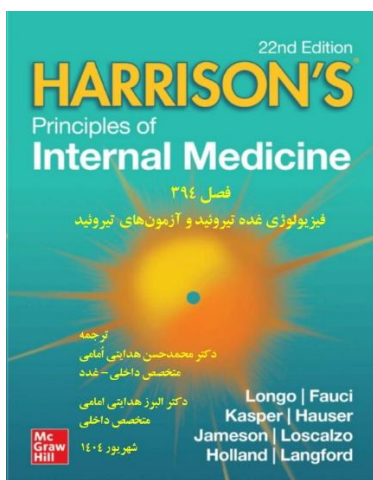


قسمت ۱۲
اندوکرینولوژی و متابولیسم
بخش ۱
اندوکرینولوژی

فصل ۳۹۴

فیزیولوژی غده تیروئید و آزمون‌های تیروئید



فصل ۳۹۴
فیزیولوژی غده تیروئید
و
آزمون‌های تیروئید

J. Larry Jameson,
Anthony P. Weetman
Susan J. Mandel,

از کتاب هاریسون ۲۲، ۲۰۲۵

ترجمه
دکتر محمدحسن هدایتی امامی
متخصص داخلی - غدد

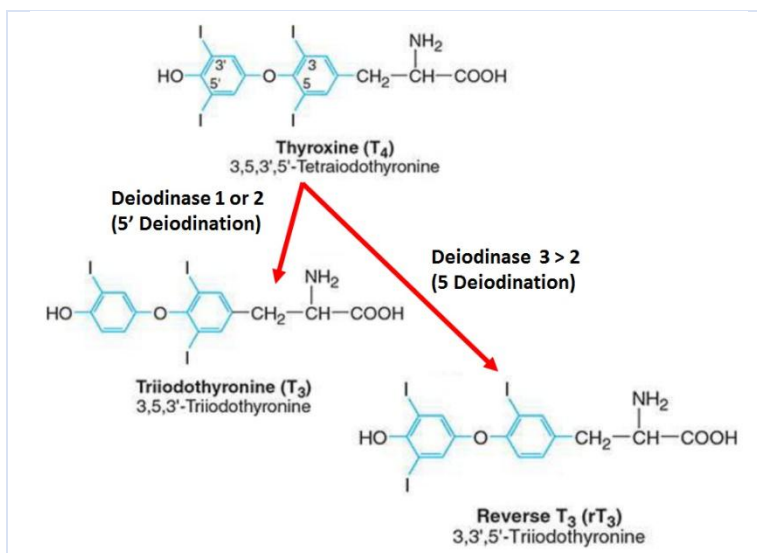
دکتر البرز هدایتی امامی
متخصص داخلی

شهریور ۱۴۰۴

فیزیولوژی غده تیروئید و آزمون‌های تیروئید

۴	تشریح، و تکوین در دوره جنینی	
۱۰	تنظیم محور تیروئید	
۱۲	سنتز، متابولیسم، و اثر هورمون تیروئید	
۱۲	سنتز هورمون تیروئید	
۱۳	متابولیسم و جابجائی یُد	
۱۷	آلی شدن، جفت شدن، ذخیره، و آزادشدن	
۱۹	تاثیر TSH	
۲۰	سایر فاکتورهای موثر بر سنتز و آزادشدن هورمون	
۲۱	کار تیروئید در آبستنی	
۲۴	جابجائی و متابولیسم هورمون تیروئید	
۲۴	پیوند با پروتئین‌ها	
۲۷	ناهنجاری‌های پروتئین‌های چسبنده به هورمون تیروئید	
۳۰	Deiodinase ها	
۳۱	اثر هورمون تیروئید	
۳۱	انتقال هورمون تیروئید به درون یاخته	
۳۲	گیرنده‌های هسته‌ای هورمون تیروئید	
۳۶	مقاومت نسبت به هورمون تیروئید	
۳۸	معاینه تیروئید	
۴۰	ارزیابی آزمایشگاهی	
۴۰	اندازه‌گیری سطح هورمون‌های تیروئید	
۴۶	آزمایش برای تعیین علت اختلال کار تیروئید	
۴۸	جذب ید رادیوآکتیو و اسکن تیروئید	
۵۰	سونوگرافی تیروئید	
۵۳-۵۶	جدول‌ها و شکل‌ها به زبان انگلیسی	
۵۷	FURTHER READING	

غده تیروئید دو هورمون می‌سازد: تیروکسین (T₄)، و
تری‌یُدوتیرونین (T₃)؛ هر دو از یک خانواده‌اند (شکل ۳۹۴-۱).



شکل ۳۹۴-۱- ساختمان هورمون‌های تیروئید. تیروکسین (T₄)
چهار اتم یُد دارد. با کندن یُد از این مولکول، یا هورمونی بسیار
فعال (T₃) یا ماده‌ای بی‌اثر (T₃ معکوس) تولید می‌شود.

این هورمون‌ها بر دو گیرنده هورمون تیروئید، آلفا و بتا، اثر می‌کنند و چندکار اساسی انجام می‌دهند: در دوره رشد و نمو جنینی، نقشی حیاتی در تمایز یافتن یاخته‌ها و تشکیل اعضاء به عهده دارند، و در بزرگسالی کمک می‌کنند تا هوموستاز انرژی و متابولیک برقرار بماند.

بیماری‌های خودایمنی، گاه غده تیروئید را تحریک و آن را وادار به تولید مقدار زیادی هورمون تیروئید می‌کنند (**تیروتوکسیکوز**) (فصل ۳۹۶) یا بافت غده تیروئید را نابود می‌کنند و باعث کمبود هورمون (**کم‌کاری**) **تیروئید** می‌شوند (فصل ۳۹۵). گره‌های خوش‌خیم و اشکال مختلف سرطان‌های تیروئید نسبتاً شایعند؛ با معاینه تیروئید، با سونوگرافی و روش‌های تصویربرداری دیگر می‌توان آن‌ها را یافت (۳۹۷).

تشریح، و تکوین در دوره جنینی

تیروئید عضوی است همانند سپر، یا شبیه یک پروانه، از دو لوب که با تنگه‌ای به یکدیگر متصلند، تشکیل شده‌است. در جلوی نای، بین غضروف کریکوتید و فرورفتگی بالای جناغ قرار گرفته است. وزن آن ۱۲ الی ۲۰ گرم است، بسیار پرعروق است و قوامی نرم دارد.



تشبیه‌ای مناسب‌تر: مثل یک پروانه

چهار غده پاراتیروئید که هورمون پاراتیروئید (PTH) را می‌سازند، در پشت هریک از چهار قله تیروئید قرار گرفته‌اند (فصل ۴۲۲). عصب‌های راجعه حنجره از کناره لوب‌ها می‌گذرند و هنگام جراحی تیروئید باید مواظب بود تا به آن‌ها آسیبی وارد نشود، وگرنه بیمار، دچار فلج طناب صوتی می‌شود.

غده تیروئید، طی هفته سوم آبستنی، از کف گلوئی اولیه منشاء می‌گیرد. غده در دست ساخت، در مسیر مجرای تیروگلووس حرکت می‌کند و به جایگاه نهائی خود در گردن می‌رسد. اختلال در این سفر، دو دسته بیماری نادر ایجاد می‌کند: برجای ماندن بافت تیروئید در قاعده زیان (تیروئید نابجای زیانی)، و دوام بخش‌هائی از آن مجرای تیروگلووس در مسیر حرکتی خود، به صورت کیست (های) تیروگلووس. تیروئید در حدود هفته ۱۱ آبستنی، کار هورمون‌سازی خود را شروع می‌کند.

مشتقات ستیغ عصبی از جسم اولتیموبرانشیال، یاخته‌های مدولری C تیروئید را می‌سازند؛ این یاخته‌ها کلسیتونین می‌سازند که هورمونی است پائین آورنده کلسیم خون. یاخته‌های C در سرتاسر غده تیروئید لابلای فولیکول‌های تیروئید پراکنده اند، ولی جمعیت انبوهی از آن‌ها در محل تلاقی یک سوم فوقانی و دوسوم تحتانی لوب‌های تیروئید قرار دارند. کلسیتونین در هوموستاز کلسیم انسان، نقش اندکی دارد، لیکن این یاخته‌های C پراهمیت هستند، زیرا منشاء سرطان مدولری تیروئیدند (فصل ۴۰).

تکوین غده تیروئید در جنین با بیان هماهنگ چندین فاکتور رونویسی رشد و نمو، رهبری می‌شود. فاکتور رونویسی تیروئید شامل TTF-1 ، TTF-2 ، NKX2-1 ، FOXE1 و PAX-8 مخصوصا به‌طور انتخابی در بافت تیروئید جنینی بیان می‌شوند، لیکن منحصر به تیروئید نیستند. این فاکتورها در همکاری با یکدیگر، تکوین و رشد و نمو تیروئید را رهبری می‌کنند و ژن‌های خاص تیروئید را به فعالیت در می‌آورند؛ این ژن‌ها عبارتند از ژن‌های تیروگلوبولین (Tg)، پراکسیداز تیروئید (TPO)، ناقل مشترک سدیم/ید (Na⁺/I⁻, NIS)، و گیرنده هورمون محرک تیروئید (TSH-R). جهش‌های این فاکتورهای رونویسی یا جهش‌هایی در ژن‌های هدف پائین‌دستی آن‌ها، علت نادر آژنزی‌های تیروئید یا اختلال در

هورمون سازی تیروئید است. البته علت اکثریت اشکال کم کاری مادرزادی تیروئید هنوز معلوم نشده است (به فصل ۳۹۵، جدول ۱-۳۹۵).

شیوع کم کاری مادرزادی تیروئید حدود یک در چهار هزار نوزاد است؛ به خاطر همین فراوانی، اکنون در اکثر کشورهای صنعتی بیماریابی کم کاری تیروئید در نوزادان انجام می شود. در دوره جنینی، پیش از آن که غده تیروئید جنین کار هورمون سازی را شروع کرده باشد، مقداری از هورمون تیروئید مادر از جفت می گذرد و نیازهای جنین مبتلاء به کم کاری مادرزادی تیروئید را، به طور قابل ملاحظه ای تامین می کند. شروع هرچه زودتر درمان جانشینی با هورمون تیروئید در مورد نوزادی که با کم کاری تیروئید به دنیا آمده است، از بروز ناهنجاری های بالقوه شدید رشد و نمو جلوگیری می کند.

غده تیروئید از هزاران فولیکول کروی تشکیل شده است؛ پوشش داخلی این فولیکول ها، یک لایه یاخته است که **یاخته های فولیکولی تیروئید** نامیده می شوند. درون فولیکول، انباشته از کلوئید است. یاخته های فولیکولی، این ماده کلوئید را می سازند و ترشح می کنند. کلوئید مایعی پروتئینی، حاوی مقدار بسیار

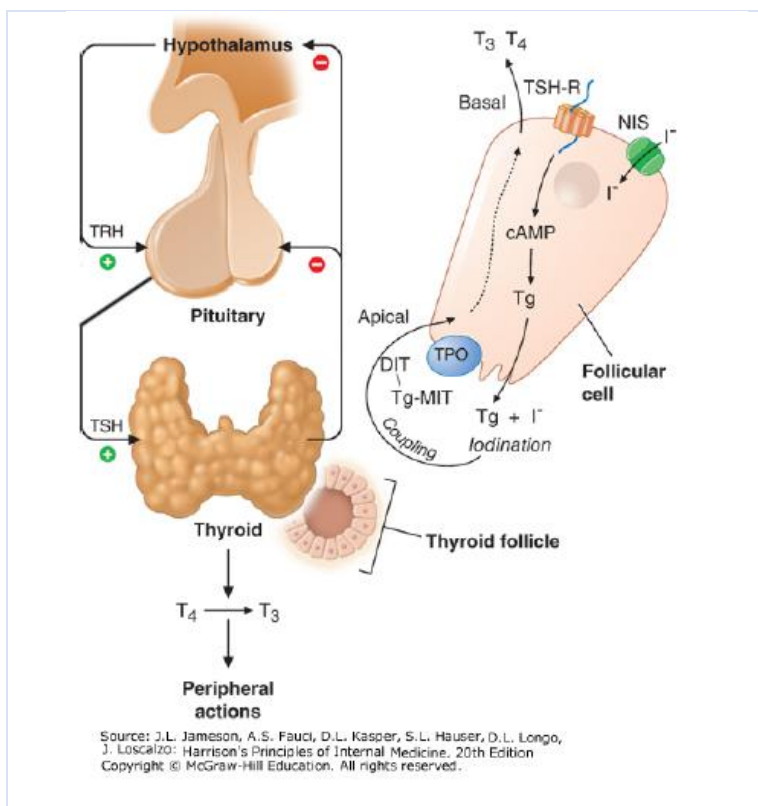
زیادی تیروگلوبولین است. تیروگلوبولین پیشتاز هورمون‌های تیروئید است (شکل ۳۹۴-۲).



غده تیروئید بافتی بسیار پر عروق است.
شبکه مویرگی وسیع دور فولیکول‌ها دیده می‌شود.

یاخته‌های فولیکولی تیروئید قطب بندی شده‌اند؛ سطحی که بر پایه بیرونی استوار است با گردش خون ارتباط دارد و سطح قله‌ای آن هم رودروری حفره فولیکولی است. افزایش نیاز به هورمون‌های تیروئیدی توسط TSH تنظیم می‌شود؛ TSH به گیرنده

خود در سطح بیرونی یاخته فولیکولی می چسبد، به یاخته دستور می دهد مقداری تیروگلوبولین از درون حفره بردارد، در درون سیتوپلاسم خود این ماده پروتئینی را تجزیه، و هورمون های تیروئیدی لازم برای ترشح به درون گردش خون را از آن استخراج کند.



شکل ۳۹۴-۲- تنظیم سنتز هورمون تیروئید

چپ- هورمون های تیروئید (T_3 و T_4) بر هیپوتالاموس و هیپوفیز فدباک منفی می کنند؛ مانع تولید TRH در هیپوتالاموس و مانع تولید TSH در

هیپوفیز می‌شوند. TSH غده تیروئید را وادار به تولید هورمون‌های تیروئیدی (T4 و T3) می‌کند.

راست- فولیکول‌های تیروئید از یک لایه یاخته‌های فولیکولی تیروئید پوشیده شده‌اند و در درون این گره، ماده کولوئید پروتینی سرشار از تیروگلوبولین وجود دارد. یاخته‌های فولیکولی تیروئید قطب بندی شده‌اند؛ در یک طرف مشغول هورمون سازی‌اند، و در طرف دیگر ساخته‌های خود را به بیرون ترشح می‌کنند.

تنظیم محور تیروئید

TSH که از یاخته‌های تیروتروپ هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود، نقشی اساسی در کنترل محور تیروئید دارد و مفیدترین شاخص فیزیولوژیک تاثیر هورمون تیروئید است. TSH هورمونی ۳۱ کیلودالتونی است و دارای دو جزء آلفا و بتا است. جزء آلفا همانی است که در هورمون‌های گیلکوپروتئینی دیگر (شامل هورمون محرک جسم زرد، هورمون محرک فولیکول تخمدان، و گنادوتروپین جفتی انسان) وجود دارد. جزء بتا، اختصاصی TSH است. TRH مقدار و نوع کربوهیدرات‌های چسبیده به TSH را تغییر می‌دهد و از این راه بر فعالیت بیولوژیک TSH تاثیر می‌گذارد.

محور تیروئید نمونه کلاسیک قوس فدباک اندوکرینی است (فصل ۳۸۹). TRH هیپوتالاموس، هیپوفیز را وامیدارد TSH

بسازد؛ TSH به نوبه خود، تولید و ترشح هورمون‌های تیروئیدی را تحریک می‌کند. هورمون‌های تیروئیدی عمدتاً از طریق گیرنده هورمون تیروئید β_2 (TR β_2)، بر هیپوتالاموس و هیپوفیز فدباک منفی و تولید TRH و TSH را مهار می‌کند (شکل ۳۹۴-۲). TSH "نقطه تنظیم" این محور را تعیین می‌کند. افزایش دهنده اصلی تولید و ترشح TSH، همان TRH است. دوپامین، گلوکو کورتیکوئیدها، و سوماتواستاتین هم TSH را سرکوب می‌کنند، لیکن در حالت فیزیولوژیک، نقش مهمی ندارند؛ البته اگر این مواد با دوز دارویی به فردی داده شود، تاثیر قابل ملاحظه‌ای آشکار می‌شود. کاهش سطح هورمون‌های تیروئید، تولید مقدار پایه‌ای TSH را زیاد می‌کند، و در چنین حالتی پاسخ هیپوفیز به TRH هم بسیار افزایش می‌یابد. و مقدار زیادی TSH ترشح می‌شود. افزایش سطح هورمون‌های تیروئید، مستقیم و با سرعت، بیان ژن TSH را کاهش می‌دهد و مانع پاسخ هیپوفیز به TRH می‌شود، و نمی‌گذارد ترشح TSH زیاد شود؛ همین یافته دلالت بر آن دارد که تنظیم کننده اصلی تولید TSH، هورمون‌های تیروئیدی هستند.

ترشح TSH هم همانند ترشح سایر هورمون‌های هیپوفیزی طرحی ضربانی دارد و دارای ریتمی شبانه روزی است، سطح آن در شب به اوج خود می‌رسد. لیکن اُفت و خیزهای TSH در مقایسه

با سایر هورمون‌های هیپوفیزی ضعیف‌تر است، علت آن تا اندازه‌ای به این خاطر است که نیمه عمر آن نسبتاً طولانی (۵۰ دقیقه) است. به همین دلیل نتیجه آزمایش یک نمونه خون، شاهد خوبی از سطح TSH در خون است. TSH را با روش رادیوایمینومتریک اندازه می‌گیرند؛ این روش حساسیت و ویژگی بسیار خوبی دارد. با این روش اندازه‌گیری TSH، به راحتی می‌توان مقدار طبیعی را از مقدار سرکوب‌شده تمیز داد. بنابراین می‌توان از TSH برای تشخیص هیپرتیروئیدی اولیه (با TSH کم) یا هیپوتیروئیدی اولیه (با TSH زیاد) استفاده کرد.

سنتز، متابولیسم، و اثر هورمون تیروئید

سنتز هورمون تیروئید

هورمون‌های تیروئید از تیروگلوبولین (tg) به دست می‌آیند؛ تیروگلوبولین، گلیکوپروتئین ^۱دار بزرگی است. پس از ترشح تیروگلوبولین به درون فولیکول، روی مولکول‌های تیروزین آن، ^۲ید اضافه می‌شود؛ سپس با پیوندی اتری، دو مولکول تیروزین آن به یکدیگر وصل می‌شوند. یاخته فولیکولی تیروئید مقدار از آن تیروگلوبولین را برمی‌دارد، در روندی پروتئولیتیک، آن را تجزیه و T4 و T3 نوساخته را به درون خون رها می‌کند.

متابولیسم و جابجائی یُد

جذب یُد اولین گام حیاتی در سنتز هورمون تیروئید است. یُد پس از جذب به پروتئین‌های سرم، مخصوصاً آلبومین می‌چسبد. یُد نچسبیده با ادرار دفع می‌شود. غده تیروئید با کفایت و توانائی بسیار، یُد را از خون برمی‌دارد. به عنوان مثال در انسانی که یُد کافی در بدن خود دارد، غده تیروئید سالمش در عرض ۲۴ ساعت، ۱۰ الی ۲۵ درصد یُد رادیو آکتیو (مثلاً یُد ۱۲۳) را جذب خود می‌کند. این مقدار در فردی که دچار بیماری گریوز است به ۷۰ الی ۹۰ درصد هم می‌رسد. کار جذب یُد توسط NIS انجام می‌شود که روی غشاء سطح بیرونی یاخته فولیکولی بیان می‌شود. NIS بیش از هرجای دیگر در غده تیروئید بیان می‌شود، لیکن به مقداری کم در غده بزاقی، پستان آماده شیر، و جفت هم بیان می‌شود. مکانیسم جابجائی یُد بسیار خوب تنظیم می‌شود، به نحوی که خیلی خوب با اُفت و خیزهای گاه شدید یُد موجود در غذا سازگار می‌شود. کمبود سطح یُد، تعداد NIS را زیاد می‌کند و یُد بیشتری جذب می‌شود؛ زیادی سطح یُد، بیان NIS و جذب یُد را کم می‌کند.

بیان انتخابی NIS در غده تیروئید، امکان گرفتن اسکن ایزوتوپی از آن را فراهم می‌کند. با یُد رادیو آکتیو می‌توان پرکاری

تیروئید را درمان کرد، و بی آن که به یاخته‌های دیگر بدن آسیبی مهم وارد شود، سرطان تیروئید را از بین برد.

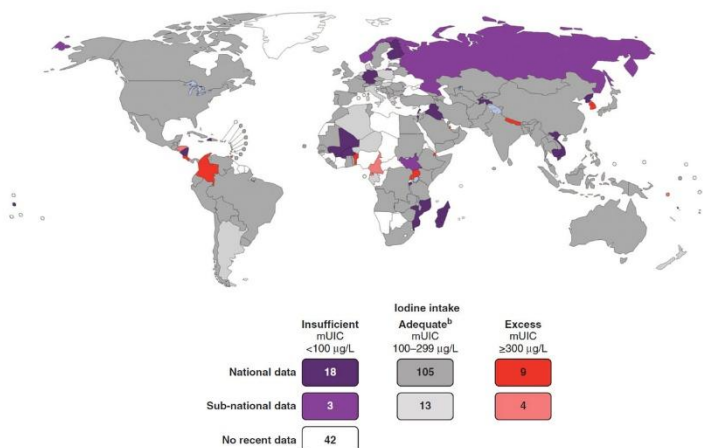
جهش در NIS از علل نادر کم کاری مادرزادی تیروئید است، و این نشان می‌دهد که NIS چقدر برای هورمون‌سازی تیروئید بااهمیت است.

تیروئید یک ناقل ید دیگر هم دارد. نام آن Pendrin است و در سطح قله‌ای یاخته فولیکولی تیروئید، در مجاورت کولوئید قرار دارد. ید را به درون حفره فولیکولی می‌فرستد. جهش در ژن پندرین موجب سندروم Pendred می‌شود؛ مشخصات این سندرم عبارتست از اختلال در آلی شدن ید، گواتر، و کری حسی عصبی.

کمبود ید در بسیاری از مناطق کوهستانی و در آفریقای مرکزی، مرکز آمریکای جنوبی، و آسیای جنوب شرقی شایع است (شکل ۳-۳۹۴). اروپا هنوز کمبود خفیف ید دارد و بررسی‌ها نشان داده که مصرف ید در آمریکای شمالی و استرالیا رو به کاهش است. طبق برآورد سازمان بهداشت جهانی، حدود دو میلیارد انسان کمبود ید دارند؛ با اندازه گیری ید ادرار متوجه این امر شده‌اند. در مناطقی که کمبود نسبی ید وجود دارد، شیوع گواتر زیاد است و هرگاه کمبود ید شدید باشد، فراوانی کم کاری تیروئید و Cretinism افزایش می‌یابد. مشخصات کرتنیسم

عبارتست از کاهش توانائی عقلی و تاخیر رشد. کرتنیسم در کودکانی دیده می‌شود که در مناطق کمبود ید زندگی می‌کنند و در درمان آنان در همان ابتدای زندگی غفلت شده‌است. تجویز ید کافی یا هورمون تیروئید، سطح هورمون‌های تیروئید آنان را به حد طبیعی بالا می‌برد. این کودکان اغلب زاده مادرانی هستند که خود دچار کمبود ید بوده‌اند و به نظر می‌رسد که کمبود هورمون‌های تیروئید در مادر، وضع را بدتر می‌کند. در زنانی که به فرزند خود شیر می‌دهند، و در شیرخوارانی که تبادلات یدشان زیاد است، نیاز فیزیولوژیک به ید بیشتر است. کمبود هم‌زمان سلنیوم هم ممکن است با ایجاد تظاهرات عصبی کرتنیسم کمک کند.

نقشه جهانی مصرف ید با غذا در سال ۲۰۲۱



شکل ۳۹۴-۳- نقشه جهانی ید در غذا. برای تعیین وضع مصرف ید در توده مردم، غلظت ید ادرار کودکان در سن مدرسه را مبنا قرار می‌دهند.

داده‌های غلظت یُد ادرار کشورهای مختلف به ترتیب اولویت زیرانتخاب شده است: نزدیکترین تاریخ بررسی ملی که معرف داده‌های آن کشور باشد و بین سال‌های ۲۰۰۵ الی ۲۰۲۰ انجام گرفته باشد به ترتیب (۱) - کودکان در سن مدرسه، (۲) - کودکان در سن مدرسه و نوجوانان، (۳) - نوجوانان، (۴) - زنان در سن باروری، (۵) - بزرگسالان دیگر (غیر از زنان آبستن یا شیرده)، و (۶) - سایر افراد مورد قبول. در مواردی که بررسی ملی اخیر وجود نداشت، از داده‌های جمعیت‌های کوچکی از آن کشورها، بر اساس همان اولویت‌ها، ملاک کار قرار گرفت. وقتی می‌خواهند ارزیابی سریعی از وضع مصرف یُد مردم به‌دست بیاورند، معمولاً از مقدار یُد ادرار جمعیت‌های کوچکتر استفاده می‌کنند، لیکن چون معمولاً اشکالاتی در نحوه نمونه‌برداری جمعیت مورد مطالعه وجود دارد، این داده‌ها ممکن است وضع مصرف ملی یُد را کمتر یا بیشتر از واقع برآورد کند، لذا باید با احتیاط به آن‌ها توجه کرد. "مصرف یُد کافی" در کودکان سن مدرسه معادل میانگین غلظت یُد ادرار بین ۱۰۰ الی ۲۹۹ میکروگرم در لیتر است و شامل طبقه بندی قبلی "کافی" (۱۰۰ - ۱۹۹ میکروگرم در لیتر) و "بیش از کافی" (۲۰۰ الی ۲۹۹ میکروگرم در لیتر) است.

افزودن یُد به نمک، نان، و مواد خوراکی دیگر به وضوح فراوانی کورتیسم را کاهش داده است. متأسفانه هنوز هم شایع ترین علت ناتوانی عقلی، همین کمبود یُد است، زیرا یا مردم از مصرف نان و نمک یُددار خودداری می‌کنند یا قیمت آن‌ها برای برخی از مردم آنقدر گران است که قادر به تهیه آن نیستند. علاوه

بر کرتنیسم آشکار، کمبودهای خفیف‌تر یُد ممکن است IQ را کم کند.

مصرف بیش از اندازه یُد، با خوردن مکمل‌ها یا غذاهای غنی شده با یُد یا غذاهای سرشار از یُد (مثل صدف و جلبک)، با افزایش میزان بروز بیماری خودایمنی تیروئید همراه است. مقدار مجاز توصیه شده یُد در غذا، برای زنان آبستن، ۲۲۰ میکروگرم و برای زنان شیرده، ۲۹۰ میکروگرم در روز است. چون اثرات کمبود یُد در زنان آبستن و در نوزادان‌شان بسیار شدید است، انجمن تیروئید آمریکا توصیه می‌کند همه زنان آبستن و شیرده ساکن آمریکا و کانادا، روزانه یک مولتی ویتامین پره‌ناتال حاوی ۱۵۰ میکروگرم یُد بخورند. در مردمی که ید کافی مصرف می‌کنند، ید ادرار بیش از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر است.

آلی شدن، جفت شدن، ذخیره، و آزادشدن

یُد پس از آن که وارد غده تیروئید شد، به درون یاخته برده می‌شود و در ادامه به غشاء قله درونی یاخته فولیکولی منتقل می‌گردد؛ در آنجا در جریان واکنشی برای آلی شدن، اکسیده می‌شود. در این کار پراکسیداز تیروئید (TPO) و پراکسید هیدروژن دخالت دارند. پراکسید هیدروژن را اکسیداز دوگانه (DUOX) و فاکتور تکمیل کننده DUOX (DUOXA) فراهم می‌کند. اتم فعال یُد

به مولکول تیروزین خاصی در درون مولکول تیروگلوبولین اضافه می‌شود. تیروگلوبولین پروتئینی دو مولکولی بزرگ است و ۲۷۶۹ اسید آمینه دارد (با وزن مولکولی ۶۶۰ کسلودالتون). پس از آن، یُدوتیروزین‌های موجود در تیروگلوبولین دو به دو، در واکنشی که اینجا هم TPO آن را کاتالیز می‌کند، با پیوندی اتری به یکدیگر وصل می‌شوند. بر اساس تعداد اتم‌های موجود در یُدوتیروزین‌ها، در این واکنش ممکن است T4 یا T3 ساخته شود. در پایان این فرایندها، برحسب نیاز، تیروگلوبولین به درون یاخته آورده می‌شود، لیزوزوم‌ها رویش اثر و T4 و T3 آن را آزاد می‌کنند. مونوتیروزین-ها (MIT) و دی‌یُدوتیروزین‌هائی (DIT) که بی‌جفت مانده‌اند، تحت تاثیر دهلوزناز قرار می‌گیرند، یُد آن‌ها جدا و رها می‌شود و از این راه تمام ید هائی که به هورمون تبدیل نشده‌اند، دوباره وارد چرخه هورمون‌سازی می‌شوند.

بیماری‌های سنتز هورمون تیروئید از علت‌های نادر کم کاری مادرزادی تیروئیدند (فصل ۳۹۵). اکثریت این بیماری‌ها ناشی از جهش‌هائی مغلوب در TPO یا Tg هستند، ولی در گیرنده TSH، pendrin، تولید پراکسیداز هیدروژن، و دهلوزیناز، و همچنین در ژن‌هائی که در تکوین غده تیروئید در دوره جنینی دخالت دارند، هم جهش‌هائی دیده شده است. وقتی نقصی در

هورمون سازی وجود دارد، غده تیروئید نمی تواند به قدر کافی هورمون بسازد، لذا منجر به افزایش سطح TSH و گواتری بزرگ می شود.

تأثیر TSH

TSH از طریق گیرنده TSH (TSH-R) کار تیروئید را تنظیم می کند. TSH-R یکی از گیرنده های همبسته با پروتئین (GPCR) با هفت پاره پروتئین درون غشائی است. TSH-R با جزء آلفای مجموعه تحریک کننده پروتئین G ($G\alpha$) همبسته است؛ $G\alpha$ آدنیل سیکلاز را فعال می کند و باعث تولید آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) می شود.

جهش های مغلوب حذف فعالیت TSH-R، موجب هیپوپلازی تیروئید و کم کاری مادرادی تیروئید می شوند. جهش های غالب افزایش فعالیت، باعث هیپرتیروئیدی تک گیر یا خانوادگی می شود؛ مشخصات این بیماران عبارتست از گواتر، هیپوپلازی یاخته های تیروئید، و کار خودمختار (فصل ۳۹۶). اکثر این جهش های افزایش فعالیت، در پاره پروتئینی داخل غشائی گیرنده TSH روی می دهد. با این گونه جهش ها، مولکول گیرنده دستخوش همان تغییرات فضائی می شود که گوئی عامل تحریک

کننده‌ای (چه همان TSH طبیعی، چه ایمنوگلوبولین‌های تحریک کننده موجود در خون بیماران گریوزی) به آن چسبیده است.

جهش‌های افزایش فعالیت در یاخته‌های سوماتیک هم رخ می‌دهد؛ در اثر آن یک کلون از همان یاخته‌های تیروئید تکثیر پیدا می‌کند و به صورت گره‌های پرکار خودمختار تیروئید در می‌آیند.

سایر فاکتورهای موثر بر سنتز و آزادشدن هورمون

گرچه TSH تنظیم‌کننده برتر رشد و کار تیروئید است، لیکن فاکتورهای رشد گوناگونی بر سنتز هورمون تیروئید اثر دارند؛ اکثر این فاکتورها در خود غده تیروئید تولید می‌شوند و عبارتند از: فاکتور انسولین مانند ۱ (IGF-1)، فاکتور رشد اپیدرم، $TGF-\beta$ ، اندوتلین‌ها، و سیتوکین‌های مختلف. نمی‌دانیم نقش هریک این فاکتورها چقدر است، ولی در موارد خاص پراهمیت می‌شوند. مثلاً در آکرومگالی، افزایش سطح هورمون رشد و IGF-1 با گواتر همراه است و باعث می‌شود این بیماران مستعد ابتلاء به گواتر چندگره‌ای باشند. بعضی از سیتوکین‌ها و انترلوکین‌ها که در ارتباط با بیماری خودایمنی تیروئید ساخته می‌شوند، موجب رشد تیروئید و برخی دیگر از این مواد، منجر به آپتوز می‌شوند. کمبود Y جریان خون تیروئید را زیاد می‌کند و تعداد NIS را افزایش می‌دهد و باعث می‌شود Y با کفایت بیشتری جذب تیروئید شود.

زیادی یُد، موقتاً از آلی شدن یُد جلوگیری می کند، این پدیده را اثر Wolff-Chaikoff می نامند. افرادی که کار تیروئیدشان طبیعی است، از این اثر مهاري می گریزند و تیروئیدشان کار آلی کردن یُد را از سر می گیرد؛ ولی در کسانی که در زمینه، دچار بیماری خودایمنی تیروئید هستند، این اثر سرکوب کننده ادامه پیدا می کند..

کار تیروئید در آبستنی

در آبستنی پنج عامل کار تیروئید را تغییر می دهد:

- (۱) - افزایش موقت hCG در سه ماهه اول آبستنی. hCG دارای اثر تحریک کننده خفیف بر گیرنده TSH است
- (۲) - افزایش TBG در سه ماهه اول آبستنی در اثر استروژن
- (۳) - دگرگون شدن وضع دستگاه ایمنی که بیماری خودایمنی زمینه ای را آغاز می کند، شدت می بخشد، یا تخفیف می دهد و خوب می کند.
- (۴) - افزایش متابولیسم هورمون تیروئید توسط deiodinase III جفت. و

(۵) - افزایش دفعه‌ی ادرار، که در مناطقی از جهان که مصرف اید مردمانش در مرز کمبود است، ممکن است تولید هورمون را مختل کند.

زنانی که از نظر مقدار مصرف اید وضعیت متزلزلی دارند (کمتر از ۵۰ میکروگرم در روز اید دریافت می‌کنند) در معرض بیشترین خطر هستند، ممکن است طی آبستنی گواتر بگیرند یا کودکی به دنیا بیاورند که گواتر و کم‌کاری تیروئید دارد. سازمان بهداشت جهانی توصیه می‌کند که طی آبستنی و شیردهی، زنان روزانه ۲۵۰ میکروگرم اید مصرف کنند، و هر قرص مکمل‌های ویتامینی پره‌ناتال، حاوی ۱۵۰ میکروگرم اید باشد.

افزایش hCG در سه ماهه اول آبستنی با کاهش همزمان TSH همراه می‌شود؛ این وضع تا میانه آبستنی ادامه پیدا می‌کند. hCG پیوند ضعیفی با گیرنده TSH دارد، ولی چون مقدار آن خیلی زیاد است، تاثیرش عیان می‌شود. افرادی در موارد نادر گونه‌ای از گیرنده TSH دارند با توالی اسید آمینه‌ای خاص که چسبیدنشان به hCG را آسان می‌کند، در این بیماران hCG ، گیرنده TSH را به فعالیت در می‌آورد. hCG با تغییری که در کار تیروئید ایجاد می‌کند ممکن است موقتاً پرکاری آبستنی تیروئید ایجاد کند و با *Hyperemesis gravidarum* همراه شود. این بیماران دچار تهوع

و استفراغ شدید می‌شوند و ممکن است مقدار زیادی از آب بدن خود را ازدست بدهند. این پرکاری تیروئید پردوام نیست، نیاز به داروی ضد تیروئید ندارد، مگر آن که فکر کنید بیماری گریوز هم وجود دارد. تا برطرف شدن این حالت، معمولاً تجویز مایعات تزریقی، کفایت می‌کند

ارقام طبیعی اکثر آزمون‌های کار تیروئید در دوران آبستنی تغییر می‌کند و چه بهتر برای تشخیص اختلال کار تیروئید در دوران آبستنی از جدول‌های خاص هر سه ماهه دروان آبستنی استفاده شود. سطح TSH در اواخر سه ماهه اول کم می‌شود و سپس با پیشرفت آبستنی، افزایش می‌یابد به نحوی که از میانه آبستنی تا زایمان، می‌توان از جدول‌های مرجع زنان غیر آبستن استفاده کرد. در تمام طول آبستنی سطح T4 و T3 توتال حدوداً یک و نیم برابر می‌شود، لیکن سطح آزاد در پایان سه ماهه اول، همان مقدار یا اندکی بالاتر است، سپس به تدریج کم می‌شود به نحوی که ارقام سه ماهه سوم زنان آبستن سالم، اغلب پائین حدتحتانی زنان غیر آبستن می‌شود.

در خلال آبستنی، دو درصد زنان دچار کم‌کاری تحت بالینی تیروئید می‌شوند، ولی کم‌کاری آشکار تیروئید تنها در یک نفر از ۵۰۰ نفر وجود دارد. از روی کارآزمایی‌های بالینی اتفاقی

شده آینده نگر معلوم نشده که اقدام برای بیماریابی همگانی بیماری تیروئید در همه زنان آبستن، فایده‌ای داشته باشد. اگر زنی دارای مشخصات زیر، تصمیم به آبستنی داشته باشد، انجام آزمایش برای کشف کم کاری تیروئید توصیه می شود:

- سابقه خانوادگی قوی از بیماری خودایمنی تیروئید،
- بیماری‌های خودایمنی دیگر (مثل دیابت نوع ۱)،
- ناباروری،
- سابقه زایمان پیش‌رس یا سقط مکرر،
- یا نشانه‌ها و علائم بیماری تیروئید،
- یا مسن تر از ۳۰ سال.

در دوران آبستنی در زنانی که به خاطر کم کاری تیروئید تحت درمان جانشینی با لووتیروکسین هستند، نیاز به هورمون تیروئید تا ۴۵٪ اضافه می شود.

جایجائی و متابولیسم هورمون تیروئید

پیوند با پروتئین‌ها

مقدار ترشح T4 از تیروئید حدود بیست بار بیشتر از مقدار ترشح T3 است (جدول ۳۹۴-۱). هر دو هورمون به سه پروتئین

خون می چسبند: گلبولین چسبنده به تیروکسین (TBG)، ترانس -
 تیرتین (TTR) با نام معروف قبلی پره آلبومین چسبنده به تیروکسین
 (TBPA)، و آلبومین. پروتئین های چسبنده به هورمون های تیروئید
 سه وظیفه مهم به عهده دارند: مخزن ذخیره ای بزرگی در گردش
 خون فراهم می کنند، پاک شدن هورمون از خون را به تاخیر می -
 اندازند، و احیاناً رساندن هورمون به جایگاه های بافتی منتخب را
 در کنترل می گیرند. غلظت TBG نسبتاً کم (۱-۲ میلی گرم در دسی
 لیتر) است، ولی چون میل چسبندگی بسیار زیادی به هورمون های
 تیروئیدی (به T4 بیش از T3) دارد، حدود ۸۰٪ هورمون های
 تیروئیدی موجود در خون به آن چسبیده اند.

جدول ۳۹۴-۱- مشخصات T4 و T3 در گردش خون

مشخصات هورمون	T4	T3
غلظت هورمون در سرم		
هورمون توتال	8 µg/dL	0.14 µg/dL
بخش نچسبیده هورمون از توتال	0.02 %	0.3 %
مقدار هورمون نچسبیده (آزاد)	$21 \times 10^{-12} \text{ M}$	$6 \times 10^{-12} \text{ M}$
نیمه عمر در سرم	7 days	2 days
بخشی که مستقیم از تیروئید ترشح می شود	100 %	20 %
میزان تولید، از جمله در محیط	90 µg/dL	32 µg/dL
بخش داخل یاخته ای هورمون	~20 %	~70 %
قدرت متابولیک نسبی	0.3	1
قدرت چسبندگی به گیرنده	10^{-10} M	10^{-11} M

آلبومین میل چسبندگی نسبتاً ضعیفی به هورمون‌های تیروئیدی دارد، و علی‌رغم غلظت بالای آن در پلاسما (حدود ۳/۵ گرم در دسی لیتر)، تنها تا ۱۰٪ T4 و ۳۰٪ T3 را حمل می‌کند. TTR هم به حدود ۱۰٪ T4 و اندکی T3 چسبیده است.

وقتی اثر همه پروتئین‌های چسبنده را در نظر بگیریم، حدود ۹۹/۹۸ درصد T4 و ۹۹/۷ درصد T3 به پروتئین‌ها چسبیده‌اند. چون میل چسبندگی T3 اندکی کمتر است، بخش نچسبیده T3 بیشتر از بخش نچسبیده T4 است، لذا T3 نچسبیده کمتری در خون وجود دارد، زیرا T3 کمتر تولید و سریع‌تر از T4 از خون پاک می‌شود. غلظت هورمون نچسبیده یا "آزاد" هورمون‌های تیروئید برای T4، حدود ۲ ضربدر ۱۰ به

$$\sim 2 \times 10^{-11} \text{M} \quad T4$$

$$\sim 6 \times 10^{-12} \text{M} \quad T3$$

توان منهای ۱۱ مول و برای T3، حدود ۶ ضربدر ۱۰ به توان منهای دوازده مول

است؛ این عدد تقریباً مطابق ضریب چسبندگی به گیرنده هورمون تیروئید است (پائین‌تر توضیح داده می‌شود). فکر می‌کنند هورمون نچسبیده همان بخش دارای اثر بیولوژیک است و در اختیار بافت‌ها قرار دارد. آن مکانیسم‌های هوموستاتیکی که محور تیروئید را تنظیم می‌کنند، هدفشان تامین غلظت مناسب همین بخش نچسبیده هورمون‌های تیروئید است.

ناهنجاری‌های پروتئین‌های چسبنده به هورمون تیروئید

پروتئین‌های چسبنده به هورمون تیروئید چندین ناهنجاری ارثی و اکتسابی پیدا می‌کنند. در کمبود TBG وابسته به X، سطح T4 و T3 توتال بسیار پائین است. لیکن چون سطح هورمون‌های نچسبیده (آزاد) طبیعی است، کار تیروئید بیمار از نظر بالینی، طبیعی و سطح TSH هم طبیعی است. باید دقت کرد که بیهوده تلاش نکنید سطح T4 توتال را به مقدار طبیعی برسانید، زیرا با این کار باعث تیروتوکسیکوز می‌شوید و موفق هم نمی‌شوید سطح T4 توتال را بالا ببرید، زیرا در غیاب TBG، هورمون تیروئید به سرعت از بدن پاک می‌شود.

سطح TBG در اثر استروژن زیاد می‌شود، زیرا پیوند آن را با اسیدسیالیک زیاد می‌کند و پاک شدن TBG را به تاخیر می‌اندازد. به همین دلیل در زنان آبستن یا در زنانی که قرص‌های جلوگیری از آبستنی استروژن دار می‌خورند، زیادی سطح TBG، سطح T4 و T3 توتال را افزایش می‌دهد، ولی در این موارد سطح T4 و T3 نچسبیده طبیعی می‌ماند. بخشی به همین دلیل است که در زنان دچار کم‌کاری تیروئید که آبستن می‌شوند یا استروژن مصرف می‌کنند و TBG خونشان بالا می‌رود، لازم می‌شود دوز جانشینی هورمون تیروئید را زیاد کنید.

جهش در TBG، TTR، و آلبومین ممکن است میل چسبندگی به T4 و/یا T3 را زیاد کند و باعث عارضه‌ای شود که

"هیپرتیروکسینمی با کارطبیعی" یا "هیپرتیروکسینمی دیس-آلبومینمی خانوادگی (FDH)" نامیده می‌شود. (۳۹۴-۲) در این عارضه سطح T4 و/یا T3 توتال زیاد است، لیکن سطح هورمون نچسبیده طبیعی است. دو علامت کمک می‌کند ذهن پزشک متوجه این سندروم بشود: یکی خانوادگی بودن آن است، دیگری طبیعی ماندن سطح TSH. در FDH سطح هورمون‌های نچسبیده، که بهتر است با روش دیالیز اندازه‌گیری شود، در حد طبیعی است. از دو راه می‌توان

Euthyroid hyperthyroxinemia
Or
Familial dysalbuminemic
hyperthyroxinemia (FDH)

این تشخیص را تأیید کرد؛ یکی اندازه‌گیری میل چسبندگی پروتئین -

های ناقل اختصاصی با هورمون‌های نشاندار شده با ایزوتوپ است و دیگری بررسی توالی DNA ژن‌های ناهنجار آن پروتئین‌های ناقل. برخی از داروها، نظیر سالیسیلات‌ها و سالسالات، هورمون‌ها را از پروتئین‌های چسبنده موجود در خون جدا می‌کنند. این داروها موقتاً محور تیروئید را آشفته می‌کنند، لیکن TSH سرکوب می‌شود تا حالت پایدار تازه‌ای برقرار، و وضع تیروئید از نظر کار، طبیعی شود. در ناخوشی‌های حاد هم، فاکتورهای در خون پیدا می‌شود که ممکن است هورمون‌های تیروئید را از پروتئین‌های چسبنده جدا کند (فصل ۳۹۶).

جدول ۳۹۴-۲ در این حالات، "هیپرتیروکسینمی با کار طبیعی تیروئید" رخ می دهد.			
علت	توارث	مشخصات	
<i>Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH)</i>			
جهش در ژن آلبومین معمولا R218H	غالب اتوزومی	افزایش T4 توتال طبیعی ماندن T4 نچسبیده به ندرت افزایش T3	
افزایش خانوادگی TBG			
تولید اضافی TBG	وابسته به X	افزایش T4 و T3 توتال طبیعی ماندن T4 و T3 نچسبیده	
افزایش اکتسابی TBG			
داروها (استروژن) آبستنی، سیروز، هیپاتیت	اکتسابی	افزایش T4 و T3 توتال طبیعی ماندن T4 و T3 نچسبیده	
افزایش Transthyretin (TTR)			
تومور های جزیره پانکراس	اکتسابی	معمولا T4 و T3 طبیعی است	
جهش Transthyretin (TTR)			
افزایش میل چسبندگی به T4 یا T3	غالب اتوزومی	افزایش T4 و T3 توتال طبیعی ماندن T4 و T3 نچسبیده	
داروها: پروپرانولول، ایپودات، اسیدایوپانویک، آمیودارون			
کاهش تبدیل T4 به T3	اکتسابی	افزایش T4 کاهش T3 TSH طبیعی یا زیاد	
مقاومت نسبت به هورمون تیروئید (RTH)			
جهش در گیرنده بتای هورمون تیروئید	غالب اتوزومی	افزایش T4 و T3 نچسبیده TSH طبیعی یا زیاد برخی از بیماران دچار تیروتوکسیکوز بالینی هستند	

Deiodinase ها

T4 را می توان پیشتاز هورمون قوی تر T3 به حساب آورد. T4 توسط آنزیم های جداکننده یُد (Deiodinase) به T3 تبدیل می شود (شکل ۳۹۴-۱). Deiodinase نوع ۱ که عمدتاً در تیروئید، کبد، و کلیه ها وجود دارد، میل نسبتاً کمی به T4 دارد. Deiodinase نوع ۲، میل بیشتری به T4 دارد و عمدتاً در هیپوفیز، مغز، چربی قهوه ای، و غده تیروئید یافت می شود. با بیان Deiodinase نوع ۲، امکان آن فراهم می شود که غلظت در همان محل تنظیم شود؛ این نکته ایست که در درمان جانشینی با لووتیروکسین (T4) اهمیت پیدا می کند. Deiodinase نوع ۲ توسط هورمون تیروئید هم تنظیم می شود؛ در کم کاری تیروئید این آنزیم زیاد می شود و در بافت هایی مثل مغز و هیپوفز تبدیل T4 به T3 را زیاد می کند. ناشتا ماندن، ناخوشی های عمومی یا ترومای حاد، مواد حاجب خوراکی، و تعدادی دارو (نظیر پروپیل تیوآوراسیل، پروپرانولول، آمیودارون، گلوکوکورتیکوئیدها) تبدیل T4 به T3 را مختل می کنند. Deiodinase نوع ۳، T4 و T3 را بی اثر می کند و مهم ترین منبع تولید T3 معکوس (rT3)، از جمله در سندروم تیروئید رنجور (Sick Euthyroid Syndrome=SES) است. این آنزیم در جفت انسان بیان می شود، لیکن در انسان های سالم

فعالیتی ندارد. در SES، مخصوصاً اگر پرفوزیون بافتی کاهش یافته باشد، آنزیم Deiodinase نوع ۳ در عضلات و کبد فعال می‌شود. همانزیم‌های خیلی بزرگ و تومورهای دیگر، آنزیم Deiodinase نوع ۳ را بیان می‌کنند و از علل نادر کم‌کاری مصرفی تیروئیدند.

اثر هورمون تیروئید

انتقال هورمون تیروئید به درون یاخته

هورمون‌های تیروئید خون هم به صورت نفوذ انفعالی به درون یاخته‌ها می‌روند، هم به کمک سه ناقل اختصاصی به نام های ناقل مونوکرَبوکسیلات ۸ (MCT8)، MCT10، و پلی پپتید ناقل آنیون آلی 1C1 (OATP1C1) به درون یاخته‌ها برده می‌شوند.

Passive diffusion

MonoCarboxylate 8 Transporter (MCT8)

MonoCarboxylate 10 Transporter (MCT10)

Organic Anion Transporting polypeptide 1C1(OATP1C1)

در بیمارانی که نوع وابسته به X عقب ماندگی پسیکوموتور و ناهنجاری کار تیروئید (T4 کم، T3 زیاد، و TSH زیاد) داشتند، جهش هائی در ژن MCT8 یافته‌اند.

هورمون‌های تیروئید پس از ورود به درون یاخته، عمدتاً از طریق گیرنده‌های هسته‌ای تاثیر می‌گذارند، لیکن اثرات غیر ژنومی هم دارند که از راه تحریک واکنش‌های آنزیمی میتوکندری

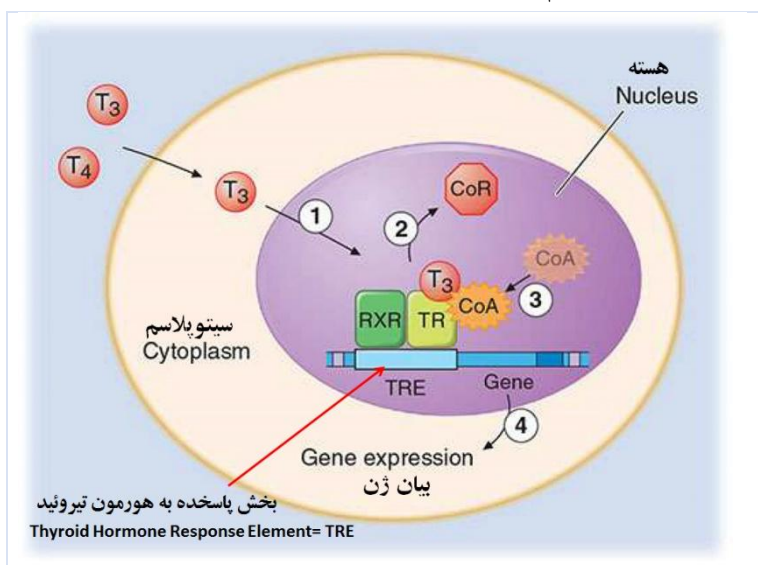
انجام می‌شود و ممکن است از طریق گیرنده‌های ایتگرین، مستقیماً بر عروق و قلب تاثیر بگذارند.

گیرنده‌های هسته‌ای هورمون تیروئید (TR)

هورمون‌های تیروئید با میل چسبندگی زیاد به گیرنده‌های هسته‌ای آلفا و بتای خود متصل می‌شوند. هم $TR\alpha$ و هم $TR\beta$ در اکثر بافت‌ها بیان می‌شوند، لیکن میزان بیان آن‌ها در اعضا مختلف، متفاوت است. $TR\alpha$ مخصوصاً در مغز، کلیه، گنادها، عضله، و قلب فراوان است، و بیان $TR\beta$ در هیپوفیز و کبد نسبتاً زیاد است. این هر دو گیرنده در جریان قطعه قطعه شدن هنگام تولید، گونه‌های منحصر به فردی از خود می‌سازند. مثلاً گونه‌ی $TR\beta 2$ که انتهای اسید آمینه‌ای منحصر به فردی دارد، به‌طور انتخابی در هیپوتالاموس و هیپوفیز بیان می‌شود و وظیفه‌اش سر و سامان دادن به کنترل فدباک محور تیروئید است (طبق آن چه در بالا ذکر شد). گونه‌ی $TR\alpha 2$ ، حاوی انتهای کربوکسی منحصر به فردی است، مانع چسبیدن هورمون تیروئید می‌شود.

گیرنده‌های TR دارای چند قسمت است. یکی پاره پروتئینی مرکزی است که به DNA متصل می‌شود، یکی دیگر پاره پروتئینی انتهای کربنی است که چسبانه (همان هورمون تیروئید) به آن می‌چسبد. این گیرنده بر روی ژن هدف، به توالی

خاصی از DNA آن می‌چسبد؛ این توالی خاص DNA را "بخش پاسخده به هورمون تیروئید" (Thyroid Hormone Response Element=TRE) می‌نامند (شکل ۳۹۴-۴) این گیرنده‌ها به صورت دو مولکول یکسان یا شایع‌تر به صورت دو مولکول نایکسان (در پیوند با گیرنده اسید رتینوئیک RXR=X) در کنش/واکنش‌ها شرکت می‌کنند (فصل ۳۸۹). این گیرنده‌ها در یک جا، رونویسی از ژن‌های معین را فعال می‌کنند (مثل زنجیره سنگین آلفای میوزین)، در جایی دیگر مهارکننده جریان رونویسی از ژن‌های معین دیگر هستند (مثل ژن جزء بتای TSH). این امر هم، به ماهیت بخش تنظیم‌کننده در ژن‌های هدف بستگی دارد.



شکل ۳۸۲-۴- مکانیسم اثر بر گیرنده هورمون تیروئید.

گیرنده هورمون تیروئید (TR) و گیرنده رتینوئید (RXR) که با هم تفاوت ساختمانی دارند، به صورت یک جفت نایکسان به هم می‌چسبند و با هم

اختصاصاً در ناحیه پیشبرنده ژن‌های هدف، به بخش پاسخده به هورمون تیروئید (TRE) وصل می‌شوند. در غیاب هورمون تیروئید، گیرنده هورمون تیروئید به پروتئین سرکوبگر کمکی متصل می‌شود، نتیجه این اتصال "خاموش" شدن ژن و توقف بیان آن است. اعداد ترتیب منظم رویدادهائی است که در پاسخ به هورمون تیروئید رخ می‌دهد. (۱) - T4 یا T3 وارد هسته می‌شوند، (۲) - با چسبیدن T3، پروتئین سرکوبگر کمکی از گیرنده تیروئید جدا می‌شود، (۳) - فعال کننده‌های کمکی وارد میدان می‌شوند به T3 چسبیده به گیرنده می‌رسند، و (۴) - بیان ژن دگرگون می‌شود.

هورمون‌های تیروئید (T3 و T4) با میل یکسانی به گیرنده آلفا یا گیرنده بتای هورمون تیروئید ($TR\alpha$ ، $TR\beta$) می‌چسبند، لیکن تفاوت‌های ساختمالی در پاره‌های پروتئینی چسبنده به چسبانه (همان هورمون تیروئید)، عامل پاسخ‌های متفاوت است؛ بر مبنای همین تفاوت‌ها، دانشمندان مشغول ساختن موادی هستند که اثر آگونیست یا آنتاگونیست اختصاصی بر هر یک از گیرنده‌ها داشته باشد. میل چسبیدن T3 به گیرنده خود ۱۰ الی ۱۵ بار بیشتر از میل ترکیبی T4 است، به همین دلیل است که T3 هورمون قوی‌تری محسوب می‌شود. گرچه T4 بسیار بیشتر از T3 تولید می‌شود، لیکن گیرنده‌ها عمدتاً توسط T3 اشغال می‌شوند؛ این امر نشان می‌دهد که اولاً در بافت‌های محیطی T4 به T3 تبدیل

می‌شود، ثانیاً T3 پلاسما از نظر بیولوژیک فراهم‌تر است، و ثالثاً T3 در چسبیدن به گیرنده، میل بیشتری دارد. هورمون‌های تیروئید پس از چسبیدن به گیرنده خود، شکل فضائی مولکول آن را تغییر می‌دهند و با این تغییر، گیرنده آماده می‌شود تا با فاکتورهای رونوسی جنبی و کمکی کنش/واکنش نشان بدهد. نکته مهم آن که در صورت نچسبیدن هورمون تیروئید به گیرنده، آپورسپتورها (گیرنده‌های جداگانه برای هورمون تیروئید) به پروتئین‌های سرکوبگر کمکی می‌چسبند و از رونویسی ژن جلوگیری می‌کنند. با چسبیدن هورمون به گیرنده، آن سرکوبگرهای کمکی جدا می‌شوند و امکان چسبیدن فعال کننده‌های کمکی فراهم می‌شود، و رونویسی به راه می‌افتد. کشف تعامل گیرنده‌های تیروئیدی (TR) با سرکوبگرهای کمکی، این واقعیت را توضیح می‌دهد که TR در غیاب اتصال هورمون، بیان ژن را خاموش می‌کند. در نتیجه، کمبود هورمون تیروئید تاثیر عمیقی بر بیان ژن دارد، زیرا هم باعث فروکش کردن ژن می‌شود، هم هورمونی وجود ندارد که باعث تحریک شود. این مفهوم با یافته‌ای تأیید شده است که نشان می‌دهد حذف هدفمند ژن‌های گیرنده تیروئیدی (TR) در موش‌ها اثر فنوتیپی کمتری نسبت به کمبود هورمون دارد.

مقاومت نسبت به هورمون تیروئید

Thyroid Hormone Resistance

مقاومت نسبت به هورمون تیروئید (RTH) عارضه غالب اتوزومی است، با مشخصات زیر: افزایش سطح هورمون‌های تیروئیدی به اضافه طبیعی یا زیاد بودن نامتناسب سطح TSH. افراد مبتلاء به RTH کلاً علائم و نشانه‌های خاص کم‌کاری تیروئید را ندارند، زیرا مقاومت نسبی است و با افزودن بر سطح هورمون تیروئید، کمبودها جبران می‌شود. نمای بالینی RTH ممکن است شامل گواتر، اختلال در تمرکز حواس، کمبود خفیف IQ، تاخیر رشد استخوانی، تاکی‌کاردی، و اختلال در پاسخ‌های متابولیک به هورمون تیروئید باشد.

شکل‌های کلاسیک RTH در اثر جهش‌های ژن $TR\beta$ رخ می‌دهد. این جهش‌ها که در ناحیه محدودی از پاره پروتئینی چسبنده به چسبانه قرار دارند، موجب حذف کار گیرنده می‌شود، ولی چون گیرنده جهش‌یافته همچنان می‌تواند با RXR ها یکی شود و ماده‌ای دو مولکولی بسازد و به DNA بچسبد، و پروتئین‌های سرکوب‌گر کمکی را وارد میدان کند، و مثل آنتاگونیست گیرنده-های $TR\beta$ و گیرنده‌های $TR\alpha$ طبیعی جهش‌نا یافته عمل می‌کند. این خصوصیت که به عنوان فعالیت "غالب منفی" از آن نام برده می‌شود، توضیح می‌دهد که چرا این جهش به صورت غالب اتوزومی به ارث می‌رسد. در هر بیمار هرگاه سطح هورمون

نچسبیده تیروئید افزایش یافته باشد، ولی سطح TSH سرکوب نشود، به این بیماری مشکوک می‌شوند. در سایر اعضای خانواده هم تغییرات هورمونی مشابه‌ای وجود دارد؛ ولی در حدود ۲۰٪ بیماران ممکن است سابقه خانواده وجود نداشته باشد. با توالی یابی ژن TR β جهش یافته، تشخیص قطعی معلوم می‌شود.

RTH را باید از علل دیگر "هیپرتیروکسینمی با کار طبیعی" (نظیر FDH) و ترشح نامتناسب زیاد TSH توسط آدنوم‌های هیپوفیزی TSH ساز تمیز داد (فصل ۳۹۲). در اکثر بیماران، درمانی لازم نیست، اهمیت این تشخیص در آن است که آن را با پرکاری تیروئید اشتباه نگیرند و درمان بیهوده تجویز نکنند و درخواست مشاوره ژنتیک را فراموش کنند.

شکل خاصی از RTH در اثر جهش‌هایی در ژن TR α رخ می‌دهد. افراد مبتلا بسیاری از نمای بالینی کم‌کاری مادرزادی تیروئید، شامل تاخیر رشد، دیسپلازی استخوان، یبوست شدید، و تأخیر در رشد شناختی-عصبی را دارند. برخلاف RTH ناشی از جهش‌ها در ژن TR β ، نتیجه آزمون‌های کار تیروئید به صورت زیر است: سطح TSH طبیعی، سطح T4 کم یا طبیعی، و سطح T3 طبیعی یا زیاد. این نمای بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی متمایز، نشان می‌دهد که چگونه تفاوت انتشار گیرنده‌های TR α و TR β در بافت‌های مختلف، و متفاوت بودن نقش‌های عملکردی این دو

دسته گیرنده، می تواند نمای بالینی متفاوتی ایجاد کند. به نظر می -
رسد که درمان با تیروکسین برخی از تظاهرات بالینی را در
مواردی که علت بیماری جهش در TR α است، بهتر می کند

معاینه بالینی

در مورد بیماری های تیروئید، علاوه بر معاینه خود غده
تیروئید، باید نشانه های اختلال کار تیروئید در سرتاسر بدن و نشانه
های خارج تیروئیدی در چشم (افتالموپاتی)، و پوست
(درموپاتی) (فصل ۳۹۶) را هم خوب جستجو کرد.

برای معاینه گردن، بیمار روی صندلی می نشیند. از روبرو
و چپ و راست به گردن بیمار نگاه بکنید. به هر نوع اسکار
جراحی، توده های آشکار، وریدهای برجسته توجه بکنید. معاینه
تیروئید را می توان هم از روبرو و هم از پشت سر بیمار انجام داد.
در حالت روبرو با هر دو شست، یکایک لب های تیروئید را لمس
بکنید. از پشت سر با دو سه انگشت میانی و با هر دو دست معاینه
بکنید. بهتر است از ترکیبی از این روش ها استفاده بکنید، در این -
صورت حتی ندول های کوچک را هم پیدا می کنید. بیمار سر را
اندکی به عقب خم کند تا عضلات گردن شل شوند. پس از یافتن
محل غضروف کریکوئید، ایسم را پیدا کنید؛ ایسم به یک سوم
تحتانی لوب های تیروئید وصل است. پس از آن لوب های چپ و

راست را لمس کنید. در حال طبیعی لوب راست کمی از لوب چپ بزرگ تر است. از بیمار بخواهید جرعه ای آب بنوشد تا شاهد بلع بیمار باشید. وقتی غده تیروئید در زیر انگشتان شما حرکت می کند بهتر می توانید قوام آن را تعیین کنید.

به چند نکته مهم باید توجه کرد؛ اندازه تیروئید چقدر و قوام آن چگونه است؟ آیا ندول (هائی) وجود دارد؟ آیا حساس است؟ آیا چسبندگی دارد؟ باید اندازه تیروئید را تخمین زد (در حال طبیعی ۱۲ الی ۲۰ گرم است). ترسیم یافته ها اغلب بهترین راه برای ثبت آنهاست.

با سونوگرافی با دقیق ترین وجهی می توان حجم تیروئید را تعیین کرد و متوجه ندول ها شد، و برای تعیین شیوع گواتر در مناطق کمبود ید سودمند است. لیکن اگر معاینه تیروئید طبیعی بود، انجام سونوگرافی جایز نیست. در مورد هر ندول باید اندازه، محل، و قوام آن را تعیین کرد. وجود سوفل یا تریل، که روی محل ورود شریان تیروئیدی فوقانی و تحتانی تیروئید حس می شود، نشانه آن است که عروق تیروئید زیاد شده و جریان خون به جای آن که خطی باشد، گردابی است؛ چنین وضعی در پرکاری تیروئید پیدا می شود. هرگاه تیروئید به پشت جناغ رشد کرده باشد،

ممکن است نتوانید قطب تحتانی لوب‌ها را لمس کنید. گواتر بزرگ خلف جناغی ممکن است وریدهای گردن را گشاد و نفس کشیدن را دشوار کند. هر گاه این بیمار دست‌هایش را به بالای سرش ببرد این دو علامت بدتر می‌شود (آن را نشانه Pemberton می‌نامند). اگر توده‌ای در خط وسط بالای تیروئید حس کردید، زیان بیمار را بیرون بکشید. اگر آن توده کیست تیروگلوکس باشد، به بالا حرکت می‌کند. بدون معاینه گردن و فضای فوق ترقوه از نظر آدنوپاتی، معاینه تیروئید کامل نمی‌شود.

ارزیابی آزمایشگاهی

اندازه‌گیری سطح هورمون‌های تیروئیدی

اکنون حساسیت و ویژگی بسیار زیاد آزمایش TSH، امر بررسی آزمایشگاهی کار تیروئید را متحول کرده است. سطح TSH در پاسخ به تغییرات سطح T4 و T3 به نحو چشمگیری تغییر می‌کند، لذا منطق حکم می‌کند که برای آزمایش تیروئید اول معلوم کنید آیا TSH سرکوب شده است، طبیعی است یا افزایش یافته است؟ هرگاه سطح TSH طبیعی باشد به معنی آن است که در خود تیروئید بیماری وجود ندارد، البته این گفته استثنای نادری دارد که کمی پائین‌تر ذکر می‌شود. برای اجرای چنین برنامه‌ای باید

برای اندازه‌گیری از روش‌های اندازه‌گیری TSH استفاده کنیم که حساسیتش آنچنان خوب است که حدتحتانی طبیعی را از مقادیر سرکوب شده که در تیروتوکسیکوز پیدا می‌شود، تمیز می‌دهد. کیت‌های فوق حساس می‌توانند سطح مساوی یا کمتر از 0.004 mIU/L را اندازه بگیرند. در کارهای بالینی حساسیت مساوی یا کمتر از 0.01 mIU/L یا کمتر از 0.004 mIU/L کفایت می‌کند. قبلاً برای تشخیص موارد دشوار تیروتوکسیکوز از آزمون تحریک با TRH استفاده می‌کردند. اکنون که آزمون‌های حساس TSH در همه جا فراهم است، این تست TRH کنارگذاشته شده است، زیرا عدم پاسخ به این آزمون معادل همین TSH سرکوب شده‌ایست که با کیت‌های حساس اندازه‌گیری می‌شود.

آزمون تحریک با TRH

تزریق ۲۰۰ الی ۴۰۰ میکروگرم TRH در ورید، اندازه‌گیری TSH در سه نمونه صفر و سی و شصت پس از تزریق. در افراد تیروتوکسیک، سطح TSH افزایش نمی‌یابد.

چون برای تهیه کیت‌های اندازه‌گیری TSH، آنتی‌بادی را به بیوتین چسبانده‌اند، مصرف هر نوع بیوتین از جمله مکمل‌های

حاوی بیوتین به مقدار ۱۰۰۰ میکروگرم یا بیشتر، از جمله برخی از مولتی ویتامین‌های، در آزمایش تداخل ایجاد می‌کند، TSH را به غلط پائین و T4 و T3 را به غلط زیاد نشان می‌دهد. بنابراین به بیمار بگوئید لااقل ۲ روز پیش از انجام آزمایش تیروئید از مصرف آن‌ها پرهیز کند.

اگر سطح TSH غیرطبیعی بود، آنوقت باید سطح هورمون های خون را اندازه بگیرید تا تشخیص پرکاری تیروئید (که TSH را سرکوب می‌کند) و کم‌کاری تیروئید (که TSH را بالا می‌برد) تأیید شود. برای اندازه‌گیری سطح T4 توتال و T3 توتال سرم، دستگاه‌های خودکار ساخته‌اند و در دسترس همه است. T4 و T3 به‌شدت به پروتئین‌ها چسبیده‌اند و عوامل بسیاری (از جمله ناخوشی‌ها، داروها، عوامل ژنتیک) بر میل چسبندگی آن‌ها به پروتئین‌ها اثر می‌گذارند. بنابراین بهتر است هورمون‌های آزاد یا نچسبیده اندازه‌گیری شوند؛ هورمون آزاد همان است که اثر بیولوژیک آماده دارد. برای اندازه‌گیری هورمون نچسبیده (آزاد) دو روش مستقیم در اختیار داریم: (۱) - رقابت هورمون تیروئید نچسبیده خون بیمار با T4 (یا آنالوگ آن) نشاندار شده با ایزوتوپ برای چسبیدن به آنتی‌بادی‌هایی که به سطحی جامد چسبانده شده - اند. و (۲) - جداکردن خود هورمون‌های تیروئیدی نچسبیده خون بیمار با کمک سانتریفوژ فوق‌العاده قوی یا توسط دیالیز تعادلی. روش‌های قدیمی اندازه‌گیری هورمون‌های نچسبیده خون، خطا

زیاد داشت، ولی روش‌های جدید خیلی بهتر شده‌اند و نتایج آن با روش‌های پیچیده و پرهزینه جداکردن بخش نچسبیده هورمون‌های تیروئیدی همخوانی دارد.

روش غیر مستقیمی هم برای تخمین سطح هورمون نچسبیده (آزاد) وجود دارد و آن تعیین شاخص T_3 آزاد و شاخص T_4 آزاد است. آن را از روی غلظت T_4 توتال و T_3 توتال و نسبت چسبندگی به هورمون تیروئید (THBR) تعیین می‌کنند. نسبت چسبندگی هورمون تیروئید را هم از آزمون جذب T_3 به رزین به دست می‌آورند. جذب T_3 به رزین را هم از روی توزیع T_3 نشاندار، بین یک رزینی که تمایل به چسبیدن به آن دارد و قسمت اشغال نشده پروتئین‌های چسبنده موجود در نمونه خون، تعیین می‌کنند. هرگاه غلظت پروتئین نچسبیده کم باشد (مثلاً در کمبود TBG)، یا مقدار هورمون توتال تیروئید زیاد باشد، مقداری از T_3 نشاندار که به رزین می‌چسبد، افزایش می‌یابد؛ این مقدار در شرایط معکوس، کم می‌شود. از حاصل ضرب T_4 توتال و T_3 توتال در THBR، شاخص T_4 یا T_3 آزاد به دست می‌آید. در عمل آن چه که اتفاق می‌افتد آن است که این شاخص ارقام ناهنجار ناشی از نوسان چسبیدن هورمون به پروتئین را اصلاح می‌کند. از این آزمون امروز دیگر استفاده نمی‌کنند.

هرگاه در اثر استروژن‌ها، TBG زیاد شود (مثلاً در .
آبستنی، مصرف قرص‌های جلوگیری از آبستنی، هورمون درمانی،

مصرف تاموکسیفن، مصرف تغییردهنده‌های انتخابی گیرنده استروژن، بیماری التهابی کبد)، سطح توتال هورمون‌های تیروئید زیاد می‌شود؛ هرگاه TBG کاهش یابد (مثلاً با مصرف آندروژن‌ها و در سندروم نفروتیک)، سطح توتال هورمون‌های تیروئید کم می‌شود

بیماری‌های ژنتیکی و ناخوشی‌های حاد هم آشفتگی‌هایی در پروتئین‌های چسبنده به هورمون‌های تیروئید ایجاد می‌کنند. چند دارو از جمله فنی‌توئین، کاربامازپین، سالیسیلات‌ها، و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، اختلالاتی در چسبیدن هورمون‌های تیروئیدی به پروتئین‌های چسبنده ایجاد می‌کنند و چون در همه این حالات، سطح هورمون نچسبیده (آزاد) طبیعی می‌ماند و بیمار از نظر کار تیروئید وضع طبیعی دارد، شایسته است که به‌جای سطح توتال هورمون‌های تیروئید، سطح آزاد این هورمون‌ها اندازه‌گیری شود.

در اکثریت موارد اندازه‌گیری سطح T_4 آزاد برای تأیید تیروتوکسیکوز کفایت می‌کند، لیکن در ۲ الی ۵ درصد بیماران تنها سطح T_3 زیادتر از طبیعی است (به عبارت دیگر دچار T_3 توکسیکوز هستند). بنابراین در بیمارانی که سطح TSH سرم‌شان سرکوب شده است، ولی سطح T_4 آزاد سرم‌شان طبیعی است، باید سطح T_3 آزاد سرم‌شان را هم اندازه بگیرد.

در چندین حالت بالینی استفاده از TSH به عنوان آزمونی بیماریاب، مخصوصاً اگر همراه با آن، سطح T4 سرم را هم اندازه نگرفته باشید، ممکن است گمراه کننده باشد. هر نوع ناخوشی غیر تیروئیدی شدید ممکن است سطح TSH را غیرطبیعی کند. گرچه شایع ترین علت بالا بودن TSH، کم کاری تیروئید است، لیکن در چند علت نادر هم، سطح TSH را بالا می رود: این موارد نادر عبارتند از تومور TSH ساز هیپوفیز (فصل ۳۹۲)، مقاومت نسبت به هورمون تیروئید، و خطای آزمایش.

برعکس حالت فوق، پائین بودن سطح TSH، مخصوصاً اگر کمتر از 0.01 mIU/L شده باشد، معمولاً نشانه تیروتوکسیکوز است. ولی در چند مورد از جمله در سه ماهه اول آبستنی (در اثر ترشح hCG)، پس از درمان پرکاری تیروئید (زیرا ماه ها TSH همچنان سرکوب شده باقی می ماند) و در واکنش نسبت به برخی از داروها (مثلاً مصرف دوز زیاد گلوکوکورتیکوئید، یا مصرف دوپامین) سطح TSH ممکن است زیر حد طبیعی، بین 0.01 و 0.1 mIU/L باشد.

همان طو که در بالا اشاره شد، مکمل های حاوی بیوتین، به ویژه آنهایی که حاوی بیش از ۱۰۰۰ میکروگرم هستند، اگر کمتر از ۱۸ ساعت قبل از آزمایش خون مصرف شده باشند، می توانند در عملکرد آنتی بادی های بیوتین دار TSH و فرآیند اتصال به استرپتاویدین اختلال ایجاد کنند.

در کم کاری ثانویه تیروئید که عامل آن بیماری هیپوتالاموس - هیپوفیز است، سطح TSH ممکن است بسیار متغیر (از کمتر از طبیعی تا حد بالای طبیعی) باشد، لیکن سطح آن برای سطح کاهش یافته T4 سرم بیمار، نامتناسب است. بنابراین در هر فردی که دچار بیماری مسلم یا مشکوک هیپوتالاموس یا هیپوفیز است، نباید در بررسی کار تیروئید فقط از TSH به عنوان آزمونی تنها، استفاده کرد.

آزمون‌هایی که تاثیرات هورمون تیروئید بر اعضاء دیگر را بررسی می‌کنند، (مثل تخمین میزان متابولیسم پایه، سرعت شل شدن رفلکس‌های وتری، یا سطح کلسترول سرم)، حساسیت چندانی ندارند و معیار بالینی خوبی برای تعیین وضعیت کار تیروئید نیستند.

آزمایش برای تعیین علت اختلال کار تیروئید

با اندازه‌گیری سطح آنتی‌بادی‌های ضد TPO و ضد Tg در خون، بیماری‌های خودایمنی تیروئید به راحتی تشخیص داده می‌شوند. چون تعداد بیمارانی که آنتی‌بادی ضد Tg شان زیاد باشد، اندک است، درست‌تر آن است که تنها آنتی‌بادی ضد TPO اندازه‌گیری شود. تا ۵ الی ۱۵ درصد زنان و ۲ درصد مردان سالمی که اختلال کار تیروئید ندارند، دارای آنتی‌بادی‌های ضد تیروئیدند؛ این افراد با احتمال بیشتری دچار اختلال کار تیروئید می‌شوند. تقریباً تمام بیمارانی که دچار کم کاری خودایمنی تیروئید هستند

و تا ۸۰٪ کسانی که بیماری گریوز دارند، از نظر آنتی بادی‌های ضد TPO، آن‌هم معمولاً با عیار بالا، مثبتند.

TSI ها همان آنتی‌بادی‌هایی هستند که در بیماری گریوز، گیرنده TSH (TSH-R) را تحریک می‌کند. این آنتی‌بادی‌ها را معمولاً با کیت‌هایی که TRAb (آنتی بادی ضد گیرنده TSH) نامیده می‌شوند، (به صورت جابجا کردن ماده نشاندار) اندازه می‌گیرند و فرض بر آن است که بالابودن سطح آن در بیماری که شواهد بالینی پرکاری تیروئید را دارد، منعکس کننده اثر تحریکی آن بر گیرنده TSH است. کیتی دیگر وجود دارد که کمتر مورد استفاده است و مبنای کار آن، اندازه گیری زیستی است. پس از درمان بیماری گریوز با ضدتیروئیدی‌ها اگر TRAb از بین برود، در قیاس با مواردی که همچنان در خون باقی بماند، احتمال پسرفت بیماری زیادتر است. برای پیش‌بینی بروز تیروتوکسکوز در جنین و نوزاد مادرانی که سه ماهه آخر آبستنی، دارای عیار بالائی از TRAb یا TSI هستند، هم از همین آزمون استفاده می‌کنند؛ این آنتی‌بادی‌ها از جفت عبور می‌کنند و اگر عیار آنها از سه برابر حد فوقانی طبیعی بالاتر باشد، جنین و نوزاد را گرفتار می‌کنند

سطح Tg سرم در همه انواع تیروتوکسیکوز افزایش می‌یابد، تنها استثناء، تیروتوکسکوز عمدی است که در اثر مصرف خودسرانه یا عمدی هورمون‌های تیروئید بوجود می‌آید. در

تیروئیدیت هم مخصوصا سطح Tg زیاد می شود، که انعکاسی است از انهدام بافت تیروئید و رها شدن تیروگلوبولین ها.

لیکن اهمیت اصلی اندازه گیری Tg عبارتست از نقش پرفایده آن در پی گیری بیماران مبتلا به سرطان تیروئید. پس از برداشتن تمام غده تیروئید و نابود کردن بقایای آن با ید رادیواکتیو، سطح تیروگلوبولین سرم، در غیاب آنتی بادی های ضد تیروگلوبولین، باید کمتر از 0.2 ng/mL باشد؛ ارقام بالاتر نشان می دهد که همه تیروئید هنوز نابود نشده یا سرطان تیروئید عود کرده است.

جذب ید رادیوآکتیو و اسکن تیروئید

غده تیروئید به طور انتخابی ید رادیواکتیو (ایزوتوپ ^{123}I ، ^{125}I ، و ^{131}I) و تکنسیم پرتکتات $^{99\text{m}}\text{Tc}$ را به درون خود می برد؛ با این کار، می توان از غده تیروئید، اسکن گرفت و تعیین نمود که چه نسبتی از آن رادیوایزوتوپ تجویزی را جذب خود کرده است. اسکن هسته ای در بیماری گریوز به صورت غده ای بزرگ با جذب مقدار زیادی از رادیوایزوتوپ و انتشار یکنواخت در تمام غده، نمایان میشود.

آدنوم پرکار (توکسیک) تیروئید در اسکن ایزوتوپی به صورت کانونی از زیادی جذب، خودنمایی می کند و در بقیه بافت تیروئید خارج از گره، جذبی دیده نمی شود (و این شاهی از سرکوب TSH است).

در گواتر چند گره‌ای پرکار، غده تیروئید بزرگ است
شکل درهم ریخته‌ای دارد؛ چندین ناحیه زیادی نسبی جذب
رادیوایزوتوپ (گره‌های فعال) و نواحی کاهش جذب (پارانشیسم
سرکوب شده تیروئید و گره‌های بدون فعالیت) در آن دیده می
شود.

در تیروئیدیت تحت حاد، ویروسی، یا پس از زایمان،
جذب رادیوایزوتوپ در غده تیروئید هم به خاطر آسیب دیدگی
خود یاخته‌های فولیکولی تیروئید و هم به خاطر TSH سرکوب
شده، بسیار ناچیز است. علاوه بر آن اگر یُد خارجی زیادی وارد
بدن و گردش خون شده باشد (مثلاً یُد، زیاد خورده باشد یا مواد
حاجب یُد دار مصرف کرده باشد)، جذب یُد رادیوآکتیو کم است،
حتی اگر تولید هورمون تیروئید افزایش یافته باشد.

در کارهای روتین بالینی، اسکن ایزوتوپی تیروئید انجام
نمی‌دهند، ولی اگر بیمار گره‌ای در تیروئید داشت و سطح TSH
سرش هم در حد پائین طبیعی بود، برای تعیین این که آیا گره
یا گره‌هایش فعال هستند یا نه، باید اسکن ایزوتوپی انجام داد.
گره‌های فعال را گره‌های "داغ" هم می‌نامند؛ گره‌های داغ تقریباً
هیچوقت بدخیم نیستند، لذا جایز نیست از این گره‌ها، FNA
بکنید. (به فصل ۳۹۷ و شکل ۳۹۷-۳ب) اکثریت عظیم گره‌های
تیروئید، فعالیت هورمون‌سازی ندارند (آن‌ها را گره "سرد" می-
نامند) (به فصل ۳۹۷، شکل ۳۹۷-۳الف). در قیاس با گره‌های

داغ، احتمال سرطانی بودن گره های سرد بیشتر است) حدود ۵ الی ۱۰ درصد گره ها).

در جریان درمان سرطان تیروئید، از تیروئید و تمام بدن اسکن ایزوتوپی انجام می دهند. قبلا برای پی گیری سرطان تیروئید هم از این دو روش استفاده می شد، ولی اکنون کمتر انجام می شود.

برای درمان سرطان تیروئید، پس از عمل جراحی تیروئید، لازم است سطح TSH سرم بالا برود. برای اینکار یا درمان جانشینی با هورمون تیروئید را قطع، یا به بیمار TSH نو ترکیبی انسانی تزریق می کنند (فصل ۳۹۷). با تجویز ید ۱۳۱ یا ید ۱۲۳ با دوزی بیشتر از آن چه که برای گرفتن اسکن تنها لازم است، امکان آن فراهم می شود که از تمام بدن اسکن بگیرند و بقایای تیروئید را پیدا کنند. پس از درمان سرطان تیروئید با ید ۱۳۱ نیز، اسکن تمام بدن انجام می شود. از روی آن متوجه می شوند که آیا بقایای تیروئید از بین رفته است یا نه؟ و متاستازهای قادر به جذب ید ۱۳۱ هم، کشف می شوند.

سونوگرافی تیروئید

سونوگرافی با ارزش ترین ابزار برای تشخیص و ارزیابی گره ها در تیروئید است (فصل ۳۹۷). دستورالعمل های مبتنی بر شواهد توصیه می کنند که در هر بیماری که با معاینه یا وسایل تصویربرداری دیگر به وجود گره ها) در تیروئید شک کردید،

سونوگرافی تیروئید انجام بدهید. با پروب‌های خطی ۱۰ تا ۱۲ MHz دقت و کیفیت تصویر فوق‌العاده خوب است و به خوبی می‌توان گره‌ها و کیست‌های بزرگتر از ۳ میلی‌متر را پیدا و مشخصات‌شان را تعیین کرد.

از روی نمای سونوگرافی می‌توان گفت که گره‌ای با احتمال زیاد بدخیم است، احتمال بدخیم بودنش کم است، یا کلاً خوش‌خیم است. وجود توام چند نمای سونوگرافیک، شامل گره توپر هیپواکو با کناره‌های ناصاف حاوی میکروکلسیفیکاسیون، احتمال بدخیم بودن آن گره را تا بیش از ۹۰ درصد بالا می‌برد. برخی از طرح‌ها (شامل گره با نمای اسفنجی، به صورت نواحی کیستی کوچک و فراوان در درون گره، یا کیست ساده) دلالت بر خوش‌خیم بودن آن‌ها دارد: احتمال سرطانی بودن این نوع گره‌ها کمتر از ۳ درصد است (به فصل ۳۹۷، شکل ۳۹۷-۲).

چند سازمان و انجمن برای ارائه نظام طبقه‌بندی میزان خطر سرطان در گره‌های تیروئید (Risk Stratification System) (RSS) از این طرح‌های سونوگرافیک استفاده کرده‌اند؛ مثل

American College of Radiology [ACR]

Thyroid Imaging Reporting and Data System [TI-RADS]

American Thyroid Association,

European Thyroid Association [EU-TIRADS]

(به فصل ۳۹۷، شکل ۳۹۷-۱ مراجعه شود). این نظام‌ها در دسته بندی گره‌های تیروئید، نسبتاً با هم مطابقت دارند. اندازه گره چقدر

باشد تا اجازه انجام FNA داده شود؟ این نظام‌های طبقه‌بندی عمدتاً در مورد حد تحتانی اندازه گره با هم اختلاف نظر دارند. عجیب نیست که آن RSSی که اندازه کوچکتري را برای نمونه برداری پیشنهاد می‌کند، در مقایسه با آن RSSی که اندازه بزرگ‌تر را توصیه می‌کند، از نظر تشخیص سرطان تیروئید، حساسیت بیشتر و ویژگی کم‌تری دارد. به‌هر حال همه این‌ها، FNA غیر ضروری از گره‌ها را لااقل ۴۵٪ کم کرده‌اند. سهم اصلی مربوط به توصیه زیر است: **از گره‌های اسفنجی نمونه برداری نکنید!**

سونوگرافی تیروئید علاوه بر نقشش در تعیین ماهیت گره-های تیروئید، در نظارت بر تغییر اندازه گره‌ها هم مفید است. با کمک آن می‌توان از گره‌ها و کیست‌های تیروئید، راحت نمونه برداری کرد. نمونه برداری با راهنمایی سونوگرافی توانسته است میزان نمونه‌های ناکافی را کم کند، خطای نمونه برداری را کاهش دهد، و از این طریق میزان گزارش سیتولوژی غیر تشخیصی و منفی کاذب را پائین بیاورد. بررسی بخش‌های لنفاوی مرکزی و طرفی گردن از نظر لنفادنوپاتی، هم پیش از عمل جراحی، و هم در پی‌گیری‌ها، جزء الزامی بررسی بیمار مبتلا به سرطان تیروئید است. علاوه بر آن RSSها توصیه می‌کنند هنگام انجام سونوگرافی تشخیصی تیروئید، لنفادنوپاتی‌های گردن هم جستجو شوند.

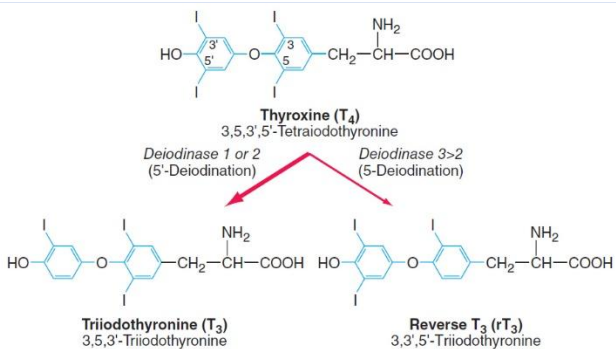


FIGURE 382-1 Structures of thyroid hormones. Thyroxine (T₄) contains four iodine atoms. Deiodination leads to production of the potent hormone triiodothyronine (T₃) or the inactive hormone reverse T₃.

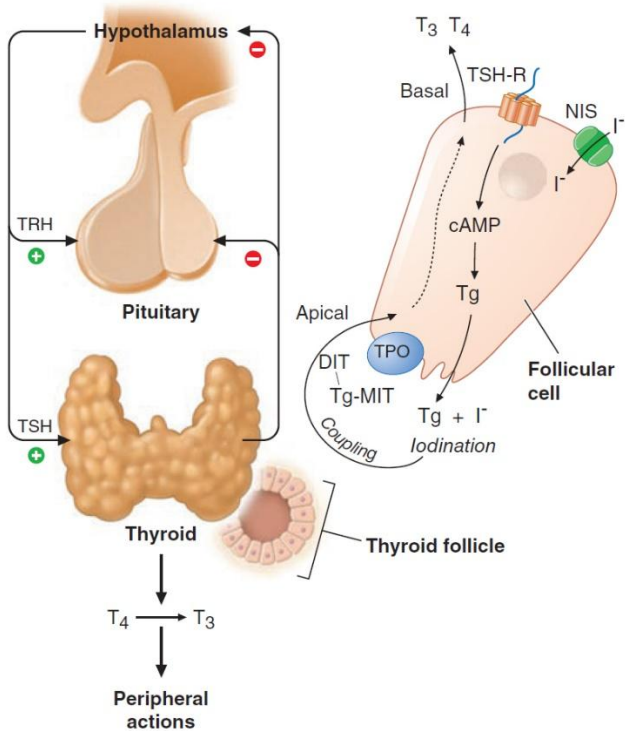


FIGURE 382-2 Regulation of thyroid hormone synthesis. *Left.* Thyroid hormones T₄ and T₃ feed back to inhibit hypothalamic production of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and pituitary production of thyroid-stimulating hormone (TSH). TSH stimulates thyroid gland production of T₄ and T₃. *Right.* Thyroid follicles are formed by thyroid epithelial cells surrounding proteinaceous colloid, which contains thyroglobulin. Follicular cells, which are polarized, synthesize thyroglobulin and carry out thyroid hormone biosynthesis (see text for details). DIT, diiodotyrosine; MIT, monoiodotyrosine; NIS, sodium iodide symporter; Tg, thyroglobulin; TPO, thyroid peroxidase; TSH-R, thyroid-stimulating hormone receptor.

Iodine intake in the general population assessed by median urinary iodine concentration (mUIC) in school-age children (SAC)^a
Studies conducted in 2005–2020

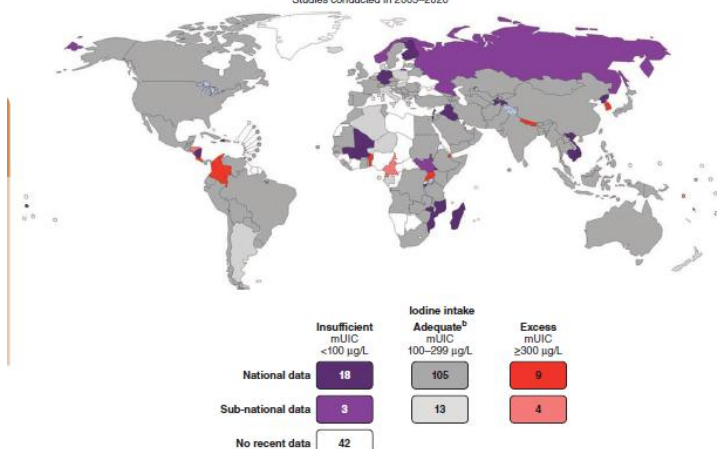


FIGURE 382-3 Worldwide iodine nutrition. ^aIn population monitoring of iodine status using urinary iodine concentration (UIC), school-age children (SAC) serve as a proxy for the general population; therefore, preference has been given to studies carried out in SAC. The UIC data have been selected for each country in the following order of priority: data from the most recent known nationally representative survey carried out between 2005 and 2020 in (i) SAC, (ii) SAC and adolescents, (iii) adolescents, (iv) women of reproductive age, (v) other adults (excluding pregnant or lactating women), and (vi) other eligible populations. In the absence of recent national surveys, subnational data were used in the same order of priority. Subnational UIC surveys are commonly carried out to provide a rapid assessment of population iodine status, but due to a lack of sampling rigor, they may over- or underestimate the iodine status at the national level and should be interpreted with caution. ^bAdequate iodine intake in school-age children corresponds to median UIC values in the range 100–299 µg/L and includes categories previously referred to as “Adequate” (100–199 µg/L) and “More than adequate” (200–299 µg/L). (Reproduced with permission from The Iodine Global Network. Global scorecard of iodine nutrition in 2021 in the general population based on data in school-age children (SAC). IGIN: Ottawa, Canada. 2021.)

TABLE 382-1 Characteristics of Circulating T_4 and T_3

HORMONE PROPERTY	T_4	T_3
Serum concentrations		
Total hormone	8 µg/dL	0.14 µg/dL
Fraction of total hormone in the unbound form	0.02%	0.3%
Unbound (free) hormone	$21 \times 10^{-12}M$	$6 \times 10^{-12}M$
Serum half-life	7 d	2 d
Fraction directly from the thyroid	100%	20%
Production rate, including peripheral conversion	90 µg/d	32 µg/d
Intracellular hormone fraction	~20%	~70%
Relative metabolic potency	0.3	1
Receptor binding	$10^{-10}M$	$10^{-11}M$

TABLE 382-2 Conditions Associated with Euthyroid Hyperthyroxinemia			
DISORDER	CAUSE	TRANSMISSION	CHARACTERISTICS
Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH)	Albumin mutations, usually R218H	AD	Increased T_4 Normal unbound T_4 Rarely increased T_3
TBG			
Familial excess	Increased TBG production	XL	Increased total T_4 , T_3 Normal unbound T_4 , T_3
Acquired excess	Medications (estrogen), pregnancy, cirrhosis, hepatitis	Acquired	Increased total T_4 , T_3 Normal unbound T_4 , T_3
Transthyretin ^a			
Excess	Islet tumors	Acquired	Usually normal T_4 , T_3
Mutations	Increased affinity for T_4 or T_3	AD	Increased total T_4 , T_3 Normal unbound T_4 , T_3
Medications: propranolol, ipodate, iopanoic acid, amiodarone	Decreased $T_4 \rightarrow T_3$ conversion	Acquired	Increased T_4 Decreased T_3 Normal or increased TSH
Resistance to thyroid hormone (RTH)	Thyroid hormone receptor β mutations	AD	Increased unbound T_4 , T_3 Normal or increased TSH Some patients clinically thyrotoxic

^aAlso known as thyroxine-binding prealbumin (TBPA).

Abbreviations: AD, autosomal dominant; TBG, thyroxine-binding globulin; TSH, thyroid-stimulating hormone; XL, X-linked.

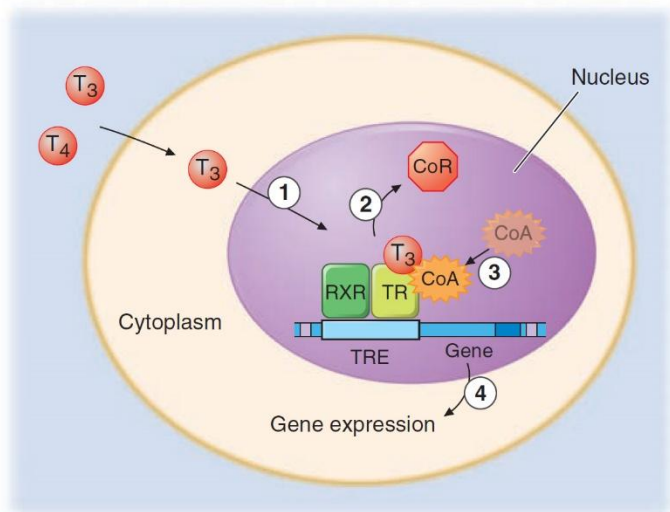


FIGURE 382-4 Mechanism of thyroid hormone receptor action. The thyroid hormone receptor (TR) and retinoid X receptor (RXR) form heterodimers that bind specifically to thyroid hormone response elements (TRE) in the promoter regions of target genes. In the absence of hormone, TR binds co-repressor (CoR) proteins that silence gene expression. The numbers refer to a series of ordered reactions that occur in response to thyroid hormone: (1) T_4 or T_3 enters the nucleus; (2) T_3 binding dissociates CoR from TR; (3) co-activators (CoA) are recruited to the T_3 -bound receptor; and (4) gene expression is altered.

■ FURTHER READING

Alexander EK et al: 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 27:315, 2017.

Andersson M, Braegger CP: The role of iodine for thyroid function in lactating women and infants. *Endocr Rev* 43:469, 2022.

Carvalho DP, Dupuy C: Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol* 458:S0303, 2017.

Groeneweg S et al: Thyroid hormone transporters. *Endocr Rev* 41:146, 2020.

Lee SY, Pearce EN: Testing, monitoring, and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 106:883, 2021.

Mio C et al: Molecular defects in thyroid dysgenesis. *Clin Genet* 97:222, 2020.

Moran C et al: Genetic disorders of thyroid development, hormone biosynthesis and signalling. *Clin Endocrinol* 97:502, 2022.

Pappa T, Refetoff S: Resistance to thyroid hormone beta: a focused review. *Front Endocrinol* 12:1, 2021.

Rugge JB et al: Screening and treatment of thyroid dysfunction: An evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 162:35, 2015.

https://t.me/MHAN_Endocrine

www.hedayatiomami.com