، والجنس، مع أن مرض العين أكثر شيوعاً لدى النساء إلا أنه أكثر وخامة لدى الرجال، ومن العوامل الأخرى التركيز العالي لضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، والتدخين، والخلل في وظائف الغدة الدرقية، وأخيراً العلاج باليود المشع، وسنركز في الحديث عن عوامل الخطر التي يمكن منعها أو التعامل معها؛ وذلك للوقاية من مرض العين، فالعلاقة بين التدخين ومرض العين مُوثَّقة من دراسات عديدة، فالمدخنون يعانون هذا المرض بدرجة أكثر وخامة من غير المدخنين، كما أن للمدخنين قابلية كبيرة لنشوئه بعد العلاج باليود المشع، أو لتطور درجته إلى الأسوأ، والتدخين يؤثر سلبياً على المعالجة المناعية لمرض العين، ويؤدي توقف التدخين إلى نتيجة فضلى.

وللوقاية من مرض العين الخاص بداء جريفز من المهم أن تُحقق سوائية الدرقية (Euthyroidism) حيث إن كلاً من خمول الغدة ونشاطها يؤدي إلى تفاقم المرض، كذلك من المهم الامتناع عن التدخين لما له من آثار سلبية على هذا المرض، وأخيراً لمنع تفاقم المرض بعد العلاج باليود المشع يُعطى المريض الكورتيزون، وهذا العلاج يلغي التأثير السلبي لليود المشع على المرض، لذا يُوصَى لمن لديه هذا المرض بدرجة خفيفة ولديه عوامل خطر بأخذ علاج الكورتيزون للوقاية من تفاقمه، كذلك يُفضل لمن لديه المرض بدرجة خفيفة، ولا توجد لديه عوامل خطر، أو ليس لديه المرض ولكنه من المدخنين بأخذ علاج الكورتيزون للوقاية منه، ولا يُوصى بأخذ علاج الكورتيزون الوقائي لمن لا يوجد لديه المرض ولا عوامل خطر، أو كان لديه ولكنه ليس نشطاً، وتكون بداية أخذ علاج الكورتيزون من (1-3) أيام بعد العلاج باليود المشع، وتكون الجرعة (0.4 - 0.5) ملجرام من البريدنيزيلون (Prednisolone) لكل كيلو جرام من الوزن يومياً ولمدة شهر، وبعدها يتم تناقص الجرعة تدريجياً ولمدة شهرين.

يعتمد علاج مرض العين الخاص بداء جريفز على نشاطه، ودرجة وخامته، فبالنسبة لجميع المرضى يشمل العلاج: تحقيق سوائية الدرقية، والتوقّف عن التدخين،

والعلاج الموضعي لسطح العين؛ بسبب الجفاف الذي تتعرّض له نتيجة نقص في التدميع، وتعرُّض القرنية، ويكون العلاج عن طريق قطرات العين المرطبة، ويمكن استخدام المرهم المرطب في الحالات الشديدة، ويكون العلاج الخاص بمرض العين من الدرجة الخفيفة بمتابعة المريض بشكل دوري؛ للتأكد من تطور الحالة بدون أي تدخل طبي عدا ما تم ذكره سابقاً، ويمكن أيضاً إعطاء السيلينيوم أو الكورتيزون لعلاج مرض العين من الدرجة الخفيفة، فالعلاج بالسيلينيوم لمدة ستة أشهر ثبتت فعّاليته في تحسُّن نوعية الحياة، وتحسُّن علامات مرض العين وأعراضه، وأخيراً يقلل من فرصة تفاقم المرض، والجرعة المستخدمة هي 100 مكروجرام من صوديوم زيلونيت (Selenite Sodium) مرتين يومياً، وإذا كان المريض متأثراً بشكل كبير بمرض العين مما يؤثر سلبياً على نوعية حياته فالعلاج بالكورتيزون يُعتبر خياراً مناسباً في هذه الحالة، أما بالنسبة لمرض العين من الدرجة المتوسطة إلى الشديدة، فالعلاج الأساسي بالدرجة الأولى هو العلاج بجرعات عالية من الكورتيزون، ويُفضل إعطاؤه عن طريق الوريد بدلاً من إعطائه عن طريق الفم؛ ذلك لأنه أكثر فعّالية، وأقل ضرراً، ويصل معدل الاستجابة إلى (70 - 80 %) عن طريق الوريد، مقابل 50 % عن طريق الفم، ويُستخدَم العلاج بالكورتيزون بطرق مختلفة لكن من المهم حساب الجرعة التراكمية التي من المفروض أن لا تتعدى 8 جرامات لتجنب أي مضاعفات من العلاج، والجرعة المتبعة في الغالب هو 500 ملجرام من الميثيل بريدنيزولون أسبوعياً ولمدة ستة أسابيع، ومن ثَمَّ 250 ملجرام أسبوعياً ولمدة ستة أسابيع، لتكون الجرعة التراكمية 4.5 جرامات، ومدة العلاج 12 أسبوعاً، وإذا كان مرض العين شديداً جداً فيمكن زيادة الجرعة إلى 750 ملجرام أسبوعياً ولمدة ستة أسابيع، ومن ثَمَّ 500 ملجرام أسبوعياً لمدة ستة أسابيع أخرى لتكون الجرعة التراكمية 7.5 جرامات، ومن موانع استعمال الكورتيزون بالوريد بجرعات عالية هي: الالتهاب الكبدي الفيروسي الحديث، والخلل الوظيفي الكبدي الجسيم، وأمراض القلب الشديدة، وارتفاع الضغط والسكر غير المتحكم فيه، وأخيراً وجود أمراض نفسية؛ لذا من المهم قبل بدء العلاج القيام ببعض الفحوص للتأكد من سلامة المريض، وتشمل: وظائف الكبد، وتحليل فيروسات الكبد، وقياس السكر، والتخطيط التصواتي للكبد، ومن المهم متابعة وظائف الكبد، والسكر، والضغط بشكل دوري في أثناء العلاج، وعند حدوث مضاعفات للمريض من العلاج

وعدم حصول معدل استجابة مرضي يمكن إيقاف العلاج، ومتابعة المريض بدون أي علاج، أو إعطاؤه علاجاً آخر، فإذا لم يستجب المريض للعلاج بالشكل الكافي يمكن إعطاؤه الكورتيزون بالوريد، أو اختيار نوع آخر من العلاج.

فمن العلاجات الثانوية عند فشل العلاج بالكورتيزون عن طريق الوريد العلاج الإشعاعي لمحجر العين، وتكون الجرعة 20 ملجرام للعين الواحدة مُجزأةً على عدة أيام أو أسابيع، أو علاج السيكلوسبورين والذي يُعطى مع الكورتيزون بجرعات صغيرة عن طريق الفم لتجنب استفحال مرض العين عند استخدام السيكلوسبورين بشكل منفرد، ويمكن استخدام الريتوكسوماب كعلاج مناعي حيث يؤثر على وظيفة اللمفاوية البائية، وكانت الدراسات متناقضة في فعّالية الريتوكسوماب في علاج مرض العين وتخفيف العلامات، لكن من المهم أن يُجنب هذا العلاج لدى المرضى الذين يعانون اعتلالاً عصبياً بصرياً حتى لا يؤدي ذلك إلى تفاقمه، أما عند علاج مرض العين المُهدِّد للرؤية فلابد من السرعة في بدء العلاج؛ لتجنب حدوث العمى، وبالنسبة للتعرُّض الشديد للقرنية يمكن بدء العلاج بالأدوية أو اللجوء إلى الجراحة لتجنّب تفتت القرنية، أما بالنسبة للاعتلال العصبي البصري فلابد من البدء بجرعات عالية من الكورتيزون بالوريد والتي تصل من (500-1000) ملجرام من الميثيل بريدنيزولون يومياً لمدة ثلاثة أيام أو كل يومين، ويصل معدل الاستجابة حوالي 40 %، فإذا لم تحدث استجابة بعد أسبوع من العلاج المكثف بالكورتيزون يتم اللجوء إلى جراحة عاجلة لتخفيف الضغط في محجر العين، ومن الأدوية المختبرة حديثاً دواء تبروتوموماب (Teprotumumab)، وهو ضد وحيد النسيلة مستقبل عامل النمو 1 شبيه بالأنسولين (IGF-1 Receptor Monoclonal Antibody Inhibitor)، حيث إن مستقبلة عامل النمو 1 الشبيه بالأنسولين يتم تعبيره في أنسجة محجر العين، ويعمل كل من عامل النمو 1 الشبيه بالأنسولين، والهرمون المنبه للدرقية بشكل مؤازر للتأثير على نمو الخلايا الدرقية وتطورها، وفي دراسة حديثة ظهر أثر هذا الدواء الإيجابي في علاج المرضى الذين يعانون مرض العين الخاص بداء جريفز النشط من الدرجة المتوسطة والشديدة، حيث أدى استخدامه إلى تقليل درجة نشاط مرض العين، والتقليل من جحوظ العين أيضاً بدرجة أكبر من المرضى مستخدمي العلاج الوهمي، ولعل هذه الدراسة تكون حافزاً لدراسات أخرى تثبت فعّالية هذا العلاج في داء العين للمرضى المصابين بداء جريفز.

العاصفة الدرقية

تُعد العاصفة الدرقية من المضاعفات الخطيرة لنشاط الغدة الدرقية، حيث يبلغ معدل الوفيات من (8 - 25 %) في الدراسات الحديثة، وتبلغ نسبة الحدوث في الولايات المتحدة (0.57 - 0.76) حالة لكل 100,000 من السكان سنوياً، و(4.8 - 5.6) حالة لكل 100,000 من المرضى المدخلين المستشفى، وسبب نشوء المرض ليس واضحاً، لكن يُعتقد أن الارتفاع المفاجئ لهرمونات الغدة في الدم قد يكون أحد الأسباب، وكذلك زيادة نشاط الجهاز السمبثاوي واستجابته للكاتيكولامين.

ويتم تشخيص العاصفة الدرقية عند وجود تسمم درقي حاد مع انهيار المُعَاوضة الجهازية (Systemic Decompensation)، حيث تظهر على المريض حرارة عالية مع تعرُّق زائد، وتسارع كبير في ضربات القلب مع وجود الرجفان الأذيني في الغالب، ويتأثر النظام العصبي المركزي فتنتج عن هذا حالة من الهياج، والهذيان قد تصل إلى الغيبوبة، كما يوجد إسهال مع استفراغ ويرقان، وبعدها يمكن أن يحدث هبوط في القلب مع حدوث الصدمة، كما قد يحدث فرط الخَثورية (Hypercoagulability) نتيجة نقص في بعض عوامل التخثر كعامل II، وVIII، وIX، ويعتمد تشخيص العاصفة الدرقية على تقييم حالة المريض، وتشخيصه سريرياً، لكن من الأفضل الاستعانة بنظام تشخيصي حسّاس لتشخيص العاصفة الدرقية أو نفيها، ومن الأنظمة المستخدمة نظام بورش ـ وارتوفسكي (Burch - Wartofsky Scale) حيث قام كلٌّ من بورش ووارتوفسكي بإنشاء معايير تشخيصية سريرية للعاصفة الدرقية والتي تشمل: درجة حرارة المريض، ووجود خلل قلبي وعائي، وتسارع في ضربات القلب، أو وجود رجفان أذيني أو ووجود فشل في القلب ووخامته، كما تشمل المعايير التشخيصية كذلك: خلل أداء الجهاز العصبي المركزي مثل: الهياج، والهذيان، والذهان، والنوبة والغيبوبة، كما تشمل خللاً كبدياً ومعدياً معوياً مثل: الغثيان، والقيء، والإسهال، وألم البطن، واليرقان، وأخيراً من المعايير التشخيصية وجود سبب لحدوث العاصفة الدرقية من عدمه، ويتم إعطاء كل من المعايير التشخيصية درجة حسب شدتها أو وخامتها، فإذا كانت النتيجة أكثر من 45 نقطة يكون تشخيص العاصفة الدرقية مرجحاً بشكل كبير، وإذا كان أقل من 25 نقطة يكون التشخيص بعيد الاحتمال، أما اذا كانت عدد النقاط بين (25 و45) فيكون التشخيص محتملاً، ومن العوامل المرسبة Precipitat-ing Factors للعاصفة الدرقية هو التوقّف الفجائي للأدوية ضد الدرقية، أو العمليات

الجراحية سواء للغدة الدرقية أو غيرها، وأيضاً وجود حالة مرضية شديدة مثل: التهاب وخيم، أو جلطة في القلب أو المخ، أو هبوط في القلب، وفي أحيان نادرة قد يسبب العلاج باليود المشع عاصفة درقية.

ويعتمد علاج العاصفة الدرقية على المبادئ التالية:

1. وقف أو تقليل إنتاج هرمونات الغدة الدرقية وإفرازها.
2. تقليل تأثير هرمونات الغدة الدرقية المحيطية أي: على أنسجة الجسم المختلفة.
3. عكس حالة انهيار المعاوضة الجهازية.
4. علاج العوامل المرسبة للعاصفة الدرقية.
5. علاج نشاط الغدة الدرقية بشكل نهائي.

ويُعتبر علاج العاصفة الدرقية من الحالات الطبية الطارئة التي تستوجب علاج المريض في العناية المركزة للمراقبة الدقيقة، وبالأخص مراقبة القلب وديناميكية الدم، وعلى الفور يبدأ العلاج بأدوية ضد الدرقية، ويُفضل دواء البروبيل ثيويوراسيل عن الميثيمازول في هذه الحالة بسبب قدرته على تقليل تحويل هرمون الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين الفعّال. (انظر إلى الجدول التالي للأدوية المستخدمة في علاج العاصفة الدرقية). وبعدها بساعة أو أكثر يبدأ العلاج باليود الذي يقوم بوقف إنتاج هرمونات الغدة الدرقية وإفرازها، ولأن العمر النصفي للكورتيزون يقل كثيراً في حالة التسمم الدرقي فمن المفيد معالجة المريض بالكورتيزون، لتقليل تحوُّل هرمون الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين، ويمكن استخدام دواء الديكساميثازون أو الهيدروكورتيزون. ومن العلاجات المهمة أيضاً العوامل المحصرة للأدرينيات بيتا التي تقلل من فرصة حدوث اضطراب نظم القلب، فيمكن استخدام دواء البروبرانولول لخاصيته في تقليل تحويل هرمون الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين الفعّال إضافة إلى تأثيره الإيجابي على القلب، ويمكن إضافة الكوليستيرامين إلى خطة العلاج، والذي يقوم بالارتباط مع هرمون الثايروكسين في الأمعاء، ومنعه من إعادة الامتصاص في الدورة الدموية، وأخيراً إذا لم يحدث تحسُّن وكان مستوى الهرمونات عالياً جداً يمكن اللجوء إلى فصادة البلازما للتخلّص من هرموناتها في الدم بشكل مؤقت؛ حتى يتم التخلص من هرمونات الغدة الدرقية بشكل نهائي، كما قد يتم اللجوء إلى استئصال

الغدة الدرقية بشكل عاجل للتخلص من هرموناتها، وعلاج المريض بشكل سريع، ويشمل العلاج أيضاً: علاج أي مسببات للعاصفة الدرقية، إضافة لعلاج الجلطات القلبية وعلاج الالتهاب الوخيم وغيرها، وقد قل معدل الوفيات الناتج من العاصفة الدرقية بسبب القدرة على التشخيص السريع والعلاج الشامل، لكن تظل العاصفة الدرقية من الحالات الطبية الطارئة التي تستوجب السرعة في التشخيص والعلاج.

جدول يوضح الأدوية المستخدمة في علاج العاصفة الدرقية

الدواء	الجرعات المستخدمة
العوامل المحصرة للأدرينيات بيتا: • بروبرانولول. • إسمولول.	• (40 - 80) ملجرام بالفم كل (4 - 6) ساعات. • (250 - 500) مكروجرام لكل كيلو جرعة تحميل، وبعدها (50) مكروجرام/ كيلو/ بالدقيقة.
أدوية ضد الدرقية: • بروبيل ثيويوراسيل. • الميثيمازول.	• (250) ملجرام بالفم كل أربع ساعات. • (20) ملجرام بالفم كل أربع ساعات.
الكورتيزون: • هيدروكورتيزون. • ديكساميثازون.	• (100) ملجرام بالوريد كل ثماني ساعات. • (2) ملجرام بالوريد كل ست ساعات.
• يوديد البوتاسيوم (محلول لوغول).	• (5 - 7) نقاط بالفم كل ثماني ساعات.
• كوليستيرامين.	• (4) جرامات كل أربع ساعات.

أسباب أخرى لنشاط الغدة الدرقية

- **ورم غدي درقي سُمي ودراق سام عديد العقيدات**

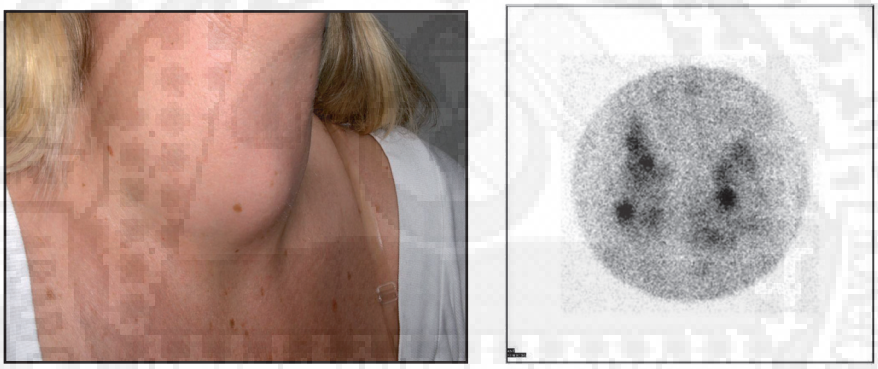
الورم الغدي الدرقي السام هو ورم غدي أحادي النسيلة يفرز هرمونات الغدة الدرقية بشكلٍ مستقل؛ مما يؤدي إلى تثبيط مستوى الهرمون المنبه للدرقية، وسبب نشوء المرض وجود طفرة جينية جسدية في مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية أو بشكل أقل وجود طفرة جسدية في وحدة ألفا الفرعية المنبهة؛ مما يؤدي إلى تنشيط مستمر في مختصر أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي، أما سبب نشوء المرض في العقيدات النشطة في الدراق السام متعدد العقيدات يكون مشابهاً لسبب نشوء الورم الغدي الدرقي السُّمي.

وتزيد نسبة إصابة الورم الغدي الدرقي السام والدراق السام عديد العقيدات في المناطق التي لديها نقص في اليود، وتبلغ نسبة إصابة الورم الغدي الدرقي السام في جميع المرضى الذين يعانون نشاط الغدة الدرقية 10 % تقريباً في المناطق التي لديها نقص في اليود مقارنة بـ 3 % تقريباً في المناطق التي ليس لديها نقص فيه.

وأعراض وعلامات الورم الغدي الدرقي السام والدراق السام عديد العقيدات هي أعراض وعلامات نشاط الغدة الدرقية بشكل عام، ولكن تبدأ الأعراض بشكلٍ متباطئ، وقد يعاني المريض أعراض انضغاط مثل: صعوبة البلع، أو بحة في الصوت. وتكون نسبة الإصابة أكثر في كبار السن، ويكون حجم الورم في الورم الغدي الدرقي السُمي أكثر من 3 سنتي متر في الغالب، وعند متابعة حجم الورم فإن غالبية الأورام تظل على الحجم نفسه، ولكن 10 % من الأورام يزيد حجمها، و4 % قد يتناقص حجمها.

ويتم التشخيص عن طريق فحص وظائف الغدة الدرقية والذي يبين ارتفاعاً في الثايروكسين الحرّ مع ارتفاع في مستوى ثلاثي يودو ثيرونين الحرّ أو من دونه، مع نقص في الهرمون المنبه للدرقية، وأحياناً يكون مستوى الهرمونات الدرقية طبيعياً مع وجود نقص في الهرمون المنبه للدرقية فقط في حالة نشاط الغدة دون السريري، ويعتمد التشخيص الأساسي على عمل مسح درقي باليود المشع، ويتم عمل المسح الدرقي إما باستخدام اليود - 123، أو اليود - 131، أو بيرتكنيتات الموسومة بالتكنيشيوم، ويُفضل استخدام نظائر اليود عن التكنيشيوم لأن (3 - 8 %) من الحالات يكون القبط عالياً عند استخدام التكنيشيوم، ولكن مع استخدام نظائر اليود يكون القبط طبيعياً؛

وذلك لأن نظائر اليود يتم امتصاصها داخل الخلايا الدرقية، ومن ثَمَّ تتم أكسدتها وليس امتصاصها فقط كما يحدث للتيكنيشيوم، ويبين المسح الدرقي في حالة الورم الغدي الدرقي السام وجود قبط للنظير المشع وهو إما أن يكون محدوداً في الورم مع عدم وجود أي قبط في أنسجة الغدة المحيطة، أو أن يكون عالياً مقارنة بالقبط في أنسجة الغدة المحيطة، وعند وجود قبط في عدة بؤر مع وجود مناطق قليلة القبط، والتي تمثل نسيج الغدة غير المتأثر بالنشاط يكون التشخيص دراقاً ساماً عديد العقيدات. (انظر إلى الصورة 21 التي تبين المسح باليود المشع في الورم الغدي السمي، والدراق عديد العقيدات).



الصورة (21): توضح قبط اليود في الورم الدرقي السمي والدراق السام عديد العقيدات.

ويشمل العلاج النهائي للورم الغدي الدرقي السام العلاج باليود المشع، أو العلاج الجراحي، ويتمثل العلاج الجراحي باستئصال فصي الغدة الدرقية للتخلص من الورم، ويؤدي هذا العلاج إلى التخلّص من نشاط الغدة بشكل فوري ونهائي، وكذلك التخلص من أي أعراض انضغاط، ولكن هناك خطر نادر للإصابة بخمول الغدة بعد الاستئصال الجزئي، والذي قد يحدث في (2 - 3 %)، أما العلاج باليود المشع فيُعتبر علاجاً فعالاً للتخلص من نشاط الغدة الدرقية، ويبلغ معدل النجاح 93.7 %، ومن مميزات هذا العلاج سهولة تقديمه للمريض، وتجنّب مضاعفات التخدير العام والجراحة، ولكن هناك خطر للإصابة بخمول الغدة الدرقية مع تقدّم الوقت. (انظر إلى الجدول التوضيحي التالي للمقارنة بين العلاج الجراحي، والعلاج باليود المشع).

جدول يوضح مقارنة بين العلاج باليود المشع والعلاج الجراحي للورم الغدي الدرقي السُّمي و الدراق السام عديد العقيدات

	ورم غدي درقي سُمي		دراق سام عديد العقيدات	
	اليود المشع	الجراحة	اليود المشع	الجراحة
خطر فشل العلاج	(6 - 18 %)	1%>	20 %	1%>
معدل الاستجابة للعلاج	75 % في ثلاثة أشهر و89 % في سنة.	سوائية الغدة خلال أيام.	(50-60 %) في ثلاثة أشهر. 80 % في ستة أشهر.	سوائية الغدة خلال أيام.
خمول الغدة الدرقية	7.6 % في سنة و28 % في خمس سنوات. و46 % في 10 سنوات.	(2 - 3 %) بعد استئصال نصفي.	3 % في سنة 64 % في 24 سنة.	100 %
أعراض انضغاط	تقلُّص الورم بنسبة 35 % في ثلاثة أشهر. و45 % في سنتين.	انصراف الورم كله.	46 % تحسُّن في الأعراض و(30 - 50 %) ضمور في الدراق.	انصراف الدراق كله.

ومن العوامل التي تنبئ عن حدوث خمول في الغدة الدرقية في المستقبل الاستخدام المسبق للأدوية ضد الدرقية لعلاج النشاط، وأيضاً وجود أضداد للدرقية، أما عمر المريض، وجرعة اليود المشع، ونسبة القبط أو درجة كبت الأنسجة المحيطة للورم الغدي السام فلا تنبئ عن حدوث خمول في الغدة في المستقبل، ويكون العلاج الجراحي للدراق السام متعدد العقيدات باستئصال الغدة بشكل كامل الأمر الذي يؤدي إلى علاج نشاطها بشكل فوري، ولكن يؤدي ذلك إلى خمول الغدة في جميع المرضى، أما العلاج باليود المشع فيعتبر علاجاً فعّالاً، وتبلغ نسبة نجاحه 81 %، وقبل علاج المريض باليود المشع يمكن تحضيره باستخدام العوامل المحصرة للأدرينيات

بيتا، وذلك لتقليل فرص حدوث مضاعفات قلبية للأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً، أو للأشخاص الذين يعانون أمراض القلب، كما يمكن علاج المريض مسبقاً بالميثيمازول لمن يُخشى عليه من زيادة فرط الغدة، والذي قد يحدث بسبب اليود المشع، ولابد من وقف الميثيمازول قبل العلاج باليود المشع ويمكن إعادة استخدام الميثيمازول بعد العلاج باليود المشع بثلاثة أيام لدى المرضى الذين يعانون بشكل كبير زيادة نشاط الغدة، ومن المهم أيضاً تقييم أية عقيدات في الغدة، للتأكد من خلوها من أية خلايا سرطانية، وذلك قبل القيام بالعلاج باليود المشع، ويُعطَى اليود المشع بنشاط إشعاعي كافٍ لعلاج نشاط الغدة مرة واحدة، وقد تحدث زيادة في حجم الغدة الدرقية بعد اليود المشع الذي قد يسبب أعراض انضغاط؛ لذلك لابد من تحذير المريض من هذه الخطورة، مع أن هذا الشيء نادر الحدوث. وعند متابعة المريض بعد العلاج يتم عمل فحص لوظائف الغدة الدرقية بعد شهر إلى شهرين من جرعة اليود، ومن ثَمَّ كل (4 - 6) أسابيع في الأشهر الستة الأولى أو حتى حدوث خمول في الغدة، ويمكن استخدام اليود المشع في إعادة معالجة المريض إذا استمر نشاط الغدة بعد الجرعة الأولى، أو بعد الاستئصال الجزئي للغدة، ولايؤدي استخدام أدوية ضد الدرقية في علاج الورم الغدي الدرقي السام أو الدراق السام عديد العقيدات إلى هدأة الورم، ولكن يمكن استخدامها كعلاج طويل الأمد لدى المرضى كبار السن الذين لا يتوقع لهم حياة طويلة، وتستخدم جرعة صغيرة من دواء الميثيمازول من (10 - 15) ملجرام يومياً، وهناك علاج موضعي وذلك باستخدام دواء الإيثانول أو الجذّ بواسطة التواتر الراديوي (Radiofrequency Ablation)، ولا يُحبذ حقن العقيدات النشطة بالإيثانول لآثاره الجانبية مثل: حدوث ألم شديد، أو موت للأنسجة المحيطة إذا حدث تسرُّب للإيثانول، أما الجذّ بواسطة التواتر الراديوي فيؤدي إلى ضمور في الورم، أو العقيدة بنسبة 80 %، وكذلك علاج النشاط بالنسبة نفسها تقريباً ولكن لابد من توفر الخبرة؛ لذا يشترط عمل هذا الإجراء في المراكز المتخصصة.

نشاط الغدة الدرقية بسبب الأميودارون

يُعد الأميودارون دواءً ضد اضطراب النظم والذي يُستخدم في علاج اضطراب النظم البطيني، وفوق البطيني، ويحتوي الأميودارون على تركيز عالٍ من اليود، ويبلغ

37.5 % بالوزن، فلكل 100 جرام من الأميودارون يتم إطلاق 3 ملجرام تقريباً من اليود في الدورة الدموية، بينما يبلغ المخصص اليومي المحبذ لليود 150 مكروجرام، ويشبه الشكل الجزيئي للأميودارون مركب اليودو ثيرونين، ويبلغ العمر النصفي للدواء مائة يوم، ويكون هذا العمر النصفي الطويل بسبب طبيعته الدهنية، وسبب تأثير الأميودارون على الغدة إما نتيجة لمحتوى اليود العالي فيه، أو بسبب تأثير الدواء بشكل مباشر، ويؤثر الدواء على الغدة الدرقية من خلال عدة طرق منها: تقليل تحوُّل الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين، ومنع ارتباط ثلاثي يودو ثيرونين بمستقبلته، وأيضاً من خلال التأثير المباشر السُّمي على الخلايا الدرقية الجريبية؛ مما يؤدي إلى التهاب درقي مُخرِّب، وقد يؤدي تأثير محتوى اليود العالي على الغدة إلى خمولها بسبب فشل في الانسحاب من تأثير وولف تشيكوف، أو نشاط الغدة نتيجة ظاهرة فرط الدرقية المحَرَّض باليود (Jod Basedow)، وتأثير الأميودارون على الغدة له علاقة عكسية مع مدخول اليود، فتكثر نسبة الإصابة بخمول الغدة في المناطق ذات الاستهلاك الطبيعي لليود، بينما تكثر الإصابة بنشاط الغدة في المناطق ذات الاستهلاك المنخفض لليود، كما أن نشاط الغدة بسبب الأميودارون أكثر شيوعاً لدى الرجال مقارنة بالنساء.

وينقسم نشاط الغدة بسبب الأميودارون إلى نوعين: النوع الأول يحدث بسبب زيادة إنتاج هرمونات الغدة، بسبب وجود مرض غير ظاهر مثل: داء جريفز، أو الدراق السام عديد العقيدات كسبب أساسي، أما النوع الثاني فيحدث بسبب التهاب درقي مُخرِّب، وقد لا تظهر على المريض الأعراض والعلامات المعروفة لنشاط الغدة الدرقية الناتجة من التنبيه السمبثاوي، مثل: خفقان القلب، والرعشة، والتعرُّق الزائد وغيرها بسبب تأثير الأميودارون المحصر للأدرينيات بيتا، قد تشمل أعراض النشاط: نقصاً في الوزن، أو حدوث اضطراب في النظم، أو تفاقماً في مرض القلب الإقفاري، أو هبوط القلب، ويعتمد التشخيص على تاريخ المرض، ووجود تضخُّم الغدة من عدمه، وهناك عدة عوامل للتفريق بين النوع الأول والنوع الثاني لنشاط الغدة، ولكن قد يصعب التفريق بينهما، ومن أهم الفحوص الحساسة التي قد تفرق بينهما فحص ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، والذي يكون إيجابياً في نشاط الغدة من النوع الأول بسبب الأميودارون نتيجة داء جريفز، أما المرضى الذين يصابون بالنوع الأول

نتيجة الدراق السام عديد العقيدات يكون فحص ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية لديهم سلبياً، ويكون سلبياً أيضاً في نشاط الغدة؛ بسبب الأميوداروون من النوع الثاني، أما الفحص الآخر الذي قد يفرّق بين النوعين الأول والثاني لنشاط الغدة بسبب الأميوداروون هو التخطيط التصواتي الدوبلري للغدة الدرقية، حيث يكون عالياً في النوع الأول، ومنخفضاً في النوع الثاني، ولكن أحياناً يكون هناك تراكب (Overlap) بين النوعين فيصعب التفريق بينهما، وهناك عوامل أخرى يمكن استخدامها للتفريق بين النوعين لكنها ليست حسّاسة بشكل كافٍ. (انظر إلى الجدول التوضيحي التالي للتفريق بين نشاط الغدة من النوع الأول والثاني بسبب الأميوداروون).

جدول يوضح التفريق بين نشاط الغدة الدرقية الناتج عن الأميوداروون من النوع الأول والنوع الثاني

العوامل المفرقة	النوع الأول	النوع الثاني
بداية الأعراض بعد بدء العلاج (متوسط المدة بالشهور).	3.5 أشهر	30 شهراً
بداية الأعراض بعد توقّف العلاج.	لا يحدث.	قد يحدث.
تضخُّم في الغدة الدرقية	يوجد.	لا يوجد.
ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية.	يوجد في حالة داء جريفز، ولا يوجد في الدراق السام عديد العقيدات.	لا يوجد.
مستوى الإنترلوكين - 6.	منخفض.	مرتفع.
تخطيط تصواتي دوبلري.	مرتفع أو طبيعي.	منخفض.
قبط اليود المشع.	مرتفع أو طبيعي.	منخفض.

وعند علاج نشاط الغدة المرتبط بأخذ الأميودارون قد يتم وقفه إن أمكن، لكن هذا الإجراء قد لا يكون ضرورياً؛ وذلك لأن تأثير الأميودارون يستمر حتى بعد وقفه بسبب طول عمره النصفي، كما قد تكون هناك حاجة طبية لاستمرار العلاج، ويعتمد علاج النشاط المرتبط بالأميودارون على نوع النشاط، ويُستخدَم الميثيمازول في علاج النوع الأول، والكورتيزون لعلاج النوع الثاني، وتبدأ جرعة الميثيمازول بأربعين ملجرام يومياً، ويستمر العلاج لمدة (3 - 6) أشهر، أو أكثر في بعض الأحيان. أما العلاج بالكورتيزون فيبدأ بالبريدنيزولون (Prednisolone) بجرعة 40 ملجرام يومياً لمدة (2-4) أسابيع، ومن ثَمَّ تتناقص الجرعة تدريجياً لمدة (2 - 3) أشهر، والعلاج المركب بالميثيمازول والبريدنيزولون معاً يُستخدم للمرضى الذين تكون حالتهم غير مستقرة، أو عندما لا يستجيب المريض لأحد نوعي العلاج، أو عند الفشل في التفرقة بين النوع الأول والثاني، وقد تكون الاستجابة السريعة للعلاج بالكورتيزون إحدى الطرق في التفرقة بين النوعين، فإذا كانت الاستجابة سريعة خلال أسبوع من بدء العلاج بالكورتيزون يكون التشخيص بنشاط الغدة من النوع الثاني في الغالب، وعندها يمكن الاستمرار بالعلاج بالكورتيزون، ووقف الميثيمازول، وتجدر الإشارة هنا إلى أنه بعد الشفاء من نشاط الغدة بسبب الأميودارون وبالأخص النوع الثاني يكون هناك خطر للإصابة بخمول الغدة بشكل دائم؛ لذا من المهم أن تتم متابعة المريض بشكل دوري بعد ذلك، كما أنه بعد التوقّف عن استخدام الأميودارون يكون هناك خطر للإصابة بنشاط الغدة، وخاصة النوع الثاني بنسبة 19 %.

- **ورم نخامي مُفرِز للهرمون المنبه للدرقية**

يُعد هذا الورم من الأورام النادرة في الغدة النخامية، وتمثل نسبة حدوثه أقل من 1 % من كل الأورام النخامية، كما يُعد من الأسباب النادرة للتسمم الدرقي، ويُشتبه في هذا التشخيص عندما يكون تركيز الهرمون المنبه للدرقية مرتفعاً قليلاً أو طبيعياً مع ارتفاع تركيز الثايروكسين الحرّ، أو استمرار ارتفاع تركيز الهرمون المنبه للدرقية في حالة خمول الغدة بالرغم من العلاج بالثايروكسين، ويصاب عادة كبار السن بهذا النوع من الأورام حيث يشتكون أعراض نشاط الغدة لكن بشكل بسيط، إضافة إلى أعراض انضغاط بسبب الورم مثل: الصداع، أو اضطراب البصر، وقد يوجد تضخُّم بسيط في الغدة.

ويتم تشخيص الورم المفرز للهرمون المنبه للدرقية بعمل مقايسة لتركيز الوحدة الفرعية ألفا الذي يكون مرتفعاً خاصة في الأورام كبيرة الحجم، كما أن الورم قد يُفرز إضافة لهرمون المنبه للدرقية هرمونات أخرى للغدة النخامية مثل: هرمون النمو في 16 % من الحالات، أو هرمون الحليب (البرولاكتين) في 10 % من حالات أخرى، ويتم إجراء الفحص بالرنين المغناطيسي للغدة النخامية والذي يبين ورماً كبير الحجم في معظم الأحيان حيث يكون منتشراً في الجيب الكهفي في 23 % من الحالات.

ويكون علاج هذا الورم النخامي الأساسي الفعّال عن طريق الجراحة، وذلك بمحاولة استئصاله عن طريق الجيب الوتدي، ولكن قد لا يمكن استئصال الورم بشكل كامل بسبب انتشاره الواسع في الجيب الكهفي، وإذا تم استئصال الورم بشكل كامل قد يظل تركيز الهرمون المنبه للدرقية منخفضاً لمدة أسابيع أو شهور، وقد يحتاج المريض إلى علاج الثايروكسين لفترة من الوقت حتى يتم الشفاء من خمول الغدة المركزي، أما العلاج الدوائي فيتم اللجوء إليه عند فشل استئصال الورم النخامي بشكل كامل، أو إذا تعذر عمل الجراحة بسبب وجود أمراض مصاحبة، ويشمل العلاج الدوائي بشكل أساسي: العلاج بنظائر السوماتوستاتين (Somatostatin Analouges)، وذلك أن الورم يعبر مستقبلة السوماتوستاتين من النوع الأول والنوع الخامس، والعلاج بنظائر مستقبلة السوماتوستين مثل: الأوكتريوتيد (Octreotide)، واللانريوتيد (Lanreotide) يقلل من إفراز الهرمون المنبه للدرقية، ومن ثَمَّ إفراز الثايروكسين بمستواه الطبيعي في أكثر من 90 % من الحالات، كما يؤدي إلى انكماش الورم في 45 % من الحالات، والعلاج الآخر هو باستخدام أدوية ناهضات الدوبامين لأن الورم يعبر أيضاً مستقبلة الدوبامين، لكن الاستجابة لعلاج ناهض الدوبامين غير ثابتة، وتكون الاستجابة أفضل إذا أُفرز هرمون الحليب بشكل مصاحب للورم، ويتم اللجوء إلى العلاج الإشعاعي إذا فشل العلاج الجراحي، ولكن من المهم أن تتم متابعة وظائف الغدة النخامية بسبب خطر الإصابة بالخمول على المدى البعيد.

- **أورام الأرومة الغاذية**

وتشمل هذه الأورام: الخلد عداري الشكل (Hydatiform Mole)، والسرطانة المشيمائية (Choriocarcinoma)، ويحدث نشاط الغدة بسبب زيادة إفراز موجّه الغدد التناسلية المشيمائية البشرية، حيث يرتبط هذا الهرمون بمستقبلة الهرمون المنبه

للدرقية؛ مما يؤدي إلى زيادة إنتاج هرمونات الغدة ونشاطها، وتكمن قدرة ارتباط موجه الغدد التناسلية المشيمائية البشرية بمستقبلة الهرمون المنبه للدرقية في أن الوحدة الفرعية بيتا التي تحدد ارتباط الهرمون بالمستقبلة فيها تنادد (Homology) أو تماثل بين الهرمونين، وتشمل الأعراض نزف الرحم في الأشهر الأولى من الحمل مع حالة من الغثيان والقيء، إضافة إلى نشاط الغدة الدرقية الذي قد لا تظهر أعراضه بشكل واضح بسبب الأعراض الأخرى، ولتشخيص الحالة يتم قياس مستوى موجه الغدد التناسلية المشيمائية البشرية والذي يكون مرتفعاً أكثر من حالة الحمل الطبيعي، ويبين الفحص أيضاً ارتفاع مستوى هرمون الثايروكسين الحرّ، ونقصاً في الهرمون المنبه للدرقية، وإذا تم عمل فحص اليود المشع يكون قبط اليود مرتفعاً، ويتم علاج الرحى العدارية بالشفط مما يؤدي إلى سوائية الغدة الدرقية، أما السرطانة المشيمائية فيتم علاجها بالعلاج الكيميائي.

- **سلعة مبيضية**

وتُعد السِّلعة المبيضية (Struma Ovarii) من الأورام النادرة، حيث تمثّل أقل من 1 % من كل أورام المبايض، ويكون الورم في كلا المبيضين في (5 - 10 %) من الحالات، ويشتمل هذا الورم على مكونات الغدة الدرقية التي تكون جزءاً من ورم مسخي في المبيض، ويحدث التسمم الدرقي في 8 % من المرضى، إضافة إلى أعراض الورم مثل: وجود كتلة في البطن، ويشتكي بعض المرضى أعراض نشاط الغدة الدرقية، وقد يكون هناك تضخُّم فيها للمرضى الذين يشتكون نشاط الغدة الدرقية، ويكون هرمون الثايروكسين الحرّ مرتفعاً مع نقص في الهرمون المنبه للدرقية، وعند عمل اليود المشع يكون قبط اليود مرتفعاً في منطقة المبيض، ومنخفضاً أو معدوماً في منطقة الغدة الدرقية، ويبين التصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي ورماً في المبيض، ويتم العلاج باستئصال الورم جراحياً لكن من المهم أن يُعالج نشاط الغدة بأدوية ضد الدرقية قبل إجراء العملية.

- **التهاب الغدة الدرقية**

يؤدي حدوث التهاب الغدة لأسباب متعددة إلى تمزيق الجريبات الدرقية، مما ينتج عنه تسمم درقي بسبب إطلاق هرمونات الغدة المصنعة، وبعد هذه المرحلة يحدث خمول في الغدة بسبب عدم قدرتها على إنتاج هرمونات جديدة نتيجة للتلف الذي حدث بالأنسجة قبل أن تتعافى مرة أخرى، وتفرز هرموناتها بشكل طبيعي.

أ - التهاب الغدة الدرقية دون الحاد أو دي كويرفان (De Quervain)

يحدث هذا الالتهاب نتيجة لالتهاب فيروسي سابق، ويعتقد أن مستضداً من الالتهاب يتشابه مع خلايا الغدة الجريبية، مما يؤدي إلى تنشيط الجهاز المناعي ضد الخلايا الجريبية، وحدوث التهاب فيها، ويعاني 50 % من المرضى مرحلة نشاط الغدة الأولية، التي قد تستمر من (3 - 6) أسابيع، و 30 % من المرضى يدخلون بعدها في المرحلة الثانية، وهي مرحلة خمول الغدة التي قد تستغرق ستة أشهر، وتصبح الغدة طبيعية لدى معظم المرضى خلال 12 شهراً من بداية الأعراض، و(5 - 15 %) من المرضى يصبح لديهم خمول الغدة بشكل دائم، وقد يتكرر هذا الالتهاب لدى (2 - 4 %) من المرضى، وتشمل الأعراض: ألماً معتدلاً إلى شديد في مقدمة الرقبة مع انتقال الألم إلى الفك، أو الأذن، أو البلعوم، ويصاحب هذا الألم ارتفاع في درجة الحرارة، وتعب في الجسم إضافة إلى أعراض نشاط الغدة وعلاماته، ويبين الفحص السريري تضخُّم الغدة الدرقية الذي يكون صلباً ومؤلماً. كما تبين الفحوص ارتفاع تركيز الثايروكسين الحرّ، ونقصاً في الهرمون المنبه للدرقية، ويكون تركيز ضد الدرقية من منخفض إلى منعدم مع ارتفاع في مستوى الثيروجلوبولين، وتبين الفحوص التهاباً في الجسم فتكون سرعة تثفل الكريات الحمر مرتفعة، والبروتين المتفاعل مرتفعاً مع ارتفاع تركيز كريات الدم البيض، ويبين فحص اليود المشع انخفاض قبط اليود.

ويكون علاج الأعراض بشكل أساسي حتى تتشافى الغدة، ويشمل العلاج إعطاء عامل مُحصِر للأدرينيات بيتا للتخفيف من آثار نشاط الغدة، والأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرودية لعلاج الألم والالتهاب، فإن لم يحدث تحسُّن بالحالة يتم إعطاء الكورتيزون مثل: البريدنيزولون بجرعة 40 ملجرام يومياً لمدة أسبوعين، ومن ثَمَّ تتناقص الجرعة تدريجياً من (2 - 4) أسابيع أو أكثر إذا دعت الحالة ذلك.

ب - التهاب الغدة الدرقية الصامت أو دون ألم

يتميز هذا النوع من التهاب الغدة بارتشاح لمفاوي لها؛ مما يؤدي إلى تسمم درقي وخمول فيها، ويُعد أحد الأمراض المناعية التي تصيب الإناث أكثر من الذكور، ويحدث هذا الالتهاب بعد فترة من الولادة، كما يصيب النساء غير الحوامل والرجال، ويحدث أيضاً نتيجة لاستخدام بعض الأدوية، ويظهر المرض بأعراض نشاط للغدة مع تضخُّم فيها، أو زيادة في حجمها، وهذا يحدث في 43 % من الحالات، ويظهر نشاط الغدة في

(5 - 20 %) من الحالات والتي تستمر من (3 - 6) أشهر، ثم تبدأ مرحلة خمول الغدة التي تستمر ستة أشهر، وبعدها تعود وظائفها إلى مستواها الطبيعي خلال 12 شهراً، وقد يصبح خمول الغدة الدرقية دائماً في (10 - 20 %) من الحالات، كما أنه قد يتكرر التهاب الغدة مرة أخرى في (5 - 10 %) من الحالات، ويتم تشخيص الالتهاب عند وجود أعراض نشاط الغدة وعلاماته مع وجود تضخُّم غير مؤلم فيها، وتبين الفحوص وجود ضد البيروكسيداز في 50 % من الحالات مع انخفاض قبط اليود المشع أو انعدامه، وينحصر العلاج في تخفيف أعراض نشاط الغدة فقط، وذلك باستخدام عامل مُحصِر للأدرينيات بيتا، ونادراً ما يُستخدم الكورتيزون في معالجة الالتهاب.

ج - التهاب الغدة الدرقية التالي للولادة

وهذا النوع من الالتهاب يندرج تحت التهاب الغدة الصامت، ويصيب (5 - 7 %) من النساء بعد فترة الولادة، ويصيب خاصة النساء اللائي يعانين أمراضاً مناعية أخرى، أو لديهن ضد البيروكسيداز، أو مع وجود تاريخ عائلي للإصابة بأمراض الغدة، ويتم التشخيص عند وجود نشاط أو خمول في الغدة خلال سنة بعد الولادة، وهناك خطر الإصابة مرة أخرى بهذا الالتهاب لدى 70 % من النساء، كما أن 50 % من النساء قد يصبن بخمول الغدة بشكل دائم في نهاية المطاف.

د - التهاب الغدة الدرقية الناجم عن استخدام الأدوية

وتسبب بعض الأدوية التهاباً في الغدة إما نتيجة لآلية مناعية أو إقفارية، ومن ضمن هذه الأدوية الليثيوم، والأميودارون، ومن الأدوية الحديثة مثبط التيروسين كيناز (Tyrosine Kinase Inhibitor) الذي يُستخدم في علاج الأمراض السرطانية، ويسبب التهاباً درقياً مُخرِّباً (Destructive Thyroiditis) الذي يحدث بعد ستة أسابيع من استخدام العلاج، كما قد يتكرر الالتهاب في كل مرة يُستخدم فيها هذا الدواء.

تسمم درقي زائف

تحدث هذه الحالة المرضية بسبب أخذ كميات كبيرة من الثايروكسين بنسبة أكثر من الحاجة الفيزيولوجية للجسم، وتُؤخذ هذه الكميات الكبيرة إما كعلاج طبي في معالجة مرضى سرطان الغدة؛ لمنع ارتفاع الهرمون المنبه للدرقية، أو خطأ، أو قصداً من الشخص بهدف نقص الوزن، أو بسبب أمراض نفسية، وقد يكون التشخيص

سهلاً في حالة إذا ما وُصف العلاج من الطبيب، أو إذا تم أخذه عن طريق الخطأ ولكن إذا تعمّد المريض أخذ الثايروكسين بسبب أمراض نفسية مع إنكاره لأخذه، فيعتمد التشخيص في هذه الحالة على الفحوص، ويكون الهرمون المنبه للدرقية مكبوتاً مع ارتفاع في الثايروكسين الحرّ، وارتفاع في ثلاثي يودو ثيرونين بشكل متغير، كما أن مستوى الثيروجلوبولين يكون منخفضاً أو منعدماً على العكس من حالات نشاط الغدة الأخرى التي يكون فيها مرتفعاً، وعند عمل فحص اليود المشع يكون قبط اليود منخفضاً، كما يمكن قياس مستوى الثايروكسين في البراز في الحالات التي يصعب تشخيصها، ويعتمد العلاج على علاج الأعراض باستخدام عامل مُحصِر للأدرينيات بيتا، كما يمكن استخدام الكوليستيرامين لمنع امتصاص الثايروكسين من الأمعاء، وفي بعض الحالات الشديدة قد يتم اللجوء إلى فصادة البلازما.

نشاط الغدة الدرقية دون السريري

يُعرف هذا النشاط بوجود نقص في الهرمون المنبه للدرقية مع سوائية (في المعدل الطبيعي) الثايروكسين الحرّ وثلاثي يودو ثيرونين، ويبلغ انتشار هذا النشاط في الولايات المتحدة للأشخاص الذين لا يعانون أمراض الغدة 0.7 % في حالة إذا كان تركيز الهرمون المنبه للدرقية أقل من 0.1 ملي وحدة دولية لكل لتر، و 1.8 % في حالة إذا كان تركيز الهرمون المنبه للدرقية أقل من 0.4 ملي وحدة دولية لكل لتر، ويشمل التشخيص التفريقي لنقص الهرمون المنبه للدرقية بشكل منفصل: استخدام علاج الثايروكسين، ونتيجة لاستخدام بعض الأدوية، أو نتيجة لمرض في الغدة النخامية أو الوطاء، أو بسبب اعتلال مرضي شديد يؤثر على الغدة، وعند متابعة هذه المجموعة من المرضى دون علاج فإن نسبة (0.5 - 7 %) من المرض تتطور الحالة لديهم إلى نشاط غدي واضح سنوياً، و(5 - 12 %) من المرضى تصبح طبيعية.

وتشمل أسباب نشاط الغدة الدرقية دون السريري: دراقاً سُمياً عديد العقيدات وهو أكثر الأسباب شيوعاً عند كبار السن، ويُعتبر داء جريفز أكثر شيوعاً لدى الأشخاص صغار السن، وأيضاً الورم الغدي السمي، والتهاب الغدة الدرقية، وتكمن أهمية هذا المرض في أنه يرتبط بزيادة 24 % من معدل الوفيات بشكل عام، وزيادة معدل الوفيات الناجمة عن أمراض القلب، وزيادة خطر الإصابة بالرجفان الأذيني، وزيادة خطر الإصابة بالكسور خاصة مع طول مدة التعرُّض إلى نشاط الغدة دون السريري.

ويبدأ المنهج المتبع في معالجة هذا النوع من النشاط أولاً بإعادة فحص وظائف الغدة الدرقية بعد (3 - 6) أشهر، فإن ظل مستوى الهرمون المنبه للدرقية منخفضاً فهذا ينفي التهاب الغدة كسبب لهذا النشاط، ومن ثَمَّ يتم عمل مقايسة مستوى ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، أو عمل فحص اليود المشع للوصول إلى التشخيص النهائي، وهناك اختلافات في علاج هذا النوع من النشاط البسيط؛ لأن الدراسات التي تبين نفع علاج هذا النشاط قليلة، ويعتمد علاج نشاط الغدة دون السريري على ثلاثة عوامل رئيسية وهي: عمر الشخص المصاب، ومستوى انخفاض الهرمون المنبه للدرقية، ووجود أمراض مصاحبة مثل: أمراض القلب، وهشاشة العظام، وانقطاع الطمث، ووجود أعراض للنشاط الدرقي، ويُوصى بعلاجه بشكل قاطع عندما يكون مستوى الهرمون المنبه للدرقية أقل من 0.1 ملي وحدة دولية لكل ملي لتر عند الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً، أو أصغر من ذلك إذا كانت لديهم أمراض مصاحبة أو أعراض، أما إذا كان الشخص أصغر من 65 عاماً ومستوى الهرمون المنبه للدرقية بين (0.1 - 0.4) ملي وحدة دولية لكل ملي لتر ولا توجد أعراض، فمن الأفضل أن تتم متابعة المريض بدون علاج، وفي الحالات الأخرى يرجح العلاج عن المتابعة (انظر إلى الجدول التالي لبيان علاج نشاط الغدة دون السريري)، وعلاج نشاط الغدة دون السريري مماثل لعلاج نشاط الغدة الواضح حيث يُحدد نوع العلاج حسب السبب المؤدي للنشاط، فإن كان سبب نشاط الغدة دون السريري داء جريفز فهناك فرصة لهدأة النشاط أو شفائه بشكل تلقائي وبدون أدوية، كما أن العلاج بأدوية ضد الدرقية يُعتبر خياراً جيداً لأن نسبة الشفاء تكون عالية في داء جريفز الخفيف أو البسيط.

جدول يوضح بروتوكول علاج نشاط الغدة الدرقية دون السريري

قياس مستوى الهرمون المنبه للدرقية (ملي وحدة دولية لكل ملي لتر)	العمر الذي يزيد عن 65 عاماً	العمر الذي يقل عن 65 عاماً	
		مع أمراض مصاحبة أو أعراض	من دون أعراض أو أمراض مصاحبة
أقل من 0.1	يُوصى بالعلاج.	يُوصى بالعلاج.	يُرجح العلاج.
بين 0.1 - 0.4	يُرجح العلاج.	يُرجح العلاج.	متابعة فقط.

مقاومة هرمونات الغدة الدرقية

تحدث هذه الحالة المرضية نتيجة لمقاومة الأنسجة المختلفة في الجسم لهرمونات الغدة، وتم اكتشافه كمرض في عام 1967م، وهو مرض وراثي نتيجة حدوث طفرات وراثية في مستقبلة الدرق، ويوجد نوعان من مستقبلة الدرق: مستقبلة الدرق ألفا والتي يتم نسخها من جين مستقبلة الدرق ألفا هما: ومستقبلة الدرق بيتا والتي يتم نسخها من جين مستقبلة الدرق بيتا، ونتيجة للتضفير المتبادل (Alternate Splicing) ينتج نوعان من مستقبلة الدرق ألفا، مستقبلة الدرق ألفا 1، ومستقبلة الدرق ألفا 2، ويتم تعبير مستقبلة الدرق ألفا 1 بشكل منتشر في الأنسجة، لكن بالأخص تكون موجودة في الجهاز العصبي المركزي، وفي القلب، والجهاز الهضمي، والعضلات الهيكلية، أما مستقبلة الدرق ألفا 2 فتوجد بشكل رئيسي في الدماغ والخصيتين. والتضفير الناتج عن جين مستقبلة الدرق بيتا ينتج عنه نوعان من البروتينات: مستقبلة الدرق بيتا 1، ومستقبلة الدرق بيتا 2، ويتم تعبير مستقبلة الدرق بيتا 1 بشكل منتشر في الأنسجة، ولكن تنتشر بشكل رئيسي في الكبد، والكلى، أما مستقبلة الدرق بيتا 2 فتوجد بشكل خاص في الوطاء، والغدة النخامية، والأذن الداخلية، والشبكية.

وتم اكتشاف عدة طفرات جينية في جين مستقبلة الدرق بيتا مما تنتج عن هذا النوع التقليدي مقاومة هرمونات الغدة، ويتميز هذا النوع بارتفاع تركيز هرمونات الغدة بالدم، ويكون تركيز الهرمون المنبه للدرقية في المستوى الطبيعي أو أعلى قليلاً، كما تصاحب هذا الخلل أعراض تتنوع بين الخمول والنشاط مع تضخُّم في الغدة، أما بالنسبة لجين مستقبلة الدرق ألفا، فقد تم اكتشاف بعض الطفرات الوراثية التي تؤدي إلى مقاومة هرمونات الغدة، ونسبة حدوث هذا النوع من المرض أقل من النوع الأول، أو ربما يصعب تشخيصه؛ حيث إن التأثير على وظائف الغدة يُعد بسيطاً جداً.

مقاومة هرمونات الغدة الدرقية بيتا

تحدث مقاومة هرمونات الغدة الدرقية بيتا نتيجة وراثة صبغية جسدية فتؤدي إلى طفرات في جين مستقبلة الدرق بيتا الذي يقع على كروموسوم 3، وتتركز الطفرات الوراثية في ثلاث مناطق في الجين وهي: إكسونات 8 و9 و10، ولا تتفاعل مستقبلة الدرق بيتا الطافرة مع العوامل المساعدة لهرمون الغدة في الارتباط بالمستقبلة، أو يكون لديها نقص في الألفة مع هرمون الغدة مما يقلل من تأثير الهرمونات الدرقية

على الأنسجة المستهدفة، كما أن مستقبلة الدرق الطافرة تمنع كذلك مستقبلة الدرق البري النمط (Wild Type) من الارتباط بالجين المستهدف، وذلك تبعاً للنمط الوراثي في هذا المرض، وتبلغ نسبة حدوث مقاومة هرمونات الغدة الدرقية بيتا واحداً لكل 40000 مولود حي.

ويتميز هذا النوع بارتفاع هرمونات الغدة مع سوائية الهرمون المنبه للدرقية (أي: في المعدل الطبيعي)، أو ارتفاع تركيزه قليلاً، ويختلف النمط الظاهري السريري باختلاف استجابة الأنسجة لارتفاع هرمونات الغدة في الشخص الواحد، وقد يختلف النمط الظاهري بين الأشخاص حتى في وجود الطفرة الوراثية نفسها، وتتراوح الأعراض بين خمول الغدة ونشاطها، فمثلاً: تأخر النمو وصعوبات التعلم يكون من أعراض الخمول، وتسارع ضربات القلب يكون من أعراض النشاط، وتشمل أعراض وعلامات المرض تضخُّماً في الغدة الدرقية، وهو من أكثر الأعراض شيوعاً، ويكون موجوداً في (66 - 95 %) من الحالات، ويُعد تسارع ضربات القلب من الأعراض الشائعة أيضاً، ويتأثر الجهاز العصبي كذلك فيحدث اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط في (40 - 60 %) من الحالات، وفرط الحركة في 60 % من الحالات، وصعوبات في التعلم في 30 % من الحالات، كما قد يحدث صمم حسي عصبي في (18 - 25 %) من الحالات، ويتأثر النمو كذلك حيث يحدث قِصَر في القامة في (18 - 25 %) من الحالات، وتأخر في نمو العظم (عمر العظم) في (24 - 47 %)، ويعود النمو للمعدل الطبيعي لدى معظم الأطفال عندما يكبرون ويصلون إلى الطول الطبيعي كبالغين، ويعيشون حياة طبيعية، وتخف الأعراض مع التقدم في السن، لكن يبقى تضخُّم الغدة والخلل في وظائفها كدلالة على وجود المرض.

والخلل في وظائف الغدة من مميزات مقاومة هرمونات الغدة بيتا، ويشمل: ارتفاع هرمون الثايروكسين الحرّ مع ارتفاع في ثلاثي يودو ثيرونين الحرّ، وسوائية (في المعدل الطبيعي) الهرمون المنبه للدرقية، وقد يتشابه هذا الخلل مع الخلل في وظائف الغدة، والذي يوجد في حالة حدوث ورم نخامي مُفرز للهرمون المنبه للدرقية، خاصة عند تشخيص المرض لدى البالغين، وتكون استجابة الهرمون المنبه للدرقية طبيعية أو مفرطة في اختبار تنبيه الهرمون المطلق الموجه للدرق، بينما تكون استجابة الهرمون المنبه للدرقية مثبطة في حالة الورم النخامي المفرز للهرمون المنبه للدرقية، ويكون قبط اليود مرتفعاً في كلتا الحالتين، أما التشخيص المؤكد فيكون بعمل فحص الجينات لتأكيد وجود الطفرة الوراثية في جين مستقبلة الدرق بيتا.

وعند علاج هذه الحالات يُوضع في الحسبان أعراض وعلامات المرض، ويتغلب معظم الأشخاص على مقاومة الأنسجة لهرمونات الغدة بزيادة تركيز هرموناتها في الدم؛ لذا ليس من أهداف العلاج تقليل تركيز هرموناتها، ويمكن علاج المرضى الذي يعانون أعراض النشاط مثل: التسارع في ضربات القلب باستخدام عامل مُحصِر للأدرينيات بيتا، وفي بعض الأحيان عندما تكون علامات خمول الغدة شديدة كتأخر في النمو والنمو العقلي فيُستخدَم علاج الثايروكسين بجرعات فوق فيزيولوجية لمحاولة التغلب على آثار الخمول وعكسها.

مقاومة هرمونات الغدة الدرقية ألفا

وفي هذه الحالة يحدث خمول درقي في الأنسجة؛ مما يؤدي إلى تأخر شديد في النمو، وتخلف عقلي، واضطرابٍ في وظيفة الجهاز الهضمي مع الحفاظ على المحور الوطائي النخامي الدرقي سليماً إلى حد ما، وتحدث مقاومة مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية ألفا نتيجة وراثة كروموسومية جسدية فيؤدي إلى طفرات في جين مستقبلة الدرق ألفا، ولا تستطيع مستقبلة الدرق ألفا الطافرة من الارتباط بهرمون الغدة الدرقية والقيام بنسخ الجين المستهدف عند الارتباط به، كما أنها تمنع مستقبلة الدرق ألفا من الارتباط بالجين المستهدف ونسخه، ونتيجة لهذا الخلل تحدث حالة من خمول الغدة الشديد.

وتشمل الخصائص السريرية عند الولادة بعض الأعراض والعلامات المعروفة لخمول الغدة مثل: ضخامة اللسان، ونقص التغذية، كما يحدث تأخر في النمو خاصة في القسم الأسفل من الجسم، ويتأخر تسكير (غلق) اليافوخ (Fontanelle Closure) مما يؤدي إلى ضخامة الرأس، ومن العلامات الهيكلية الأخرى تأخر ظهور الأسنان، وحدوث خلل في تكون مُشاشة عظم الفخذ لدى الأطفال، وبروز في الدروز القحفية. كما أن الجسر الأنفي يكون مسطحاً، ويكون هناك قِصَر في القامة، ويحدث فرط التعظم القشري؛ مما يؤدي إلى زيادة كثافة العظم عند قياس كثافته لدى البالغين، ومن أعراض قلة الإدراك العصبي التأخر في علامات النمو الحركية والكلامية، ويحدث تخلف عقلي بدرجة متفاوتة، كما يوجد عدم تآزر حركي مثل: مِشْية رنحية وتلعثم، وتتأثر حركة الجهاز الهضمي بشكل كبير؛ مما يؤدي إلى إمساك، وفي بعض الأحيان يؤدي كسل الأمعاء إلى تضخُّم القولون، ويوجد تباطؤ في ضربات القلب، وكذلك تباطؤ في معدل الاستقلاب الأساسي، ويمكن للأشخاص المصابين بهذا المرض أن ينجبوا؛ حيث لا تتأثر الخصوبة لديهم.

ويتم التشخيص عند الاشتباه بوجود الأعراض والعلامات المميزة لهذا المرض والتي تتشابه بشكل كبير مع أعراض خمول الغدة، ويكون مستوى الهرمون المنبه للدرقية طبيعياً، أما مستوى الثايروكسين الحرّ فيكون منخفضاً قليلاً أو في الحد الأدنى من المعدل الطبيعي، ومستوى ثلاثي يودو ثيرونين يكون مرتفعاً قليلاً أو في الحد الأعلى من المعدل الطبيعي، وقد يكون ثلاثي يودو ثيرونين المنعكس منخفضاً، ومن الاختلالات في الفحوص المخبرية وجود فقر الدم سوي الكريات، وارتفاع مستوى الكرياتينين، ويوجد في بعض الحالات ارتفاع في تركيز الكوليستيرول الكلي، والبروتين الشحمي منخفض الكثافة.

ويتم علاج مقاومة الهرمونات الدرقية ألفا باستخدام دواء الثايروكسين، وتتفاوت استجابة الأنسجة لهذا العلاج، فبينما تستجيب الغدة النخامية والوطاء بشكل سريع؛ حيث يؤدي العلاج بالثايروكسين إلى تثبيط مستوى الهرمون المنبه للدرقية، فإن أنسجة أخرى مثل: القلب، والعضلات الهيكلية تكون أقل استجابة، ويُذكَر أن مستقبلة الدرق بيتا تتركز في الوطاء والنخامية، وهذا يفسر الاستجابة السريعة لعلاج الثايروكسين، ويؤدي العلاج بالثايروكسين إلى زيادة في معدل الاستقلاب الأساسي، وتحسُّن في الطول، كما يؤدي إلى ارتفاع في عامل النمو 1 الشبيه بالأنسولين (IGF-1)، ويؤدي كذلك إلى ارتفاع مستوى الجلوبولين المرتبط بهرمون الجنس (Sex Hormone Binding Globulin)، ويُعد الجلوبولين المرتبط بهرمون الجنس علامة على عمل هرمونات الغدة، كما يؤدي العلاج بالثايروكسين إلى انخفاض البروتين الشحمي منخفض الكثافة، لكنه لا يُحسِّن معالجة فقر الدم سوي الكريات، كما أن تأثيره على القلب بسيط جداً، وعند استخدام علاج الثايروكسين في سن مبكرة جداً قد يؤدي إلى تحسُّن في النمط الظاهري.

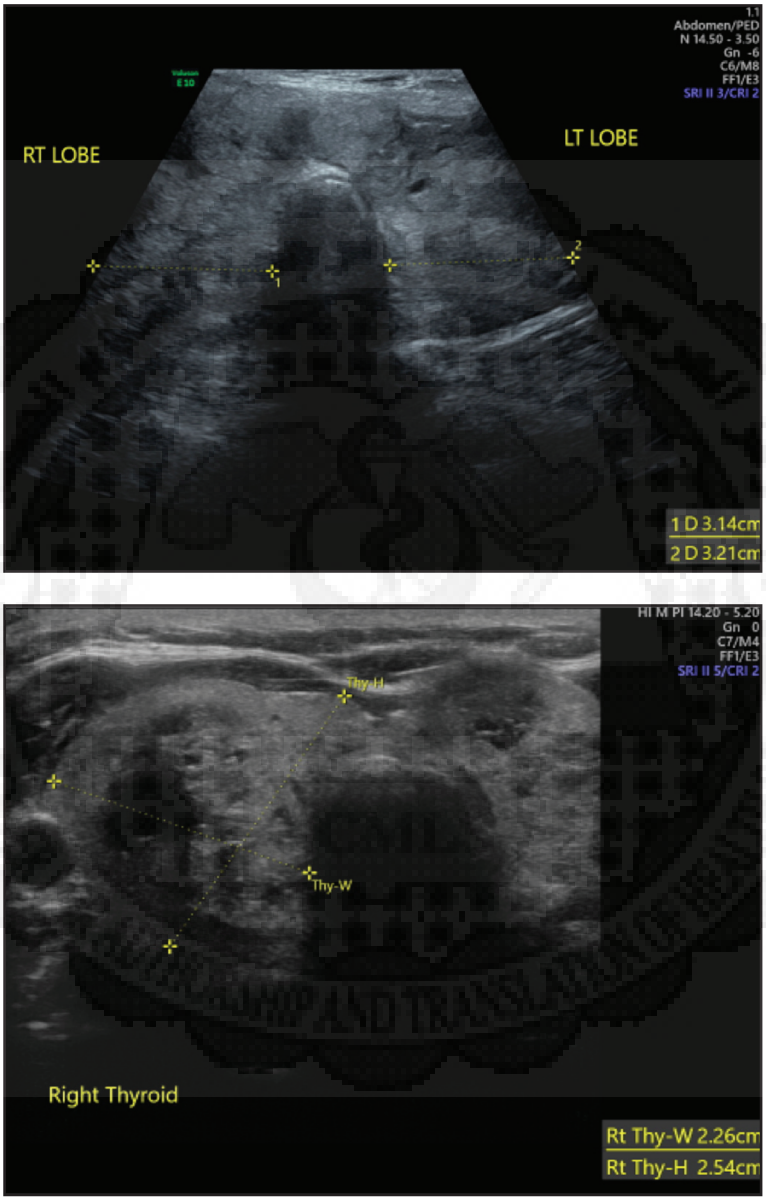
الدراق عديد العقيدات

تزيد نسبة انتشار في المناطق التي يقل فيها استهلاك اليود، حيث تصل نسبة وقوعه إلى أقل من 4 % في المناطق ذات الاستهلاك الكافي لليود، وأكثر من 10 % عند كبار السن في المناطق ذات الاستهلاك المنخفض لليود بعد تصحيح نسبة الاستهلاك، وينتج الدراق عديد العقيدات من تبادل مرحلتين، في المرحلة الأولى يحدث فيها فرط تنسج الغدة الدرقية بسبب تنبيه الهرمون المنبه للدرقية المستمر، وفي المرحلة الثانية

يحدث تخزين للغرواني، وتشكيل الجريبات الكبيرة المحتوية على الغرواني، ومن ثَمَّ يتكون الدراق عديد العقيدات من تبادل هاتين المرحلتين، وهناك عدة عوامل تؤدي إلى نشوئه منها: عوامل وراثية، وجينية، وأيضاً تزيد نسبة الإصابة في المرأة أكثر من الرجل، وعوامل أخرى مثل: استهلاك اليود المنخفض، والتدخين، وبعض الأدوية، وبعض الأطعمة التي تزيد من نسبة إصابة الدراق عديد العقيدات، ويبدأ ظهور تضخُّم الغدة في فترة المراهقة وخاصة في الفتيات، ويكبر حجم الدراق بشكل بطيء على مدى سنوات، وقد يتسارع حجم الدراق في فترات الحمل، ومع مرور الوقت تظهر عقيدات ذات وظيفة مستقلة تفرز هرمونات الغدة، ويحدث تسمم درقي، ويبلغ معدل فترة الدراق عديد العقيدات قبل ظهور التسمم الدرقي حوالي 17 عاماً، كما أن الدراق عديد العقيدات قد يحتوي على خلايا سرطانية وبخاصة السرطان الغدي الحليمي، وتصل نسبة وجود السرطان في الدراق من (4 - 17 %) في العينات المستأصلة جراحياً.

ويتم تشخيص الدراق عديد العقيدات عادة عند الشكوى من وجود تضخُّم في الرقبة، أو وجود أعراض انضغاط، أو قد يتم اكتشاف التضخُّم عند فحص المريض من الطبيب، وتبين الفحوص المختبرية سوائية الغدة، أو أن يكون الهرمون المنبه للدرقية منخفضاً مع ارتفاع الثايروكسين الحر أو بدونه، ويكون مستوى الثيروجلوبولين مرتفعاً مع عدم وجود ضد البيروكسيداز، ويبين التصوير التصواتي أو السونار وجود عقيدة أو عدة عقيدات مختلفة الحجم في الغدة. (انظر إلى الصورة 22 التي تبين تصويراً تصواتياً لدراق عديد العقيدات) كما يفيد التصوير التصواتي في تحديد حجم الدراق، وحجم العقيدات، ويساعد في إرشاد الخزعة المشفوطة بالإبرة إن لزم الأمر.

ويعتمد علاج الدراق عديد العقيدات على حجم الدراق، ووجود أعراض انضغاط، واكتشاف سرطان مصاحب للدراق في الغدة، ولم يثبت أن العلاج باليود عن طريق الفم يؤدي إلى انكماش في حجم الدراق، بل قد يزيد من فرصة حدوث تسمم درقي، ويُعتبر العلاج الجراحي هو العلاج الأساسي للتخلص من التضخُّم، ولعلاج نشاط الغدة اذا كان مصاحباً له، ويتم علاج المريض أولاً بأدوية ضد الدرقية حتى تصبح وظائف الغدة طبيعية، ومن ثَمَّ القيام باستئصال الغدة الدرقية جراحياً، ويمكن اللجوء



الصورة (22): تصوير تصواتي لدراق عديد العقيدات يبين تضخم الغدة الدرقية، ووجود عقيدات درقية مختلفة الأحجام.

إلى العلاج باليود المشع؛ لتقليل حجم الغدة، فيحدث انكماش في حجم الغدة بنسبة (20 - 40 %) في السنة الأولى بعد العلاج، و(50 - 60 %) في السنة الثانية، ويصل خطر الإصابة بخمول الغدة إلى (11 - 58 %) خلال (1-8) سنوات، أما استخدام العلاج بالثايروكسين لتقليل حجم الدراق ففيه خلاف، حيث لا بد من أن تُستخدَم جرعات عالية من الثايروكسين، لتثبيط الهرمون المنبه للدرقية، وهذا بدوره يؤدي إلى حدوث انكماش في الدراق، لكن إذا تم وقف العلاج يعود حجم الدراق إلى ما كان عليه، حيث يستمر تأثير العلاج بالثايروكسين على حجم الدراق خلال أخذه، ويستمر كذلك تثبيط الهرمون المنبه للدرقية، كما أن أخذ جرعة عالية من الثايروكسين يؤدي إلى أعراض ومضاعفات غير مرغوبة؛ لذا لا يُوصى باللجوء إلى هذا النوع من العلاج بسبب المضاعفات والتأثير المؤقت.

العقيدات الدرقية

وهي نمو ورمي حميد مشمول أو بمِحْفظة، وتُعرَف أيضاً بأنها آفة منفصلة داخل الغدة الدرقية، وتتميز عن نسيج الغدة المحيط بها من خلال التصوير التصواتي، وقد لا تمثل بعض الكتل المحسوسة في الغدة عقيدة أو آفة منفصلة عند عمل التصوير التصواتي، وتشتمل الأورام في الغدة على ورم حميد وهو الأكثر شيوعاً، وسرطان الغدة المتمايز مثل: سرطان الغدة الحليمي، أو سرطان الغدة الجريبي، وسرطان الغدة غير المتمايز، وأورام أخرى مثل: الورم اللمفاوي، أو نقيلة درقية، وتفرق الباثولوجيا بين العقيدة الدرقية غير الورمية التي تتكون من تنسّج درقي الذي يحدث بشكل تلقائي أو بعد استئصال جزئي للغدة الدرقية، والورم الغدي الدرقي الحميد الذي يتكون من شكل منظم ومتجانس من نسيج الغدة، وتحيط به مِحْفظة ليفية أو نسيج الغدة المضغوط، ولا يوجد أي اختراق للأوعية الدموية أو اللمفاوية لهذه المحفظة، ويتميّز الورم الغدي الدرقي الحميد بنموه البطيء ولا يرتبط بأي أعراض، ويتم اكتشافه عادة بالصدفة عند قيام الطبيب بالفحص السريري، ويشتمل التشخيص التفريقي للعقيدة الدرقية على ورم غدي درقي حميد، وكيسة درقية، وورم درقي سرطاني، ودراق عديد العقيدات (انظر إلى الجدول التالي للتشخيص التفريقي للعقيدة الدرقية).

جدول يوضح التشخيص التفريقي للعقيدة الدرقية

ورم غدي درقي حميد.
ورم غدي درقي سرطاني.
كيسة درقية.
دراق عديد العقيدات.
مرض الهاشيموتو.
نقيلة درقية.
كيسة درقية، أو ورم غدي دريقي، أو الجار درقية.
كيسة درقية لسانية.

وتكمن أهمية التقييم السريري للعقيدة الدرقية في التأكد من خلو الغدة من السرطان، حيث يتم التركيز عند أخذ التاريخ المرضي، أو الفحص السريري، أو الفحوص الأخرى على عدم وجود عوامل تزيد من نسبة الإصابة بالسرطان، ومن المعلومات المهمة التي يتم التقصي عنها عمر المريض، ووجود تاريخ مرضي أو عائلي بأمراض الغدة الحميدة والسرطانية، والاستخدام السابق للإشعاع في منطقة الرأس والرقبة، وسرعة نمو تضخُّم الغدة، ووجود أعراض انضغاط خصوصاً تغيّراً في الصوت، ووجود أعراض نشاط الغدة أو خمولها. (انظر إلى الجدول التالي: الذي يوضح العوامل التي ترجح خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية)، ولا يختلف خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية بين الشخص الذي لديه دراق عديد العقيدات والشخص الذي لديه عقيدة درقية مفردة، فتبلغ نسبة وقوع سرطان الغدة الدرقية في الدراق عديد العقيدات 14.9 % مقابل 14.8 % في العقيدة الدرقية المنفردة، لكن نسبة الإصابة بالسرطان للعقيدة ذاتها تكون أعلى إذا كانت العقيدة منفردة مقارنة بالعقيدة التي تكون في الدراق عديد العقيدات، وبعد أخذ تاريخ المرض بشكل مفصل يتم فحص المريض سريرياً لتعيين بِنْيَة العقيدة ومدى تثبيتها، أو وجود ألم مصاحب، وكذلك وجود تضخُّم مصاحب في العقد اللمفاوية الرقبية.

جدول يوضح العوامل التي ترجح خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية

عند وجود علاج إشعاعي سابق لمنطقة الرأس والرقبة.
عند وجود تاريخ عائلي بسرطان الغدة اللبي، أو الورم الغدي الصماوي المتعدد، وسرطان الغدة الحليمي.
إذا كان العمر أقل من 14 عاماً، أو أكثر من 70 عاماً.
إذا كان المريض من الذكور.
إذا كان نمو العقيدة سريعاً.
إذا كانت بنية العقيدة صلبة عند الجس باليد.
إذا كانت العقيدة مثبتة.
عند وجود تضخُّم في العقد اللمفاوية الرقبية.
عند استمرار أعراض الانضغاط مثل: تغيير الصوت، وصعوبة البلع، والتنفس.

إن التشخيص التفريقي لتضخُّم تدرجي مؤلم للعقيدة الدرقية يشمل: سرطان الغدة الدرقية غير المتمايز، والتهاباً مزمناً في الغدة الدرقية (التهاب ريدل: Riedel Thyroiditis)، وورماً لمفاوياً ابتدائياً، وأخيراً التهاب الغدة الدرقية دون الحاد إذا كان الألم مصاحباً لحرارة وتعب.

يبدأ الأسلوب أو المنهج المُتبَع عند تقييم العقيدة الدرقية بأخذ التاريخ المرضي والفحص السريري، وبعد ذلك يتم عمل فحص للهرمون المنبه للدرقية، فإذا كان مكبوتاً يتم عمل أشعة باليود المشع، وإذا كان قبط اليود في العقيدة مرتفعاً فلا يحتاج لعمل خزعة؛ لأن نسبة الإصابة بسرطان الغدة الدرقية في العقيدات النشطة نادر جداً، ويتم العلاج حسب النهج المُتبَع في علاج نشاط الغدة، أما إذا كان مستوى الهرمون المنبه للدرقية طبيعياً أو مرتفعاً فيتم عمل تصوير تصواتي للغدة الدرقية والذي يبين صفات

العقيدة، ومدى الحاجة إلى عمل خزعة، وكذلك وجود عقيدات أخرى لم يتم جسّها بالفحص السريري، ووجود تضخُّم في العقد اللمفاوية المصاحبة (انظر إلى المخطط في صورة (23) الذي يُبين منهاج تشخيص العقيدة الدرقية).

الصورة (23): مخطط يوضح نهج تشخيص العقيدة الدرقية.

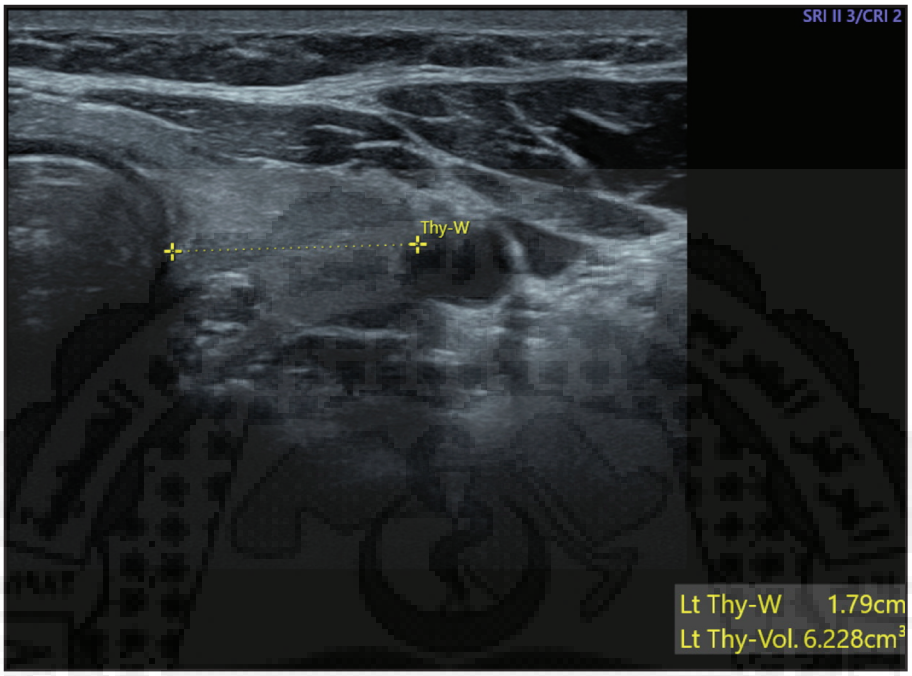
التصوير التصواتي في تقييم العقيدة الدرقية

يُعد من أهم الأدوات التشخيصية والعلاجية للعقيدة الدرقية، وتكمن أهميته في سهولة استخدامه، وقلة تكلفته، ولا يسبب مشقة للمريض، كما أنه يصف العقيدة الدرقية ويبين الصفات التي يرتبط وجودها بخطر الإصابة بالسرطان، وأيضاً يكشف عن وجود عقد لمفاوية متضخمة نتيجة لإصابتها بسرطان درقي، ومن المهم أن يكون تقرير التصوير التصواتي ذا معايير قياسية مُوحَّدة، وأن يكون فيه وصف لكلٍّ من موقع العقيدة، وحجمها، وحدودها، ومحتواها، وأخيراً الشكل الوعائي والتصواتي أو الصدى.

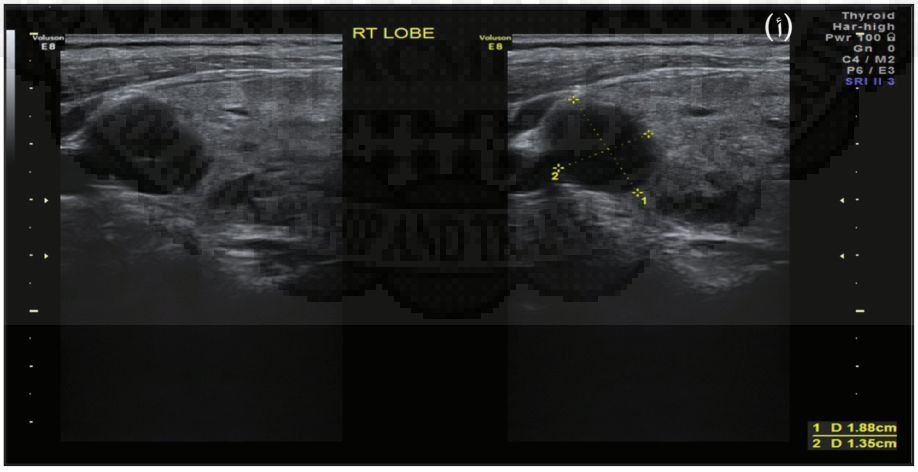
وعند وصف حجم العقيدة يتم قياس أبعادها الثلاثة، ومع أن الحجم بحد ذاته لا يُحدِّد كون العقيدة حميدة أو سرطانية إلا أنها إذا كانت أكبر من 4 سنتي متر فهذا يزيد من فرصة الإصابة بالسرطان قليلاً، كما أن عدد العقيدات لا يزيد من نسبة الإصابة به.

ويتم تحديد التالي في تقييم العقيدة الدرقية من خلال التصوير التصواتي:

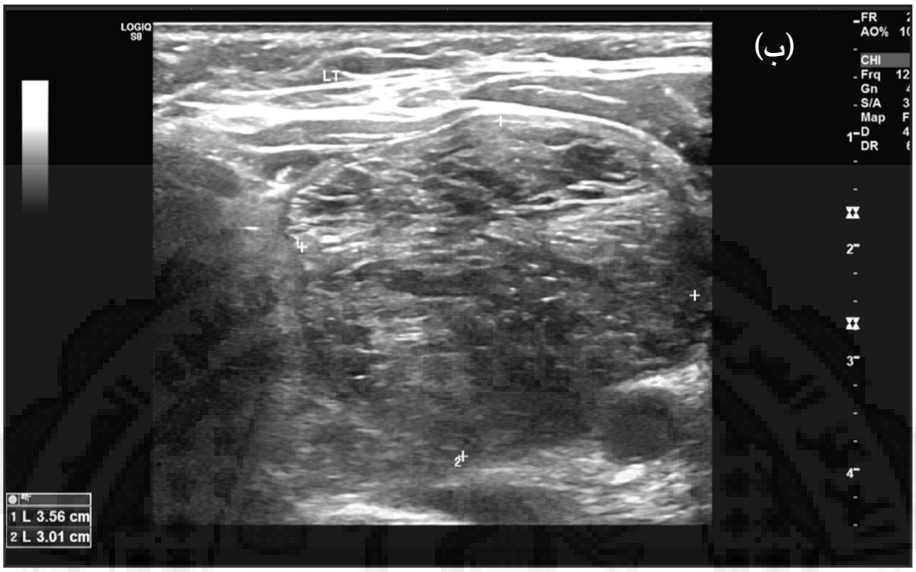
- وصف بنية العقيدة وقياس الصدى: إن وصف العقيدة على أنها قليلة الصدى ينبئ عن وجود سرطان فيها بنسبة حساسية تُقدر بـ (80-85 %) لكن نسبة النوعية قليلة (Specificity) حيث تبلغ (15-25 %). (انظر إلى الصورة 24 التي تبين عقيدة قليلة الصدى في التصوير التصواتي) أما إذا كانت العقيدة قليلة الصدى بشكل كبير جداً فهذه الصفة تزيد من القيمة التنبؤية الموجبة (Positive Predictive Value) لسرطان الغدة الدرقية، أما الصفة الأخرى فهي وجود التكيس في العقيدة، فإذا كانت العقيدة متكيسة بشكل كامل فهذا يعني أن العقيدة حميدة تماماً، أما إذا كان هناك جزء صلب في الكيسة، فهذا يزيد من نسبة الإصابة بالسرطان بزيادة الجزء الصلب فيها، أما العقيدة ذات البنية الإسفنجية (Spongiform) فهي حميدة أيضاً (انظر إلى الصورة 25 (أ، ب) التي تبين عقيدة متكيسة وأخرى ذات بنية إسفنجية).



الصورة (24): تصوير تصواتي يبين عقيدة درقية قليلة الصدى.



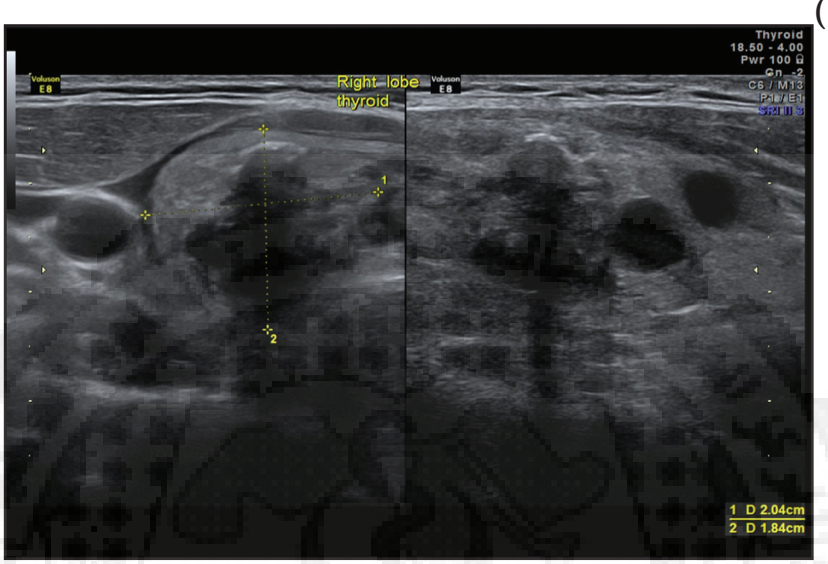
الصورة (25) (أ): تبين عقيدة درقية متكيسة.



الصورة (25) (ب): تبين عقيدة درقية ذات بنية إسفنجية.

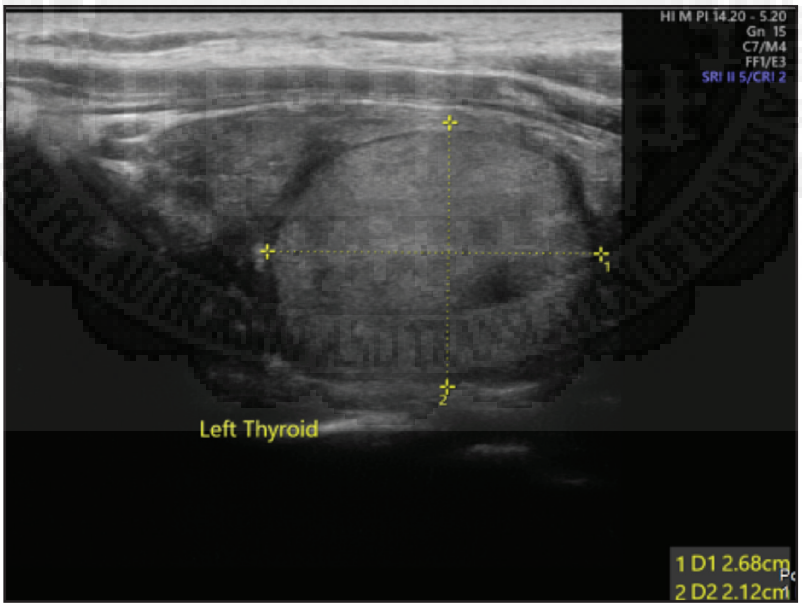
- وصف حدود العقيدة: إذا كانت حدود العقيدة غير محددة (Illdefined) فهذه الصفة تثير الاشتباه في وجود سرطان الغدة بشكل كبير، وفي بعض الأحيان تحيط بالعقيدة هالة منتظمة وقليلة الصدى، وهذه الصفة مرتبطة غالباً بالعقيدة الحميدة ذات الفرط التنسجي، وتحدث هذه الهالة بسبب الترتيب الوعائي المحيط بمحفظة العقيدة، (انظر إلى الصورة 26 (أ، ب، ج) التي تبين حدود العقيدة في التصوير التصواتي، وحدوداً غير منتظمة، وهالة منتظمة)، أما إذا كان طول العقيدة أكبر من عرضها بحيث يكون معدل الطول الأمامي الخلفي إلى العرض أكبر من 1:1 في الرؤية العرضية في السونار، أو التصوير التصواتي فهذه الصفة تثير الاشتباه بسرطان الغدة الدرقية إلى حدٍ كبير.

(أ)



الصورة 26 (أ): تبين عقيدة درقية ذات حدود غير منتظمة.

(ب)

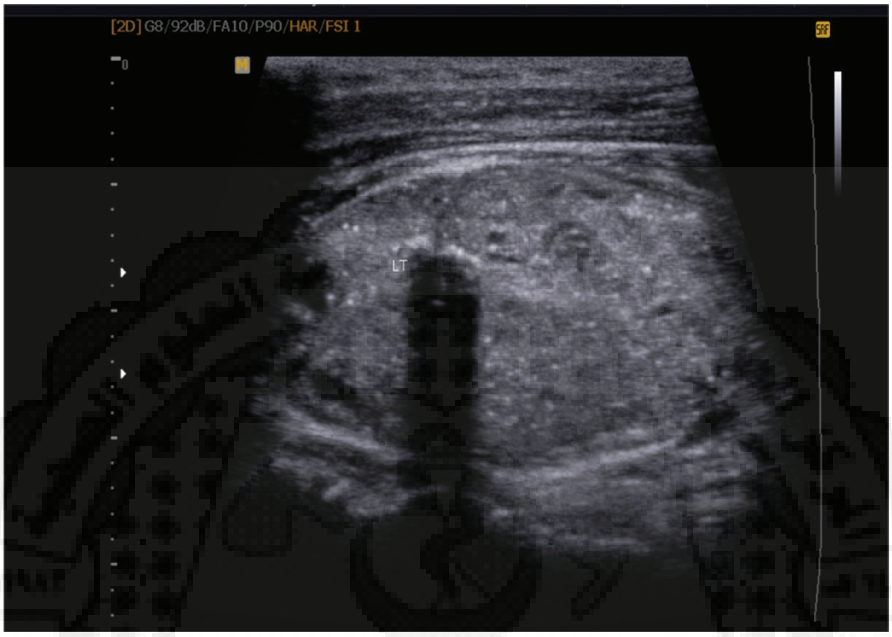


الصورة 26 (ب): تبين عقيدة درقية حميدة تحيط بها هالة منتظمة.

(ج)

الصورة 26 (ج): تبين عقيدة درقية مع هالة منتظمة محيطة بها.

- وجود التكلّسات في العقيدة: تختلف التكلسات الموجودة بالعقيدة في الحجم، فبعضها ذات حجم مجهري، وبعضها ذات حجم عياني أو مجهري، وبعضها تكون محيطة بالعقيدة كقشر البيضة، فالتكلسات ذات الحجم المجهري تمثل وجود أجسام "ساموما"، وتدل على وجود سرطان الغدة بشكل كبير حيث تبلغ نوعية التشخيص (85 - 95 %) ولكن حساسية التشخيص قليلة، أما التكلسات ذات الحجم المجهري فتكون موجودة غالباً في العقيدات الحميدة، وقد تظهر أيضاً بعد العلاج الحراري للعقيدات، وفي بعض الأحيان يحيط بالعقيدة إطار متكلس، وعادة يدل هذا الشيء على أن العقيدة حميدة، لكن إذا كان هذا الإطار متقطعاً، وتحيط به هالة سميكة قليلة الصدى فهذا يدل على وجود السرطان. (انظر إلى الصورة 27 التي تبين أنواع التكلسات في العقيدات الدرقية بالتصوير التصواتي).



الصورة (27): تبين أنواع التكلسات ذات الصفات السرطانية.

- وعائية العقيدة (Nodule Vascularity): يرتبط وجود وعائية محيطة بالعقيدة بكون العقيدة حميدة في معظم الأحيان، لكن في 20 % من سرطان الغدة الدرقية يكون هذا الترتيب الوعائي موجوداً، أما وجود وعائية داخل العقيدة فهذا يدل على وجود العقيدة الجريبية السرطانية. ويلخص الجدول التالي الصفات الحميدة والسرطانية للتصوير التصواتي للعقيدات الدرقية.

ويتم القيام بالتصوير التصواتي للغدة الدرقية في الحالات التالية:

1. في حالة الأشخاص الذين لديهم خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية.
2. الأشخاص الذين لديهم تضخُّم في الغدة أو عقيدات محسوسة.
3. الأشخاص الذين لديهم تضخُّم في العقد اللمفاوية تُشتبه إصابتها بالسرطان.
4. العقيدات التي يتم اكتشافها بواسطة تصوير مختلف بالأشعة عن التصوير التصواتي.

جدول يوضح الصفات الحميدة، والسرطانية، وغير المحددة للتصوير التصواتي للعقيدة الدرقية

صفات حميدة	صفات سرطانية	صفات غير محددة
بنية إسفنجية متساوية الصدى.	السرطان الدرقي الحليمي: وجود عقيدة قليلة الصدى إضافة إلى: • تكلسات مجهرية. • وعائية داخلية. • عدم وجود هالة محيطة. • حدود العقيدة مفصصة. • إطار متكلس متقطع ونتوءات للأنسجة بشكل يتعدى حدود العقيدة. • طول العقيدة أكبر من عرضها.	عقيدة متساوية أو عالية الصدى مع هالة محيطة قليلة الصدى.
كيسة بسيطة.		قليلة الصدى بشكل بسيط مع حدود منتظمة.
متكيسة أكثر من 50 % مع وجود الغرواني (وجود بقع عالية الصدى).		وعائية محيطية.
إطار كلسي منتظم محيط بالعقيدة شبيه بقشرة البيضة.	السرطان الدرقي الجريبي: وجود عقيدة متساوية الصدى أو قليلة الصدى مع وعائية داخلية وهالة محيطة منتظمة.	تكلسات مجهرية داخل العقيدة.

ويُحدِّد نمط التصوير التصواتي للعقيدات الدرقية نسبة خطر إصابتها بالسرطان، ومن ثَمَّ يحدد الحاجة للقيام بالخزعة المشفوطة بالإبرة من عدمه، وتُعتبر الخزعة المشفوطة بالإبرة الإجراء الأساسي لتقييم العقيدات الدرقية مجهرياً، والتأكد من وجود السرطان أو خلوها منه، ويتم أخذ عينة كافية في أكثر من 90 % من الحالات إذا تم عمل الإجراء بطريقة صحيحة، ويحدد نمط التصوير التصواتي وحجم العقيدة الحاجة لعمل الخزعة المشفوطة بالإبرة، وهناك عدة أنظمة تصنف نمط التصوير التصواتي حسب الصفات الموجودة، ونسبة خطر الإصابة بالسرطان، وتحديد حجم العقيدة ليتم أخذ العينة منها، ومن هذه الأنظمة نظام الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية (انظر إلى الجدول التالي الذي يبين وقت أخذ الخزعة المشفوطة بالإبرة حسب نمط التصوير التصواتي) ويصنف هذا النظام العقيدة الدرقية إلى خمسة أنماط وهي:

نمط شديد الاشتباه، ونمط معتدل الاشتباه، ونمط قليل الاشتباه، ونمط قليل الاشتباه جداً، ونمط حميد، ولكل نمط صفات خاصة به، وتُحدِّد هذه الصفات الحاجة لأخذ الخزعة المشفوطة بالإبرة، وعند أي حجم للعقيدة يتم أخذها، وأيضاً خطر الإصابة بالسرطان حسب الصفات الموجودة، فمثلاً: في النمط الحميد توصف العقيدة على أنها كيسة بسيطة، وخطر الإصابة بالسرطان مع هذه الصفة يكون أقل من 1 %، لذا لا يُوصى بأخذ خزعة في هذه الحالة، أما في النمط شديد الاشتباه فيصل خطر الإصابة بالسرطان من (70 - 90 %) ويوصى بأخذ عينة عندما يكون حجم العقيدة 1 سنتي متر أو أكثر، وأيضاً يُوصى بأخذ الخزعة عندما يكون حجم العقيدة 1 سنتي متر أو أكثر إذا كان النمط معتدل الاشتباه، وذلك لأن معدل خطر الإصابة بالسرطان يكون من (10 - 20 %)، أما في النمط قليل الاشتباه فيكون معدل الإصابة بالسرطان من (5-10 %)، ويوصى بأخذ الخزعة عندما يكون حجم العقيدة 1.5 سنتي متر أو أكبر، أما إذا كان النمط قليل الاشتباه جداً يمكن الاكتفاء بالمراقبة بدون أخذ خزعة أو أخذها عندما يكون حجم العقيدة يساوي 2 سنتي متر أو أكبر.

جدول يوضح دليل أخذ الخزعة المشفوطة بالإبرة للعقيدة الدرقية حسب نمط التصويرالتصواتي وخطر الإصابة بالسرطان

نمط التصوير التصواتي	صفات التصوير التصواتي	خطر الإصابة بالسرطان	الحد الأدنى لحجم العقيدة اللازم لأخذ العينة
نمط شديد الاشتباه	عقيدة صلبة قليلة الصدى أو جزء صلب من عقيدة متكيسة مع إحدى الصفات التالية أو أكثر: • حدود غير منتظمة. • تكلسات مجهرية. • القطر أطول من العرض. • إطار متكلس متقطع مع نتوءات للأنسجة. • امتداد للأنسجة خارج حدود الغدة الدرقية.	> 70 - 90 %	≥1 سنتي متر

تابع جدول يوضح دليل أخذ الخزعة المشفوطة بالإبرة للعقيدة الدرقية حسب نمط التصويرالتصواتي وخطر الإصابة بالسرطان

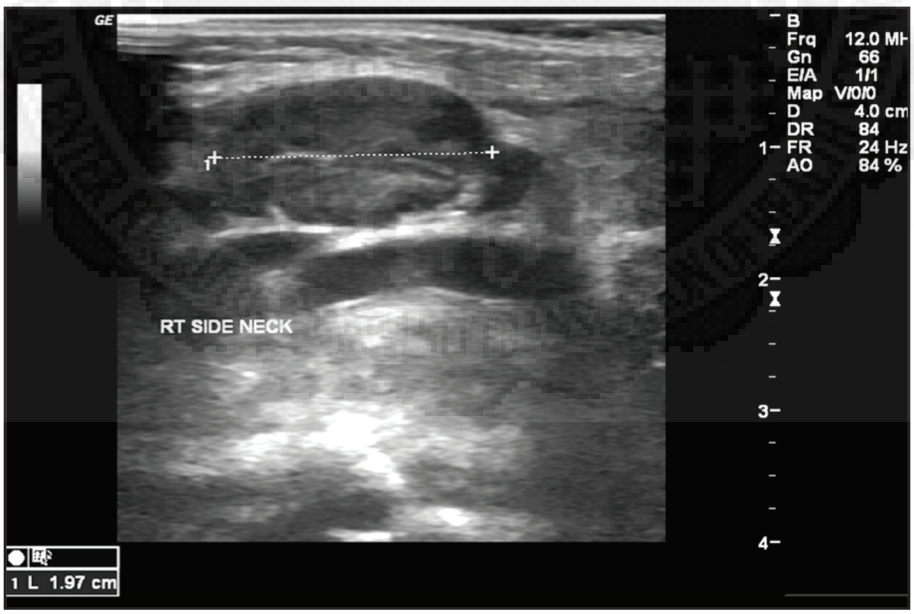
نمط التصوير التصواتي	صفات التصوير التصواتي	خطر الإصابة بالسرطان	الحد الأدنى لحجم العقيدة اللازم لأخذ العينة
نمط معتدل الاشتباه	عقيدة صلبة قليلة الصدى وحدود ملساء بدون الصفات السابقة.	(10 - 20 %)	≥1 سنتي متر
نمط قليل الاشتباه	عقيدة متساوية أو عالية الصدى، أو عقيدة نصف متكيسة وجزء صلب متطرف بدون الصفات السابقة.	(5 - 10 %)	≥1.5 سنتي متر
نمط قليل الاشتباه جداً	عقيدة ذات بنية إسفنجية أو متكيسة بشكل كبير.	< 3 %	≥2 سنتي متر أو المتابعة بدون عينة
نمط حميد	عقيدة متكيسة بالكامل.	< 1 %	المتابعة بدون عينة

ومع أن معظم الأنظمة المُتبَعة في تقييم العقيدة الدرقية توصي بأخذ الخزعة عندما يكون حجم العقيدة 1 سنتي متر على الأقل إلا أنه في بعض الحالات قد يُوصى بأخذ الخزعة للحجم الذي يقل عن 1 سنتي متر إذا كانت صفات العقيدة شديدة الاشتباه بالسرطان، أو كان الشخص لديه عوامل خطر للإصابة بالسرطان فيتم عمل الخزعة عندما يكون الحجم من (0.5-1) سنتي متر، وهناك صفة أخرى يتم وصفها أحياناً وقد تساعد في التفريق بين العقيدة الحميدة والعقيدة السرطانية وهي مخطط المرونة (Elastography)، وقياس المرونة يكون فعّالاً إذا كانت العقيدة صلبة، ولكن تقل فعّاليته كثيراً في التنبؤ بالسرطان إذا كان الشخص سميناً، أو لديه دراق عديد العقيدات، أو إذا كانت العقيدة في موقع خلفي، وكما أن نتائج هذا الفحص تختلف باختلاف مَنْ يقوم به وقد تتفاوت النتيجة للشخص نفسه من وقت إلى آخر؛ لذا لا يُعتبر هذا النوع من القياسات أساسياً في تقييم العقيدة الدرقية، وهناك نظام آخر لتقييم العقيدات الدرقية، وتتبعه الكلية الأمريكية للأشعة ويُسمّى (Thyroid Imaging Reporting And Data Systems; TIRARDS) ويصنف العقيدة الدرقية إلى خمسة أقسام بناءً على الصفات الموجودة في التصوير التصواتي.

كما يجب التدقيق على العقد اللمفاوية عند عمل التصوير التصواتي للرقبة خاصة الموجودة في الحيز المركزي والمتطرف، وهناك عدة صفات تنبئ عن وجود سرطان في هذه العقد (انظر إلى الجدول التالي) ومن هذه الصفات وجود تكلسات مجهرية، وتكيسات وعائية محيطية، على أن تكون عالية الصدى، وذات شكل دائري. (انظر إلى الصورة 28 والتي تبين وجود عقيدة لمفاوية سرطانية).

جدول يوضح صفات التصوير التصواتي للعقد اللمفاوية التي تنبئ عن إصابتها بالسرطان

الصفة	حساسية التشخيص	نوعية التشخيص
التكلسات المجهرية	69 - 5	100 - 93
التكيسات	34 - 10	100 - 91
الوعائية المحيطية	86 - 40	93 - 57
عالية الصدى	87 - 30	95 - 43
دائرية الشكل	37	70



الصورة (28): تبين وجود عقدة لمفاوية سرطانية متضخمة.

الخزعة المشفوطة بالإبرة والفحص السيتولوجي في تقييم العقيدة الدرقية

تُعتبر الخزعة المشفوطة بالإبرة الإجراء الأساسي لتقييم العقيدات الدرقية مجهرياً والتأكد من وجود السرطان فيها أو خلوها منه، ويُعد هذا الإجراء إجراء بسيطاً من الناحية التقنية، ومضاعفاته نادرة ومنها: حدوث ألم مصاحب لهذا الإجراء، أوحدوث نزف أو التهاب، ويُوصى بأخذ من (2 - 4) شفطات باتجاهات مختلفة لضمان أخذ عينة ممثلة عن العقيدة، ويتم أخذ عينة كافية في أكثر من 90 % من الحالات إذا تم عمل الإجراء بطريقة صحيحة، ويتم عمل الخزعة المشفوطة بالإبرة للعقيدة الدرقية إذا كان هناك اشتباه بالسرطان حسب توافر الصفات التصواتية المذكورة سابقاً، وأيضاً حسب حجمها، ويمكن عمل الخزعة بطريقة مباشرة أو بتوجيه من خلال التصوير التصواتي، وتُفضل الطريقة الثانية؛ لأنها أكثر دقة خاصة للعقيدات المتكيسة، والعقيدات التي تقع في الجزء الخلفي من الغدة.

أما اذا تم اكتشاف عقيدة درقية بواسطة الرنين المغناطيسي أو التصوير الطبقي المحوري فلابد من عمل تصوير تصواتي أولاً، فإن وُجدت الصفات التصواتية المرتبطة بالسرطان يتم عمل الخزعة المشفوطة بالإبرة، أما إذا تم اكتشاف قبط محدد أو مُركَّز في الغدة أو وجود آفة في الغدة عند عمل التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET Scan) فهذا يزيد من الاشتباه بوجود سرطان في الغدة الدرقية، ومن ثَمَّ يتم عمل تصوير تصواتي للغدة، فإذا كان هذا القبط المرتفع المحدد متماشياً مع وجود عقيدة في الغدة يتم عمل الخزعة المشفوطة بالإبرة إذا كان حجم العقيدة أكثر من 1 سنتي متر أو مساوياً له، وتبلغ نسبة وجود السرطان في العقيدة الدرقية ذات القبط المرتفع بالتصوير المقطعي للإصدار البوزيتروني 35 % تقريباً، أما إذا تم اكتشاف زيادة في قبط الغدة عند عمل التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني وكان القبط منتشراً فهذا عادة يرتبط بتشخيص حميد كالتهاب الغدة الدرقية، ولا يحتاج إلى عمل خزعة، لكن من المهم معاينة الغدة بالتصوير التصواتي؛ للتأكد من عدم وجود أية عقيدات في الغدة، وعند اكتشاف عقيدات درقية أثناء عمل التصوير التصواتي من المهم معاينة أي تضخُّم في العقد اللمفاوية في الرقبة، وعند وجود تضخُّم في عقدة لمفاوية مع وجود صفات تصواتية مرتبطة بالسرطان يتم عمل خزعة مشفوطة بالإبرة للعقد اللمفاوية التي يُشتبه فيها بالسرطان، وأيضاً يتم قياس مستوى الثيروجلوبولين أو الكالسيتونين.

ولابد من الإشارة إلى حالة خاصة وهي عند الحاجة إلى عمل الخزعة المشفوطة بالإبرة لعقيدة درقية لدى الأشخاص الذين يستخدمون أدوية مضادة للتجلط، ومضادات الصفيحات بسبب الخوف من حدوث نزف، ومع أن خطر النزف قليل إلا أنه من المناسب وقف هذه الأدوية قبل عمل الخزعة احترازياً، فيُوصى بوقف الأدوية المضادة للتجلط مثل: الوارفارين لمدة خمسة أيام قبل الخزعة، وإعطاء المريض في هذه الفترة الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH)، ومن ثَمَّ وقفه قبل الإجراء التشخيصي، فإذا كان فحص نسبة تجلُّط الدم أقل من 1.7 يتم عمل الخزعة، وبعد ذلك يتم البدء بعلاج الوارفارين في اليوم التالي، أما بالنسبة للأدوية المضادة للصفيحات مثل: الأسبرين، أو الكلوبيدوجريل (Clopidogril) فيتم وقفها من (3-5) أيام قبل إجراء الخزعة، أما إذا تم عمل الخزعة المشفوطة بالإبرة والمريض مستمر في أخذ الأدوية المضادة للتجلُّط أو المضادة للصفيحات فيُوصى بعمل الإجراء بواسطة شخص ذي مهارة عالية، واستخدام إبرة ذات قياس صغير من (25 - 27)، وتقليل عدد مرات إدخال الإبرة، وبعد الانتهاء من الإجراء يتم الضغط يدوياً على مكان الخزعة لعدة دقائق، ويتم بعد (15 - 30) دقيقة عمل تصوير تصواتي؛ للتأكد من عدم وجود نزف.

وبعد أخذ العينة يُفضل أن تتم كتابة تقرير السيتولوجيا حسب معايير خاصة، وتصنيف معين؛ حتى لا يحدث اختلاف في وصف العينات أو تصنيفها؛ لذا فقد تم اعتماد نظام خاص يُدعى نظام بيثيسدا (Bethesda System) في سنة 2007م لتوحيد المعايير الخاصة بالفئات التشخيصية لعينات الخزعة المشفوطة بالإبرة للغدة الدرقية، ويشتمل هذا النظام على ست فئات تشخيصية، وهي فئة غير مُشخَّصة، وفئة حميدة، وفئة لا نمطية غير مُحدَّدة الأهمية، وآفة جريبية غير مُحدَّدة الأهمية، وفئة الورم الجريبي، واشتباه الورم الجريبي، وفئة الاشتباه بالسرطان، والفئة الأخيرة السرطانية، ولكل فئة صفات سيتولوجية خاصة، ويتم التعامل مع العقيدات حسب الفئة السيتولوجية الخاصة بها، ويلخص الجدول التالي الفئات السيتولوجية ووصفها.

وتعتمد دقة تشخيص سيتولوجية الخزعة المشفوطة بالإبرة على مهارة مَنْ يقوم بهذا الإجراء، والتقنية المعمول بها، وطريقة تحضير العينة وقراءة السيتولوجيا بشكل دقيق.

جدول يوضح فئات سيتولوجية الدرقية حسب نظام بيثيسدا (Bethesda System) وخطر الإصابة بالسرطان

الفئة (نسبة الحدوث)	الوصف	الخطر المُقدَّر للإصابة بالسرطان	الخطر الحقيقي للإصابة بالسرطان في العقيدات المستأصلة جراحياً (متوسط المدى)
غير المُشخَّصة (5-11 %)	خلايا درقية غير كافية للتشخيص.	(1-4 %)	20 (9-32)
الحميدة (55-74 %)	عقيدة غروانية، أو عقيدة مفرطة التنسّج، أو التهاب لمفاوي، أو ورمي حبيبي، أو كيسة بسيطة.	(0-3 %)	2.5 (1-10)
فئة لا نمطية غير مُحدَّدة الأهمية/ آفة جريبية غير مُحدَّدة الأهمية (2-18 %)	خلايا ذات نواة أو شكل بنائي لا نمطي.	(5-15 %)	14 (6-48)
ورم جريبي/ اشتباه ورم جريبي (2-25 %)	خلايا جريبية مرتبة بشكل بنائي تتميز بشكل جريبي مجهري أو تتكون بشكل كامل تقريباً من خلايا هرتل.	(15-30 %)	25 (14-34)

تابع جدول يوضح فئات سيتولوجية الدرقية حسب نظام بيثيسدا (Bethesda System) وخطر الإصابة بالسرطان

الفئة (نسبة الحدوث)	الوصف	الخطر المُقدَّر للإصابة بالسرطان	الخطر الحقيقي للإصابة بالسرطان في العقيدات المستأصلة جراحياً (متوسط المدى)
اشتباه بالسرطان (1-6 %)	سرطان درقي حليمي في الغالب.	(60-75 %)	70 (53-97)
سرطانية (2-5 %)	سرطان درقي حليمي غالباً/ سرطان لبي درقي/ نادراً سرطانة درقية كشمية.	(97-99 %)	99 (94-100)

دور الفحص الجزيئي في عينات الخزعة المشفوطة بالإبرة

يمكن اللجوء إلى الفحص الجزيئي (Molecular Testing) إذا كانت نتائج الفحص تؤثر على تغيير قرار التشخيص أو العلاج؛ لذا لا يحتاج عمل الفحص إذا كانت نتيجة سيتولوجيا العينة حميدة أو سرطانية؛ لأن قرار العلاج يكون معروفاً. والهدف الأساسي من إجراء الفحص الجزيئي هو المساعدة في الوصول إلى تشخيص نهائي للعينات ذات الفئات غير المُحدَّدة، وهي الفئات اللانمطية غير مُحدَّدة الأهمية، والآفة الجريبية غير مُحدَّدة الأهمية، والورم الجريبي، واشتباه الورم الجريبي، أي: يتم استخدام الفحص الجزيئي لإثبات وجود السرطان في العينة أو نفيه، ولا يُعتمد على الفحص الجزيئي بحد ذاته، ولكنه قد يساعد الفحوص الأخرى في التقدير السريري للوصول إلى التشخيص، ومن ثَمَّ علاج هذه العقيدات، وتوجد الطفرات الجينية وإعادة

ترتيب الجينات في 75 % من حالات سرطان الغدة الدرقية، ففي السرطان الدرقي الحليمي توجد طفرة نقطية (Point Mutation) في جين (BRAF) التي تحدث في (40-60 %) من الحالات، كما توجد طفرة في جين (RAS) الذي يحدث في 20 % من الحالات، كما قد تحدث إعادة في ترتيب الجينات كما في التغيير الجيني بإعادة ترتيب (RET/PTC) الذي يرتبط عادة بالتعرُّض السابق للإشعاع، أما في السرطان الدرقي الجريبي فتوجد طفرة في جين (RAS) في (30 - 40 %) من الحالات، وأيضاً في 30 % من السرطان الدرقي الجريبي يوجد اندماج جينات بين PAX8/PPARY، وقد توجد بعض هذه التغيرات الجينية في العقيدات الحميدة مثل: الورم الدرقي الجريبي الحميد أيضاً، ففي 20 % منها توجد طفرة في جين راس (RAS)، كما قد يوجد اندماج في جينات PAX8/PPARY.

ولا توجد دراسات طويلة الأمد للاستخدام المصاحب للفحص الجزيئي في تقرير العلاج الأمثل للعقيدات الدرقية ذات السيتولوجيا غير المُحدَّدة، ويشتمل الفحص الجزيئي على قائمة الطفرات الجينية السبع وهي: [BRAF, NRAS, HRAS, KRAS point mutation, RET/PTC1 and RET/PTC3, PAX8/PPARY rearrangement]، ويُعتبر معدل التشخيص متغيراً ويتراوح بين (44 - 100 %)، فعندما يكون الفحص سلبياً فهذا لا ينفي وجود السرطان في العينة، وهناك فحص آخر وهو مصنف التعبير الجيني (Gene Expression Classifier 167)، ويُستخدم بالأخص لنفي وجود سرطان في العقيدة بسبب نسبة حساسيته العالية التي تبلغ 92 %، وقيمته التنبؤية السالبة التي تبلغ 93 %، ولكن بسبب نسبة التشخيص المتدنية التي تبلغ (48 - 53 %) لا يُستخدم في الفحص لإثبات وجود سرطان في العقيدة ذات السيتولوجيا غير المُحدَّدة، وإلى الآن لا يوجد فحص جزيئي أمثل لإثبات وجود السرطان أو نفيه في العقيدة ذات السيتولوجيا غير المُحدَّدة.

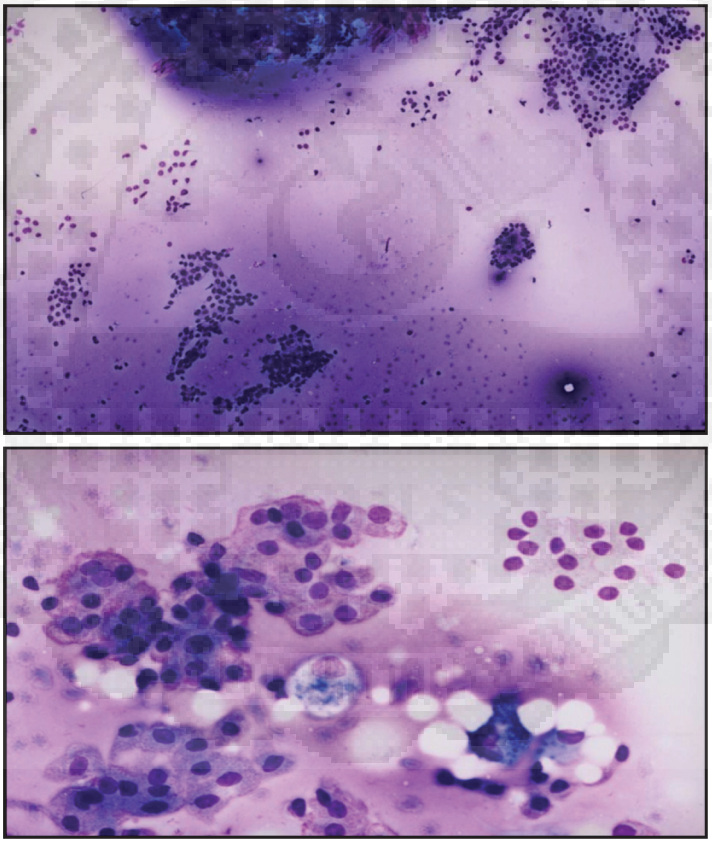
معالجة العقيدات الدرقية حسب فئات السيتولوجيا

1. فئة السيتولوجيا غير المشخصة: تكون العينة غير مُشخَّصة في (10 - 15 %) من الحالات، وتُعتبر العينة غير مُشخَّصة إذا كانت لا تحتوي على عدد كافٍ

من خلايا الغدة الدرقية، وتُعتبر العينة كافية إذا كانت هناك ست مجموعات من الخلايا الدرقية المحافظة على هيئتها، وتكون في كل مجموعة عشر خلايا على الأقل، وعندما تكون نتيجة عينة الخزعة المشفوطة بالإبرة غير مُشخَّصة لابد من إعادة عمل الخزعة بواسطة التصوير التصواتي لزيادة الدقة والذي تنتج عنه عينة كافية في (60 - 80 %) من الحالات خاصة إذا كانت العقيدة تحتوي على أقل من 50 % من التكيُّس، لكن في 10 % من الحالات تظل العينة غير مشخصة. ولا يعني إذا كانت نتيجة العينة غير مشخصة أنها حميدة بل لابد من إعادة عمل الخزعة للوصول إلى تشخيص نهائي، ولا يوجد وقت محدد لإعادة عمل العينة، ولكن من المناسب إعادة عمل الخزعة بعد شهر أو أقل من ذلك إذا كان هناك اشتباه كبير بالسرطان، وإذا ظلت النتيجة غير مشخصة تكون الخطوة التالية للعلاج على الصفات التصواتية للعقيدة، فإذا كانت العقيدة متكيسة بأكثر من 50 % (وهذا يتماشى مع التكيُّس الغرواني) يمكن متابعة العقيدة سريرياً وإعادة التصوير التصواتي بشكل دوري؛ لمتابعة حجم العقيدة أو رصد أي تغيُّر في صفاتها التصواتية، الأمر الذي قد يستدعي تغييراً في طريقة العلاج، أما إذا كانت العقيدة صلبة وقليلة الصدى في التصوير التصواتي فيمكن اللجوء إلى خزعة ذات لب كبير (Core Biopsy) لاستخراج مادة أكثر من النسيج الدرقي، ولكن في الغالب يتم اللجوء إلى استئصال جزئي للغدة؛ وذلك ليتم فحص العقيدة هيستوباثولوجياً، ويبلغ معدل السرطان في العقيدات ذات الفئة غير المشخصة التي تم استئصالها (9 - 32 %).

2. فئة السيتولوجيا الحميدة: إذا كانت العينة حميدة فلا تحتاج إلى عمل أي فحص أو علاج آخر. (انظر إلى الصورة 29: عينة سيتولوجية حميدة لعقيدة درقية) ومع أنه قد يكون هناك مجال للخطأ في قراءة هذه الفئة؛ بسبب عدم أخذ عينة ممثلة للعقيدة بشكل كامل إلا أن خطر الوفيات يكاد يكون معدوماً عند المتابعة طويلة الأمد، وتعتمد الصفات التصواتية للعقيدة على تحديد طريقة المتابعة؛ فإذا كانت لديها صفات تصواتية ذات اشتباه عالٍ بالسرطان يُوصى بعمل متابعة بالتصوير التصواتي وإعادة الخزعة، وذلك في فترة 12 شهراً، أما إذا كانت الصفات التصواتية ذات اشتباه قليل أو معتدل بالسرطان فيمكن إعادة عمل

التصوير التصواتي بعد (12-24) شهراً، وتتم إعادة عمل الخزعة إذا ظهرت صفات تصواتية جديدة في العقيدة ذات الاشتباه بالسرطان، أو زاد حجمها بمقدار 20 % في بُعْدين منها بحيث لا يقل الحجم عن 2 ملي متر، أما إذا كانت الصفات التصواتية للعقيدة ذات اشتباه منخفض جداً فلا تحتاج غالباً إلى إعادة عمل التصوير التصواتي.



الصورة (29): تبين عينة سيتولوجية حميدة لعقيدة درقية.

العلاج الدوائي وغير الجراحي للعقيدات الحميدة يشمل العلاج بالثايروكسين؛ لخفض مستوى الهرمون المنبه للدرقية إلى 0.1 ملي وحدة دولية والذي يؤدي إلى تقليل حجم العقيدة، لكن يعود حجم العقيدة إلى ما كان عليه في السابق بعد توقف العلاج، كما أن خفض مستوى الهرمون المنبه للدرقية إلى هذا الحد يؤدي إلى أعراض مرتبطة بنشاط الغدة الدرقية؛ لذا لا يُوصى باستخدام هذا العلاج في علاج العقيدات الدرقية إلا في المناطق ذات الاستهلاك المنخفض لليود، أما بالنسبة للعقيدات المتكيسة التي تسبب أعراض انضغاط فيمكن إجراء شفط لهذه العقيدات المتكيسة، ولكن إذا تكرر حدوثها مع وجود أعراض فيمكن حقن الإيثانول في داخل العقيدة المتكيسة لمنع نموها مرة أخرى، أما بالنسبة للعقيدات الصلبة الحميدة التي تسبب أعراضاً فمعالجتها حرارياً يُعتبر خياراً علاجياً لمنع نموها.

3. فئة سيتولوجية اشتباه بالسرطان: وترتبط هذه الفئة غالباً بوجود سرطان درقي حليمي، ويكون الإجراء المتبع عادة الجراحة (كما في الفئة السرطانية).

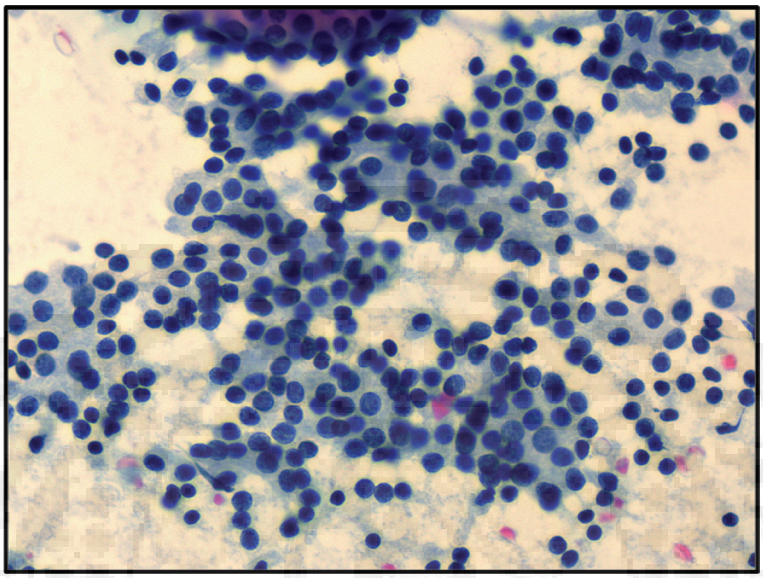
4. فئة السيتولوجية السرطانية: عندما تكون نتيجة السيتولوجيا هي الفئة السرطانية فهذا مرتبط بخطر وجود السرطان في أكثر من 95 % من الحالات، ويكون نوع السرطان في الغالب سرطاناً درقياً حليمياً، ويكون الإجراء العلاجي المتبع الجراحة. ولكن في بعض الحالات قد تتم المتابعة السريرية الدقيقة للورم عوضاً عن الجراحة، وذلك في المرضى الذين لا يُتوقع لهم حياة طويلة بسبب وجود أمراض مصاحبة، أو في المرضى الذين يعانون أمراضاً قد تجعل إجراء عملية جراحية أمراً خطراً على حياتهم مثل: أمراض القلب، والرئة، أو المرضى الذين يحتاجون إلى علاج الأمراض المصاحبة أولاً ثم إجراء العملية الجراحية للغدة الدرقية.

وهناك فئة أخرى من المرضى وهم الذين يتم اكتشاف سرطان درقي حليمي مجهري لديهم والذي يكون حجمه 1 سنتي متر أو أقل، فتكون المتابعة السريرية دون إجراء جراحة خياراً متاحاً، ويُعتبر السرطان الدرقي الحليمي المجهري من الأورام بطيئة التنامي، فعند متابعة المرضى بعد استئصال هذا النوع من الأورام يبلغ معدل

الوفيات أقل من 1 %، وتصل نسبة تجدُّد حدوث المرض من (2-6 %) من الحالات، وقد تصل نسبة تجدُّد حدوث المرض أحياناً من (1-2 %) من الحالات، وعند متابعة الورم سريرياً بدون جراحة فإن نسبة نمو الورم التي تكون أكثر من 3 سنتي متر تحدث في 5 % من الحالات خلال خمس سنوات، و 8 % من الحالات خلال عشر سنوات، أما حدوث نقيلة في العقد اللمفاوية فيكون في 1.7 % من الحالات خلال خمس سنوات، و3.8 % من الحالات خلال عشر سنوات، كما أن تأجيل العلاج الجراحي لهذا النوع من الأورام لا يغير من نقطة النهاية السريرية.

5. فئة سيتولوجية لا نمطية غير مُحدَّدة وآفة جريبية غير مُحدَّدة: تبلغ نسبة الخطر المقدرة للسرطان في هذه الفئة (5-15 %) وهي نسبة لا يمكن تجاهلها، أما نسبة وجود السرطان في العقيدات المستأصلة جراحياً فتتراوح من (6-48 %) وبمعدل 16 %، فعندما تكون نتيجة السيتولوجيا فئة لا نمطية غير مُحدَّدة أو فئة آفة جريبية غير مُحدَّدة تتم إعادة عمل الخزعة المشفوطة بالإبرة؛ ذلك لأن إعادة العينة قد تعطي نتيجة سيتولوجية نهائية في عديد من المرضى، ولكن في (10-30 %) من الحالات تظل النتيجة كما هي فئة اللانمطية غير المحددة أوالآفة الجريبية غير المحددة، ويمكن اللجوء إلى الفحص الجزيئي للمساعدة في الوصول إلى التشخيص النهائي، وإذا كانت نتيجة إعادة الخزعة أو الفحص الجزيئي غير حاسمة فيمكن اللجوء إلى الاستئصال الجزئي التشخيصي، أو متابعة المريض سريرياً خاصة إذا كانت صفات التصوير التصواتي مُطَمْئِنة، ويعتمد القرار العلاجي على وجود عوامل خطر للإصابة بالسرطان، والصفات التصواتية للعقيدة، وكذلك اختيار المريض لنوع العلاج.

6. فئة سيتولوجية لورم جريبي أو اشتباه ورم جريبي: تبلغ نسبة الخطر المقدرة للسرطان من (12-30 %)، ويكون الاستئصال الجزئي التشخيصي للغدة هو العلاج المتعارف عليه، ويُحدِّد كلٌّ من الحالة السريرية للمريض، والصفات التصواتية للعقيدة، والفحص الجزيئي عوامل الخطر لوجود السرطان في العقيدة (انظر إلى الصورة 30 التي تبين عينة سيتولوجية لفئة الورم الجريبي).



الصورة (30): تبين عينة سيتولوجية لفئة الورم الجريبي.

العلاج الجراحي للعقيدات ذات السيتولوجيا غير المحددة: هناك عدة طرق لاستئصال الورم أو العقيدة المشتبه بها، وهي إما استئصال فص الغدة، أو استئصال شبه تام للغدة، وفيه يتم استئصال كل نسيج الغدة عدا مساحة أقل من واحد جرام تقريباً حول العصب الحنجري الراجع، أو استئصال تام للغدة الدرقية وذلك باستئصال كل النسيج المشاهد في أثناء العملية الجراحية، والهدف الرئيسي للعلاج الجراحي للعقيدات ذات الفئة غير المحددة هو الوصول إلى تشخيص نهائي عن طريق دراسة الهيستوباثولوجيا للعقيدة لإزالتها، والجراحة الموصى بها هي استئصال فصّ الغدة الذي يحتوي على العقيدة في أغلب الحالات، ولكن يُوصى باستئصال كامل للغدة الدرقية إذا كان خطر الإصابة بالسرطان مرتفعاً كأن يكون حجم العقيدة أكبر من 4 سنتي متر، أو تكون الصفات التصواتية للعقيدة فيها اشتباه كبير بالسرطان، أو تكون هناك طفرات جينية مرتبطة بالإصابة بالسرطان، وأيضاً عند وجود تاريخ عائلي لسرطان الغدة الدرقية، أو تم عمل علاج إشعاعي في السابق لمنطقة الرقبة، كما أنه يمكن استئصال الغدة كلياً إذا كان الشخص يعاني أمراضاً مزمنة مصاحبة، أو أن تكون هناك عقيدات في كلا فصي الغدة الدرقية، ومن مضاعفات العملية الجراحية عند

استئصال كامل للغدة الدرقية إصابة العصب الحنجري الراجع، أو حدوث نقص في مستوى الكالسيوم بالدم، أو حدوث نزف، أو ورم دموي، كما أن الاستئصال الكامل يؤدي إلى خمول في الغدة، وقد يحدث الخمول في بعض الأحيان بعد استئصال جزئي للغدة خاصة لدى الأشخاص الذين لديهم مرض مناعي فيها، ويساعد عمل المقطع التجميدي في أثناء العملية في التأكد من التشخيص الهيستوباثولوجي قبل الاستئصال الكامل للغدة خاصة إذا كان التشخيص ورماً غدياً حليمياً أما إذا كان التشخيص ورماً جريبياً فإن عمل المقطع التجميدي لا يساعد في التفريق بين الورم الجريبي الحميد أو سرطان غدي جريبي.

أما عمل التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني فلا يساعد في إثبات وجود السرطان أو نفيه في العقيدة ذات الفئة غير المُحدَّدة لذا لا يُوصى بعمله للتشخيص.

تقييم العقيدات في الدراق عديد العقيدات

يعتمد تقييم العقيدات في الدراق عديد العقيدات حسب حجمها وصفاتها التصواتية، ويتم اختيار العقيدة لعمل الخزعة إذا كان حجمها 1 سنتي متر أو أكثر، وفيها صفات تصواتية ذات اشتباه عالٍ أو معتدل بالسرطان، أما إذا كانت الصفات التصواتية للعقيدة ذات اشتباه قليل بالسرطان فيمكن عمل الخزعة إذا كان حجم العقيدة أكبر من 2 سنتي متر أو الاكتفاء بالمراقبة، ويتم اختيار عقيدتين عادة مما تنطبق عليهما الشروط، وقد يتم عمل فحص باليود المشع أولاً فإذا كان قبط اليود عالياً في العقيدة فلا تحتاج إلى عمل خزعة بسبب ضآلة خطر الإصابة بالسرطان، ويكون هذا الإجراء مفيداً في المناطق ذات الاستهلاك المنخفض لليود بسبب زيادة نسبة الإصابة بالدراق السام عديد العقيدات.

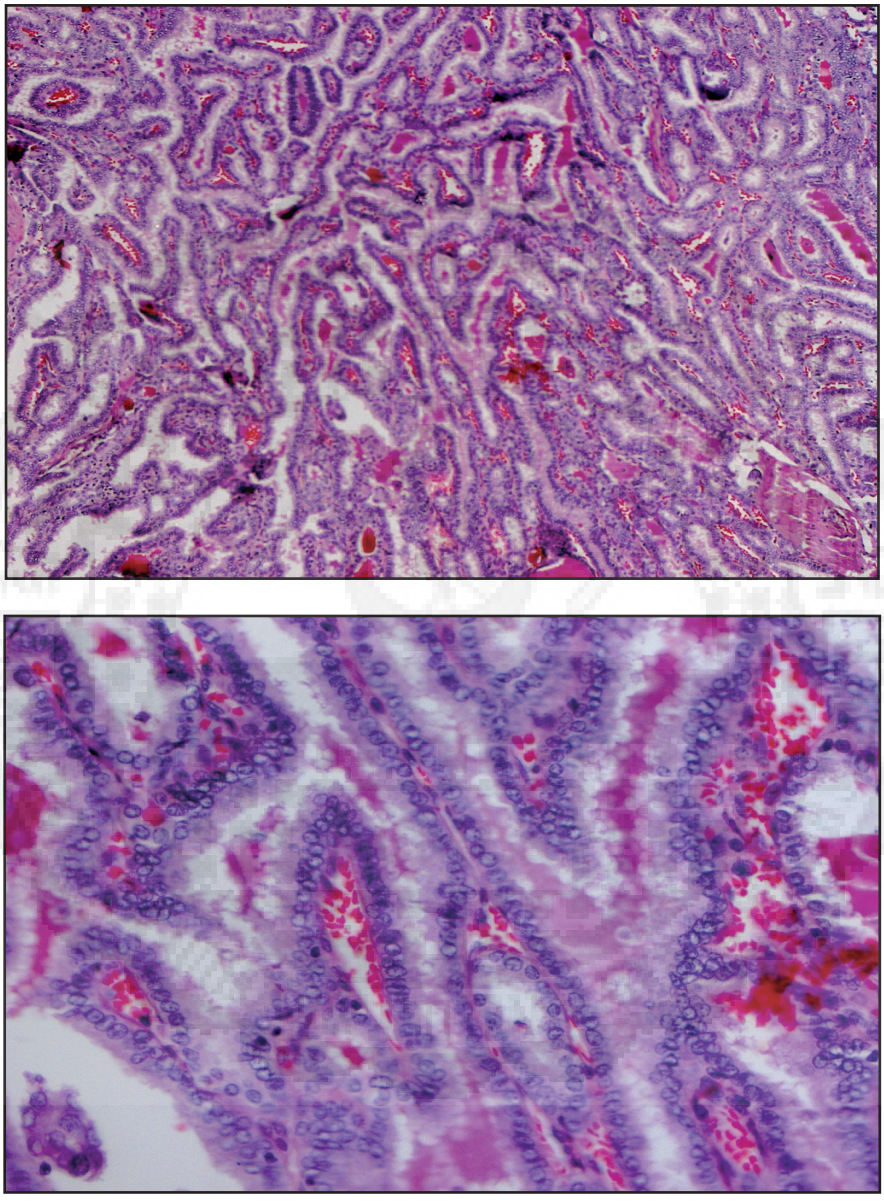
سرطان الغدة الدرقية

ينشأ السرطان الدرقي من الخلايا الدرقية الجريبية، حيث يتكون السرطان الدرقي الحليمي، والسرطان الدرقي الجريبي، ويُصنَّفان معاً كسرطان درقي متمايز، وهناك أيضاً السرطان الدرقي قليل التمايز، والسرطان الدرقي الكشمي (هو شكل عدواني من سرطان الغدة الدرقية يتميز بنمو غير منضبط للخلايا في الغدة الدرقية، كما ينشأ السرطان الدرقي من الخلايا المجاورة للجريب، ويُسمَّى السرطان الدرقي اللُّبي).

تبلغ نسبة حدوث السرطان الدرقي المعدلة حسب الأعمار للرجال 1.9 لكل 100,000، وللنساء 6.1 لكل 100,000، أما معدل الوفيات فتبلغ 0.6 لكل 100,000 من النساء، و0.3 لكل 100,000 من الرجال، ويُلاحظ أن نسبة الوفيات ضئيلة جداً مقارنة بنسبة حدوث المرض، وهذا يدل على مسار المرض الجيد، وفي منطقة الخليج العربي يُعد السرطان الدرقي خامس السرطانات شيوعاً، وتبلغ نسبة الحدوث المعدلة حسب الأعمار للرجال 1.8 لكل 100,000، وللنساء 5.9 لكل 100,000، وقد تضاعفت نسبة حدوثه حيث وصلت إلى 24 % للرجال، و63 % للنساء خلال آخر 10 سنوات، وتُعزى زيادة نسبة حدوث السرطان الدرقي في السنوات الأخيرة إلى زيادة تشخيص المرض وخاصة السرطان الدرقي صغير الحجم الذي لا يرتبط بأي أعراض، فقد زاد عمل الأشعة التشخيصية وبالأخص التصوير التصواتي للغدة الدرقية، حيث تم اكتشاف وجود سرطان الغدة، ويشتمل السرطان الدرقي على سرطان درقي حليمي وهو أكثر الأنواع شيوعاً، وتبلغ نسبة الإصابة به 80 %، وسرطان درقي جريبي وتبلغ نسبة الإصابة به 10 %، وسرطان درقي لبي، وتبلغ نسبة الإصابة به 5 %، وسرطان درقي كشمي وتبلغ نسبة الإصابة به 3 %، كما أن هناك أنواعاً أخرى من السرطانات التي تصيب الغدة الدرقية ولكن بشكل نادر مثل: السرطان اللمفاوي، أو نقيلة سرطانية.

السرطان الدرقي الحليمي

يصيب هذا النوع من سرطان الغدة الدرقية النساء أكثر بثلاث مرات من الرجال، وتزيد نسبة حدوث المرض في العقد الثالث والرابع، ويتميز السرطان الدرقي الحليمي بانتقاله إلى العقد اللمفاوية المجاورة، وهو سرطان بطيء التنامي، ولا يؤثر على معدل البقاء خاصة للأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 55 عاماً، لكنه يرتبط بزيادة نسبة تجدُّد حدوث السرطان، وقد ينتقل السرطان الغدي الدرقي إلى الرئة، ولكن هذه النقائل بطيئة النمو ولا تسبب أعراضاً كثيرة، وقد تحتاج من (10 - 30) سنة قبل أن تتطور وتسبب أعراضاً، (انظر إلى الصورة 31 التي تبين عينة هيستوباثولوجية لسرطان درقي حليمي).



الصورة (31): تبين عينة هيستوباثولوجية لسرطان درقي حليمي.

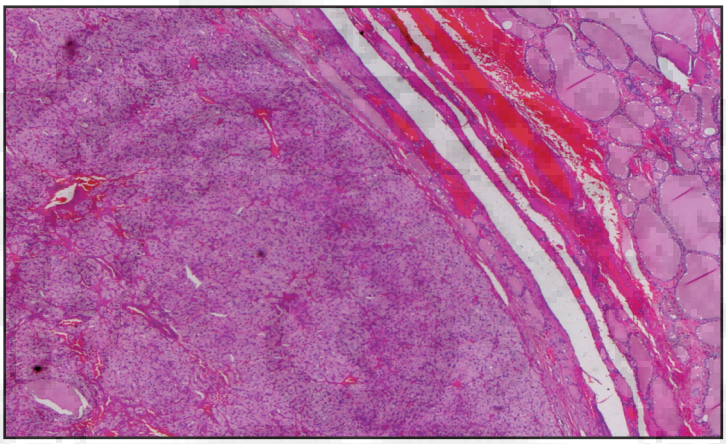
ويشتمل السرطان الدرقي الحليمي على عديد من الطفرات التي تحدث في الجينات التي ترتبط بمسار بروتين كيناز النشط بالميتوجين، وأكثر الطفرات شيوعاً الطفرة التي توجد في جين (BRAF V600E)، وهذه الطفرة موجودة في 60 % من السرطان الدرقي، وترتبط بزيادة الانتشار في العقد اللمفاوية، ونسبة تجدُّد المرض بعد استئصال الغدة، وتكون الهيستولوجيا سرطاناً درقياً حليمياً تقليدياً، أو النوع ذا الخلايا الطويلة، أما الطفرة الجينية الأخرى فتحدث في جين (RAS)، وتكون موجودة في 15 % من الحالات، ووجود هذه الطفرة يرتبط بقلة انتشارها في العقد اللمفاوية، وتكون الهيستولوجيا النوع الجريبي من السرطان الدرقي الحليمي، وهناك طفرة تتسم بمراتبة الكروموسومات (أي: إعادة تنظيم وترتيب الكروموسومات) وتحدث في 12 % من الحالات، و13 % من الحالات لا توجد هناك طفرات معروفة.

وتكون نسبة (3 - 9 %) من السرطان الدرقي المتمايز وراثية وبالأخص السرطان الدرقي الحليمي، وقد يكون السرطان الدرقي المتمايز جزءاً من متلازمة مثل: داء السلائل القولوني، أو داء كاودن. أو أن يكون وراثياً بشكل منفرد.

السرطان الدرقي الجريبي

يُعتبر هذا النوع من السرطان أكثر شيوعاً لدى النساء، إذ يصيب النساء بنسبة أكثر بثلاث مرات من الرجال، وتزيد نسبة حدوث المرض في العقد الخامس، وما يفرق بين الورم الجريبي الحميد والسرطان الدرقي الجريبي بفحص الهيستوباثولوجيا هو قدرة الأخير على غزو الأوعية الدموية المحيطة أو غزو المحفظة المحيطة، ويتميز هذا السرطان ببطء نموه، وقدرته على الغزو في محيطه، وانتشاره بعيداً حيث يمتد إلى الرئة والعظم، ويحتفظ الورم والنقائل بالقدرة على تركيز اليود والاحتفاظ به، وفي بعض الأحيان تحتفظ بعض النقائل بقدرتها على تصنيع هرمون الغدة الدرقية بكمية طبيعية أو كمية كبيرة، ومن الأسباب النادرة لنشاط الغدة الدرقية وجود نقائل من السرطان الدرقي الجريبي التي تقوم بإفراز هرمونات الغدة الدرقية بشكل كبير، ويرتبط السرطان الدرقي الجريبي بطفرة جينية في جين (RAS)، أو في الجين السرطاني المندمج (PAX8-PPARG fusion oncogen)، وهذه الطفرات موجودة في النوع الجريبي للسرطان الدرقي الحليمي.

أما ورم خلايا هرتل فيختلف هيستولوجياً وجينياً عن الورم الدرقي الجريبي (انظر إلى الصورة 32 التي تبين هيستوباثولوجيا لورم هرتل)، لكنه يُعد أحد أنواع الورم الجريبي، حيث إن كليهما يتبعان مسار المرض نفسه، لكن ورم خلايا هرتل لا يركز اليود، وينتشر بعيداً بشكل أكبر.



الصورة (32): تبين هيستوباثولوجيا لورم هرتل.

علاج السرطان الدرقي المتمايز

يشمل السرطان الدرقي المتمايز كلاً من السرطان الدرقي الحليمي والسرطان الجريبي، وذلك أن كلا النوعين لديهما نفس تطوّر مسار المرض الجيد، لذلك فإن تقييم هذا النوع من السرطان وطريقة علاجه واحدة، لذا سيتم مناقشة علاجهما كمرض واحد.

ويهدف علاج السرطان الدرقي المتمايز إلى استئصال الورم الأساسي وأي امتداد للورم خارج حدود الغدة الدرقية، وأية نقائل في العقد اللمفاوية المجاورة، حيث إن استئصال السرطان بشكل كامل عامل مهم في تحديد مُخرَجات العلاج، ولتقليل أية فرصة في تجدُّد حدوث السرطان وعودة الإصابة به (Recurrence)، إضافة إلى الجراحة، هناك أنواع أخرى للعلاج مثل: العلاج باليود المشع، والعلاج بالثايروكسين المثبط للهرمون المنبه للدرقية.

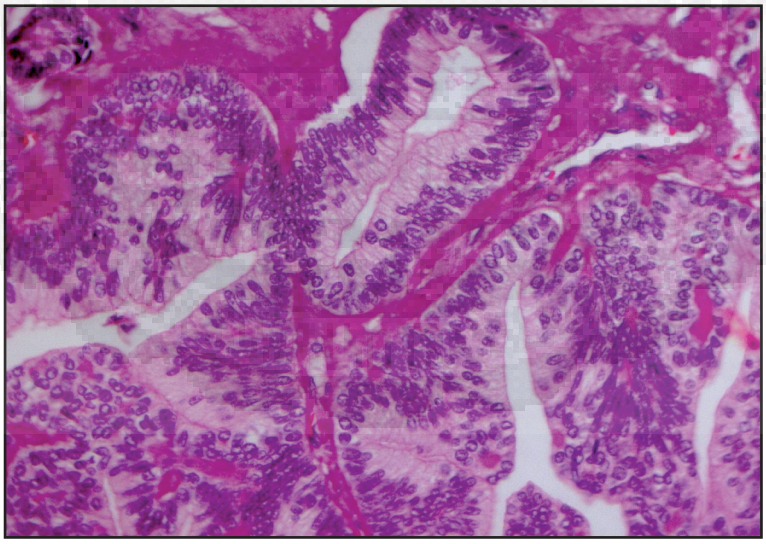
- **تقييم ما قبل العملية**

يهدف تقييم ما قبل العملية (Preoperative Staging) إلى تحديد مدى انتشار الورم خارج حدود الغدة الدرقية؛ وذلك لعمل الإجراء الجراحي الأمثل، ويتم ذلك بالقيام بالتصوير التصواتي؛ لتقييم العقد اللمفاوية في منطقة الرقبة وبالأخص في الحيّز المركزي والمتطرف، وقد يتم إجراء خزعة مشفوطة بالإبرة للعقيدات المشتبه بوجود السرطان فيها إن كان هذا سيغير من طريقة العلاج، وتحدث نقائل في العقد اللمفاوية الرقبية في (20 - 50 %) من حالات السرطان الدرقي المتمايز وبالأخص في السرطان الدرقي الحليمي، ويستطيع التصوير التصواتي اكتشاف نصف نقائل العقد اللمفاوية التي يتم اكتشافها في أثناء العملية الجراحية؛ وذلك بسبب وجود الغدة الدرقية، وهناك عدة صفات تصواتية تنبئ عن وجود سرطان في الغدة اللمفاوية، ومن هذه الصفات: وجود تكلسات مجهرية، وتكيسات وعائية محيطية، على أن تكون عالية الصدى وذات شكل دائري، إضافة إلى عمل التصوير التصواتي لمنطقة الرقبة فقد يحتاج الأمر إلى عمل أشعة أخرى مثل: التصوير الطبقي المحوري، أو الرنين المغناطيسي مع الصبغة؛ وذلك لتحديد مدى انتشار الورم خاصة الأورام الغزوية أو عند وجود نقائل مُتعدِّدة في العقيدات اللمفاوية الرقبية، أما بالنسبة للتصوير المقطعي للإصدار البوزيتروني فلا حاجة لعمله للتقييم ما قبل العملية، كذلك لا يحتاج الأمر إلى عمل فحص الثيروجلوبولين وضد الثيروجلوبولين لتصنيف الورم قبل العملية.

- **العلاج الجراحي للسرطان الدرقي المتمايز**

يتم تحديد الإجراء الجراحي الأمثل حسب حجم الورم، ومدى تمدُّده، ووجود نقائل في منطقة الرقبة أو في مناطق بعيدة، فعندما يكون حجم الورم أكبر من 4 سنتي متر أو يكون الورم ممتداً إلى خارج حدود الغدة، أو توجد نقائل في العقد اللمفاوية في الرقبة، أو توجد نقائل في أماكن أخرى في الجسم، فالإجراء الجراحي الأمثل يكون باستئصال تام أو شبه تام للغدة، أما إذا كان حجم الورم أقل من 4 سنتي متر وأكبر من 1 سنتي متر، ولا يوجد دليل على تمدُّد الورم خارج حدود الغدة، ولا يوجد نقائل في العقد اللمفاوية فيكون الإجراء الجراحي هو استئصالها؛ وذلك لتسهيل عملية المتابعة بعد العملية، لكن استئصال فص الغدة يُعتبر خياراً متاحاً، ولا يوجد أيّ فرق في معدل البقاء على قيد الحياة بين مَنْ أجروا استئصالاً تاماً للغدة أو استئصال فص الغدة، أما إذا كان حجم الورم أقل من 1 سنتي متر، ولا يوجد تمدُّد للورم خارج حدود الغدة، ولا توجد نقائل لمفاوية فإن الإجراء الجراحي الأمثل هو استئصال فص الغدة.

تخضع الغدة الدرقية بعد استئصالها إلى فحص الهيستوباثولوجيا؛ وذلك للتحقّق من التشخيص، وبيان المعطيات التي من شأنها أن ترتب درجة مخاطر السرطان الدرقي، وتُحدِّد الطريقة المثلى في العلاج والمتابعة، وفي دراسة الهيستوباثولوجيا للورم المستأصل يتم وصف حجم الورم وخلو محيطه من الخلايا السرطانية أو وجودها فيه، وكذلك يتم تحديد وجود غزو للأوعية الدموية المحيطة بالورم، ووجود نقائل في العقد اللمفاوية المحيطة وعددها، كما تجدر الإشارة إلى أن بعض أنواع الهيستولوجيا للسرطان الدرقي ترتبط بمخرجات سيئة مثل: نوع الخلايا الطويلة (انظر إلى الصورة 33 التي تبين هيستوباثولوجيا لسرطان درقي حليمي من نوع الخلايا الطولية) أو الخلايا المكعبة من السرطان الدرقي الحليمي، أو وجود السرطان الجريبي واسع الانتشار؛ وذلك بوجود غزو لأكثر من أربعة أوعية دموية في محيط الورم، ويتم تحديد مدى انتشار الورم خارج محيط الغدة في الأنسجة المحيطة، فقد يكون انتشار الورم قليلاً في الأنسجة المحيطة في الغدة وبشكل مجهري، أو قد يكون الانتشار واسعاً ويشمل: الحنجرة، والمريء، والعصب الحنجري الراجع.



الصورة (33): تبين هيستولوجية باثولوجية لخلايا السرطان الدرقي الحليمي من نوع الخلايا الطولية.

- **نظام تقييم السرطان الدرقي المتمايز ما بعد العملية**

بعد أن يتم استئصال الغدة جراحياً تؤخذ جميع المعطيات السريرية والهيستولوجيا مثل: العمر، ونقائل العقد اللمفاوية، وحجم الورم، وتمدُّده خارج محيط الغدة الدرقية؛ وذلك لحساب معدل خطر الوفيات لكل مريض، ويتم هذا عن طريق مخطط بياني لحساب معدل الوفيات، وأشهر هذه الأنظمة هو نظام اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان (AJCC/ TNM classification system)، وفي النسخة الثامنة لتصنيف الورم والعقائد والنقائل للسرطان الدرقي المتمايز أصبح عدد الفئات التي تنتمي إلى المرحلة الأولى أو الثانية أكثر؛ حيث إن مسار السرطان الدرقي المتمايز أصبح أفضل، فعندما يكون عمر الشخص أقل من 55 عاماً، ولديه ورم غدي متمايز من أي حجم سواء كانت لديه نقائل في الغدد اللمفاوية المجاورة أم لا، لكن بدون أن تكون النقائل بعيدة فيكون في المرحلة الأولى، أما إذا كانت لديه نقائل بعيدة فيكون في المرحلة الثانية، أما بالنسبة للشخص الذي يبلغ 55 عاماً أو أكثر ولا توجد لديه نقائل في العقد اللمفاوية المجاورة، أو نقائل بعيدة، وكان حجم الورم أقل من 2 سنتي متر (ورم 1) أو ما بين (2 - 4) سنتي متر (ورم 2) فيكون في المرحلة الأولى من المرض، ويكون في المرحلة الثانية في الحالات التالية: إذا لم يكن لدى الشخص المصاب نقائل بعيدة لكن توجد لديه نقائل في العقد اللمفاوية، وحجم الورم أقل من 2 سنتي متر، أو ما بين (2-4) سنتي متر، والحالة الأخرى عندما يكون حجم الورم أكبر من 4 سنتي متر، لكن يكون الورم في حدود الغدة الدرقية (ورم 3 أ)، أو يكون الورم من أي حجم مع انتشار عياني للورم خارج الدرق (Gross Extrathyroidal Extension) بشكل محدود غازياً العضلات الإسارية (Strap Muscles) (ورم 3 ب)، ويكون الشخص المصاب في المرحلة الثالثة إذا كان الورم من أي حجم منتشراً عياناً خارج الدرق، وغازياً النسيج الرخو تحت الجلد مثل: الحنجرة، والرغامى (القصبة الهوائية)، والمريء، والعصب الحنجري الراجع (ورم 4 أ) سواء كانت هناك نقائل في العقد اللمفاوية أم لا، لكن بدون وجود نقائل بعيدة، أما إذا كانت هناك نقائل بعيدة، فيكون الشخص المصاب في المرحلة الرابعة، ويكون في المرحلة الرابعة كذلك إذا كان هناك انتشار عياني للورم خارج الدرق، وكان غازياً اللفافة أمام الفقار (Prevertebral Fascia)، أو مغطياً الشريان السباتي، أو الأوعية المنصفية ودون وجود نقائل بعيدة.

ويُعتبر نظام التقييم هذا مفيداً في التنبؤ بمعدل وفيات المرضى، لكنه لا يستطيع التنبؤ بمعدل تجدُّد حدوث السرطان؛ لذا قامت الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية باستحداث نظام لتصنيف المخاطر والذي يصنف المرضى حسب نسبة تجدُّد حدوث المرض إلى معدل خطر منخفض حيث تكون نسبة تجدُّد حدوث السرطان من (1 - 10%)، ومعدل خطر متوسط وتكون فيها نسبة تجدُّد حدوثه من (10 - 40 %)، ومعدل خطر عالٍ وتبلغ فيه نسبة تجدُّد حدوثه أكثر من 40 %، وفي المرضى ذوي معدل الخطر المنخفض يكون السرطان الدرقي المتمايز داخل حدود الغدة، ولا يوجد تمدُّد للورم خارجها أو في الأوعية الدموية، ولا وجود لأية نقائل، كما يتم جمع المرضى الذين لديهم تمدُّد مجهري في الأنسجة اللينة حول الغدة في هذه الفئة أيضاً؛ حيث إن نسبة تجدُّد حدوث السرطان لديهم قليلة جداً، أما المرضى ذوو معدل الخطر المتوسط فتكون لديهم نقائل في العقد اللمفاوية الرقبية، أو غزو للأوعية الدموية في أكثر من أربعة منها، أو أن يكون للورم هيستولوجيا سيئة، أو يكون هناك قبط لليود المشع خارج منطقة الغدة عند عمل فحص أشعة اليود المشع بعد العملية، أما المرضى ذوو معدل الخطر العالي فيوجد لديهم تمدُّد مرئي للورم خارج حدود الغدة ونقائل بعيدة، وعدم استئصال الورم بشكل كامل أو ارتفاع في مستوى الثيروجلوبولين بعد العملية.

وتتنبأ هذه الأنظمة التي تم الحديث عنها في الفقرة السابقة بمعدل الوفيات، أو نسبة تجدُّد حدوث السرطان حسب المعطيات السريرية المتوفِّرة وغيرها بعد إجراء عملية استئصال الغدة، لكن قد تكون استجابة المريض للعلاج إحدى الطرق التي تُحدِّد خطة العلاج والمتابعة، وأيضاً تتنبأ بنسبة تجدُّد حدوث السرطان، فالاستجابة للعلاج إما أن تكون ممتازة، أو غير مكتملة بالنسبة للكيمياء الحيوية (Biochemical Incomplete)، أو غير مكتملة بنيوياً (Structural Incomplete)، أو تكون غير مُحدَّدة، فالاستجابة الممتازة هي التي لا يكون فيها أي دليل على وجود المرض سواء سريرياً، أو كيميائياً حيوياً، أو بنيوياً، فتكون الأشعة التي يتم عملها للمريض سلبية، ويكون مستوى الثيروجلوبولين المثبط أقل من 0.2 نانوجرام لكل ملي، أو مستوى الثيروجلوبولين المنبه بالهرمون المنبه للدرقية أقل من 1 نانوجرام لكل ملي لتر، ففي هذه الفئة تكون نسبة تجدُّد حدوث السرطان من (1-4 %) في السنوات من (5-10) القادمة، ويكون معدل الوفيات الخاص بالمرض أقل من 1 %، وتؤدي نقطة النهاية السريرية الجيدة لهذه الفئة إلى تقليل كثافة العلاج والمتابعة بشكل مبكر، أما في الاستجابة غير المكتملة بالنسبة

للكيمياء الحيوية فيكون مستوى الثيروجلوبولين مرتفعاً أو نسبة ضد الثيروجلوبولين مرتفعة دون وجود دليل مادي أو بنيوي على وجود الورم، حيث تكون الأشعة سلبية، ويكون مستوى الثيروجلوبولين المثبط مساوياً لواحد نانوجرام لكل ملي أو أكثر منه، ويكون مستوى الثيروجلوبولين المنبه بالهرمون المنبه للدرقية أكثر من 10 نانوجرام لكل ملي أو مساوياً لها، أو أن تكون نسبة ضد الثيروجلوبولين في ارتفاع، فعند متابعة هذه الفئة فإن 30 % من المرضى لا يصبح لديهم وجود للمرض بشكل تلقائي، و20 % لا يصبح لديهم وجود للمرض بعد أخذ علاج إضافي، و20 % يتطور لديهم المرض بظهور بنيوي للورم، لكن يظل معدل الوفيات في هذه الفئة أقل من 1 %، وعند متابعة هذه الفئة إذا ظل مستوى الثيروجلوبولين مستقراً أو متناقصاً تستمر المتابعة فقط دون عمل أية فحوص أخرى، أما إذا ارتفع مستوى الثيروجلوبولين يتم عمل فحوص إضافية أو البدء بالعلاج، أما الاستجابة غير المكتملة بنيوياً فيوجد فيها دليل على بقايا الورم، ففي هذه الفئة فإن (50-85 %) من المرضى يستمر لديهم وجود الورم رغم أخذ العلاج الإضافي، ونسبة معدل الوفيات الخاص بالمرض تكون 11 % عند وجود الورم في الرقبة، و50 % عند وجود النقائل البعيدة، أما الاستجابة غير المُحدَّدة فيوجد فيها تغييرات كيميائية حيوية أو بنيوية غير مُحدَّدة، ولا يمكن الجزم بأن تكون حميدة أو سرطانية، وعند متابعة هذه الفئة فإن (80-90 %) من التغييرات تكون مستقرة أو تختفي تلقائياً، و(15-20 %) من الحالات يظهر فيها دليل على وجود الورم، ويبلغ معدل الوفيات الخاص بالمرض أقل من 1 %.

كيفية المتابعة المبدئية بعد الاستئصال الجراحي

تتم متابعة مريض السرطان الدرقي المتمايز بعد استئصال الغدة جراحياً، وذلك للتأكد من خلوه من بقايا الخلايا السرطانية، وتعتمد المتابعة المبدئية على ثلاث ركائز الأولى: هي مستوى الثيروجلوبولين في الدم، والثانية: التصوير التصواتي لمنطقة الرقبة، والثالثة: التصوير بالنظائر المشعة.

أولاً: مستوى الثيروجلوبولين بالدم

يُعد تركيز الثيروجلوبولين بالدم بعد الاستئصال عاملاً مستقلاً دالاً على استمرار وجود المرض أو تجدُّد حدوثه، كما أنه ينبئ عن فرص نجاح جذّ البقايا (Remnant Ablation)، ويصل مستوى الثيروجلوبولين إلى أدنى مستوى خلال (3-4) أسابيع بعد إجراء العملية، فإن كان مستوى الثيروجلوبولين لدى المرضى ذوي معدل الخطر

جدول يوضح متابعة مرضى السرطان الدرقي المتمايز حسب الاستجابة للعلاج البدئي ونقطة النهاية السريرية

نوع الاستجابة للعلاج	الوصف	النقطة النهائية السريرية	معدل الوفيات الخاص بالمرض	المتابعة السريرية
ممتازة	• مستوى الثيروجلوبولين المثبط < 0.2 نانوجرام/ ملي لتر. • مستوى الثيروجلوبولين المنبه بالهرمون المنبه للدرقية < 1 نانوجرام/ ملي لتر.	• تبلغ نسبة تجدُّد حدوث السرطان (1 - 4 %).	1%>	• التقليل المبكر من كثافة العلاج والمتابعة.
غير مكتملة بالنسبة للكيمياء الحيوية	• مستوى الثيروجلوبولين المثبط ≤ 1 نانوجرام/ ملي لتر. • مستوى الثيروجلوبولين المنبه بالهرمون المنبه للدرقية ≤ 10 نانوجرام/ ملي لتر.	• يختفي المرض تلقائياً في 30 %. • يختفي المرض بعد تلقي العلاج في 20 %. • يظهر المرض بنيوياً في 20 %.	1% >	• متابعة مستوى الثيروجلوبولين وضد الثيروجلوبولين بالدم. • الاكتفاء بالمراقبة إذا ظل المستوى ثابتاً أو بدأ يتناقص. • عمل فحوص إضافية أو البدء بالعلاج إذا ارتفع المستوى.

تابع/ جدول يوضح متابعة مرضى السرطان الدرقي المتمايز حسب الاستجابة للعلاج البدئي ونقطة النهاية السريرية

نوع الاستجابة للعلاج	الوصف	النقطة النهائية السريرية	معدل الوفيات الخاص بالمرض	المتابعة السريرية
غير مكتملة بنيوياً.	وجود دليل على بقايا للورم.	يستمر وجود بقايا للورم رغم العلاج في (50 - 85 %).	(وجود الورم بالرقبة في 11 %) (وجود نقائل بعيدة في 50%).	المراقبة المكثفة أو العلاج حسب المعطيات.
غير مُحدَّدة.	وجود تغييرات بنيوية، أو كيميائية حيوية، ولا يمكن الجزم إن كانت حميدة أو سرطانية.	(15 - 20%) سيصبح لديهم مرض بنيوي تستمر التغيرات غير المحددة كما هي أو تزول في (80 - 90 %).	1%<	المراقبة وعمل الفحوص.

المنخفض لتجدد المرض أقل من 1 نانوجرام لكل ملي لتر فهذا يؤكد على استمرار تصنيفهم في هذه الفئة، ويعطي اطمئناناً للمريض والطبيب، أما بالنسبة للمرضى ذوي معدل الإصابة المتوسط، فإن مستوى الثيروجلوبولين يكون أقل من 1 نانوجرام لكل ملي لتر، وإن كان هذا عاملاً مطمئناً فإنه لا ينفي وجود نقائل صغيرة الحجم، أما إذا كان مستوى الثيروجلوبولين أكثر من (10-30) نانوجرام لكل ملي لتر، فهذا يزيد من احتمالية استمرار وجود المرض بعد العملية.

ثانياً: التصوير التصواتي لمنطقة الرقبة

يُعتبر التصوير التصواتي لمنطقة الرقبة من الأدوات الحساسة لتقييم وجود أية نقائل في هذه المنطقة خاصة في أثناء ارتفاع مستوى الثيروجلوبولين في الدم، أو زيادة قبط اليود المشع، كما أنه يتميّز بسهولته و قلة تكلفته؛ مما يجعله مثالياً لمتابعة المرضى بعد الاستئصال الجراحي.

ثالثاً: التصوير بالنظائر المشعة

يشمل هذا التصوير: التصوير باليود المشع باستخدام نظائر اليود، يود - 131، ويود - 123، أو باستخدام تصوير طبقي محوسب بإصدار فوتونات وحيدة الطاق، ويُراعى عند التصوير باليود المشع باستخدام نظير اليود - 131 أن تُستخدَم جرعة ذات نشاط إشعاعي منخفض؛ وذلك لأن استخدام جرعة ذات نشاط إشعاعي عالٍ قد يؤدي إلى عدم نجاح جذّ بقايا الدرقية بعد ذلك، وتُعرف هذه الظاهرة بالصعق، حيث لا تُمتص خلايا الدرقية المتبقية أو نقائل اليود المشع بشكلٍ كافٍ.

علاج السرطان الدرقي الأولي بعد الاستئصال الجراحي

يعتمد العلاج الأولي بعد الاستئصال الجراحي على جذّ أية نقائل متبقية، ومنع تجدُّد حدوث المرض، ويشمل ذلك: العلاج باليود المشع، والعلاج المثبط للهرمون المنبه للدرقية باستخدام الثايروكسين.

العلاج باليود المشع

يمكن حصر أهداف العلاج باليود المشع في ثلاثة أهداف، أولها: جذّ أية بقايا لأنسجة الغدة الدرقية الطبيعية؛ وذلك لتسهيل مهمة متابعة المرضى بعد ذلك، وثانيها:

استخدامه كعلاج مساعد للقضاء على البقايا المشتبه بوجودها وإن لم يتم التأكد من ذلك، وثالثها: استخدامه كعلاج لبقايا الخلايا السرطانية التي لم يتم استئصالها، ولا يُوصى باستخدام العلاج باليود المشع للمرضى ذوي المعدل المنخفض للخطر حسب تصنيف الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية، وأيضاً لا يوصى باستخدامه بشكل دوري أو روتيني للمرضى الذين يعانون السرطان الدرقي الحليمي المجهري سواء بعد الاستئصال التام للغدة الدرقية، أو الاستئصال الفصي، أما بالنسبة للمرضى ذوي المعدل المتوسط للخطر، فيمكن استخدام العلاج باليود المشع كعلاج مساعد، وبالنسبة للمرضى ذوي المعدل العالي للخطر فإن استخدام العلاج باليود يُعتبر أمراً تقليدياً.

أما عن آلية العلاج باليود المشع فلابد أن يكون مستوى الهرمون المنبه للدرقية أكثر من 30 وحدة دولية لكل ملي متر؛ وذلك حتى تتمكن بقايا خلايا الغدة من امتصاص وتركيز اليود المشع بشكل مؤثر، ويتم هذا الشيء إما بسحب علاج الثايروكسين لمدة (3 - 4) أسابيع، أو كبديل عن ذلك باستخدام علاج الهرمون المنبه للدرقية البشري المؤتلف أو ما يسمى بالثايروجين، ومن مساوئ الطريقة الأولى لرفع الهرمون المنبه للدرقية للمستوى المطلوب هو أن المريض يعاني أعراض خمول الغدة لوقت طويل، وقد لا يستطيع احتمال ذلك، ويُوصى باستخدام الثايروجين قبل العلاج باليود المشع في المرضى ذوي المعدل المنخفض أو المتوسط للخطر الذين لا توجد لديهم نقائل ممتدة، وكذلك يمكن استخدامه في المرضى ذوي المعدل المتوسط للخطر ولديهم نقائل ممتدة في الرقبة لكن لا توجد نقائل بعيدة، أما المرضى ذوو المعدل العالي للخطر فلا يُوصى باستخدام الثايروجين لعدم وجود ما يثبت فعّاليته في هذه الحالات، أما إن كان خيار سحب الثايروكسين يؤدي إلى مضاعفات غير محتملة للمريض فيمكن استخدام الثايروجين بغض النظر عن مدى انتشار النقائل.

أما عن جرعة النشاط الإشعاعي لنظائر اليود - 131 المستخدمة في العلاج فيعتمد ذلك على معدل خطر إصابة المريض، والغرض من استخدامها، فعند استخدام العلاج باليود المشع لجذّ أية بقايا لأنسجة الغدة، وذلك لدى المرضى ذوي معدل خطر منخفض للإصابة، أو المرضى ذوي معدل خطر متوسط للإصابة الذين لديهم عوامل منخفضة للخطر فتكون جرعة اليود 30 ملي كيوري، وتُستخدم الجرعات الأعلى ما بين (100 و200) ملي كيوري كعلاج مساعد في القضاء على النقائل، ويتم عمل مسح ذري للجسم (Whole Body Scan) بعد العلاج باليود المشع؛ وذلك للتأكد من النشاط الإشعاعي لأية عقد قد يُشك في كونها سرطانية.

العلاج بالثايروكسين المثبط للهرمون المنبه للدرقية

يكمن الغرض من تثبيط الهرمون المنبه للدرقية كعلاج مساعد لدى مرض سرطان الغدة الدرقية المتمايز في أن الخلايا السرطانية تقوم بتعبير مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية على غشاء الخلية، وتستجيب لتنبيه الهرمون المنبه للدرقية، وذلك في التعبير لإنتاج عدة بروتينات وزيادة معدل نمو الخلايا، لذا فإن تثبيط مستوى الهرمون المنبه للدرقية في الدم باستخدام جرعات كبيرة من الثايروكسين من شأنه أن يقلّل من معدل نمو الخلايا السرطانية، ويقلّل كذلك من تجدُّد نسبة حدوث السرطان.

يختلف مستوى تثبيط الهرمون المنبه للدرقية باستخدام الثايروكسين بعد استئصال الغدة جراحياً في النسبة المتوقعة لتجدُّد حدوث السرطان، فالمرضى ذوو المعدل العالي للخطر يُوصى بتثبيط الهرمون المنبه للدرقية لديهم إلى أقل من 0.1 وحدة دولية لكل ملي لتر، أما المرضى ذوو المعدل المتوسط للخطر فيتم تثبيط الهرمون لديهم بين (0.1 - 0.5) وحدة دولية لكل ملي لتر، أما المرضى ذوو المعدل المنخفض للخطر خاصة إذا كان مستوى الثيروجلوبولين في الدم قليلاً جداً، وقد لا يُقاس بفحص الدم، فيكون المستوى المطلوب لتركيز الهرمون المنبه للدرقية في النصف الأدنى للمدى المرجعي أي: ما بين (0.5 - 2) وحدة دولية لكل ملي لتر، وهذا نفس المعدل المطلوب للمرضى ذوي المعدل المنخفض بعد استئصال فصّي الغدة الدرقية، أما العلاج بالإشعاع الخارجي الموجَّه (External Beam Radiation)، فلا دور له كعلاج مساعد بعد استئصال الغدة جراحياً، وإزالة الورم بشكل كامل.

المتابعة طويلة الأمد لمرضى سرطان الغدة الدرقية

بعد العلاج المبدئي بالاستئصال الجراحي للغدة الدرقية، واستخدام اليود المشع في بعض الحالات، والعلاج بالثايروكسين المثبط للهرمون المنبه للدرقية تتم متابعة المريض على المدى الطويل بالاعتماد على قياس مستوى الثيروجلوبولين وضد الثيروجلوبولين، والتصوير التصواتي للرقبة، والتصوير بالنظائر المشعة، وأيضاً يتم في بعض الحالات عمل التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني والتصوير الطبقي المحوري، والرنين المغناطيسي.

أولاً: قياس مستوى الثيروجلوبولين وضد الثيروجلوبولين

يتم قياس مستوى الثيروجلوبيلين وضد الثيروجلوبيلين بصفة دورية كل (6 - 12) شهراً مع استمرار علاج الثايروكسين لتثبيط الهرمون المنبه للدرقية، وفي المرضى ذوي المعدل المنخفض أو المتوسط للخطر يمكن تباعد فترة الفحص بعد ذلك لتصبح كل (12-24) شهراً، أما المرضى ذوو المعدل العالي للخطر فتستمر المتابعة كل (6-12) شهراً لمدة سنوات، ولا حاجة لعمل مقايسة لتركيز الثيروجلوبولين بعد تنبيه الهرمون المنبه للدرقية، بل يتم الاكتفاء بقياسه مع تثبيط الهرمون المنبه للدرقية إلا في بعض المرضى ذوي المعدل العالي للخطر، وذلك لأن المقايسة المناعية للثيروجلوبولين ذات حساسية وظيفية عالية ودقة شديدة، ويتم قياس ضد الثيروجلوبولين بالتزامن مع قياس مستوى الثيروجلوبولين في الدم، إذ إن ارتفاع تركيز ضد الثيروجلوبولين في الدم يقلّل بطريقة خاطئة من قياس الثيروجلوبولين بواسطة المقايسة المناعية، ويوجد ضد الثيروجلوبولين في 25 % من مرضى سرطان الغدة الدرقية بعد العلاج الجراحي، وتكمن أهمية قياس ضد الثيروجلوبولين إضافة إلى التأكد من مصداقية قياس الثيروجلوبولين في التنبؤ بتوقعات سير المرض، إذ إن تناقص تركيز ضد الثيروجلوبولين في المتابعة الدورية يُعتبر مؤشراً جيداً على اختفاء المرض.

ثانياً: التصوير التصواتي للرقبة

يُعد التصوير التصواتي للرقبة من الأدوات المهمة في متابعة المرضى بعد الاستئصال الجراحي، حيث يتم تقييم مكان الغدة الدرقية لأية بقايا لأنسجة مشتبه بها أو لعقد لمفاوية متضخمة، ويتم عمل التصوير التصواتي بصفة دورية كل (6-12) شهراً، وذلك حسب مستوى الثيروجلوبولين، ومعدل الخطر للمريض، وفي المرضى ذوي المعدل المنخفض أو المتوسط للخطر ولديهم مستوى منخفض جداً أو معدوم للثيروجلوبولين وكان التصوير التصواتي طبيعياً فلا توجد حاجة للاستمرار في عمل التصوير التصواتي بصورة دورية والاكتفاء بالمتابعة بالقياس الدوري للثيروجلوبولين، وعند وجود عقد لمفاوية متضخمة في التصوير التصواتي بحيث تكون أكبر من (8-10) ملي متر في قطرها الأكبر تخضع لعمل خزعة لتحليل النسيج مع أخذ شفطة لقياس مستوى الثيروجلوبولين في العقدة المتضخمة، وذلك للتأكد من وجود سرطان فيها

من عدمه، أما إذا كان حجم العقدة أقل من (8-10) ملي متر في قطرها الأكبر فيتم الاكتفاء بالمراقبة الدورية دون أخذ عينة.

ثالثاً: المسح الذري الشامل للجسم

يتم عمله للجسم بعد العلاج باليود المشع لأول مرة، ولا يحتاج المرضى ذوو المعدل المنخفض للخطر أو المتوسط بصفة دورية إلى إعادة الفحص، لكن إعادة عمل المسح الذري الشامل للجسم بعد (6-12) شهراً في المرضى ذوي المعدل العالي للخطر، وبعض المرضى ذوي المعدل المتوسط للخطر مع عوامل خطورة أخرى يكون مفيداً في متابعة أية أنسجة مشتبه بها ذات نشاط إشعاعي عالٍ.

رابعاً: التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني

في حالة ارتفاع تركيز الثيروجلوبولين لأكثر من 10 نانوجرام لكل ملي لتر، وكان المسح الذري للجسم الشامل سلبياً، فإن عمل التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني قد يساعد في العثور على نقائل لم يتم اكتشافها.

خامساً: التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي

يساعد التصوير الطبقي المحوري (CT scan) والرنين المغناطيسي في تحديد مدى انتشار المرض في الرقبة خاصة إذا كان هناك عديد من العقد اللمفاوية المتضخمة والمشتبه في إصابتها، وقد لا يكون التصوير التصواتي كافياً لتحديد انتشار المرض، كذلك عندما يكون مستوى الثيروجلوبولين مرتفعاً لأكثر من 10 نانوجرام لكل ملي لتر، وكان المسح الذري الشامل للجسم سلبياً يتم عمل تصوير طبقي محوري للرئتين بمقاطع ضعيفة لاكتشاف أية نقائل.

علاج السرطان الدرقي النقيلي

يعتمد علاج نقائل السرطان الدرقي على موقعها، وحجمها، وقبط اليود الذي تظهره، فعادة يتم التخلّص من النقائل الموجود بالرقبة بالاستئصال الجراحي، أما العلاج باليود المشع فيُستخدم للنقائل في أماكن أخرى في الجسم.

العلاج الجراحي: يُعتبر العلاج الرئيسي لأية نقائل في منطقة الرقبة.

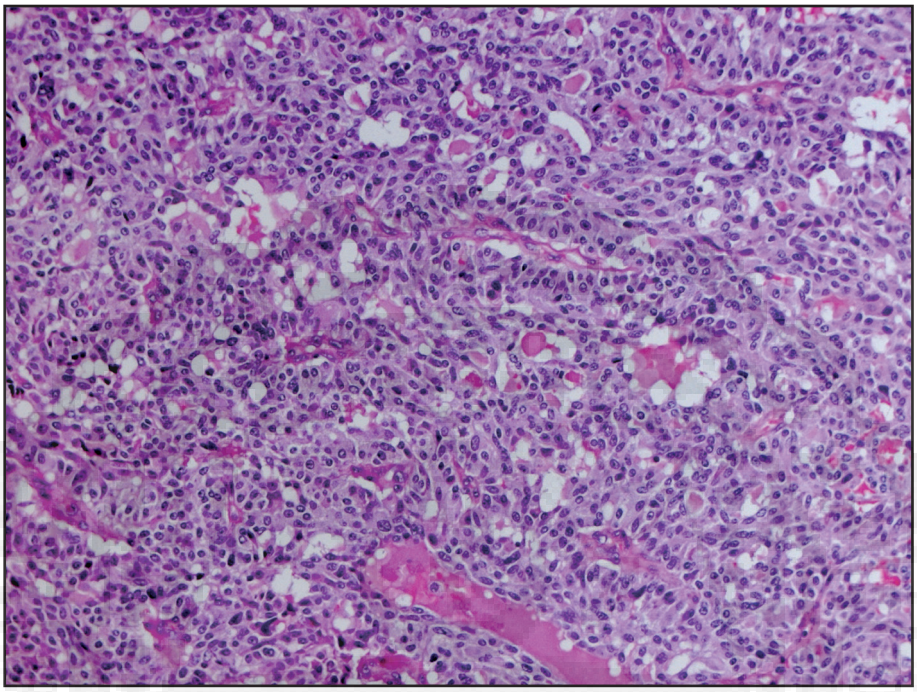
العلاج باليود المشع: ويتم العلاج به إذا أظهرت النقائل قبطاً عالياً في المسح الذري الشامل للجسم، وعند وجود نقائل مجهرية في الرئتين يتم علاجها باليود المشع، وقد يتم تكرار العلاج كل (6-12) شهراً في وجود استجابة للعلاج، وقد يؤدي العلاج إلى هدأة المرض بنسبة عالية، أما إذا كانت النقائل كبيرة في الرئتين فيمكن علاجها باليود المشع، والاستمرار في ذلك إن كانت هناك استجابة مع أن فرص الاستجابة للعلاج باليود المشع تكون أقل، كذلك يتم إعطاء العلاج باليود المشع عند وجود نقائل في العظم ذات قبط مرتفع، وقد يُستخدم العلاج باليود المشع كعلاج تجريبي في حال كان مستوى الثيروجلوبولين مرتفعاً، والمسح الذري الشامل للجسم سلبياً.

العلاج الإشعاعي الخارجي الموجَّه: يتم اللجوء إليه عند وجود نقائل بعيدة في العظم، أو المخ، أو الرئتين، أو الكبد مع وجود أعراض.

العلاج بمثبطات الكيناز: يُعتبر العلاج بهذا النوع من الأدوية خياراً أخيراً عند فشل العلاج المحلي سواء العلاج الجراحي، أو الإشعاعي، وعدم الاستجابة للعلاج باليود المشع، ويُستخدم هذا الدواء للمرضى الذين يعانون أعراضاً بشكل مضطرد بسبب النقائل المنتشرة في الجسم.

السرطان الدرقي اللُّبي

ينشأ السرطان الدرقي اللبي من الخلايا المجاورة للجريب، ويؤدي في البداية إلى فرط تنسّج، ومن ثَمَّ يتطور إلى حدوث السرطان في الخلايا المجاورة للجريب، (انظر إلى الصورة 34 التي تبين عينة مستأصلة من الغدة الدرقية تحتوي على سرطان درقي لبي).



الصورة (34): تبين عينة مستأصلة من الغدة الدرقية تحتوي على سرطان درقي لبي.

وفي 70 % من حالات السرطان الدرقي اللبي يكون الورم فردياً (Sporadic) ويحدث في العقد الرابع أو الخامس من العمر، ويكون الورم وراثياً في 30 % من الحالات الأخرى، فإما أن يكون جزءاً من متلازمة تكوّن الورم الصماوي المتعدد النوع الثاني أ و ب (MEN 2A and B)، أو يكون ورماً لبياً وراثياً، وسبب نشوء هذا النوع من السرطان يرجع إما إلى طفرات وراثية [طفرة وراثية في الجين السرطاني (Ret)] أو إلى طفرات جسدية في السرطان الدرقي اللبي الفرادي حيث توجد في 50 % من الحالات، ويقوم هذا الورم بإفراز الكالسيتونين، كما قد يفرز هرمونات وببتيدات أخرى مثل: السيروتونين، والهيستامين، والسيروتونين، والهرمون الموجِّه لقشر الكظر، وعند تشخيص المرض لأول مرة يتبين وجود نقائل حول الورم في الرقبة، ونقائل بعيدة في 50 % من الحالات، ويتميّز تطور المرض بالتدرجي، ويصل معدل البقاء على قيد الحياة في السنوات العشر من (50-70 %)، وتبين صور الأشعة السينية وجود تكلّسات في منطقة الغدة الدرقية، أو في أماكن النقائل.

ويتم تشخيص السرطان اللُّبي الوراثي بعمل فحص جيني للتثبت من وجود الجين السرطاني (Ret) والذي يكون موجوداً في أكثر من 95 % من الحالات، ومعرفة الرامزة المتأثرة، ولعل هذا الفحص ينبئ عن حدوث السرطان حتى قبل أن يظهر سريرياً، ويتم عمل هذا الفحص عادة لأقرباء المريض المصاب من الدرجة الأولى؛ حيث إنه يتبع وراثة صبغية جسدية سائدة، وللأشخاص الذين يحملون هذا الجين السرطاني يتم فحصهم بالتصوير التصواتي للغدة الدرقية للبحث عن أية عقيدات أو عقد لمفاوية متضخمة، وعمل فحص لمستوى الكالسيتونين في الدم، فإذا كان أي من الفحصين غير طبيعي يتم إجراء استئصال جراحي للغدة، وقد يتم استئصال الغدة وقائياً أي: قبل أن تظهر أية علامات على وجود السرطان، ويتحدد توقيت هذا الإجراء الجراحي الوقائي بناءً على نوعية الطفرة الوراثية، حيث إن بعض الطفرات الوراثية في الجين السرطاني (Ret) في متلازمة تكوّن الورم الصماوي المتعدد من النوع الثاني (ب) تكون أكثر عدوانية، ويظهر السرطان الدرقي اللبي في سن مبكرة، لذا قد يلزم استئصال الغدة جراحياً حتى في سن خمس سنوات، أما في الطفرات الأخرى فيمكن تأجيل استئصال الغدة وقائياً إلى سن أكبر من هذا، ويتميّز السرطان الدرقي اللُّبي بإفراز الكالسيتونين الذي يعتبر علامة وجود المرض، لكن في بعض الأحيان يكون مستواه في الدم طبيعياً رغم وجود فرط التنسّج للخلايا المجاورة للجريب، أو أن يكون الورم صغيراً، ففي هذه الحالة يتم تنبيه الورم لزيادة إفراز الكالسيتونين وذلك إما عن طريق إعطاء البينتاجاسترين أو الكالسيوم وريدياً، والفحص المعتمد هو إعطاء البينتاجاسترين بجرعة 0.5 مكروجرام لكل كيلوجرام من الوزن، ويتم قياس مستوى الكالسيتونين من البداية وبعد دقيقة، واثنتين، وخمس، وعشر دقائق، فإذا زاد مستوى الكالسيتونين عن 100 بيكوجرام لكل ملي لتر فهذا يدل على وجود سرطان غدي لبي، أما إذا ظل مستوى الكالسيتونين أقل من 30 بيكوجرام لكل ملي فهذا ينفي وجود سرطان درقي لبي، أما إذا كان مستوى الكالسيتونين بين (30 - 100) فقد يعني هذا وجود فرط تنسّج، كما قد يفرز السرطان الدرقي اللُّبي المستضد السرطاني المضغي الذي لا يُعتبر فريداً لهذا النوع من الأورام، إذ يتم إفرازه بواسطة أورام أخرى أيضاً، لكنه يُستخدم في متابعة المرضى بعد استئصال الغدة.

واستئصال الغدة بشكل تام هو العلاج الأمثل للتخلّص من الورم، ويتم استئصال الغدة وقائياً إذا كان فحص الجين السرطاني (Ret) معروفاً وإيجابياً، أما إذا تم اكتشاف الورم سريرياً، فعندها تكون هناك غالباً نقائل في العقد اللمفاوية الرقبية في 90 % من الحالات، فالعلاج الأمثل حينها إضافة إلى استئصال الغدة بشكل كامل، إجراء تشريح للرقبة (وهو فصل تشريحي للرقبة للكشف عن الغدد اللمفاوية) "Neck Dissection" لاستئصال جميع العقد اللمفاوية المصابة بالسرطان، ولمتابعة المريض بعد الجراحة يتم قياس مستوى الكالسيتونين في الدم ثم بعد التنبيه، فإن ظل طبيعياً فهذا دليل على خلو المريض من السرطان، كما يتم عمل فحص المستضد السرطاني المضغي للمتابعة أيضاً، أما إذا كان مستوى الكالسيتونين مرتفعاً فهذا دليل على استمرار وجود السرطان، فعندها يتم عمل الأشعة اللازمة للبحث عن بقايا الورم في الرقبة أو أية نقائل بعيدة لم يتم اكتشافها قبل العملية، فإن وُجِدت بقايا للورم في الرقبة يتم عمل تشريح للرقبة لاستئصال أية نقائل موجودة، أما إذا لم يتم اكتشاف أية نقائل مع ارتفاع في مستوى الكالسيتونين فيمكن اللجوء إلى العلاج بالإشعاع حيث إن السرطان الدرقي اللُّبي يستجيب للعلاج الإشعاعي، أما العلاج باليود المشع فغير مُجدٍ بالمرة لأن الخلايا المجاورة للجريب التي تُكوّن هذا السرطان لا تستخلص اليود ولا تركزه، كما أن العلاج بالثايروكسين المثبط للهرمون المنبه للدرقية لا يتم وصفه لعدم فعّاليته.

السرطان الدرقي اللامتمايز

يصيب هذا النوع من السرطان الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاماً، وينشأ عادة من عقيدة درقية حميدة أو سرطان درقي متمايز، ويتميز هذا النوع من السرطان بسرعة نموه وعدوانيته، حيث إنه يغزو الأنسجة المجاورة فيسبب صعوبة في البلع، أو في التنفس. وقد يحتاج المريض إلى عمل فغر الرغامى (القصبة الهوائية) للمساعدة على التنفس، كما أنه من الممكن أن ينتقل الورم إلى الرئتين، وتكون توقعات سير المرض سيئة.

AACWLS

الفصل السادس

أمراض الغدة الدرقية المصاحبة لحالات خاصة

هناك مجموعة من أمراض الغدة الدرقية التي تترافق مع حالات سريرية أخرى من مثل أمراض الغدة الدرقية التي تحدث أثناء الحمل وفترة ما بعد الولادة وأمراض الغدة الدرقية عند كبار السن وسوف نستعرضها في هذا الفصل.

أمراض الغدة الدرقية أثناء الحمل وما بعد الولادة

هناك عديد من التغيرات الفيزيولوجية التي تحدث في فترة الحمل والتي من شأنها أن تؤثر على احتياج الجسم من اليود، وهرمونات الغدة الدرقية، وتشمل هذه التغييرات: زيادة الإفراغ الكلوي (Renal Excretion) لليود، وزيادة إنتاج الجلوبولين الرابط للثايروكسين من الكبد؛ مما يؤدي إلى زيادة في إنتاج هرمونات الغدة، كما يتم إفراز موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية وخاصة في الثلث الأول من الحمل، وتؤثر هذه التغييرات أيضاً على دقة فحوص الغدة المخبرية، فعند قياس الثايروكسين الحر باستخدام المقايسة المناعية الآلية تقل نسبة تركيزه المقاسة بهذه الطريقة في الثلث الأخير من الحمل؛ بسبب زيادة تركيز الجلوبولين المرتبط بالدرق، ونقص تركيز الألبومين في هذه الفترة مما يؤثر على دقة قياسه؛ لذا فإن قياسه مع حساب المدى المرجعي أثناء الحمل يُعتبر أكثر دقة، وينبئ بشكل أفضل عن تركيز الهرمون الحقيقي في الثلث الأخير من الحمل.

ونتيجة للتغيرات الفيزيولوجية التي تحدث في فترة الحمل يقل تركيز الهرمون المنبه للدرقية ابتداءً من الأسبوع السابع إلى الأسبوع الثاني عشر من الحمل مع العودة التدريجية إلى المستوى الطبيعي في الثلث الثاني والثالث من الحمل؛ لذا من المهم قياس المدى الطبيعي للهرمون المنبه للدرقية، وتحديده لكل ثلث من الحمل في المجتمع؛ وذلك لتشخيص ومتابعة أمراض الغدة لدى النساء الحوامل بشكل أفضل.

أهمية زيادة اليود في الحمل والأمراض الناجمة عن نقصه

تزيد حاجة الجسم إلى اليود أثناء الحمل، وذلك لعدة أسباب منها: زيادة الإفراغ الكلوي لليود، وزيادة إنتاج هرمونات الغدة، وكذلك زيادة حاجة الجنين لليود؛ لذا توصي منظمة الصحة العالمية باستهلاك 250 مكروجرام من اليود يومياً أثناء فترة الحمل كمتطلب يومي، ومن المصادر الطبيعية لليود: الملح المدعم باليود، ومنتجات الألبان، والمأكولات البحرية، واللحم، والدجاج، والبيض، ويؤدي نقص اليود إلى مضاعفات في الأم والجنين، وذلك حسب درجة النقص؛ حيث يؤدي النقص البسيط والمتوسط إلى حدوث تضخُّم الغدة في الأم، وبعض الأمراض السلوكية في الطفل مثل: اضطراب نقص الانتباه مع زيادة النشاط، أما نقص اليود الحاد فيؤدي إلى نقص في إنتاج هرمونات الغدة في الأم، والجنين؛ مما يتسبب في حدوث تضخم في الغدة لديها وجنينها، والإجهاض، أو ولادة الجنين ميتاً، وتأثر القدرات العقلية للطفل فيما بعد.

خمول الغدة الدرقية في الحمل

قد يتم تشخيص خمول الغدة لأول مرة أثناء الحمل؛ وذلك بسبب ازدياد حاجة جسم الأم إلى هرموناتها في هذه الفترة، وعدم قدرة الغدة على الاستجابة التامة، ويتم تشخيص خمولها في الحمل عندما يكون تركيز الهرمون المنبه للدرقية أكبر من الحد الأعلى للمدى المرجعي الخاص بمرحلة الحمل للنساء الطبيعيات، وخمول الغدة الواضح يؤدي إلى مضاعفات منها: فقد الجنين، وارتفاع ضغط الدم، وتأثر القدرات العقلية للطفل؛ لذا من المهم علاج خمول الغدة في النساء الحوامل سواء تم تشخيصهن بخمولها لأول مرة أثناء الحمل، أو كن يعانين خمولها قبل الحمل؛ وذلك لتجنب أي مضاعفات تؤثر على الأم، أو الجنين، وعند علاج خمول الغدة في أثناء الحمل فإن هدف العلاج هو جعل مستوى الهرمون المنبه للدرقية في النصف الأدنى من المعدل الطبيعي الخاص بمرحلة الحمل، وتحتاج نسبة (50-85 %) من النساء المصابات بخمول الغدة الدرقية إلى زيادة جرعة الثايروكسين خلال فترة الحمل، ولتجنب حدوث نقص في هرمونات الغدة تتم زيادة جرعة الثايروكسين بواقع 30 % عند التأكد من الحمل، وعند المتابعة يتم عمل فحص وظائف الغدة مرة كل أربعة أسابيع إلى الأسبوع 30، وتعديل جرعة الثايروكسين عند الحاجة، وبعد الولادة تعود المريضة إلى جرعة الثايروكسين نفسها التي كانت تأخذها قبل الحمل.

أما بالنسبة لخمول الغدة دون السريري الذي يتم تشخيصه خلال الحمل فإن قرار العلاج يعتمد على نسبة ارتفاع الهرمون المنبه للدرقية، ووجود ضد الثيروبيروكسيداز من عدمه، فإذا كان مستوى الهرمون المنبه للدرقية أكبر من 10 وحدة دولية لكل لتر يتم البدء بعلاج الثايروكسين بغض النظر عن حالة ضد الثيروبيروكسيداز، أما إذا كان مستوى الهرمون المنبه للدرقية ما بين (4-10) وحدة دولية لكل لتر فيتم فحص نسبة ضد الثيروبيروكسيداز، فإن كان الفحص إيجابياً يتم العلاج بالثايروكسين، أما إذا كان سلبياً فيمكن البدء بالعلاج أو الانتظار حسب عوامل أخرى كرغبة المريضة، أو حالة الحمل، أما إذا كان مستوى الهرمون المنبه للدرقية بين (2.5 - 4) وكان فحص ضد الثيروبيروكسيداز سلبياً فلا حاجة للعلاج، أما إذا كان الفحص إيجابياً فيمكن إعطاء الثايروكسين.

نشاط الغدة الدرقية في الحمل

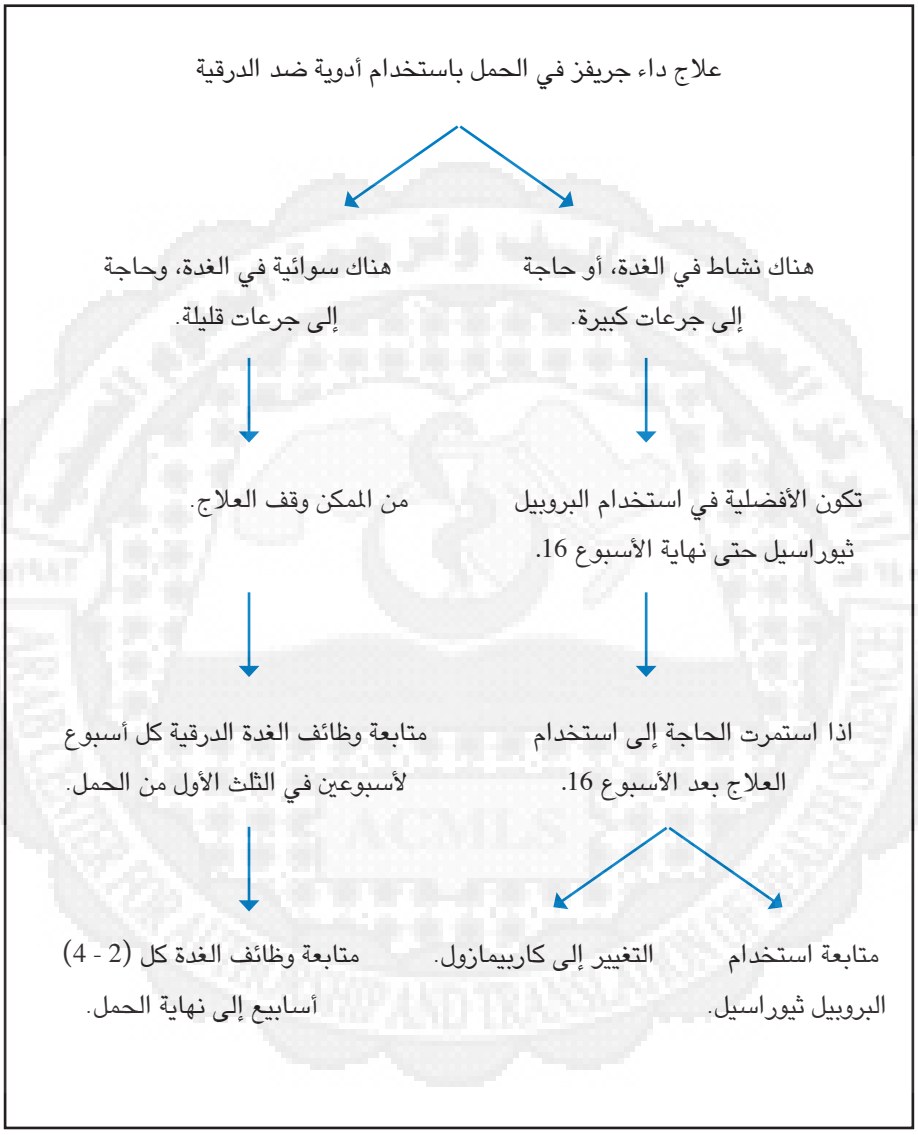
ينقسم نشاط الغدة في الحمل إلى حالتين إما أن تكون المرأة الحامل تعاني نشاط الغدة قبل الحمل، أو يتم تشخيصه في أثناء الحمل، وعندما يتم تشخيصه في الثلث الأول من الحمل من المهم التأكد إن كان السبب في ذلك تسمم درقي حملي، أو بسبب فرط نشاط الغدة بسبب داء جريفز بشكل أساسي، ويحدث التسمم الدرقي الحملي نتيجة لارتفاع مستوى موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية الذي يرتبط بمستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، ويؤدي إلى زيادة في إنتاج هرمونات الغدة، ويصل ارتفاع تركيز موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية إلى الذروة في الأسبوع الثاني عشر من الحمل قبل أن يتناقص تركيزه تدريجياً حتى الأسبوع (14 - 18) وهذا الارتفاع ثم الهبوط ينعكس تأثيره على الغدة الدرقية، وتبين وظائف الغدة الدرقية هبوط تركيز مستوى الهرمون المنبه للدرقية إلى أقل من 0.1 وحدة دولية لكل ملي لتر، أما مستوى الثايروكسين الحر فيكون في المدى الطبيعي غالباً، لكن في بعض الأحيان يكون مرتفعاً أيضاً، وتعود وظائف الغدة إلى المستوى الطبيعي تدريجياً في الأسبوع (14 - 18)، ويقتصر علاج التسمم الدرقي الحملي على علاج الأعراض فقط، وإن احتاج الأمر يتم إعطاء عامل محصر للأدرينيات بيتا؛ لتخفيف الأعراض.

أما نشاط الغدة في الحمل فيكون بسبب داء جريفز في أغلب الأحيان، وعندما يتم تشخيصه في الثلث الأول من الحمل فمن المهم التفريق بينه وبين التسمم الدرقي

الحملي؛ بسبب الاختلاف في العلاج، والمتابعة، حيث يدل وجود تضخّم في الغدة، أو علامات لمرض العين الخاص بداء جريفز على أن نشاط الغدة بسبب داء جريفز، وإذا غابت العلامات السريرية يتم فحص الدم؛ لقياس ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، فإن كان الفحص إيجابياً فهذا يدل على وجود داء جريفز، ويُمنع عمل الفحص باليود المشع لتشخيص نشاط الغدة في الحمل؛ لأنه يعبر المشيمة، ويؤثر على غدة الجنين مما يؤدي إلى جذّها، وتكمن أهمية علاج نشاط الغدة في أثناء الحمل بسبب المضاعفات التي قد تؤثر على الأم، والجنين، فقد يؤدي نشاطها إلى ارتفاع ضغط الدم لدى الأم، أو حدوث هبوط في القلب، أو التسبب في العاصفة الدرقية، كما أنه قد يؤدي إلى فقد الجنين، أو الولادة المبكرة، أو إعاقة النمو داخل الرحم، أو ولادة جنين ميت (إملاص).

وعند علاج داء جريفز بالأدوية لابد من الوضع في الحسبان أن أدوية ضد الدرقية تعبر المشيمة لتصل إلى الجنين، وتؤثر على غدة الجنين بشكل أكبر من تأثيرها على غدة الأم، بحيث إن كانت وظائف الغدة طبيعية لدى الأم فسيكون هناك خمول في الغدة لدى جنينها، كما أن فرط العلاج لدى الأم قد يؤدي إلى تضخّم في الغدة لدى جنينها إضافة إلى خمولها، ومن المعلوم أن الغدة الدرقية للجنين تكتمل في الأسبوع الثاني عشر، وأنها تتأثر مما يعبر المشيمة من الأدوية، أو اليود.

لذا عند علاج الأم بأدوية ضد الدرقية لابد من التالي: متابعة قياس وظائف الغدة مرة كل أربعة أسابيع، واستخدام الجرعة الدنيا من أدوية ضد الدرقية لجعل مستوى الثايروكسين الحر في الحد الأعلى من المدى الطبيعي، أو أعلى منه قليلاً، كما أنه من المهم اختيار نوع العلاج حسب مرحلة (ثلث) الحمل؛ بسبب قدرة أدوية ضد الدرقية على حدوث تأثيرات إمساخية (Teratogenic Effects) في الجنين، فدواء الكاربيمازول، أو الميثيمازول يرتبطان بزيادة خطر الإصابة بتأثيرات إمساخية على الجنين مثل: عدم تنسخ الجلد الخلقي (Aplasia Cutis)، أو وجود تشوه قحفي وجهي (Craniofacial Defects)، أو عيب في جدار البطن؛ لذا يتم تجنب الكاربيمازول في الثلث الأول من الحمل، وإعطاء دواء البروبيل ثيوراسيل (ProPylthiouracil) بدلاً منه، حيث إنه أكثر أماناً من هذه الناحية، ويوضح الشكل التالي خطة (منهاج) علاج نشاط الغدة (داء جريفز) في الحمل.



شكل يوضح منهاج علاج نشاط الغدة الدرقية (داء جريفز) أثناء الحمل.

وإذا لم يتم التحكّم في نشاط الغدة، أو تحسست المريضة من أدوية ضد الدرقية يمكن اللجوء إلى العلاج الجراحي في هذه الحالة، ويتم هذا في الثلث الأوسط من الحمل، ويتم تحضير المريضة قبل الجراحة وذلك بإعطائها يوديد البوتاسيوم، وعاملاً محصراً للأدرينيات بيتا لتجنّب أي مضاعفات.

وأحد مضاعفات داء جريفز هو حدوث نشاط الغدة في الجنين، أو الطفل المولود حديثاً، وتبلغ نسبة الحدوث ما بين (1-5 %) من النساء اللاتي يعانين داء جريفز حالياً، أو في السابق، وسبب حدوث المرض في الجنين هو عبور ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية المشيمة، وتحفيزه لغدة الجنين؛ مما يؤدي إلى نشاطها، وينتج عن هذا النشاط ضَعْف في نمو الجنين بالرحم، وتسارع ضربات القلب، وقد يبين التصوير التصواتي للجنين ضَعْفاً في الجنين، ووجود تضخّم في الغدة مع تسارع في نبضات القلب، أما بعد ولادة الطفل فيكون وزن الطفل ضعيفاً، مع وجود تضخُّم في الغدة، وكذلك تضخم في الكبد، والطحال، ووجود رعشة، كما يؤدي نشاط الغدة في الأطفال حديثي الولادة إلى إغلاق مبكر ليافوخ الجمجمة؛ لذا من المهم التشخيص المبكر في الرحم لتلافي هذه المضاعفات، ويتم التشخيص عن طريق قياس تركيز ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية في الأم، فإن كان إيجابياً يتم متابعة الجنين بدقة حتى يتم التشخيص المبكر، وبدء العلاج، ويتم عمل الفحص للنساء الحوامل اللائي يعانين داء جريفز النشط في أثناء الحمل، أو اللائي قد تم علاجهن سابقاً باليود المشع، أو الاستئصال الجراحي.

التهاب الدرقية التالي للولادة

يُعرف بأنه حدوث اعتلال في الغدة في السنة الأولى بعد الولادة (الوضع) لدى النساء اللاتي لم يعانين من ذلك قبل الحمل، والأسباب المناعية هي التي تؤدي إلى حدوث التهاب في الدرقية؛ مما ينتج عنه تدمير الجريبات الدرقية، وتدفق الغرواني (Colloid) في الدورة الدموية، وحدوث تسمم درقي، ويتبعها حالة من الخمول؛ بسبب عدم قدرة الجريبات الدرقية على إنتاج هرمونات جديدة بسبب تدميرها؛ نتيجة الالتهاب قبل أن تبرأ الغدة، وتقوم بإنتاج الهرمونات مجدداً، ويزيد خطر الإصابة بالتهاب الدرقية بعد الوضع بنسبة (30-50 %) لدى النساء اللاتي توجد لديهن

أجسام مضادة للثيروبيروكسيداز، وفي النوع الكلاسيكي لالتهاب الدرقية بعد الحمل الذي يحدث في 25 % من الحالات تحدث فيه المراحل الثلاث والتي تبدأ بحدوث نشاط في الغدة، ثم يتبعها خمول، وبعدها تعود الغدة طبيعية، وفي 25 % أخرى من الحالات يحدث نشاط في الغدة بعد (2 - 6) أشهر من الوضع، ثم يحدث الشفاء، وفي 50 % من الحالات يحدث خمول في الغدة فقط، وذلك بعد (3 - 12) شهراً من الوضع قبل أن تُشفى الغدة، لكن في (10-20 %) من الحالات يستمر الخمول بشكل دائم؛ وبعد تشخيص التهاب الدرقية التالي للوضع تتم المتابعة بفحص وظائف الغدة الدرقية كل (4-8) أسابيع حتى تتماثل الغدة للشفاء، ولا توجد حاجة للعلاج غالباً، فإن كانت هناك أعراض ناجمة عن نشاط الغدة يمكن إعطاء عامل محصر للأدرينيات بيتا بأقل جرعة ممكنة، وليس هناك حاجة لإعطاء أدوية ضد الدرقية، أما في حالة الخمول فليست هناك حاجة لبدء العلاج بالثايروكسين إلا إذا كانت هناك أعراض ناجمة عن الخمول، أو رغبة في الإنجاب، ومن المهم متابعة عمل وظائف الغدة بعد الشفاء مرة واحدة سنوياً؛ بسبب زيادة فرصة حدوث خمول دائم فيها.

علاج العقيدات الدرقية خلال فترة الحمل

عند اكتشاف عقيدة درقية لدى النساء الحوامل فإن نهج معالجتها ومتابعتها يكون مشابهاً للنساء غير الحوامل، فإذا كان مستوى الهرمون المنبه للدرقية طبيعياً أو مرتفعاً فعندئذٍ يتم أخذ خزعة مشفوطة بالإبرة إذا كان حجم العقيدة وصفاتها التصواتية تستدعي ذلك، أما إذا كان مستوى الهرمون المنبه للدرقية منخفضاً بعد ستة عشر أسبوعاً فيُؤجّل عمل الخزعة المشفوطة بالإبرة إلى ما بعد الحمل، والرضاعة، ثم يتم تقييم العقيدة بعمل فحص اليود المشع، فإن كان قبط اليود في العقيدة عالياً فلا يحتاج الأمر إلى عمل الخزعة للعقيدة، وإذا بينت نتيجة السيتولوجيا وجود سرطان درقي حليمي وذلك في بداية الحمل تتم مراقبة الورم، فإذا كبر حجم الورم أو ظهرت نقائل في العقد اللمفاوية يتم إجراء الجراحة في الثلث الأوسط من الحمل، وقبل الأسبوع الرابع والعشرين، أما إذا كان الورم مستقراً، أو تم اكتشافه في النصف الثاني من الحمل فيمكن تأجيل الجراحة إلى ما بعد الولادة، والرضاعة، ولم يثبت أن السرطان الدرقي الحليمي الذي يتم اكتشافه في أثناء الحمل ينمو بطريقة سريعة، أو هناك قابلية كبرى لرجوعه بعد استئصاله.

أمراض الغدة الدرقية لدى كبار السن

تكون أمراض الغدة أكثر شيوعاً لدى كبار السن وقد يصعب تشخيص أمراض الغدة لدى كبار السن بسبب تشابه أعراضها مع الأعراض التي تظهر لديهم بسبب تقدم السن، أو الأمراض المزمنة المصاحبة لهم، إضافة إلى أن استخدام بعض الأدوية قد يؤثر على الغدة، أو فحص وظائفها، كذلك فإن التشيخ، أو كبر السن (Aging) يؤثر على فيزيولوجية الغدة، ووظائفها.

نشاط الغدة الدرقية عند كبار السن

هو من الأمراض الشائعة التي تصيب كبار السن والتي تؤدي إلى مضاعفات خطيرة، وقد لا تكون الأعراض واضحة؛ فيشتكي كبير السن الذي يعاني نشاط الدرقية نقصاً في الوزن مع الفتور، أو الاكتئاب على عكس الأعراض الشائعة، وتُسمّى هذه الحالة بفرط الدرقية المُقنّع (Apathetic Hyperthyroidism)، لكن الأعراض والعلامات الشائعة لنشاط الغدة قد تكون موجودة أيضاً لدى كبار السن، ومن الأعراض الشائعة لنشاط الغدة لدى كبار السن، تلك التي تتعلق بالأمراض القلبية الوعائية والتي ترفع من معدل المرض، ومعدل الوفيات، وأكثر تلك الأعراض والعلامات شيوعاً هو الرجفان الأذيني الذي يحدث بنسبة أعلى بثلاث مرات من الذين لا يعانون نشاط الغدة، ويؤدي الرجفان الأذيني إلى تفاقم في الأمراض الوعائية الموجودة، كما أنه يؤدي إلى احتشاء صمي (Embolic Infarct)، ومن مضاعفات نشاط الغدة لدى كبار السن أيضاً تأثيرها على العظم؛ حيث يؤدي النشاط إلى زيادة في دورة العظم (Bone Turnover) ومن ثَمَّ حدوث هشاشة العظم، وزيادة خطر الإصابة بالكسور، ويتم تشخيص نشاط الغدة بنفس النهج المتبع في التشخيص لدى البالغين مثل: عمل فحص وظائف الغدة، ومسح اليود المشع، أو فحص ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، لكن من المهم الوضع في الحسبان تأثير بعض الأدوية على الغدة، ووظائفها، فمثلاً: استخدام الكورتيزون والدوبامين يؤدي إلى تثبيط الهرمون المنبه للدرقية، ويكون تركيز الثايروكسين الحر في المعدل الطبيعي، ومن الأدوية الشائعة أيضاً دواء الميتفورمين (Metformin) الذي يمكن أن يؤدي إلى تثبيط الهرمون المنبه للدرقية، وقد يؤدي هذا التأثير إلى تشخيص خاطئ لنشاط الدرقية دون السريري، ومن أهم أسباب

نشاط الغدة هو داء جريفز خاصة بالمناطق التي يرتفع فيها معدل استهلاك اليود، أما في المناطق التي يقل فيها استهلاك اليود فيكون السبب غالباً هو تسمم الدراق عديد العقيدات، أما الأسباب الأخرى لنشاط الغدة مثل: الورم الغدي الدرقي السمي، أو الالتهاب الدرقي تُعتبر أقل شيوعاً، وينقسم علاج نشاط الغدة إلى العلاج بالأدوية، أو اليود المشع، أو العلاج الجراحي، وتُستخدم أدوية ضد الدرقية في علاج داء جريفز، كما قد تُستخدم أدوية ضد الدرقية كعلاج مؤقت للتحكّم بالنشاط قبل القيام بالعلاج النهائي مثل: الجراحة، أو اليود المشع، ومع أن العلاج بأدوية ضد الدرقية لا يشفي تسمم الدراق عديد العقيدات إلا أنه يُعتبر علاجاً مناسباً لفرط الدرقية للأشخاص الذين لا يُتوقع لهم الحياة طويلاً، أو الذين يرفضون أي علاج آخر.

أما بالنسبة لنشاط الغدة دون السريري فتكمن أهميته في أنه يرتبط بزيادة معدل الوفيات بشكل عام إلى 24 %، وزيادة معدل الوفيات الناجمة عن أمراض القلب، وزيادة خطر الإصابة بالرجفان الأذيني، وزيادة خطر الإصابة بالكسور خاصة مع طول مدة التعرُّض إلى نشاط الغدة دون السريري، ويُعرف نشاط الغدة دون السريري بوجود نقص في الهرمون المنبه للدرقية مع سوائية الثايروكسين الحر، وثلاثي يودو ثيرونين (أي: في المستوى الطبيعي)، وعند متابعة هذه المجموعة من المرضى بدون علاج فإن نسبة (0.5 - 7 %) تتطور حالتهم إلى نشاط غدة واضح سنوياً، و(5-12 %) تصبح وظائف الغدة طبيعية لديهم، وأسباب نشاط الغدة دون السريري تشمل: دراقاً سمياً عديد العقيدات وهو أكثر الأسباب شيوعاً عند كبار السن، وداء جريفز ويُعتبر أكثر شيوعاً لدى الأشخاص صغار السن، ومن الأسباب الأخرى أيضاً الورم الغدي السمي، والتهاب الغدة الدرقية، وإذا استمر هذا النشاط البسيط بعد (3 - 6) أشهر من المتابعة يتم التحقق من السبب، والتفكير بالحاجة إلى العلاج، ويُوصى بعلاج النشاط بشكل قاطع عندما يكون مستوى الهرمون المنبه للدرقية أقل من 0.1 ملي وحدة دولية لكل ملي لتر عند الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً، أو الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 65 عاماً إذا كان لديهم أمراض مصاحبة أو أعراض، أما إذا كان المريض أقل من 65 عاماً، ومستوى الهرمون المنبه للدرقية بين (0.1 - 0.4) ملي وحدة دولية لكل ملي لتر، ولا توجد لديه أعراض فمن الأفضل متابعته دون علاج، وفي الحالات الأخرى يُرجّح العلاج على المتابعة (انظر إلى الجدول التالي لبيان علاج

نشاط الغدة دون السريري)، وعلاج نشاط الغدة دون السريري مماثل لعلاج نشاط الغدة الواضح، فيُحدد نوع العلاج حسب السبب المؤدي له، وإن كان سبب نشاط الغدة دون السريري داء جريفز فهناك فرصة لهدأة المرض، أو إبرائه بشكل تلقائي دون أدوية، كما أن العلاج بأدوية ضد الدرقية في هذه الحالة يُعتبر خياراً جيداً؛ لأن نسبة الشفاء تكون عالية في داء جريفز الخفيف، أو البسيط.

جدول يوضح بروتوكول معالجة نشاط الغدة الدرقية دون السريري لدى كبار السن

مستوى الهرمون المنبه للدرقية (ملي وحدة دولية لكل ملي لتر)	العمر يزيد عن 65 عاماً	العمر يقل عن 65 عاماً	
		مع أمراض مصاحبة، أو أعراض.	دون أعراض، أو أمراض مصاحبة.
أقل من 0.1	يُوصى بالعلاج.	يُوصى بالعلاج.	يُرجّح العلاج.
بين 0.1 - 0.4	يُرجّح العلاج.	يُرجّح العلاج.	متابعة فقط.

خمول الغدة الدرقية عند كبار السن

تزيد نسبة حدوثه مع تقدّم السن، وخاصة لدى النساء، ويكون مستوى الهرمون المنبه للدرقية أكثر من الحد الأعلى للمعدل الطبيعي في (7-14 %) من كبار السن، وأكثر أسباب خمول الغدة شيوعاً هو الالتهاب الدرقي المناعي، ويليه خمول الغدة الدرقية الناتج عن الاستئصال الجراحي، أو اليود المشع، وقد لا تكون الأعراض واضحة؛ فيشتكي كبار السن غالباً الإرهاق، والضَّعْف، وهذه الأعراض مماثلة للأعراض التي تظهر لدى كبار السن، أو الأمراض المزمنة المصاحبة لهم، وعند تشخيص خمول الغدة يتم قياس الهرمون المنبه للدرقية، لكن لابد من الوضع في الحسبان أن الحد الأعلى للمعدل الطبيعي لكبار السن يكون أعلى من صغار السن، وهذه النقطة مهمة عند تشخيص خمول الغدة دون السريري، كما يجب التنبه إلى تأثير الأدوية على وظائف الغدة، ويؤدي خمول الغدة الذي لم يُعالج إلى مضاعفات

خطيرة، فقد تزيد نسبة إصابة أمراض القلب، والشرايين، كما أنه يؤدي إلى غيبوبة الوذمة المخاطية خاصة لدى النساء حيث يصل معدل الوفيات إلى 40%، كما تزيد نسبة المضاعفات المرتبطة بالتخدير العام للذين يقومون بالعمليات الجراحية، ويعانون خمول الغدة دون أن يتم تشخيصهم، أو علاجهم بشكل كامل قبل الإجراء الجراحي، ويتم علاج الذين يعانون خمول الغدة بإعطاء علاج الثايروكسين، ويتم البدء بالعلاج بجرعات صغيرة؛ لتجنب تفاقم أمراض القلب، والشرايين إن وجدت، وما يحدِّد جرعة الثايروكسين عند كبار السن وزن الجسم، وتناقص معدل الاستقلاب الرئيسي لديهم، والتداخلات بين الأدوية.

أما بالنسبة لخمول الغدة دون السريري فيكون تركيز هرمون الثايروكسين بالمعدل الطبيعي في الدم مع ارتفاع في نسبة تركيز الهرمون المنبه للدرقية عن المعدل الطبيعي، ويتراوح انتشار خمول الغدة دون السريري بين (5 - 10%) ويُعتبر أكثر شيوعاً لدى النساء، ومع تقدم السن، وفي المناطق التي لا يوجد لديها نقص في معدل اليود، ومن أهم أسبابه أمراض الغدة المناعية، وهناك أسباب أخرى كالتهاب الغدة الدرقية، ونتيجة لاستخدام بعض الأدوية، وبعد الشفاء من أمراض شديدة، وهناك كثير من الجدال على بدء علاج هذا النوع من الخمول من عدمه، والاكتفاء بمتابعة المريض دون أدوية، وهناك كثير من العوامل التي تؤثر على قرار العلاج مثل: عامل السن، ووجود أعراض خمول الغدة، ووجود تضخُّم فيها، وكذلك نسبة ارتفاع الهرمون المنبه للدرقية، وتوصي الجمعية الأوروبية للغدة الدرقية ببدء العلاج للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 65 عاماً إذا كان لديهم أعراض الخمول، أو تضخّم في الغدة الدرقية، أو بعد استئصال جزئي لها، حيث إن خطر الإصابة بخمول الغدة يصل إلى 22%، وأيضاً إذا كانت نسبة تركيز الهرمون المنبه للدرقية أكثر من 10 ملي وحدة دولية لكل لتر، كما أن العلاج بالثايروكسين لدى الأشخاص الذين يعانون خمول الغدة دون السريري قد يؤدي إلى التقليل من تركيز نسبة الكوليستيرول في الدم لدى الأشخاص الذين يعانون ارتفاعاً في الكوليستيرول لكن دون عودته إلى معدله الطبيعي بشكل تام، ويكون تأثير العلاج بالثايروكسين واضحاً بشكل أكبر على معدل الكوليستيرول إذا كان ارتفاع تركيز الهرمون المنبه للدرقية أكثر من 10 ملي وحدة دولية لكل لتر، أما بالنسبة لكبار السن فتوصي الجمعية الأوروبية بالوضع في الحسبان المدى المرجعي (Reference range) للهرمون المنبه للدرقية لهذه الفئة قبل القيام بتشخيص

خمول الغدة دون السريري، وللأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن ثمانين عاماً، والذين تكون نسبة الهرمون المنبه للدرقية لديهم أقل من 10 ملي وحدة دولية لكل لتر فيمكن متابعتهم دون البدء بعلاج للخمول، ومن المعلوم أن (6-35 %) من الأشخاص الذين يعانون خمول الغدة دون السريري يصبح معدل الهرمون المنبه للدرقية طبيعياً لديهم، و(5 - 6%) من الحالات تتطور إلى خمول واضح.

العقيدات الدرقية والسرطان الدرقي

تزيد نسبة الإصابة بالعقيدات الدرقية ويزيد عددها بالغدة مع تقدُّم السن، حيث تصل نسبة الإصابة بالعقيدات الدرقية التي يتم اكتشافها بالتصوير التصواتي إلى 65 % للأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً، وعند اكتشاف العقيدة الدرقية لدى كبار السن فإن النهج المتبع في التشخيص مماثل لما يتم عمله للكبار، فبعد الفحص السريري والتقصي عن عوامل الخطر يتم عمل فحص الهرمون المنبه للدرقية، فإن كان مستواه قليلاً أو مثبطاً يتم بعد ذلك عمل فحص مسح اليود المشع، فإذا كان قبط اليود في العقيدة مرتفعاً دلّ هذا على أن هذه العقيدة مستقلة وظيفياً، ولا حاجة لعمل خزعة بسبب ندرة حدوث السرطان فيها، أما إذا كان قبط اليود منخفضاً أو متساوياً فتتم معاينة العقيدة بالتصوير التصواتي، وإذا كان مستوى الهرمون المنبه للدرقية مرتفعاً أو في المعدل الطبيعي يتم عمل تصوير تصواتي للغدة الدرقية لدراسة هذه العقيدة أو أية عقيدات أخرى تكون موجودة، وحسب الخصائص التصواتية وعوامل الخطر يتم عمل خزعة للعقيدة، وغالبية هذه العقيدات المكتشفة في كبار السن تكون حميدة، لكن تزيد نسبة الإصابة في السرطان الدرقي المتمايز مع تقدُّم السن، كما تزيد نسبة تجدُّد حدوث المرض، ومعدل الوفيات الناجم عن السرطان الدرقي، كما تزيد نسبة الإصابة بالسرطان الدرقي اللا متمايز مع تقدُّم السن مع أن معدل الإصابة بهذا النوع من السرطان قليل جداً، ويقدر بأقل من 1 % من نسبة السرطان الدرقي.

الفصل السابع

تأثير الأدوية على الغدة الدرقية ووظائفها

لفهم تأثير الأدوية على الغدة لابد من معرفة خطوات إنتاج هرموناتها، وإفرازها، وآلية التحكّم في هذه المنظومة، وتتلخص صناعة هرمونات الغدة في الخطوات التالية: استخلاص اليود من الدورة الدموية وتركيزه داخل الخلية الدرقية، ثم أكسدة اليود وارتباطه بالتيروسين في الجلوبولين الدرقي، واتحاد التيروسين المؤكسد باليود لصناعة الثايروكسين، وثلاثي يودو ثيرونين، وبعدها يتم التقام الغرواني، وتحلّل الجلوبولين الدرقي لإطلاق هرموني الثايروكسين، وثلاثي يودو ثيرونين في الدورة الدموية، وأخيراً للمحافظة على مخزون اليود داخل الخلية الدرقية تقوم الخلية بإزالة اليود من التيروسين في الجلوبولين الدرقي المتحلّل، وإعادة استخدامه مرة أخرى في صناعة هرمونات الغدة، ويتحكم الهرمون المنبه للدرقية في كل خطوات إنتاج هرمونات الغدة، وإفرازها، ويتم إفراز الهرمون المنبه للدرقية من الغدة النخامية بتنبيه من الهرمون المطلق المنبه للدرقية، كما يقل إفرازه وإفراز الهرمون المطلق المنبه للدرقية بواسطة الارتجاع السلبي (Negative feedback) لهرمونات الغدة، وبالأخص ثلاثي يودو ثيرونين.

وينقسم تأثير الأدوية على الغدة إلى ثلاثة أقسام: (1) تأثير الأدوية على إنتاج هرمونات الغدة وإفرازها، ونقلها، واستقلابها، (2) التداخل مع العلاج بهرمونات الغدة، (3) التأثير على وظائف الغدة، ويبدأ تأثير الأدوية على إنتاج هرمونات الغدة من المحور الوطائي النخامي مروراً بالغدة الدرقية إلى أن تفرز هرموناتها إلى الدم، وقد تكون لبعض الأدوية عدة آليات للتأثير على وظائف الغدة.

1. تأثير الأدوية بآلية التحكّم في إنتاج هرمونات الغدة الدرقية

تؤثر بعض الأدوية على المحور الوطائي النخامي (Hypothalamic-pituitary axis) مما ينتج عنه تثبيط إفراز الهرمون المنبه للدرقية، وحدوث خمول ثانوي في الغدة الدرقية، ومن هذه الأدوية دواء بيكساروتين (Bexarotene) وهو ناهض مستقبلة ريتينويد ـ X، ويُستخدم في علاج اللمفومة الجلدية تائية الخلايا، ويؤدي استخدام هذا الدواء إلى تثبيط الهرمون المنبه للدرقية بشكل كبير مما ينتج عنه خمول درقي ثانوي في (40-70 %) من الذين يستخدمون هذا العلاج، ويعود سبب تثبيط الهرمون المنبه للدرقية إلى تثبيط تعبير جين الهرمون المنبه للدرقية؛ مما يؤدي إلى نقص إنتاج الهرمون المنبه للدرقية إضافة إلى تثبيط إطلاق الهرمون المنبه للدرقية من الغدة النخامية، كما أنه يؤدي إلى تعطيل جانبي لهرمونات الغدة، وبسبب شيوع خمول الغدة الثانوي لدى مستخدمي دواء البيكساروتين يتم البدء بجرعة صغيرة من الثايركسين (25-50) مكروجرام يومياً، ومتابعة مستوى الثايروكسين الحر كل أسبوع أو أسبوعين في الأسابيع الأربعة الأولى؛ حتى يستقر مستوى الثايروكسين الحر، وبعدها مرة كل أربعة أسابيع، ويكون هدف العلاج إبقاء مستوى الثايروكسين الحر في الثلث الأعلى من المعدل الطبيعي، وبعد التوقّف عن استخدام دواء البيكساروتين تعود وظائف الغدة إلى طبيعتها في غضون أسابيع في أكثر من 90 % من الحالات؛ لذا يتم وقف علاج الثايروكسين ومتابعة وظائف الغدة، وبالنسبة للذين كانوا يعانون منذ البداية الخمول يعودون إلى جرعة الثايروكسين التي كانت قبل استخدام البيكساروتين.

ومن الأدوية الأخرى التي تؤدي إلى خمول درقي ثانوي دواء ميتوتان (Mitotane)، ويُستخدم في علاج سرطان الغدة الكظرية، ويحدث خمول الدرقية في معظم المرضى الذين يستخدمون دواء ميتوتان.

كما أن بعض الأدوية التي تعزّز المناعة، وتُستخدم في علاج السرطان تؤثر على الغدة النخامية، فمثلاً: مثبطات مستضد 4 للمفاويات التائية السامة للخلايا (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) Inhibitors) مثل: إبيليموماب (Ipilimumab) الذي يؤدي استخدامه إلى التهاب النخامية التدميري (Destructive Hypophysitis)؛ مما ينتج عنه خمول الدرقية الثانوي، وقصور الكظر الثانوي، وقصور الغدد التناسلية مع نقص موجهة الغدد التناسلية الذي

يحدث في (3-11 %) من مستخدمي الدواء في علاج الورم الميلانيني (Melanoma)، وذلك في أول ثلاثة أشهر من العلاج، وقد يبين الرنين المغناطيسي تضخُّماً في الغدة النخامية، وهذا التأثير يسبق أي تغييرات في وظيفة الغدة النخامية، والخلل في الهرمونات، ومن عوامل الخطر للإصابة بالتهاب النخامية التدميري أو المناعي الجنس (الذكور)، وتقدُّم العمر، وهذا عكس ما يحدث في التهاب النخامية المناعي الذي يصيب بعض النساء في فترة ما بعد الولادة، وقد يحدث شفاء لخمول الدرقية الثانوي، وقصور الغدد التناسلية في 50 % من الأشخاص بعد التوقّف عن العلاج، لكن يستمر قصور الغدد التناسلية، كما أن استخدام أدوية أخرى مُعزِّزة للمناعة كمثبطات مستقبلة موت الخلايا المبرمج البروتين الأول (Programmed Cell Death Receptor Inhibitor) مثل: دواء بمبروليزوماب (Pembrolizumab) يؤدي إلى التهاب النخامية المناعي، ولكن بنسبة أقل حدوثاً من إبيليموماب، فينتج عن ذلك قصور في غدة الكظر بالدرجة الأولى، وأيضاً خمول ثانوي في الغدة الدرقية، وقصور الغدد التناسلية.

وهناك بعض الأدوية التي يؤدي استخدامها إلى تثبيط الهرمون المنبه للدرقية مع سوائية الثايروكسين الحر (أي: في المستوى الطبيعي) دون أي تأثير سريري لهذا التغيير منها: دواء دوبامين، وناهض الدوبامين (Dopamine Agonist)، وجلوكوكورتيكويد، أو ستيرويد قشراني، ومضاهئ سوماتوستاتين (Somatostatin Analogue)، وهذا التغيير في وظائف الغدة قد يؤدي إلى تشخيص خاطئ بنشاط الدرقية دون السريري، وما يتبعه من عمل الفحوص والعلاج دون حاجة لذلك، ومن أمثلة الأدوية التي تؤدي إلى تثبيط الهرمون المنبه للدرقية: دواء الميتفورمين والذي يُستخدم في علاج داء السكري، حيث يقوم الميتفورمين بتثبيط الهرمون المنبه للدرقية في المرضى الذين يعانون خمول الغدة الصريح ودون السريري، وليس عندما تكون الغدة طبيعية.

2. تأثير الأدوية في الغدة الدرقية نفسها

هناك بعض الأدوية التي تؤثر على تخليق وإفراز هرمونات الغدة، وذلك بالتأثير على خطوات إنتاجها داخل الغدة، أو التسبب في تدمير الغدة، فمثلاً: يؤدي استخدام الليثيوم الذي يُستخدم في علاج الاضطراب الهوسي الاكتئابي إلى خمول في الغدة مع تضخُّم فيها، وذلك بسبب نقص في إطلاق هرموناتها منها؛ نتيجة لتثبيط التقام

الغرواني (Colloid Pinocytosis)، وتُقدر نسبة حدوث خمول الغدة بـ 17 % تقريباً من مستخدمي الليثيوم، وتزيد نسبة الإصابة لدى النساء اللائي تزيد أعمارهن عن 40 عاماً، كما يؤدي استخدام الليثيوم إلى التهاب درقي مما ينتج عنه خمول في الغدة، وقد تسبق ذلك فترة قصيرة من فرط نشاطها.

ويؤدي استخدام الأميودارون (Amiodarone) وهو أحد الأدوية التي تُستخدم في تنظيم ضربات القلب إلى التهاب في الغدة؛ مما يؤدي إلى تسمم درقي يليه خمول فيها، وذلك في (5-10 %) من المرضى، وقد يؤدي النشاط في وظائفها إلى تفاقم مرض القلب والأوعية الدموية للمرضى الذين يعانون هذه الأمراض، وفرط نشاط الغدة الناتج عن التهابها يُسمّى التسمم الدرقي المحرض بالأميودارون من النوع الثاني، أما النوع الأول فينتج عن فرط الدرقية؛ بسبب زيادة إنتاج هرمونات الغدة وإفرازاها نتيجة وجود مرض مناعي فيها، ويتم علاج النوع الثاني إن تم تشخيصه بالكورتيزون.

كما أن استخدام أدوية السرطان من مثبطات التيروزين كيناز (Tyrosine Kinase Inhibitor) يزيد من فرصة الإصابة بالتهاب الغدة، حيث إن استخدام سونيتينب (Sunitinib) الذي يعالج سرطانة الخلايا الكلوية المنتشرة، وسرطان المعدة والأمعاء الدقيقة يؤدي إلى خمول الغدة في (14-25 %) من المرضى الذين يتلقون العلاج، وتزيد فرصة الإصابة بخمول الغدة مع طول مدة العلاج، وقد يكون السبب في ذلك أن مثبطات التيروزين كيناز تؤدي إلى تثبيط مستقبلة عامل نمو بطانة الأوعية مما ينتج عنه إقفار (نقص الإمداد الدموي) في الغدة.

يوجد اليود بكميات كبيرة في بعض الأدوية مثل: الأميودارون، ومادة التباين المعالجة باليود (Iodinated Contrast Agent)، وبعض المكملات الغذائية، ويؤدي استخدام اليود بكمية كبيرة إلى خلل في إنتاج هرمونات الغدة، حيث إنه يؤدي إلى تثبيط إنتاج هرموناتها بشكل مؤقت في ظاهرة تُسمّى تأثير "ولف تشيكوف"، وتستطيع الغدة الطبيعية من الإفلات من هذا التثبيط خلال أسبوع أو اثنين، بينما يستمر التثبيط للغدة التي لا تستطيع تعويض النقص الذي يحدث في إنتاج هرموناتها، مثل: الغدة التي تعاني أمراضاً مناعية، أو بعد علاج نشاط الغدة باليود المشع، أو بعد الاستئصال الجزئي لها؛ فيكون تأثير اليود مستمراً بشكل أطول، كما أن استخدام اليود بكمية كبيرة قد يؤدي إلى العكس، فقد يؤدي إلى نشاط الغدة الدرقية في ظاهرة تُسمّى جود باسدو (Jod Basedow) (فرط الدرقية المحرَّض باليود).

3. تأثير الأدوية على نقل هرمونات الغدة الدرقية

تؤثر بعض الأدوية على نقل هرمونات الغدة في الدم، إما عن طريق تغيير في تركيز البروتينات الناقلة لهرموناتها، وخاصة الجلوبولين الدرقي الرابط، أو عن طريق إزاحة هرموناتها من مكان ارتباطها في الجلوبولين الدرقي الرابط، وقد تؤدي هذه التأثيرات إلى تغيير في وظائف الغدة عند قياسها، لكن تستطيع الغدة الطبيعية أن تعوض النقص وأن تُبقي تركيز الثايروكسين الحر في المستوى الطبيعي، ومن ثَمَّ لا يوجد أي تأثير سريري يُذكر، لكن عند وجود خمول في الغدة قد تكون هناك حاجة إلى تغيير جرعة الثايروكسين، ومن الأدوية التي تزيد من تركيز الجلوبولين الدرقي الرابط: الإستروجين، والهيبارين، وكلوفيبريت، وفلورويوراسيل، وميتوتين، ومن أهم هذه الأدوية التي تؤثر تأثيراً سريرياً هو الإستروجين، حيث تؤدي الزيادة في تركيز الجلوبولين الدرقي الرابط إلى زيادة تركيز الثايروكسين الكلي، وتقليل تركيز الثايروكسين الحر، ولتعويض هذا النقص يزيد إنتاج هرمونات الغدة في وجود غدة درقية طبيعية، أما إذا كان هناك خمول في الغدة فتتم زيادة جرعة الثايروكسين، أما بالنسبة للأدوية الأخرى فقد يكون هناك بعض التغيير البسيط في وظائف الغدة لكن دون أي تأثير سريري، ومن أمثلة الأدوية التي تقلل من تركيز الجلوبولين الدرقي الرابط: الآندروجين، والستيرويدات الابتنائية (Anabolic Steroids)، والستيرويدات القشرية، والنياسين، وقد يؤدي هذا إلى تقليل تركيز الثايروكسين الكلي لكن دون أي أثر يُذكر على مستوى تركيز الثايروكسين الحر.

كما تقوم بعض الأدوية بإزاحة ارتباط هرمونات الغدة من مكان ارتباطها في الجلوبولين الدرقي الرابط، ومنها: الهيبارين، والساليسيلات، والفينتوين، والسالفونيل يوريا لكن ليس لهذا التأثير أي تغيير سريري يُذكر، وإن كان هناك تأثير على الفحص المخبري لوظائف الدرقية وخاصة بالنسبة للهيبارين، والفينتوين.

4. تأثير الأدوية على استقلاب هرمونات الغدة الدرقية

هناك بعض الأدوية التي تثبط تحوّل الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين وهو الهرمون الدرقي الفعّال في الأنسجة، وينتج عن هذا التأثير نقص في الثايروكسين، وزيادة في الهرمون المنبه للدرقية، ومن هذه الأدوية: الستيرويد القشري، والأميودارون، والبروبرانولول (Propranolol) بجرعات عالية، والبروبيل ثيويوراسيل، ويكون هذا

التأثير في بداية استخدام الدواء قبل أن يحدث توازن، ويعود تركيز الهرمون المنبه للدرقية إلى وضعه الطبيعي، ويُستخدم هذا التأثير كعلاج في الحد من تأثير نشاط الغدة خاصة في "العاصفة الدرقية".

وهناك بعض الأدوية التي تسرِّع من التخلص من هرمونات الغدة؛ مما يؤدي إلى نقص تركيزها في الدم، فتقوم بعض الأدوية مثلاً بزيادة تحريض ارتباط هرمونات الغدة بالسكر (Glucoronidation Induction)، وهذا الارتباط يؤدي إلى تعطّل الهرمونات وإفرازها في العصارة الصفراوية في الكبد، ومن ثَمّ خروجها من الجسم، ومثال على ذلك: فينوباربيتال، وكاربامازابين، وريفامبيسين، مما يتطلب أحياناً زيادة في جرعة الثايروكسين للذين يعانون خمول الغدة، أما في وجود غدة درقية طبيعية فيتم تعويض هذا النقص عن طريق زيادة إنتاج هرمونات الغدة، وتقوم أدوية أخرى مثل: كوليستيبول، وكوليستيرولومين، وسلفات الحديد، وهيدروكسات الألومنيوم بمنع إعادة امتصاص الهرمونات الدرقية في الدوران المعوي الكبدي (Enterohepatic Circulation) وإفراغها في الخروج، وهذا التأثير يؤدي إلى نقص في تركيز الهرمونات الدرقية، وقد تُستخدم هذه الخاصية للأدوية الحاجزة للحمض الصفراوي في علاج نشاط الغدة في بعض الأحيان.

5. تأثير الأدوية على امتصاص دواء الثايروكسين

يتم امتصاص دواء الثايروكسين في المعي الصائم، والمعي اللفائفي، حيث يتم امتصاص (60-80 %) تقريباً منه، ويتطلب هذا الامتصاص أن يكون الأس الهيدروجيني (pH) حمضياً في المعدة كما يحدث في حالة الصيام، ويقل امتصاصه إذا تم أخذه مع الأكل؛ لذا يُنصح بأخذه صباحاً قبل الأكل بساعة كاملة أو نصف ساعة على الأقل لمن لا يستطيع الانتظار ساعة قبل الأكل، أو أخذه عند النوم على أن تكون آخر وجبة قبل ذلك بساعتين أو ثلاث، والاستخدام المزمن لأدوية مثبطات مضخة البروتون (Proton Pump Inhibitors) التي تقلل من الأس الهيدروجيني في المعدة يؤثر على امتصاص دواء الثايروكسين بشكل كامل، وهذا يزيد من الحاجة إليه؛ فيؤدي ذلك إلى زيادة جرعته المستخدمة، كما تقوم بعض الأدوية بالتقليل من امتصاصه من الأمعاء مثل: حبوب الكالسيوم، وسلفات الحديد، وهيدروكسات الألومونيوم، ودواء الكوليستبول، ولتجنب تأثيرها على امتصاصه يتم أخذه قبل تناول أي من الأدوية المذكورة أعلاه بأربع ساعات، أو قبل النوم.

6. الأدوية المناعية والغدة الدرقية

هناك عديد من الأدوية التي تعتمد في وظيفتها على تعزيز وتنشيط الجهاز المناعي في الجسم؛ ليقوم بمحاربة السرطان، وأمراض أخرى، حيث تقوم الخلايا المناعية النشطة بقتل الخلايا السرطانية، ويُعتبر هذا التوجّه في علاج السرطان أكثر دقة وأقل ضرراً للجسم، لكن نتيجة تعزيز الجهاز المناعي يؤدي هذا أيضاً إلى قيام الخلايا المناعية النشطة بمهاجمة الغدد الصماء، وبالأخص الغدة الدرقية، وكذلك النخامية، وحدوث أمراض مناعية فيهما، وسنقوم بعرض بعض هذه الأدوية وتأثيرها على الغدة الدرقية.

تُستخدم مثبطات مستضد 4 للمفاويات التائية السامة للخلايا مثل: إيبيليموماب في علاج الورم الميلانيني بشكل أساسي، وأورام أخرى مثل: سرطان الرئة، ولمفومة هودجكينية، والسرطانة الكلوية، وسرطان البروستاتة، وسرطان الثدي، وبسبب تعزيز وتنشيط الجهاز المناعي تظهر أمراض مناعية تصيب الغدد، وبالأخص الغدة الدرقية، والنخامية، وأمراض تصيب الجهاز الهضمي مثل: التهاب الكبد المناعي، والتهاب القولون، وينتج عن هذا العلاج التهاب النخامية المناعي الذي يحدث في (0.4 - 17 %) من مستخدمي دواء إيبيليموماب لعلاج الورم الميلانيني، ويختلف التهاب النخامية الناتج عن استخدام إيبيليموماب عن التهاب النخامية اللمفاوي بأنه يصيب الرجال كبار السن، بينما التهاب النخامية اللمفاوي يصيب النساء في فترة الحمل، وما بعد الولادة، وتبدأ الأعراض بعد ثمانية أسابيع من بدء العلاج، ويُعد خمول الدرقية الثانوي أكثر شيوعاً يليه قصور الكظر، ويكون العلاج بإعطاء الهرمونات المناسبة حسب النقص، لكن لابد من التأكد عند بدء علاج خمول الغدة أن المريض لا يعاني قصور الكظر؛ حتى لا يؤدي هذا إلى نوبة كظرية.

تُستخدم مثبطات مستقبلة موت الخلايا المبرمج البروتين الأول (Programmed Cell Death Receptor Inhibitor) مثل: دواء بيمبروليزوماب، ودواء نيفولوماب في علاج الورم الميلانيني، وأورام سرطانية أخرى، ويؤدي استخدام هذه الأدوية إلى اعتلال في الغدة مثل: خمول الغدة الصريح، أو دون السريري، وكذلك إلى التهاب الغدة، ونادراً ما يؤدي إلى الإصابة بداء جريفز، وتُقدر نسبة حدوث أمراض الغدة بـ (1-22 %)، وتحدث عادة بعد ستة أسابيع من العلاج، وقد يسبق خمول الغدة مؤقتاً تسمم درقي

في بعض الأحيان، وتتم متابعة وظائف الغدة عند بدء العلاج بمثبطات مستقبلة موت الخلايا المبرمج بصفة دورية، وبدء العلاج بالثايروكسين عند تشخيص خمول الغدة، وعادة ما يكون خمولها الناتج عن استخدام هذه الأدوية دائماً حتى بعد انتهاء دورة العلاج، كما أن استخدام دواء بمبروليزوماب قد يؤدي إلى التهاب النخامية المناعي في 0.5 % من الحالات.

يرتبط استخدام مثبطات تيروزين كيناز بحدوث اعتلال في الغدة عند استخدامه في علاج عديد من السرطانات مثل: الابيضاض النقوي المزمن، وسرطان الرئة، والسرطانة الكلوية، والسرطان الدرقي المقاوم للعلاج باليود المشع، ويُعتبر العلاج بمثبطات التيروزين كيناز علاجاً فعّالاً للسرطان، وبأعراض جانبية قليلة، وذلك لأنه يستهدف إمداد الأورام بالأكسجين، والعناصر الغذائية بتدميره للأوعية الدموية التي تغذي الورم، وينتج هذا عن قيامه بتثبيط مستقبلة عامل النمو للبطانة الوعائية؛ مما يؤدي إلى تثبيط نمو البطانة الوعائية في الورم، ويؤدي هذا في النهاية إلى تدمير الورم، ومن مضاعفات هذا العلاج على الغدة أنه يؤدي إلى خمولها، وقد يسبق هذا الخمول تسمم درقي مؤقت، وقد يكون السبب في الخمول تأثر الأوعية الدموية التي تغذي الغدة؛ مما يؤدي إلى التهاب فقاري، وخاصة أن الغدة الدرقية عضو شديد الوعائية، ومن المضاعفات الأخرى ازدياد الحاجة لدواء الثايروكسين لمرضى خمول الغدة بعد الاستئصال الكامل، ويعود هذا إلى تعطيل طرفي (Peripheral Inactivation) لهرمونات الغدة بسبب تنبيه الإنزيم نازع اليود من النوع الثالث، وأكثر أنواع مثبطات التيروزين كيناز المرتبطة بخمول الغدة هو دواء سونيتيناب، إذ قد يصل خمول الغدة من (14 - 70 %) من مستخدمي الدواء، وتزيد فرصة الإصابة بخمول الغدة مع الوقت، وعند بدء العلاج بمثبطات التيروزين كيناز يتم فحص الهرمون المنبه للدرقية في بداية العلاج، وبعد ذلك يتم فحصه شهرياً خلال الأشهر الستة الأولى، وبعدها كل (2 - 3) أشهر، ويتم البدء في علاج الثايروكسين إذا كان مستوى الهرمون المنبه للدرقية أكبر من 10 ملي وحدة دولية لكل لتر، أما في حالة حدوث خمول في الغدة دون السريري فيتم البدء بعلاج الثايروكسين عند وجود أعراض الخمول، وبعد الانتهاء من دورة العلاج نحاول وقف علاج الثايروكسين تدريجياً مع مراقبة وظائف الغدة؛ للتأكد من استمرار الخمول، أو عودة وظيفة الغدة بشكل طبيعي، أما بالنسبة للمرضى الذين يعانون الخمول أصلاً قبل بدء العلاج فيتم فحص الهرمون المنبه للدرقية في بداية

العلاج، وبعد ذلك يتم الفحص شهرياً خلال الأشهر الثلاثة الأولى، وبعدها كل ثلاثة أشهر حتى نهاية دورة العلاج للتأكد من الحاجة إلى زيادة جرعة الثايروكسين من عدمها، وبعد الانتهاء من العلاج بمثبطات التيروزين كيناز تتم العودة إلى جرعة الثايروكسين التي كانت قبل بدء العلاج.

يُعتبر دواء المتوزوماب (Alemtuzumab) دواء من فئة الضد وحيد النسيلة المؤنس المأشوب (Recombinant Humanised Monoclonal Antibody) وضد الجلايكوبروتين السطحي (CD52) الموجود في اللمفاويات (Glycoprotein CD52)، وينتج عن هذا الدواء انحلال اللمفاويات المتواسط بالمتممة (Complement Mediated Lysis of Lymphocytes) وحدوث قلة شديدة في اللمفاويات التائية والبائية، ويُستخدم هذا الدواء في علاج بعض أنواع ابيضاض الدم، كما يُستخدم في علاج التصلّب المتعدد الناكس المتردد النشط (Active Relapsing Remitting MS)، ويحدث اعتلال في الغدة بالأخص عند استخدام المتوزوماب في علاج التصلب المتعدد، وتبلغ نسبة الإصابة بأمراض الغدة الدرقية (34 - 41 %) من مستخدمي المتوزوماب في علاج التصلب المتعدد، ويُعتبر داء جريفز أكثر أمراض الغدة شيوعاً حيث تبلغ نسبة الإصابة به من (64-72 %) من الذين يصابون باعتلال الغدة، وتحدث أمراض الغدة خلال ثلاث سنوات من استخدام المتوزوماب.

وتوجد بعض أدوية السيتوكين (Cytokines) التي تؤدي إلى اعتلال الغدة، فمثلاً: دواء إنترفيرون ألفا يُستخدم في علاج التهاب الكبد الوبائي C، وبعض أنواع السرطانات، وتبلغ نسبة الإصابة بأمراض الغدة الدرقية لمستخدمي إنترفيرون ألفا في علاج الالتهاب الكبدي الوبائي (15-20 %) و40 % من الحالات يصبح لديهم ضد الدرقية إيجابياً، وأكثر أمراض الغدة شيوعاً المرتبطة باستخدام الإنترفيرون هو خمول الغدة المناعي، ويليه التهاب الغدة، ولا تحدث أمراض الغدة المرتبطة باستخدام الإنترفيرون عادة عند استخدامه في علاج السرطان، وقبل بدء استخدام الإنترفيرون يتم عمل فحص وظائف الغدة ضد الدرقية، وبعدها يتم إعادة الفحص بشكل دوري، مرة كل ستة أشهر إذا كان فحص ضد الدرقية سلبياً، ومرة كل شهرين إذا كان فحص ضد الدرقية إيجابياً، ويتم بدء العلاج بالثايروكسين عند تشخيص خمول الغدة.

يُعد الإنترلوكين - 2 أحد أنواع السيتوكينات المستخدمة في علاج الورم الميلانيني والسرطانة الكلوية، وإن قل استخدامه الآن بسبب وجود بدائل فضلى للعلاج، ويقوم إنترلوكين - 2 بتدمير خلايا السرطان بتنبيه الخلايا الفاتكة الطبيعية (Natural Killer Cells) وخلايا تائية أخرى، وتبلغ نسبة حدوث أمراض الغدة الدرقية (10-60 %)، وأكثر هذه الأمراض شيوعاً خمول الغدة، ويتم عمل فحص وظائف الغدة قبل بدء العلاج، وبعد ذلك كل (2 - 3) أشهر، وعند تشخيص خمول الغدة يتم البدء بالمعالجة باستخدام الثايروكسين، ويمكن عودة وظائف الغدة إلى معدلها الطبيعي بعد وقف علاج إنترلوكين - 2.

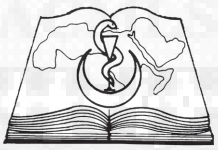
7. تأثير الأدوية على وظائف الغدة الدرقية في ظل وجود سوائية الغدة

تقوم بعض الأدوية بالتأثير على فحص وظائف الغدة دون التأثير على وظيفتها في الجسم، وهذا التأثير قد يسبب التباساً في التشخيص، وقد يؤدي إلى علاج خاطئ، فقد ينتج عن استخدام بعض الأدوية ارتفاع في مستوى هرمونات الغدة، أو انخفاض في مستواها، وكذلك انخفاض في مستوى الهرمون المنبه للدرقية، وارتفاع في مستوى ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية، وكل هذه التغييرات تحدث عند قياس وظائف الغدة.

ومثال على ذلك: البيوتين وهو أحد أنواع فيتامين B، ويؤدي استخدامه إلى تداخل مع الفحص أو المقايسة المناعية التي تعتمد في تركيبها عليه، فعند استخدام المقايسة المناعية الشطيرية (Sandwich Immunoassay) في قياس الهرمون المنبه للدرقية في وجود البيوتين يؤدي ذلك إلى قياس الهرمون المنبه للدرقية بشكل أقل من الطبيعي، بينما استخدام المقايسة المناعية التنافسية (Competitive Immunoassay) في قياس هرمونات الغدة في وجود البيوتين يؤدي إلى قياسها بشكل خاطئ بمعدل أعلى من الطبيعي، وتؤدي هذه الحالة من ارتفاع مستوى الهرمونات الدرقية مع انخفاض في مستوى الهرمون المنبه للدرقية إلى تشخيص خاطئ بنشاط الغدة؛ لذا عند الشك في وجود قراءة خاطئة لوظائف الغدة الدرقية يلزم التوقّف عن أخذ البيوتين لمدة 48 ساعة، وهذا يؤدي إلى اختفاء تأثير البيوتين على المقايسة المناعية، ومن ثَمَّ إعادة فحص وظائف الغدة، أو عمل فحص وظائفها باستخدام مقايسة مناعية لا تحتوي على البيوتين.

ويؤثر دواء الأميوداروِن على وظائف الغدة إضافة إلى كونه يسبب اعتلالاً حقيقياً فيها، حيث يؤدي إلى خمولها، أو نشاطها، فبسبب تثبيطه للإنزيم النازع لليود من النوع الثاني ينتج عن ذلك تثبيط تحويل الثايروكسين إلى ثلاثي يودو ثيرونين؛ مما يؤدي إلى نقص في مستوى ثلاثي يودو ثيرونين، وارتفاع في مستوى الثايروكسين، وكذلك ارتفاع في الهرمون المنبه للدرقية، وتحدث هذه التغييرات في بداية استخدام الأميوداروِن، ويرجع مستوى الهرمونات إلى الطبيعي خلال ستة أشهر.

وهناك بعض الأدوية التي تؤثر على وظائف الغدة بشكل حقيقي، وينعكس ذلك على فحص وظائفها لكن دون وجود تأثير سريري يُذكر فمثلاً: يؤدي استخدام الدوبامين، وناهض الدوبامين، وجلوكوكورتيكويد، أو الستيرويد القشراني، ومضاهئ سوماتوستاتين، وميتفورمين إلى تثبيط الهرمون المنبه للدرقية مع سوائية الثايروكسين الحر، وهذا التغيير في وظائف الغدة قد يؤدي إلى تشخيص خاطئ بنشاط الدرقية دون السريري، وما يتبع ذلك من عمل الفحوص، والعلاج دون حاجة لذلك.



AACWLS

الفصل الثامن

الوقاية من أمراض الغدة الدرقية وكيفية التعايش معها

تُعد أمراض الغدة الدرقية من الأمراض الشائعة، بل من أكثر أمراض الغدد الصماء شيوعاً، وتتعدد الأمراض التي تصيبها من تغيُّر في وظائفها مثل: خمولها أو نشاطها، أو وجود تضخُّم فيها، أو وجود عقيدات أو أورام، ويظهر تأثير أمراض الغدة على جميع أجهزة الجسم؛ بسبب دورها المهم في التنظيم الوظيفي لهذه الأجهزة، وتتنوع أسباب نشوء أمراض الغدة من أسباب بيئية، وأسباب مناعية، وأخرى وراثية.

ولعل من الأسباب التي يمكن الوقاية منها نقص اليود، وتكمن أهمية اليود في أنه المادة التفاعلية التي من دونها لا يستطيع الجسم أن يصنع هرمونات الغدة الدرقية، وكما أنه يؤدي إلى حدوث تضخُّم فيها، وخمولها، كما أنه قد يتسبب في حدوث نشاط للغدة أيضاً في حال التعرُّض لليود بعد ذلك، كما يؤدي نقص اليود في الأم الحامل والجنين إلى فدامة في الطفل حديث الولادة، وهي حالة تنتج من الخمول الشديد في الغدة إذا لم يتم علاجه، حيث يؤدي هذا إلى إعاقة ذهنية وحركية شديدة للطفل، ولتجنّب هذه المضاعفات الناتجة من نقص اليود فقد تبنت الدول برامج تهدف إلى زيادة استهلاك اليود بين السكان، وذلك عن طريق إضافة اليود إلى ملح الطعام، وقد أدى هذا إلى نقص نسبة حدوث الأمراض الناجمة عن نقص اليود عالمياً، وإن ظلت بعض المناطق في العالم تعاني نقصاً في اليود والأمراض المصاحبة له بشكل أقل، ويُذكر أن المعدل المطلوب لاستهلاك اليود للشخص البالغ يبلغ 150 ميكروجرام يومياً حسب توصيات منظمة الصحة العالمية، على أن يزيد معدل الاستهلاك إلى 250 ميكروجرام يومياً للمرأة الحامل، والمرضع.

وخمول الغدة الوراثي من الأمراض التي يمكن الوقاية منها، ومن المعروف أن هرمونات الغدة لها أهمية في تكوّن الجهاز العصبي في الجنين وتطوره بعد الولادة؛ لذا فعدم تشخيص خمول الغدة لدى الأطفال حديثي الولادة وبدء العلاج بشكل مبكر يؤدي إلى إعاقة ذهنية وحركية شديدة، خاصة أنه قد لا توجد أية علامات أو أعراض للخمول بعد الولادة تساعد على التشخيص المبكر، أما إذا تم التشخيص وبدء العلاج خلال أسبوعين من الولادة فيمكن تجنّب حدوث هذه المضاعفات الخطيرة؛ لذا تبنت عديد من الدول برامج لفحص الأطفال حديثي الولادة حيث يتم أخذ عينة دم من كاحل الطفل بعد (24 - 48) ساعة من الولادة، وقياس مستوى الهرمون المنبه للدرقية، فإذا كان مستواه أكبر من 20 ملي وحدة دولية لكل ملي لتر يتم تشخيص الطفل بخمول الغدة الوراثي، ويجب بدء العلاج بالثايروكسين بشكل فوري.

ومن الأمراض التي يمكن الوقاية منها أيضاً داء جريفز للطفل حديث الولادة، وتكون الأم إما تتلقى العلاج لداء جريفز، أو أنها عولجت منه في السابق إما جراحياً أو باليود المشع، ويكون سبب نشوء المرض عبور ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية من الأم إلى الجنين عبر المشيمة، وتأثر ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية على غدة الجنين وتحفيزها لإنتاج هرمونات الغدة، ولتجنب حدوث المرض في الطفل حديث الولادة والمضاعفات الناجمة عنه، يتم قياس مستوى ضد مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية في الأم، فإذا كان عالياً تتم مراقبة الطفل عن طريق التصوير التصواتي، فإذا ظهرت علامات نشاط الغدة في الجنين مثل: تسارع نبضات القلب، وتأخّر النمو، أو ظهور تضخُّم في الرقبة يتم علاج الجنين عن طريق إعطاء الأم أدوية ضد الدرقية التي تعبر المشيمة، وتعالج الطفل، ومن المهم أيضاً فحص الطفل بعد الولادة للبحث عن علامات لنشاط الغدة، وعلاجها إن وجدت.

ولقد فصّلنا في الفصل السابق تأثير بعض الأدوية على وظائف الغدة والتي قد يكون تأثيرها بشكل دائم، فإذا كان بالإمكان تجنب هذه الأدوية واستخدام بديل عنها لتفادي حدوث هذه الأمراض المرتبطة باستخدامها يكون ذلك أفضل، لكن في معظم الأحيان لا يمكن منع استخدام هذه الأدوية؛ لاحتياجها في علاج الأمراض المختلفة، وتصبح متابعة وظائف الغدة في هذه الحالة مهمة، ويتم علاجها إن لزم الأمر.

وأمراض الغدة على العموم من الأمراض سهلة العلاج، وبالإمكان التعايش معها، ومن المهم أن يكون المريض على دراية كاملة بالمرض، وطبيعة الأعراض، وأهمية العلاج؛ إذ إن الالتزام بالعلاج من شأنه أن يعيش معه المريض حياة طبيعية، كما أن الأورام التي تصيب الغدة وبالأخص الأورام السرطانية تكون بطيئة التنامي في معظمها، وذات مسار مرضي حسن بعد علاجها الجراحي، وعلاجها باليود المشع.

AACWLS

المراجـــع

References

- Jacques Dumont, Carine Maenhaut, D Christophe, Gilbert Vassart, P.P. Roger and Robert Opitz. Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; November 30, 2011.
- Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 10, 2020.
- Alanazi SM, Limaiem F. Ectopic Thyroid. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 24, 2020.
- Ibrahim NA, Fadeyibi IO. Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. Hormones (Athens). 2011;10(4):261-269. doi:10.14310/horm.2002.1317
- Bernard Bernard A. Rousset, Corinne Dupuy, Françoise Miot, and Jacques Dumont. Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; Septmenber 2, 2015.
- Samuel Refetoff. Thyroid Hormone Serum Transport Proteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; June 7, 2015.
- Theo J. Visser. Cellular Uptake of Thyroid Hormones. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; June 15, 2016.

- Robin P. Peeters. and Theo J. Visser. Metabolism of Thyroid Hormone. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; January 1, 2017.
- Cicatiello AG, Di Girolamo D, Dentice M. Metabolic Effects of the Intracellular Regulation of Thyroid Hormone: Old Players, New Concepts. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Sep 11;9:474. doi: 10.3389/fendo.2018.00474. eCollection 2018. Review.
- Yavuz S, Salgado Nunez Del Prado S, Celi FS. Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. J Endocr Soc. 2019 May 16;3(7):1345-1356. doi: 10.1210/js.2018-00423. eCollection 2019 Jul 1. Review.
- Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. Horm Res Paediatr. 2018;90(2):73-81. doi:10.1159/000492129
- Chattergoon NN. Thyroid hormone signaling and consequences for cardiac development. J Endocrinol. 2019;242(1):T145-T160. doi:10.1530/JOE-18-0704
- Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. Endocr Rev. 2016;37(2):135-187. doi:10.1210/er.2015-1106
- Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR. Thyroid hormones and skeletal muscle--new insights and potential implications. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(4):206-214. doi:10.1038/nrendo.2013.238
- Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. Pharmacol Ther. 2017;173:135-145. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.012

- Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. Endocr Rev. 2010;31(2):139-170. doi:10.1210/er.2009-0007
- Chattergoon NN. Thyroid hormone signaling and consequences for cardiac development. J Endocrinol. 2019;242(1):T145-T160. doi:10.1530/JOE-18-0704
- Stefano Mariotti. and Paolo Beck-Peccoz. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; August 14, 2016.
- Cooper DS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. In: Gardner DG, Shoback D eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrionology, 10th Edition. McGraw Hill Publication 2018.
- Carole A. Spencer. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; February 20, 2017 .
- Faix JD, Miller WG. Progress in standardizing and harmonizing thyroid function tests. Am J Clin Nutr. 2016;104 Suppl 3(Suppl 3):913S-7S. doi:10.3945/ajcn.115.110379
- Soh SB, Aw TC. Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility. Ann Lab Med. 2019;39(1):3-14. doi:10.3343/alm.2019.39.1.3
- Ceccarini G., Santini F., Vitti P. (2017) Tests of Thyroid Function. In: Vitti P., Hegedus L. (eds) Thyroid Diseases. Endocrinology. Springer, Cham

- Intenzo CM, Dam HQ, Manzone TM, Kim SM. Imaging of the thyroid in benign and malignant disease. Sem Nucl Med. 2012;42(1): 49-61
- Nachiappan AC, Metwalli ZA, Hailey BS, Patel RA, Ostrowski ML, Wynne DM. The Thyroid: Review of Imaging Features and biopsy Techniques with Radiologic-Pathologic Correlation. RadioGraphics. 2014;34(2):276-293
- Ghervan C. Thyroid and parathyroid ultrasound. Med Ultrasonography. 2011;13(1):80-84.
- Schoenmakers, N., Alatzoglou, K.S., Chatterjee, V.K. & Dattani, M.T. (2015). Recent advances in central congenital hypothyroidism The Journal of Endocrinology, 227(3), R51-R71. doi:10.1530/JOE-15-0341
- Layal Chaker, Antonio C Bianco, Jacqueline Jonklaas, Robin P Peeters. Hypothyroidism. Lancet. 2017 Sep 23; 390(10101): 1550–1562. Published online 2017 Mar 20. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1
- Jacqueline Jonklaas, Antonio C. Bianco, Andrew J. Bauer, Kenneth D. Burman, Anne R. Cappola, Francesco S. Celi, David S. Cooper, Brian W. Kim, Robin P. Peeters, M. Sara Rosenthal, Anna M. Sawka. Guidelines for the treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid. 2014 Dec 1; 24(12): 1670–1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028
- Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, Sara JD, Cao ZY, Zheng WP, Zhang TS, Han HJ, Yang ZY, Zhang Y, Wang FL, Pan RY, Huang JL, Wu LL, Zhang M, Wei YX. What is the association of hypothyroidism

with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. BMC Med. 2017 Feb 2;15(1):21. doi: 10.1186/s12916-017-0777-9. PMID: 28148249; PMCID: PMC5289009.

- Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MPJ. 2012 ETA Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2012;1:55–71.
- Jeffrey Garber, Rhoda Cobin, Hossein Gharib, James Hennessey, Irwin Klein, Jeffrey Mechanick, Rachel Pessah-Pollack, Peter Singer, and Kenneth Woeber (2012) Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocrine Practice: November 2012, Vol. 18, No. 6, pp. 988-1028.
- Pearce SHS, Barbant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Ravazi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guidelines: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013;2:215-228
- Laura H. Mariani and Jeffrey S. Berns. The Renal Manifestations of Thyroid Disease.
- JASN January 2012, 23 (1) 22-26.
- Mendes D, Alves C, Silverio N, Marques FB.Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Thyroid J ;8(30):130-143.
- Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(2):363-384. doi:10.1210/jc.2013-1891.

- Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. Int J Pediatr Endocrinol. 2017;2017:11. doi:10.1186/s13633-017-0051-0
- Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. N Engl J Med. 2017;376(18):1748-1761. doi:10.1056/NEJMoa1614949
- Pokhrel B, Aiman W, Bhusal K. Thyroid Storm. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 19, 2020.
- DeGroot LJ. The Non-Thyroidal Illness Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; February 1, 2015.
- Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(10):816-825. doi:10.1016/S2213-8587(15)00225-9
- Wajner SM, Maia AL. New Insights toward the Acute Non-Thyroidal Illness Syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2012;3:8. Published 2012 Jan 26. doi:10.3389/fendo.2012.00008
- Sharma A, Stan M. N. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc. 2019;94(6):1048-1064
- Douglas S. Ross, Henry B. Burch, David S. Cooper, M. Carol Greenlee, Peter Laurberg, Ana Luiza Maia, Scott A. Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan, and Martin A. Walter. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis Thyroid.Oct 2016.1343-1421

- Perros P, Dayan CM, Dickinson AJ, et al. Management of patients with Graves› orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. Clin Med (Lond). 2015;15(2):173–178. doi:10.7861/clinmedicine.15-2-173
- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly G, J, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga W, M: The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves› Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves› Orbitopathy. Eur Thyroid J 2016;5:9-26. doi: 10.1159/000443828
- Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. Endocr Rev. 2019 Feb 1;40(1):236-267. doi: 10.1210/er.2018-00066. PMID: 30215690; PMCID: PMC6338478.
- Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(4):647-657. doi:10.1016/j.beem.2015.07.007
- Rivas AM, Lado-Abeal J. Thyroid hormone resistance and its management. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2016;29(2):209-211. do i:10.1080/08998280.2016.11929421
- Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(10):582-591. doi:10.1038/nrendo.2014.143
- Alexandra M. Dumitrescu, Samuel Refetoff. Impaired Sensitivity to Thyroid Hormone: Defects of Transport, Metabolism and Action. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; August 20, 2015.
- Thyroid Nodules and Cancer.

- Geraldo Medeiros-Neto, MD. Multinodular Goiter. . In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; September 26, 2016.
- Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W. Randolph, Anna M. Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn G. Schuff, Steven I. Sherman, Julie Ann Sosa, David L. Steward, R. Michael Tuttle, and Leonard Wartofsky. Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid.Jan 2016.1-133.http://doi.org/10.1089/thy.2015.0020
- Hossein Gharib, Enrico Papini, Jeffrey R. Garber, Daniel S. Duick, R. Mack Harrell, Laszlo Hegedüs, Ralf Paschke, Roberto Valcavi, and Paolo Vitti (2016) AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES – 2016 UPDATE. Endocrine Practice: May 2016, Vol. 22, No. Supplement 1, pp. 1-60.
- Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. N Engl J Med. 2016;375(11):1054-1067. doi:10.1056/NEJMra1501993
- Hussain F, Iqbal S, Mehmood A, Bazarbashi S, ElHassan T, Chaudhri N. Incidence of thyroid cancer in the Kingdom of Saudi Arabia, 2000-2010. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2013;6(2):58-64. doi:10.1016/j.hemonc.2013.05.004

- La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. Int J Cancer. 2015;136(9):2187-2195. doi:10.1002/ijc.29251
- Sak SD. Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Multiple Faces of a Familiar Tumor. Turk Patoloji Derg. 2015;31 Suppl 1:34-47. doi:10.5146/tjpath.2015.01313
- Radu TG, Ciurea ME, Mogoantă SŞ, et al. Papillary thyroid cancer stroma - histological and immunohistochemical study. Rom J Morphol Embryol. 2016;57(2 Suppl):801-809.
- Rossi ED, Faquin WC, Pantanowitz L. Cytologic features of aggressive variants of follicular-derived thyroid carcinoma. Cancer Cytopathol. 2019;127(7):432-446. doi:10.1002/cncy.22136
- Erik K. Alexander, Elizabeth N. Pearce, Gregory A. Brent, Rosalind S. Brown, Herbert Chen, Chrysoula Dosiou, William A. Grobman, Peter Laurberg, John H. Lazarus, Susan J. Mandel, Robin P. Peeters, and Scott Sullivan. Thyroid.Mar 2017.315-389.http://doi.org/10.1089/thy.2016.0457
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011;21(10):1081-1125. doi:10.1089/thy.2011.0087
- Effect of Drugs on Thyroid:
- Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. N Engl J Med. 2019;381(8):749-761. doi:10.1056/NEJMra1901214
- Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. Hipotiroidismo inducido por drogas. Medicina (B Aires). 2017;77(5):394-404.

- Bhattacharya S, Goyal A, Kaur P, Singh R, Kalra S. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. Eur Endocrinol. 2020;16(1):32-39. doi:10.17925/EE.2020.16.1.32
- Makita N, Manaka K, Sato J, Mitani K, Nangaku M, Iiri T. Bexarotene-induced hypothyroidism: Characteristics and therapeutic strategies. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;91(1):195-200. doi:10.1111/cen.13975

إصدرات المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية
الكتب الأساسية والمعاجم والقواميس والأطالس

1 ـ دليل الأطباء العرب (1)	إعداد: المركز
2 ـ التنمية الصحية (2)	تأليف: د. رمسيس عبد العليم جمعة
3 ـ نظم وخدمات المعلومات الطبية (3)	تأليف: د. شوقي سالم وآخرين
4 ـ السرطان المهني (4)	تأليف: د. جاسم كاظم العجزان
5 ـ القانون وعلاج الأشخاص المعولين على المخدرات والمسكرات (دراسة مقارنة للقوانين السارية) (5)	تأليف: د.ك. بورتر وآخرين ترجمة: المركز
6 ـ الدور العربي في منظمة الصحة العالمية (6)	إعداد: الأمانة الفنية لمجلس وزراء الصحة العرب
7 ـ دليل قرارات المكتب التنفيذي لمجلس وزراء الصحة العرب (7)	إعداد: الأمانة الفنية لمجلس وزراء الصحة العرب
8 ـ الموجز الإرشادي عن الأمراض التي تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي (8)	تأليف: د. نيكول ثين ترجمة: د. إبراهيم القشلان
9 ـ السرطان: أنواعه ـ أسبابه ـ تشخيصه طرق العلاج والوقاية منه (9)	تأليف: د. عبد الفتاح عطا الله
10 ـ دليل المستشفيات والمراكز العلاجية في الوطن العربي (10)	إعداد: المركز
11 ـ زرع الأعضاء بين الحاضر والمستقبل (11)	تأليف: د. عبد الفتاح عطا الله
12 ـ الموجز الإرشادي عن الممارسة الطبية العامة (12)	تأليف: كونراد. م. هاريس ترجمة: د.عدنان تكريتي
13 ـ الموجز الإرشادي عن الطب المهني (13)	تأليف: د. هـ.أ. والدرون ترجمة: د. محمد حازم غالب
14 ـ الموجز الإرشادي عن التاريخ المرضي والفحص السريري (15)	تأليف: روبرت تيرنر ترجمة: د. إبراهيم الصياد
15 ـ الموجز الإرشادي عن التخدير (16)	تأليف: د. ج.ن. لون ترجمة: د. سامي حسين
16 ـ الموجز الإرشادي عن أمراض العظام والكسور (17)	تأليف: ت. دكوورث ترجمة: د. محمد سالم

17 ـ الموجز الإرشادي عن الغدد الصماء (18)	تأليف: د. ر.ف.فلتشر ترجمة: د.نصر الدين محمود
18 ـ دليل طريقة التصوير الشعاعي (19)	تأليف: د. ت. هولم وآخرين ترجمة: المركز ومنظمة الصحة العالمية
19 ـ دليل الممارس العام لقراءة الصور الشعاعية (20)	تحرير: د. ب.م.س بالمر وآخرين ترجمة: المركز ومنظمة الصحة العالمية
20 ـ التسمية الدولية للأمراض (مجلس المنظمات الدولية للعلوم الطبية) المجلد 2 الجزء 3 الأمراض المعدية (22)	ترجمة: المركز ومنظمة الصحة العالمية
21 ـ الداء السكري لدى الطفل (23)	تأليف: د. مصطفى خياطي ترجمة: د. مروان القنواتي
22 ـ الأدوية النفسانية التأثير: تحسين ممارسات الوصف (24)	تحرير: د. عبدالحميد قدس و د. عنايت خان
23 ـ التعليم الصحي المستمر للعاملين في الحقل الصحي : دليل ورشة العمل (25)	تحرير: د. ف.ر.أ بات ود. أ. ميخيا ترجمة: المركز ومنظمة الصحة العالمية
24 ـ التخدير في مستشفى المنطقة (26)	تأليف: د. مايكل ب. دوبسون ترجمة: د. برهان العابد مراجعة: د. هيثم الخياط
25 ـ الموجز الإرشادي عن الطب الشرعي (27)	تأليف: د.ج.جي ترجمة: د. عاطف بدوي
26 ـ الطب التقليدي والرعاية الصحية (28)	تأليف: د. روبرت هـ. باترمان وآخرين ترجمة: د.نزيه الحكيم مراجعة: أ. عدنان يازجي
27 ـ أدوية الأطفال (29)	تأليف: د.ن.د بارنز وآخرين ترجمة: د. لبيبة الخزدجي مراجعة: د. هيثم الخياط
28 ـ الموجز الإرشادي عن أمراض العين (30)	تأليف: د. ب.د. تريفر ـ روبر ترجمة: د. عبدالرزاق السامرائي
29 ـ التشخيص الجراحي (31)	تأليف د. محمد عبد اللطيف إبراهيم

30 ـ تقنية المعلومات الصحية (واقع واستخدامات تقنية واتصالات المعلومات البعدية في المجالات الصحية) (32)	ترجمة: د. شوقي سالم
31 ـ الموجز الإرشادي عن طب التوليد (33)	تأليف: د. جفري شامبر لين ترجمة: د. حافظ والي
32 ـ تدريس الإحصاء الصحي (عشرون مخططاً تمهيدياً لدروس وحلقات دراسية) (34)	تحرير: س.ك. لوانجا وتشو ـ يوك تي ترجمة: د. عصمت إبراهيم حمود مراجعة: د. عبد المنعم محمد علي
33 ـ الموجز الإرشادي عن أمراض الأنف والأذن والحنجرة (35)	تأليف: د. ب.د. بول ترجمة: د. زهير عبد الوهاب
34 ـ علم الأجنة السريري (37)	تأليف: د. ريتشارد سنل ترجمة: د. طليع بشور
35 ـ التشريح السريري (38)	تأليف: د. ريتشارد سنل ترجمة: د. محمد أحمد سليمان
36 ـ طب الاسنان الجنائي (39)	تأليف: د. صاحب القطان
37 ـ أطلس أمراض العين في الدول العربية سلسلة الأطالس الطبية (40)	تأليف: د.أحمد الجمل و د. عبد اللطيف صيام
38 ـ الموجز الإرشادي عن أمراض النساء (41)	تأليف: جوزفين بارنز ترجمة: د. حافظ والي
39 ـ التسمية التشريحية (قاموس تشريح) (42)	ترجمة: د. حافظ والي
40 ـ الموجز الإرشادي عن توازن السوائل والكهارل (43)	تأليف: د. شيلا ويللاتس ترجمة: د. حسن العوضي
41 ـ الموجز الإرشادي عن المسالك البولية (44)	تأليف: د. جون بلاندي ترجمة: د. محيي الدين صدقي
42 ـ الموجز الإرشادي عن الأمراض النفسية (45)	تأليف: د. جيمس و د. يليس و ج.م. ماركس ترجمة: د.محمد عماد فضلي
43 ـ دليل الطالب في أمراض العظام والكسور سلسلة المناهج الطبية (46)	تأليف: د. فرانك ألويسيو وآخرين ترجمة: د. أحمد ذياب وآخرين
44 ـ دليل المؤسسات التعليمية والبحثية الصحية في الوطن العربي ـ 3 أجزاء (47)	إعداد: المركز

45 ـ التدرن السريري (48)	تأليف: البروفيسور سير جون كروفتن وآخرين ترجمة: د. محمد علي شعبان
46 ـ مدخل إلى الآنثروبولوجيا البيولوجية (49)	تأليف: د. علي عبدالعزيز النفيلي
47 ـ الموجز الإرشادي عن التشريح (50)	تأليف: د. دي.بي. موفات ترجمة: د. محمد توفيق الرخاوي
48 ـ الموجز الإرشادي عن الطب السريري (51)	تأليف: د. ديڤيد روبنشتين و د. ديڤيد وين ترجمة: د. بيومي السباعي
49 ـ الموجز الإرشادي عن علم الأورام السريري (52)	تأليف: د. باري هانكوك و د.ج ديڤيد برادشو ترجمة: د. خالد أحمد الصالح
50 ـ معجم الاختصارات الطبية (53)	إعداد: المركز
51 ـ الموجز الإرشادي عن طب القلب سلسلة المناهج الطبية (55)	تأليف: د. ج. فليمنج وآخرين ترجمة: د. عاطف أحمد بدوي
52 ـ الهستولوجيا الوظيفية سلسلة المناهج الطبية (56)	تأليف: د. م. بوريسنكو و د. ت. بورينجر ترجمة: أ. عدنان اليازجي
53 ـ المفاهيم الأساسية في علم الأدوية سلسلة المناهج الطبية (57)	تأليف: د. جانيت سترينجر ترجمة: د. عادل نوفل
54 ـ المرجع في الأمراض الجلدية سلسلة المناهج الطبية (58)	تأليف: د. صالح داود و د. عبد الرحمن قادري
55 ـ أطلس الأمراض الجلدية سلسلة الأطالس الطبية (59)	تأليف: د. جيفري كالين وآخرين ترجمة: د. حجاب العجمي
56 ـ معجم مصطلحات الطب النفسي سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (60)	إعداد: د. لطفي الشربيني مراجعة: د. عادل صادق
57 ـ أساسيات طب الأعصاب سلسلة المناهج الطبية (61)	تأليف: د. إ.م.س. ولكنسون ترجمة: د. لطفي الشربيني، و د. هشام الحناوي
58 ـ معجم مصطلحات علم الأشعة والأورام سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (62)	إعداد: د. ضياء الدين الجماس وآخرين مراجعة وتحرير: مركز تعريب العلوم الصحية
59 ـ علم الطفيليات الطبية سلسلة المناهج الطبية (63)	تأليف: د. و. بيك، ود. ج. ديڤيز ترجمة: د. محمد خير الحلبي
60 ـ الموجز الإرشادي عن فيزيولوجيا الإنسان سلسلة المناهج الطبية (64)	تحرير: د. جون براي وآخرين ترجمة: د. سامح السباعي

61 ـ أساسيات علم الوراثيات الطبية	تأليف: د. مايكل كونور
سلسلة المناهج الطبية (65)	ترجمة: د. سيد الحديدي
62 ـ معجم مصطلحات أمراض النساء والتوليد	إعداد: د. محمد حجازي وآخرين
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (66)	تحرير: مركز تعريب العلوم الصحية
63 ـ أساسيات علم المناعة الطبية	تأليف: د.هيلين شابل وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (67)	ترجمة: د. نائل بازركان
64 ـ معجم مصطلحات الباثولوجيا والمختبرات	إعداد: د. سيد الحديدي وآخرين
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (68)	تحرير: مركز تعريب العلوم الصحية
65 ـ أطلس الهستولوجيا	تأليف: د. شو ـ زين زانج
سلسلة الأطالس الطبية (69)	ترجمة: د. عبد المنعم الباز وآخرين
	مراجعة: مركز تعريب العلوم الصحية
66 ـ أمراض جهاز التنفس	تأليف: د. محمود باكير و د. محمد المسالمة
سلسلة المناهج الطبية (70)	د. محمد المميز و د. هيام الريس
67 ـ أساسيات طب الجهاز الهضمي (جزءان)	تأليف: د.ت. يامادا وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (71)	ترجمة: د. حسين عبدالحميد وآخرين
68 ـ الميكروبيولوجيا الطبية (جزءان)	تأليف: د. جيو بروكس وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (72)	ترجمة: د. عبد الحميد عطية وآخرين
69 ـ طب الأطفال وصحة الطفل	تأليف: د. ماري رودلف، د. مالكوم ليڤين
سلسلة المناهج الطبية (73)	ترجمة: د. حاتم موسى أبو ضيف وآخرين
70 ـ الموجز الإرشادي عن الباثولوجيا (جزءان)	تأليف: د.أ.د. تومسون، د.ر.إ. كوتون
سلسلة المناهج الطبية (74)	ترجمة: د. حافظ والي
71 ـ طب العائلة	تأليف: د. ناصر بوكلي حسن
سلسلة المناهج الطبية (75)	
72 ـ الطبيب، أخلاق ومسؤولية	تأليف: د. محمد خالد المشعان
سلسلة الكتب الطبية (76)	
73 ـ هاربرز في الكيمياء الحيوية (3 أجزاء)	تأليف: د. روبرت موراي وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (77)	ترجمة: د. عماد أبو عسلي و د. يوسف بركات
74 ـ أطلس أمراض الفم	تأليف: د. كريسبيان سكولي وآخـرين
سلسلة الأطالس الطبية (78)	ترجمة: د. صاحـب القطـان

75 ـ الموجز الإرشادي عن علم الاجتماع الطبي	تأليف: د. ديڤيد هاناي
سلسلة المناهج الطبية (79)	ترجمة: د. حسن العوضي
76ـ دليل المراجعة في أمراض النساء والتوليد	تأليف: د. إيرول نورويتز
سلسلة المناهج الطبية (80)	ترجمة: د. فرحان كوجان
77ـ دليل المراجعة في أمراض الكلى	تأليف: د. كريس كالاهان و د. باري برونر
سلسلة المناهج الطبية (81)	ترجمة: د. أحمد أبو اليسر
78ـ دليل المراجعة في الكيمياء الحيوية	تأليف: د.بن جرينشتاين و د.آدم جرينشتاين
سلسلة المناهج الطبية (82)	ترجمة: د. يوسف بركات
79ـ أساسيات علم الدمويات	تأليف: د.ف. هوفبراند وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (83)	ترجمة: د. سعد الدين جاويش وآخرين
80 ـ الموجز الإرشادي عن طب العيون	تأليف: د. بروس جيمس
سلسلة المناهج الطبية (84)	ترجمة: د. سرى سبع العيش
81 ـ مبادئ نقص الخصوبة	تأليف: د. بيتر برود و د. أليسون تايلور
سلسلة المناهج الطبية (85)	ترجمة: د. وائل صبح و د. إسلام أحمد حسن
82 ـ دليل المراجعة في الجهاز الهضمي	تأليف: د. سانيش كاشاف
سلسلة المناهج الطبية (86)	ترجمة: د. يوسف بركات
83 ـ الجراحة الإكلينيكية	تأليف: د. ألفريد كوشيري وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (87)	ترجمة: د. بشير الجراح وآخرين
84 ـ دليل المراجعة في الجهاز القلبي الوعائي	تأليف: د. فيليب آرونسون
سلسلة المناهج الطبية (88)	ترجمة: د. محمد حجازي
85 ـ دليل المراجعة في المكروبيولوجيا	تأليف: د. ستيفن جليسبي و د. كاترين بامفورد
سلسلة المناهج الطبية (89)	ترجمة: د. وائل محمد صبح
86 ـ مبادئ طب الروماتزم	تأليف: د. ميشيل سناث
سلسلة المناهج الطبية (90)	ترجمة: د. محمود الناقة
87 ـ علم الغدد الصماء الأساسي والإكلينيكي	تأليف: فرنسيس جرينسبان و ديڤيد جاردنر
سلسلة المناهج الطبية (91)	ترجمة: د. أكرم حنفي وآخرين
88 ـ أطلس الوراثيات	تأليف: د. إبرهارد باسرج وآخرين
سلسلة الأطالس الطبية (92)	ترجمة: د. وائل صبح وآخرين
89 ـ دليل المراجعة في العلوم العصبية	تأليف: د. روجر باركر وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (93)	ترجمة: د. لطفي الشربيني

90 ـ معجم مصطلحات أمراض الفم والأسنان	إعداد: د. فتحي عبد المجيد وفا
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (94)	مراجعة: د. محمد فؤاد الذاكري وآخرين
91 ـ الإحصاء الطبي	تأليف: د. جينيفير بيت وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (95)	ترجمة: د. نائل عبدالقادر وآخرين
92 ـ إعاقات التعلم لدى الأطفال	تأليف: د. بيتر بيرك و د. كاتي سيجنو
سلسلة المناهج الطبية (96)	ترجمة: د. عبد المنعم الباز و أ. سميرة مرجان
93 ـ السرطانات النسائية	تأليف: د. أحمد راغب
سلسلة المناهج الطبية (97)	تحرير: مركز تعريب العلوم الصحية
94 ـ معجم مصطلحات جراحة العظام والتأهيل	إعداد: د. عبد الرزاق سري السباعي وآخرين
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (98)	مراجعة: د. أحمد ذياب وآخرين
95 ـ التفاعلات الضائرة للغذاء	إعداد: د. جودث بيترس
سلسلة المناهج الطبية (99)	ترجمة: د. طه قمصاني و د. خالد مدني
96 ـ دليل المراجعة في الجراحة	تأليف: د. بيرس جراس و د. نيل بورلي
سلسلة المناهج الطبية (100)	ترجمة: د. طالب الحلبي
97 ـ الطب النفسي عند الأطفال	تأليف: د. روبرت جودمان و د. ستيفن سّكوت
سلسلة المناهج الطبية (101)	ترجمة: د. لطفي الشربيني و د. حنان طقش
98 ـ مبادئ نقص الخصوبة (ثنائي اللغة)	تأليف: د. بيتر برود
سلسلة المناهج الطبية (102)	ترجمة: د. وائل صبح وآخرين
99 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية	إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
(الإصدار الأول حرف A)	إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (103)	
100 ـ دليل المراجعة في التاريخ المرضي	تأليف: د. جونثان جليادل
والفحص الإكلينيكي	ترجمة: د.محمود الناقة و د. عبد الرزاق السباعي
سلسلة المناهج الطبية (104)	
101 ـ الأساسيات العامة ـ طب الأطفال	تأليف: د. جوديث سوندهايمر
سلسلة المناهج الطبية (105)	ترجمة: د. أحمد فرج الحسانين وآخرين
102 ـ دليل الاختبارات المعملية	تأليف: د.دنيس ويلسون
والفحوصات التشخيصية	ترجمة: د. سيد الحديدي وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (106)	

103 ـ التغيـرات العالمية والصحة سلسلة المناهج الطبية (107)	تحرير: د. كيلي لي و چيف كولين ترجمة: د. محمد براء الجندي
104 ـ التعرض الأولي الطب الباطني: طب المستشفيات سلسلة المناهج الطبية (108)	تأليف: د. تشارلز جريفيث وآخرين ترجمة: د. عبدالناصر كعدان وآخرين
105 ـ مكافحة الأمراض السارية سلسلة المناهج الطبية (109)	تحرير: د. نورمان نوح ترجمة: د. عبدالرحمن لطفي عبدالرحمن
106 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية (الإصـدار الأول حرف B) سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (B)	إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح إشراف: د. عبدالرحمن عبدالله العوضي
107 ـ علم النفس للممرضات ومهنيي الرعاية الصحية سلسلة المناهج الطبية (110)	تأليف: د. جين ولكر وآخرين ترجمة: د. سميرة ياقوت وآخرين
108 ـ التشريح العصبي(نص وأطلس) سلسلة الأطالس الطبية العربية (111)	تأليف: د. چون هـ ـ مارتن ترجمة: د.حافظ والي وآخرين
109 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية (الإصـدار الأول حرف C) سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (C)	إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي
110 ـ السرطان والتدبير العلاجي سلسلة المناهج الطبية (112)	تأليف: روبرت سوهامي ـ جيڤري توبياس ترجمة: د. حسام خلف وآخرين
111 ـ التشخيص والمعالجة الحالية: الأمراض المنقولة جنسياً سلسلة المناهج الطبية (113)	تحرير: د. جيفري د.كلوسنر وآخرين ترجمة: د. حسام خلف وآخرين
112 ـ الأمراض العدوائية .. قسم الطوارئ ـ التشخيص والتدبير العلاجي سلسلة المناهج الطبية (114)	تحرير: د. إلين م. سلاڤين وآخرين ترجمة: د. ضياء الدين الجماس وآخرين
113 ـ أسس الرعاية الطارئة سلسلة المناهج الطبية (115)	تحرير: د. كليف ايڤانز وآخرين ترجمة: د. جمال جودة وآخرين
114 ـ الصحة العامة للقرن الحادي والعشرين آفاق جديدة للسياسة والمشاركة والممارسة سلسلة المناهج الطبية (116)	تحرير: د. جودي أورم وآخرين ترجمة: د. حسناء حمدي وآخرين

115 ـ الدقيقة الأخيرة ـ طب الطوارئ سلسلة المناهج الطبية(117)	تحرير: د. ماري جو واجنر وآخرين ترجمة: د. ناصر بوكلي حسن وآخرين
116 ـ فهم الصحة العالمية سلسلة المناهج الطبية(118)	تحرير: د. وليام هـ . ماركال وآخرين ترجمة: د. جاكلين ولسن وآخرين
117 ـ التدبير العلاجي لألم السرطان سلسلة المناهج الطبية(119)	تأليف: د. مايكل فيسك و د. ألين برتون ترجمة: د.أحمد راغب و د. هشام الوكيل
118 ـ التشخيص والمعالجة الحالية ـ طب الروماتزم ـ سلسلة المناهج الطبية(120)	تأليف: د. جون إمبودن وآخرين ترجمة: د. محمود الناقة وآخرين
119 ـ التشخيص والمعالجة الحالية ـ الطب الرياضي سلسلة المناهج الطبية(121)	تحرير: د. باتريك ماكموهون ترجمة: د. طالب الحلبي و د. نائل بازركان
120 ـ السياسة الاجتماعية للممرضات والمهن المساعدة سلسلة المناهج الطبية (122)	تأليف: د. ستيفن بيكهام و د.ليز ميرابياو ترجمة: د. لطفي عبد العزيز الشربيني وآخرين
121 ـ التسمم وجرعة الدواء المفرطة سلسلة المناهج الطبية (123)	تحرير: د. كينت أولسون وآخرين ترجمة: د. عادل نوفل وآخرين
122 ـ الأرجية والربو "التشخيص العملي والتدبير العلاجي" سلسلة المناهج الطبية (124)	تحرير: د. مسعود محمدي ترجمة: د. محمود باكير وآخرين
123 ـ دليل أمراض الكبد سلسلة المناهج الطبية (125)	تحرير: د. لورانس فريدمان و د. أيميت كيبفي ترجمة: د. عبد الرزاق السباعي وآخرين
124 ـ الفيزيولوجيا التنفسية سلسلة المناهج الطبية (126)	تأليف: د. ميشيل م. كلوتير ترجمة: د. محمود باكير وآخرين
125 ـ البيولوجيا الخلوية الطبية سلسلة المناهج الطبية (127)	تأليف: روبرت نورمان و ديڤيد لودويك ترجمة: د. عماد أبو عسلي و د. رانيا توما
126 ـ الفيزيولوجيا الخلوية سلسلة المناهج الطبية (128)	تأليف: د. موردیكاي بلوشتاين وآخرين ترجمة: د. نائل بازركان
127 ـ تطبيقات علم الاجتماع الطبي سلسلة المناهج الطبية (129)	تحرير: د. جراهام سكامبلر ترجمة: د. أحمد ديب دشاش
128 ـ طب نقل الدم سلسلة المناهج الطبية (130)	تأليف: د. جيفري ماكولف ترجمة: د. سيد الحديدي وآخرين
129 ـ الفيزيولوجيا الكلوية سلسلة المناهج الطبية (131)	تأليف: د.بروس كوبن وآخرين ترجمة: د. محمد بركات

130 ـ الرعاية الشاملة للحروق سلسلة المناهج الطبية (132)	تأليف: د. ديڤيد هيرنادون ترجمة: د. حسام الدين خلف وآخرين
131 ـ سلامة المريض ـ بحوث الممارسة سلسلة المناهج الطبية (133)	تحرير: د. كيرين ولش و د. روث بودن ترجمة: د. تيسير العاصي
132 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية (الإصدار الأول حرف D) سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (D)	إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي
133 ـ طب السفر سلسلة المناهج الطبية (134)	تحرير: د. جاي كايستون وآخرين ترجمة: د.عادل نوفل وآخرين
134 ـ زرع الأعضاء دليل للممارسة الجراحية التخصصية سلسلة المناهج الطبية (135)	تحرير: د. جون فورسيث ترجمة:د. عبد الرزاق السباعي د. أحمد طالب الحلبي
135 ـ إصابات الأسلحة النارية في الطب الشرعي سلسلة المناهج الطبية (136)	تأليف: د. محمد عصام الشيخ
136 ـ "ليڤين وأونيل" القدم السكري سلسلة المناهج الطبية (137)	تأليف: د. جون بوكر و مايكل فايڤر ترجمة:د. أشرف رمسيس وآخرين
137 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية (الإصدار الأول حرف E) سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (E)	إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي
138 ـ معجم تصحيح البصر وعلوم الإبصار سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة(138)	تأليف: د. ميشيل ميلودوت ترجمة: د. سُرى سبع العيش و د. جمال إبراهيم المرجان
139 ـ معجم "بيلير" للممرضين والممرضات والعاملين في مجال الرعايـة الصحيـة سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (139)	تأليف: د. باربرا ـ ف. ويللر ترجمة: د. طالب الحلبي وآخرين
140 ـ علم أعصاب النوم سلسلة المناهج الطبية (140)	تأليف: د. روبرت ستيكجولد و ماثوي والكر ترجمة: د. عبير محمد عدس
141 ـ كيف يعمل الدواء "علم الأدوية الأساسي لمهنيي الرعاية الصحية" سلسلة المناهج الطبية (141)	و د. نيرمين سمير شنودة تأليف: د. هيو مكجافوك ترجمة: د. دينا محمد صبري

142 ـ مشكلات التغذية لدى الأطفال "دليل عملي" سلسلة المناهج الطبية (142)	تحرير: أنجيلا ساوثال وكلاريسا مارتن ترجمة: د. خالد المدني وآخرين
143 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية (الإصدار الأول حرف F) سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (F)	إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي
144 ـ المرض العقلي الخطير ـ الأساليب المتمركزة على الشخص سلسلة المناهج الطبية (143)	تحرير: إبراهام رودنيك وديفيد روي ترجمة: د. محمد صبري سليط
145 ـ المنهج الطبي المتكامل سلسلة المناهج الطبية (144)	تأليف: راجا باندارانا ياكي ترجمة: د. جاكلين ولسن
146 ـ فقد الحمل "الدليل إلى ما يمكن أن يوفره كل من الطب المكمل والبديل" سلسلة المناهج الطبية (145)	تأليف: جانيتا بنسيولا ترجمة: د. محمد جابر صدقي
147 ـ الألم والمعاناة والمداواة "الاستبصار والفهم" سلسلة المناهج الطبية (146)	تحرير: بيتر ويميس جورمان ترجمة: د. هشام الوكيل
148 ـ الممارسة الإدارية والقيادة للأطباء سلسلة المناهج الطبية (147)	تأليف: جون واتيس و ستيفن كوران ترجمة: د. طارق حمزه عبد الرؤوف
149 ـ الأمراض الجلدية لدى المسنين سلسلة الأطالس الطبية العربية (148)	تأليف: كولبي كريغ إيفانز و ويتني هاي ترجمة: د. تيسير كايد العاصي
150 ـ طبيعة ووظائف الأحلام سلسلة المناهج الطبية (149)	تأليف: د. أرنست هارتمان ترجمة: د. تيسير كايد العاصي
151 ـ تاريخ الطب العربي سلسلة المناهج الطبية (150)	تأليف: د. محمد جابر صدقي
152 ـ عوائد المعرفة والصحة العامة سلسلة المناهج الطبية (151)	تأليف: د. يعقوب أحمد الشراح
153 ـ الإنسان واستدامة البيئة سلسلة المناهج الطبية (152)	تأليف: د. يعقوب أحمد الشراح

154 ـ كيف تؤثر الجينات على السلوك سلسلة المناهج الطبية (153)	تأليف: جوناثان فلنت و رالف غرينسبان و كينيث كندلر ترجمة: د. علي عبد العزيز النفيلي و د. إسراء عبد السلام بشر
155 ـ التمريض للصحة العامة التعزيز والمبادئ والممارسة سلسلة المناهج الطبية (154)	تحرير: بول لينسلي و روزلين كين و سارة أوين ترجمة: د. أشرف إبراهيم سليم
156 ـ مدخل إلى الاقتصاد الصحي سلسلة المناهج الطبية (155)	تحرير: لورنا جينيس و فيرجينيا وايزمان ترجمة: د. سارة سيد الحارتي وآخرين
157 ـ تمريض كبار السن سلسلة المناهج الطبية (156)	تحرير: جان ريد و شارلوت كلارك و آن ماكفارلين ترجمة: د. تيسير كايد عاصي و د. محمود علي الزغبي
158 ـ تمريض الحالات الحادة للبالغين كتاب حالات مرضية سلسلة المناهج الطبية (157)	تحرير: كارين باج و أيدين مكيني ترجمة: د. عبد المنعم محمد عطوه و د. عماد حسان الصادق
159 ـ النظم الصحية والصحة والثروة والرفاهية الاجتماعية "تقييم الحالة للاستثمار في النظم الصحية" سلسلة المناهج الطبية (158)	تحرير: جوسيب فيجويراس و مارتن ماكي ترجمة: د. تيسير كايد عاصي وآخرين
160 ـ الدليل العملي لرعاية مريض الخرف سلسلة المناهج الطبية (159)	تأليف: غاري موريس و جاك موريس ترجمة: د. عبير محمد عدس
161 ـ تعرّف على ما تأكل كيف تتناول الطعام دون قلق؟ سلسلة المناهج الطبية (160)	تأليف: جوليا بوكروويد ترجمة: د. إيهاب عبد الغني عبد الله

162 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية	إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
(الإصدار الأول حرف G)	إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (G)	
163 ـ العلة والصحة النفسية في علم الاجتماع	تأليف: آن روجرز و ديڤيد پلجريم
سلسلة المناهج الطبية (161)	ترجمة: د. تيسير عاصي و د. محمد صدقي
164 ـ تعايش صغار السن مع السرطان	و د. سعد شبير
مقتضيات للسياسة والممارسة	تأليف: آن جرينيار
سلسلة المناهج الطبية (162)	ترجمة: د. تيسير كايد عاصي
165 ـ مقالات في قضايا الصحة والبيئة	إعداد: مجموعة من الأطباء والمختصين
سلسلة المناهج الطبية (163)	
166 ـ الخدمة الاجتماعية وتعاطي المخدرات	تأليف: إيان بايلور و فيونا مشعام و هيوج أشير
سلسلة المناهج الطبية (164)	ترجمة: د. دينا محمد صبري
167 ـ أسس الممارسة الطبية المساندة	تحرير: آمندا بلابر
رؤية نظرية	ترجمة: د. صالح أحمد ليري
سلسلة المناهج الطبية (165)	و د.أشرف إبراهيم سليم
168 ـ الصحة البيئية	تأليف: ديد مولر
سلسلة المناهج الطبية (166)	ترجمة: د. حسام عبد الفتاح صديق
169 ـ الطب النووي	تأليف: د. إيمان مطر الشمري
سلسلة المناهج الطبية (167)	و د. جيهان مطر الشمري
170 ـ الطب التكميلي والبديل	تأليف: د. محمد جابر صدقي
سلسلة المناهج الطبية (168)	
171 ـ 100 حالة في جراحة وتقويم	تأليف: بارميندر سينج و كاثرين سوالز
العظام وطب الروماتزم	محرر السلسلة: جون ريس
سلسلة المناهج الطبية (169)	ترجمة: د. محمد جابر صدقي

172 ـ التشريح الشعاعي العملي
سلسلة المناهج الطبية (170)
تأليف: سارة ماك ويليامز
ترجمة: د. تيسير كايد عاصي

173 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية
(الإصدار الأول حرف H)
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (H)
إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي

174 ـ التوحد
سلسلة المناهج الطبية (171)
تأليف: ماري كولمان و كريستوفر جيلبرج
ترجمة: د. تيسير كايد عاصي

175 ـ الطب التلطيفي
سلسلة المناهج الطبية (172)
تأليف: د. أمينة محمد أحمد الأنصاري

176 ـ التشريح العصبي لمناطق
اللغة بالدماغ البشري
سلسلة الأطالس الطبية (173)
تأليف: ميشيل بتريدس
ترجمة: د. محمد إسماعيل غريب إسماعيل

177 ـ الطعام والإدمان ـ دليل شامل
سلسلة المناهج الطبية (174)
تحرير: كيلي برونيل و مارك جولد
ترجمة: د. سلام محمد أبو شعبان

178 ـ دور الحيوانات في ظهور
الأمراض الفيروسية
سلسلة المناهج الطبية (175)
و د. هبه حمود البالول
تحرير: نيكولاس چونسون
ترجمة: د. أحمد محمد شوقي أبو القمصان

179 ـ شقيقة الدماغ " الوظيفة والبنية
التصويرية"
سلسلة المناهج الطبية (176)
تحرير: ديفيد بورسوك وآخرين
ترجمة: د. تيسير كايد عاصي
و د. إيهاب عبد الغني عبد الله

180 ـ معجم الوراثيات
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (177)
تأليف: روبرت كنج و باميلا موليجان
و ويليام ستانسفيلد
ترجمة: د. تيسير كايد عاصي
و د. شيرين جابر محمد

181 ـ الأمراض الفيروسية
سلسلة المناهج الطبية (178)
تأليف: د. قاسم طه الساره

182 ـ الوعي باستثمار المعرفة وتنميتها
سلسلة المناهج الطبية (179)
تأليف: د. يعقوب أحمد الشراح

183 ـ إدارة المستشفيات
سلسلة المناهج الطبية (180)
تأليف: د. جاكلين ولسن متى

184 ـ الضوضاء والدماغ
تكيُّفيَّة البالغين والتطور النمائي
المعتمد على الخبرة
سلسلة المناهج الطبية (181)
تأليف: جوس إجرمونت
ترجمة: د. تيسير كايد عاصي

185 ـ الممارسة العملية للفحص بفائق الصوت
دليل مصور
سلسلة المناهج الطبية (182)
تأليف: د. جين آلتي و د. إدوارد هوي
ترجمة: د. جيلان مصطفى أحمد شنب

186 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية
(الإصدار الأول حرف I)
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (I)
إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي

187 ـ كيف تموت المدرسة ؟
سلسلة المناهج الطبية (183)
تأليف: د. يعقوب أحمد الشراح

188 ـ التعامل مع النصوص والمصطلحات
الطبية والصحية (دليل المترجم)
سلسلة المناهج الطبية (184)
تأليف: د. قاسم طه الساره

189 ـ منع عداوى المستشفيات
مشكلات حقيقية وحلول واقعية
سلسلة المناهج الطبية (185)
تأليف: سانجاي سانت و سارة كرين
و روبرت ستوك
ترجمة: د. عبد الرحمن لطفي عبد الرحمن

190 ـ سرطانة الخلايا الكلوية	تحرير: نيزار تانير
سلسلة المناهج الطبية (186)	ترجمة: د. عبير محمد عدس
191 ـ الانتحار	تحرير: دانوتا واسرمان
الموت غير الحتمي	ترجمة: د. تيسير كايد عاصي
سلسلة المناهج الطبية (187)	
192 ـ ما الخطأ في مرارتي ؟	تأليف: وي ـ ليانج لو و كونراد أونج
فهم استئصال المرارة بتنظير البطن	نتالي نجوي و سنج شانج نجوي
سلسلة المناهج الطبية (188)	ترجمة: د. محمود حافظ الناقة
193 ـ عمل واستخدام الأضداد	تحرير: جاري هوارد و ماثيو كاسر
دليل عملي	ترجمة: د. تيسير كايد عاصي
سلسلة المناهج الطبية (189)	
194 ـ التخطيط الصحي	تأليف: د. قاسم طه الساره
سلسلة المناهج الطبية (190)	
195 ـ رعاية المحتضرين	تحرير: جوديث بايس
سلسلة المناهج الطبية (191)	محرر السلسلة : بيتي فيريل
	ترجمة: د. عبير محمد عدس
196 ـ مدخل إلى علم المصطلح الطبي	تأليف: د. قاسم طه الساره
سلسلة المناهج الطبية (192)	
197 ـ أفضل 300 إجابة منفردة	تأليف: جيمس ديفيز و جورج كولينز
في الطب الإكلينيكي	و أوسكار سويفت
سلسلة المناهج الطبية (193)	تحرير: هيو بينون
	ترجمة: د. قاسم طه الساره
	و د. عبد الرحمن لطفي عبد الرحمن
	و د. بدر محمد المراد

198 ـ النساء والمرض القلبي الوعائي
معالجة الفوارق في تقديم الرعاية
سلسلة المناهج الطبية (194)
تأليف: كيفين كامبل
ترجمة: د. عهد عمر عرفه

199 ـ التوعية الصحية
دليل العاملين في مجال الرعاية الصحية
سلسلة المناهج الطبية (195)
تأليف: د. أميمة كامل السلاموني

200 ـ الصحة المدرسية
سلسلة المناهج الطبية (196)
تأليف: د. عبير عبده بركات

201 ـ رواد الطب غير الحاصلين
على جائزة نوبل
سلسلة المناهج الطبية (197)
تحرير: جيلبرت طومسون
ترجمة: د.تيسير كايد عاصي

202 ـ المرشد في الإسعافات الأولية
سلسلة المناهج الطبية (198)
تأليف: د. عبدالمنعم محمد عطوه

203 ـ الطب الوقائي
سلسلة المناهج الطبية (199)
تأليف: د. خالد علي المدني
و د. مجدي حسن الطوخي

204 ـ العربية وإشكالية التعريب
في العالم العربي
سلسلة المناهج الطبية (200)
تأليف: د. علي أسعد وطفة

205 ـ بنك الدم
سلسلة المناهج الطبية (201)
تأليف: د. محمد جابر لطفي صدقي

206 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية
(الإصدار الأول حرف K، J)
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (K، J)
إعداد: المركز العربي لتأليف وترجمة
العلوم الصحية

207 ـ الصيدلة الإكلينيكية
سلسلة المناهج الطبية (202)
تأليف: أ. د. خالد محسن حسن

208 ـ علم الفيروسات البشرية
سلسلة المناهج الطبية (203)
تأليف: جون أكسفورد و بـاول كيـلام
و ليسلي كولبير
ترجمة: د. قاسم طه الساره

209 ـ مبادئ الاستدلال السريري
سلسلة المناهج الطبية (204)
تحرير: نيكولا كوبر و جون فراين
ترجمة: أ. د. خالد فهد الجارالله
و سارة عبد الجبار الناصر

210 ـ الجينات والأدمغة والإمكانات البشرية
العلم وأيديولوجية الذكاء
سلسلة المناهج الطبية (205)
تأليف: كين ريتشاردسون
ترجمة: د. محمود حافظ الناقة
و د. عبير محمد عدس

211 ـ المعالجة باللعب
العلاج الديناميكي النفسي التمهيدي
لمعالجة الأطفال الصغار
سلسلة المناهج الطبية (206)
تأليف: باميلا ميرساند و كارين جيلمور
ترجمة: د. قاسم طه الساره

212 ـ الألم المزمن
دليل للمعالجة اليدوية الفعَّالة
سلسلة المناهج الطبية (207)
تأليف: فيليب أوستن
ترجمة: د. تيسير كايد عاصي

213 ـ الأمراض السارية المشتركة بين الإنسان
والحيوان (الأمراض حيوانية المنشأ)
سلسلة المناهج الطبية (208)
تأليف: أ. د. بهيجة إسماعيل البهبهاني

214 ـ أساسيات طب العيون
(للدارسين بكليات الطب والأطباء الممارسين)
سلسلة المناهج الطبية (209)
تحرير: راي مانوتوش و ڤيكتور كـوه
ترجمة: د. جمال إبراهيم المرجان
و د. حنان إبراهيم الصالح

215 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية
(الإصدار الأول حرف L)
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (L)
إعداد: المركز العربي لتأليف وترجمة
العلوم الصحية

216 ـ الخلايا الجذعية
بين الواقع والمأمول
سلسلة المناهج الطبية (210)
تأليف: ليجيا بيـريـرا
ترجمة: د. شرين جابر محمد

217 ـ العلاج الطبيعي
سلسلة المناهج الطبية (211)
تأليف: أ. د. صلاح عبدالمنعم صوان

218 - أرجوزة في الطب ـ لابن عبد ربه
(سعيد بن عبد الرحمن بن محمد بن عبد ربه)
(من علماء القرن الرابع الهجري)
سلسلة المناهج الطبية (212)
تحقيق ودراسة: أ. د. مرزوق يوسف الغنيم

219 ـ المنهج المتكامل في طب النساء والتوليد
سلسلة المناهج الطبية (213)
تحرير: كولديب سينج
ترجمة: الصيدلانية. أمنية حسني شمس الدين

220 ـ هل اقترب الأجل؟!
الدليل المتكامل لأعراضك،
وما يجب عليك فعله
سلسلة المناهج الطبية (214)
تأليف: كريستوفر كيلي
مارك إيزنبرج
ترجمة: د. وهاد حمد التوره

221 ـ النباتات الضارة للإنسان والحيوان
سلسلة المناهج الطبية (215)
تأليف: رقية حسين جاسم عبد اللّٰه

222 ـ أمراض الغدة الدرقية
سلسلة المناهج الطبية (216)
تأليف: د. شيخة إبراهيم أبا الخيل

الموقع الإلكتروني : www.acmls.org

/acmlskuwait /acmlskuwait /acmlskuwait

0096551721678

ص.ب: 5225 الصفاة 13053 ـ دولة الكويت ـ هاتف 0096525338610/1/2 ـ فاكس: 0096525338618
البريد الإلكتروني : acmls @ acmls.org

ARAB CENTER FOR AUTHORSHIP AND TRANSLATION OF HEALTH SCIENCE

The Arab Center for Authorship and Translation of Health Science (ACMLS) is an Arab regional organization established in 1980 and derived from the Council of Arab Ministers of Public Health, the Arab League and its permanent headquarters is in Kuwait.

ACMLS has the following objectives:

- Provision of scientific & practical methods for teaching the medical sciences in the Arab World.
- Exchange of knowledge, sciences, information and researches between Arab and other cultures in all medical health fields.
- Promotion & encouragement of authorship and translation in Arabic language in the fields of health sciences.
- The issuing of periodicals, medical literature and the main tools for building the Arabic medical information infrastructure.
- Surveying, collecting, organizing of Arabic medical literature to build a current bibliographic data base.
- Translation of medical researches into Arabic Language.
- Building of Arabic medical curricula to serve medical and science Institutions and Colleges.

ACMLS consists of a board of trustees supervising ACMLS general secretariate and its four main departments. ACMLS is concerned with preparing integrated plans for Arab authorship & translation in medical fields, such as directories, encyclopeadias, dictionaries, essential surveys, aimed at building the Arab medical information infrastructure.

ACMLS is responsible for disseminating the main information services for the Arab medical literature.

© COPYRIGHT - 2021
ARAB CENTER FOR AUTHORSHIP AND TRANSLATION OF HEALTH SCIENCE
ISBN: 978-9921-700-89-3

All Rights Reserved, No Part of this Publication May be Reproduced, Stored in a Retrieval System, or Transmitted in Any Form, or by Any Means, Electronic, Mechanical, Photocopying, or Otherwise, Without the Prior Written Permission of the Publisher :

ARAB CENTER FOR AUTHORSHIP AND TRANSLATION OF HEALTH SCIENCE
KUWAIT

P.O. Box 5225, Safat 13053, Kuwait

Tel. : + (965) 25338610/5338611
Fax. : + (965) 25338618

E-Mail: acmls@acmls.org
http:// www.acmls.org

Printed and Bound in the State of Kuwait.

ARAB CENTER FOR AUTHORSHIP AND
TRANSLATION OF HEALTH SCIENCE - KUWAIT

Thyroid Gland Diseases

By

Dr. Sheikha I. Abalkhail

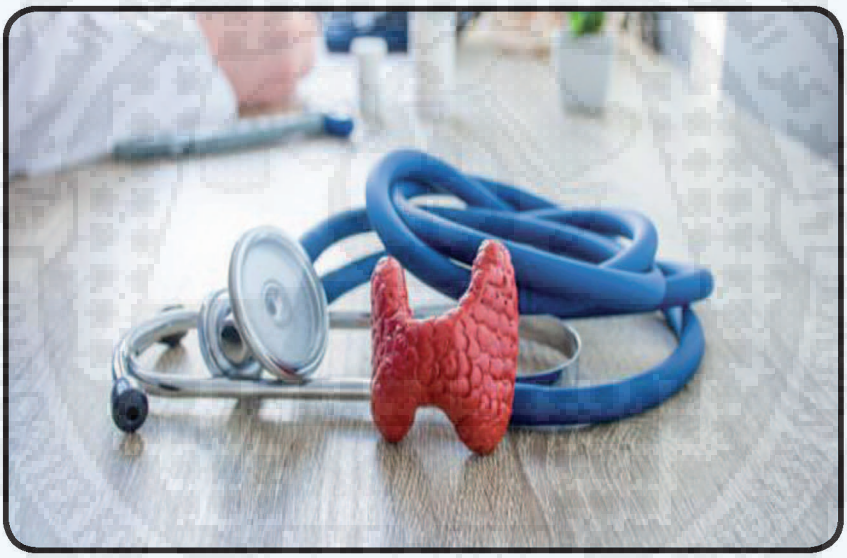
Revised & Edited by

Arab Center for Authorship and Translation of Health Science

ARABIC MEDICAL CURRICULA SERIES

ARAB CENTER FOR AUTHORSHIP AND
TRANSLATION OF HEALTH SCIENCE - KUWAIT

Thyroid Gland Diseases



By

Dr. Sheikha I. Abalkhail

Revised & Edited by

Arab Center for Authorship and Translation of Health Science

2021