

به نام خدا

هورمون های تیروئیدی

مدرسین:

دکتر سید امیر مومنی

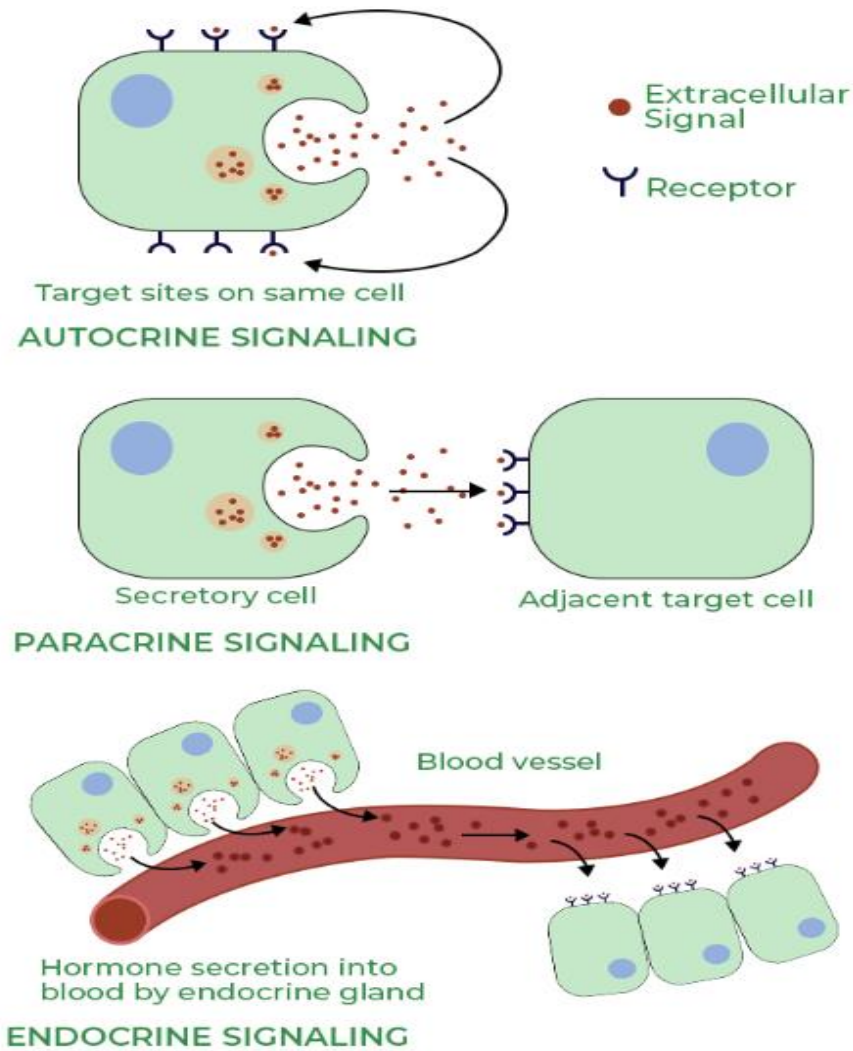
دکتر محمد بهادران

بهار ۱۴۰۵

تعریف هورمون

- هورمون ها شامل تمام مواد شیمیایی، از جمله نوروترنسمیترها، میشوند که توسط سلول های مختلف بدن تولید و با اثر بر روی خود، سلولهای مجاور و یا سلولهای موجود در دور دست ، تغییرات مورد نظر را بوجود می آورند.
- هورمونها هماهنگی بین فعالیتهای مختلف را در جانداران تکامل یافته انجام میدهند.

طبقه بندی هورمون‌ها از نظر نوع ارتباطات



بقيه بندی هورمونها از نظر ماهيت ساختماني

جدول ۱-۱ انواع هورمونها براساس ماهيت ساختماني آنها

نوع	نمونه
• مشتقات اسيد آمينه	
اسيد آمينه	گليسين. آسپارتات. گلوتامات (به عنوان نوروترانسميتر)
اسيد آمينه تغيير يافته	کانکول آمينها (دوپامين. نوراپي نفرين و اپي نفرين). سروتونين. ملانونين. هيستامين. گابا. استيل کولين هورمونهاي تيروئيدى (تترايدوتيرونين. تري يديوتيرونين)
اوليگوپپتيدى	TRH. آنزوتانسپين II. وازوپرسين (ADH). اكسى توسين. GnRH
پپتيدى	ACTH. CRH. GHRH. GHIH. گلوکاگون. کلسي تونين
پلي پپتيدى يا پروتئينى	انسولين. هورمون رشد. پرولاكتين. پارا ترمون
گليكوپروتئينى	TSH. FSH. LH. hCG
• مشتقات ليپيدى	
استروئيدى	کورتيزول. آلدوسترون. پروژسترون. استرانها. تستوسترون. کلسي تريول
ايكوزانويدي	پروستاگلاندينها. ترومبوکسانها. لکوترينها
پلي ايزوپرنويدي	اسيد رتینوئيک

طبقه بندی هورمونها بر اساس منشأ

جدول ۱-۲ طبقه بندی هورمون‌ها بر اساس منشأ

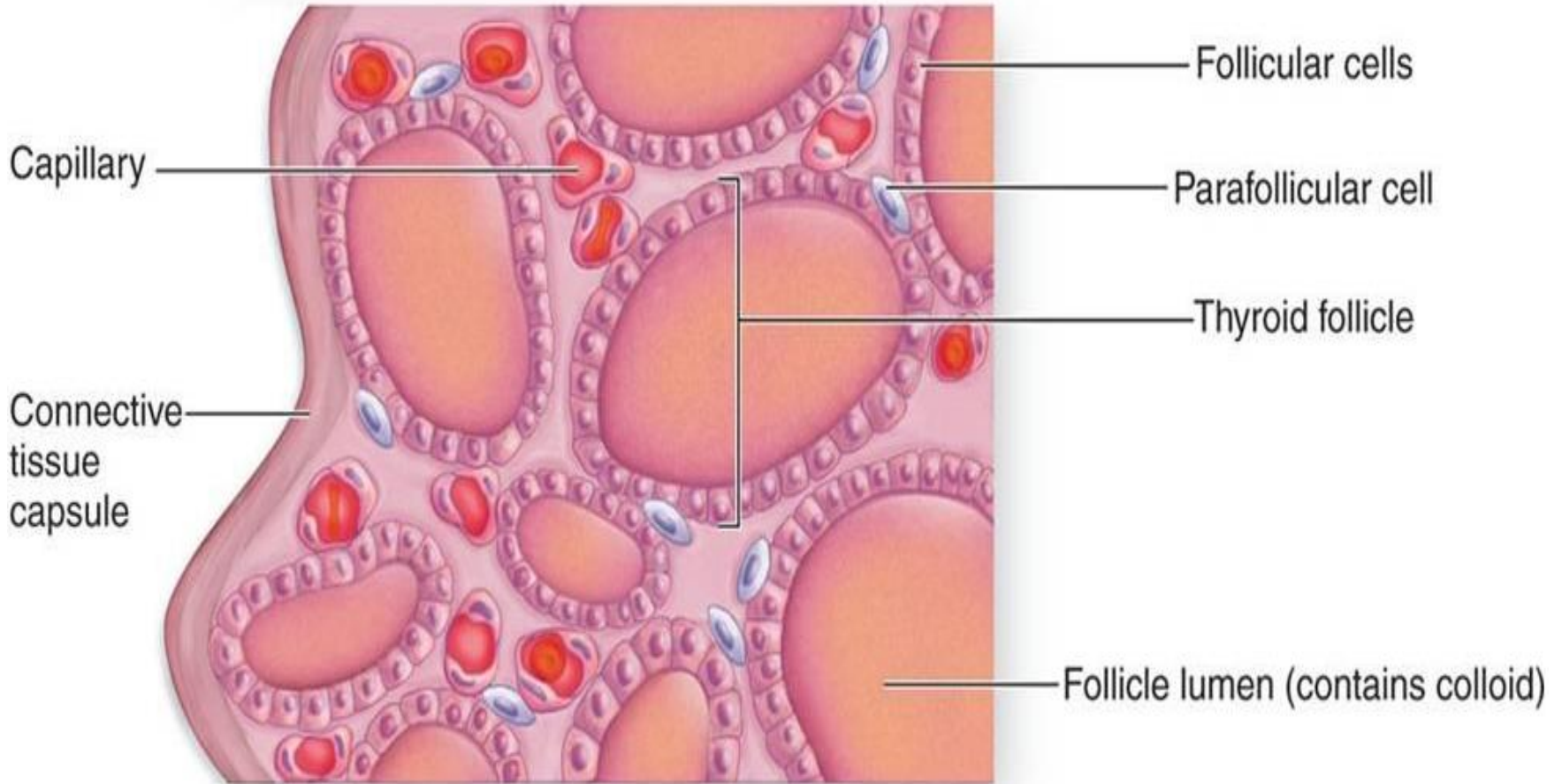
هورمون‌های مهم	بافت
* بافت‌های غیرغده‌ای	
VIP, CCK-PZ, سکرترین, گاسترین	مجرای گوارشی
IGF-I و IGF-II	کبد
کلسی‌تریول, اریتروپوئین	کلیه
فاکتور دهلیزی دفع‌کننده سدیم	قلب
گنادوتروپین جفتی, استروژن‌ها, پروژسترون	جفت
* سلول‌های مجزا	
گلیسین, گلوتامات, دوپامین, اپی‌نفرین, سروتونین, هیستامین, گابا, استیل‌کولین	نورون‌ها
سیتوکین‌هایی نظیر اینترلوکین‌ها	لکوسیت‌ها
ترومبوکسان, فاکتور رشد مشتق از پلاکت	پلاکت‌ها
پروستاگلان‌دین‌ها, اکسیدنتریک	سلول‌های آندوتلیال
فاکتورهای رشد	فیبروبلاست‌ها

جدول ۱-۲ طبقه بندی هورمون‌ها بر اساس منشأ

هورمون‌های مهم	بافت
* بافت‌های غده‌ای	
PIF, GHIH, GHRH, CRH, GnRH, TRH	هیپوتالاموسی
ACTH, PRL, GH, FSH, LH, TSH	هیپوفیز قدامی
وازیپرین (ADH), اکسی‌توسین	هیپوفیز خلفی
سروتونین, ملاتونین	بینه‌آل
تراپدوتیرونین (T4), تری‌پدوتیرونین (T3), کلسی‌تونین	تیروئید
پاراتورمون	پاراتیروئید
کورتیزول, آلدوسترون, DHEA	کورتکس آدرنال
اپی‌نفرین, نوراپی‌نفرین	مدولای آدرنال
استروژن‌ها, پروژسترون, اینهیبین	تخم‌دان
تستوسترون, دی‌هیدروتستوسترون, استرادیول, اینهیبین	بیضه
انسولین, گلوکاگون, سوماتواستاتین, پپی پتید پانکراتیک	پانکراس

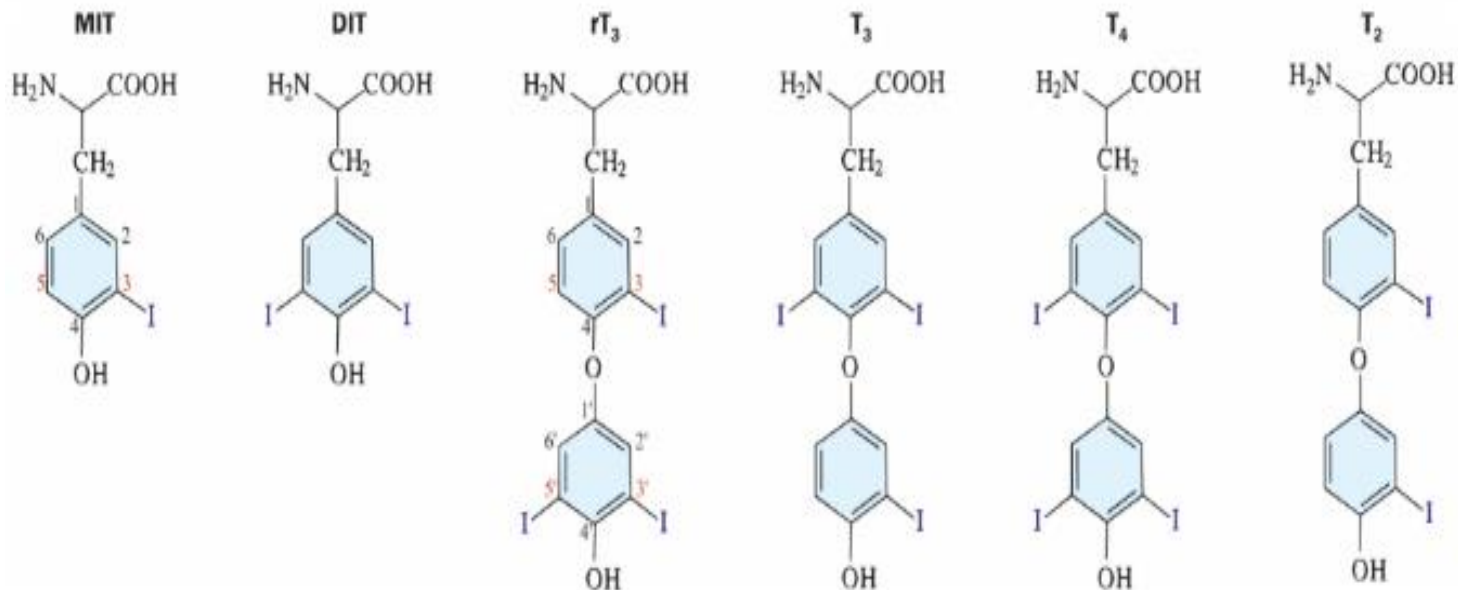
کلیات

- غده تیروئید بزرگترین غده درون ریز بدن میباشد.
- واحدهای ترشحی غده تیروئید را فولیکول‌هایی تشکیل میدهند که هر کدام از آنها دارای یک لایه از سلولهای اپیتلیال در اطراف و یک ماده بی شکل به نام کلوئید هستند.
- قسمت اعظم کلوئید را گلیکوپروتئین ید داری به نام تیرو گلوبولین تشکیل میدهد.
- علاوه بر T3 و T4، تیروئید هورمون دیگری به نام کلسی تونین را ترشح میکند که در متابولیسم کلسیم و فسفر نقش دارد، ترشح این هورمون توسط سلولهای پارافولیکولی صورت میگیرد که در بین سلولهای فولیکولی قرار دارند.

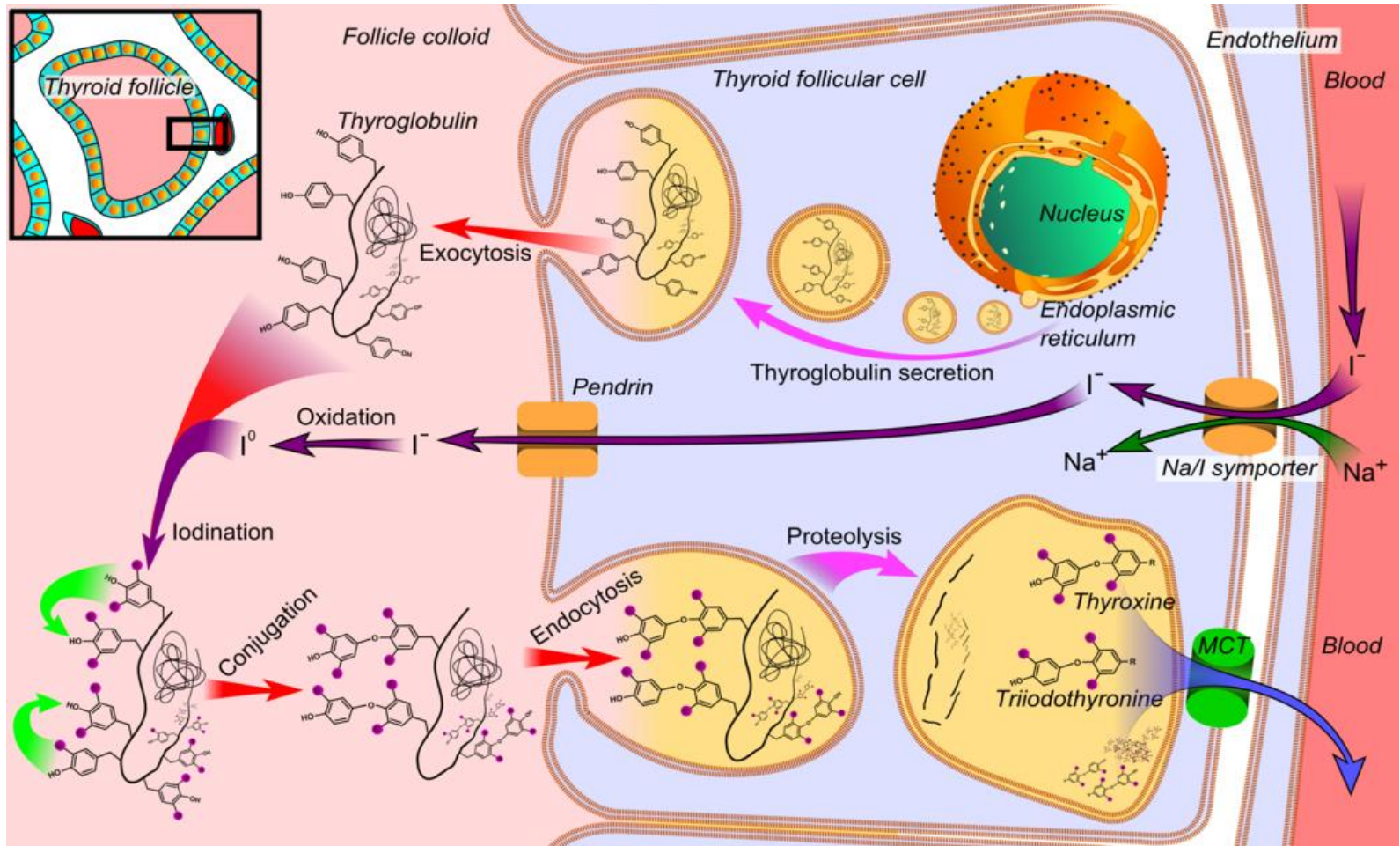


ساختمان

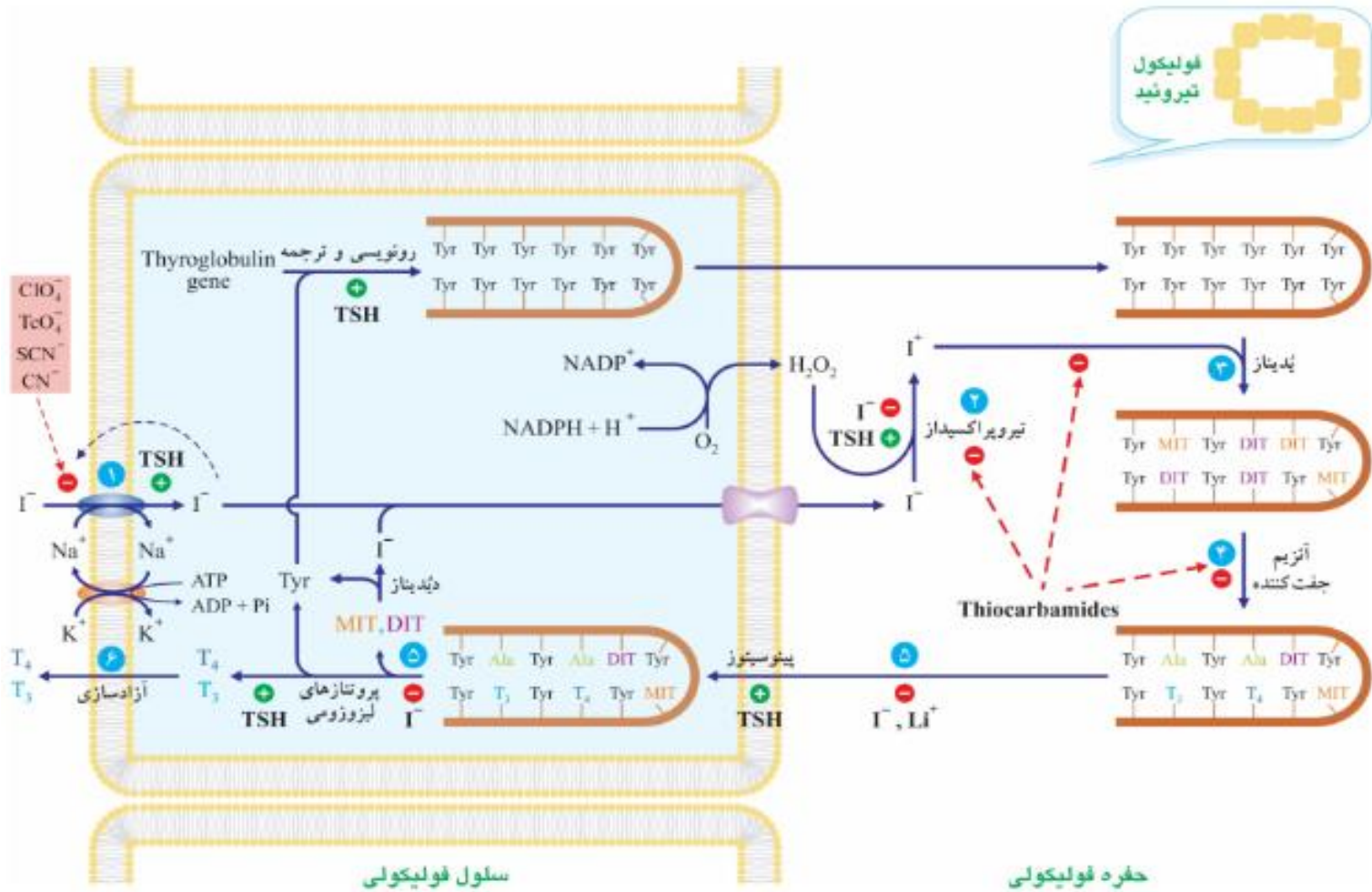
- هورمونهای تیروئید مشتقات ید دار تیروزین میباشند، برای این منظور لازم است اولاً اتم های ید اکسیده شوند و ثانياً تیروزین در داخل یک زنجیر پلی پپتیدی باشد.



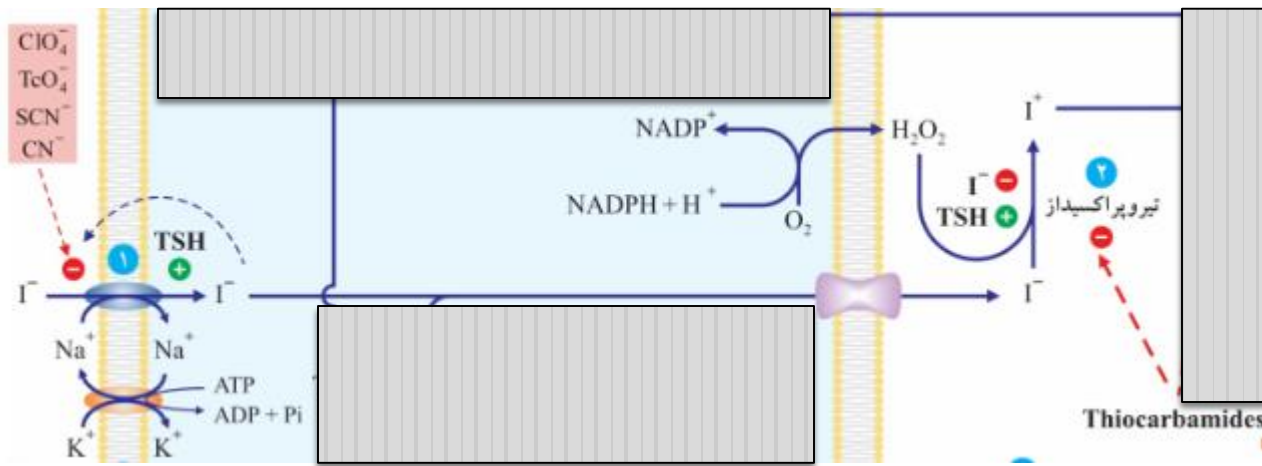
بیوسنتز و تولید هورمونهای تیروئید



مراحل بیوسنتز



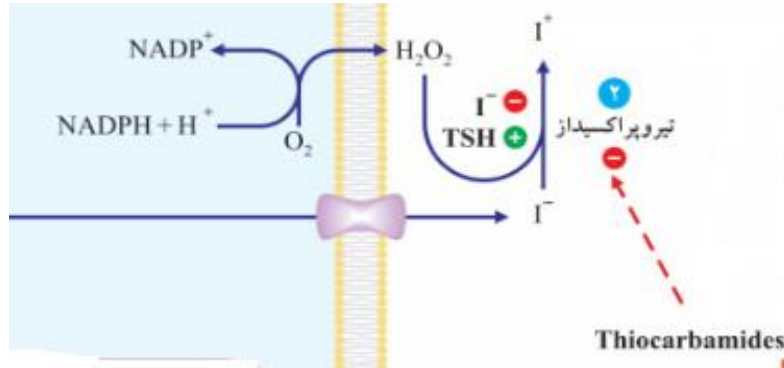
۱. تغلیظ ید



آنیون های تک
ظرفیتی تصویر شامل
سیانید
تیو سیانات
پرکلرات
پرتکتانات
مهار کننده رقابتی
انتقال ید میباشند.

برداشت ید توسط سلولهای اپیتلیال فولیکولی تیروئید با مکانیسم انتقال فعال ثانویه توسط هم انتقال دهنده Na / I صورت میپذیرد که وابسته به فعالیت پمپ $Na K ATPase$ است در حالت عادی غلظت ید موجود در سلولهای فولیکولی تیروئید حدود ۲۵ برابر میزان پلاسمایی است، این نسبت در هنگام تحریک مزمن توسط TSH به ۵۰۰ برابر میرسد و در غیاب تحریک به ۵ برابر کاهش میابد .

۲. اکسیداسیون ید



- ید برای آنکه بتواند در سنتز هورمونهای تیروئیدی شرکت کند ابتدا لازم است در داخل فولیکولهای تیروئید توسط تیروپراکسیداز از حالت I^- به I^+ اکسیده گردد.

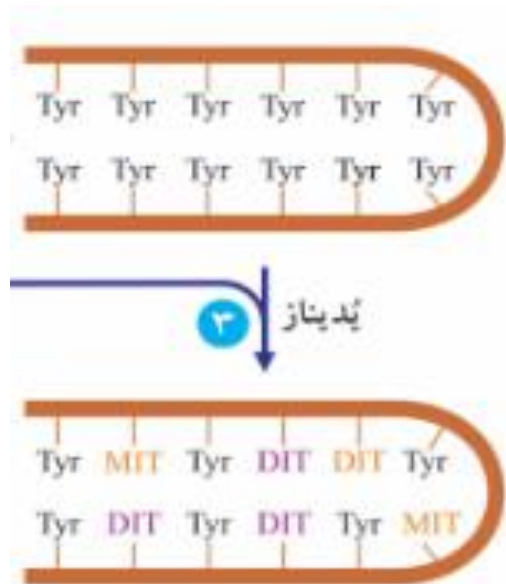
- برای این عمل نیاز به پراکسید هیدروژن میباشد که توسط یک آنزیم وابسته به $NADPH$ ردوکتاز تولید میگردد

- تیروپراکسیداز پروتئین تترامری با وزن مولکولی ۶۰۰۰۰ و حاوی هم میباشد

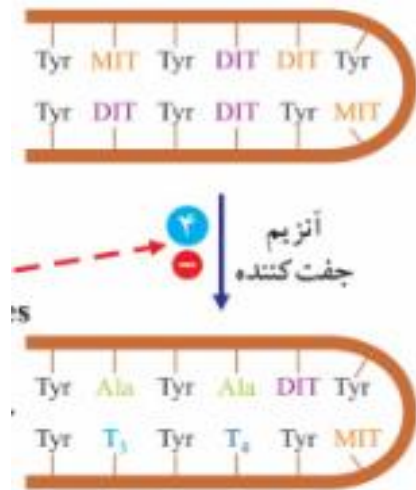
۳. افزودن I^+ به ریشه های تیروزیل موجود در داخل تیروگلوبولین

- ید توسط تیروزین یدیناز به ریشه های ید موجود در ساختمان تیروگلوبولین اضافه میگردد

* در ساختمان تیروگلوبولین ۱۱۵ ریشه مربوط به تیروزین وجود دارد



۴. جفت سازی یدو تیروزیل ها



- DIT و MIT توسط یک پل اکسیژنی به یکدیگر متصل میگردند.

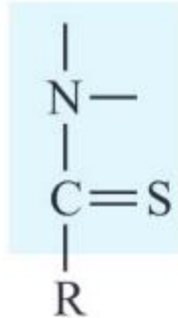
- آنزیم مسئول این واکنشها آنزیم جفت کننده میباشد.

- هر سه فالیت پراکسیدازی، یدینازی و جفت کنندگی

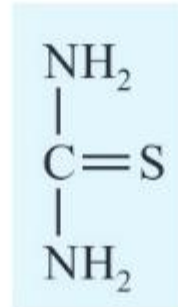
- مربوط به یک آنزیم تحت عنوان تیروپراکسیداز میباشد.

- هر سه فعالیت توسط تیوکربامیدها شامل پروپیل تیواوراسیل، متی مازول، کربی مازول مهار میشود، به همین علت از این داروها برای درمان پرکاری تیروئید استفاده میشود

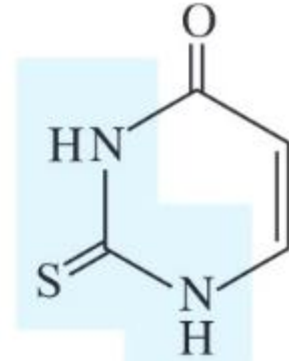
تعدادی از تیوآمیدها



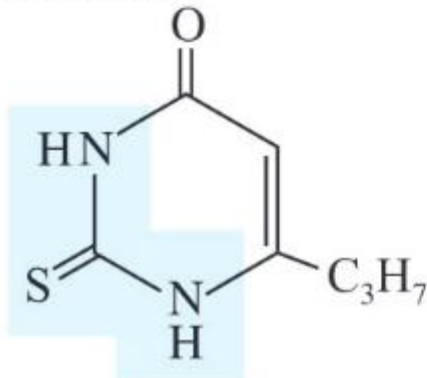
Thiocarbamide



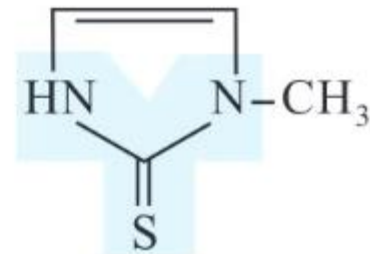
Thiourea



Thiouracil



Propylthiouracil

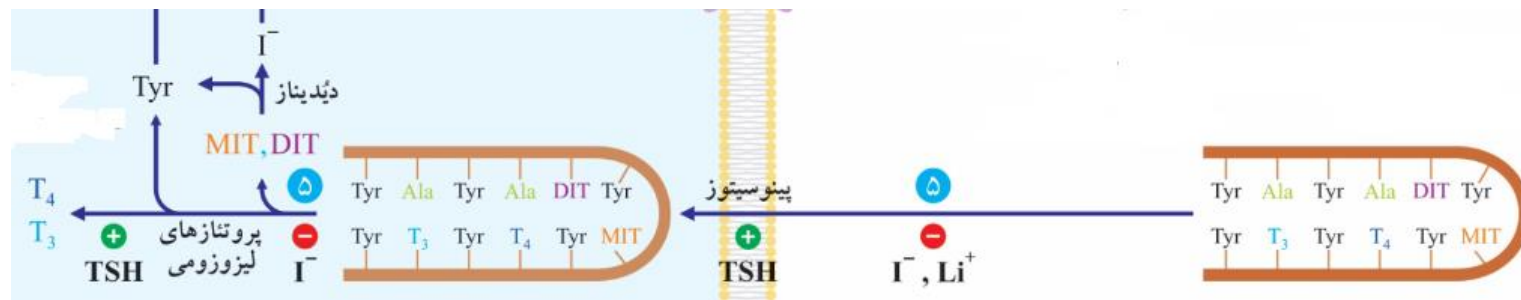


Methimazole

۵. جذب کلوئید و آزادسازی هورمون های تیروئید

- در مواقع نیاز به هورمون های تیروئیدی ، تیروگلوبولین طی فرآیند پینوسیتوز یا آندوسیتوز به داخل سلولهای فولیکولی کشانده شده و توسط پروتئازهای لیزوزومی تجزیه و T_4, T_3, MIT, DIT آزاد میشوند

- MIT و DIT فاقد فعالیت هورمونی هستند، این ترکیبات تحت اثر آنزیم دیدیناز تجزیه شده تا دوباره از ید و تیروزین آنها برای سنتز هورمونهای تیروئیدی استفاده گردد



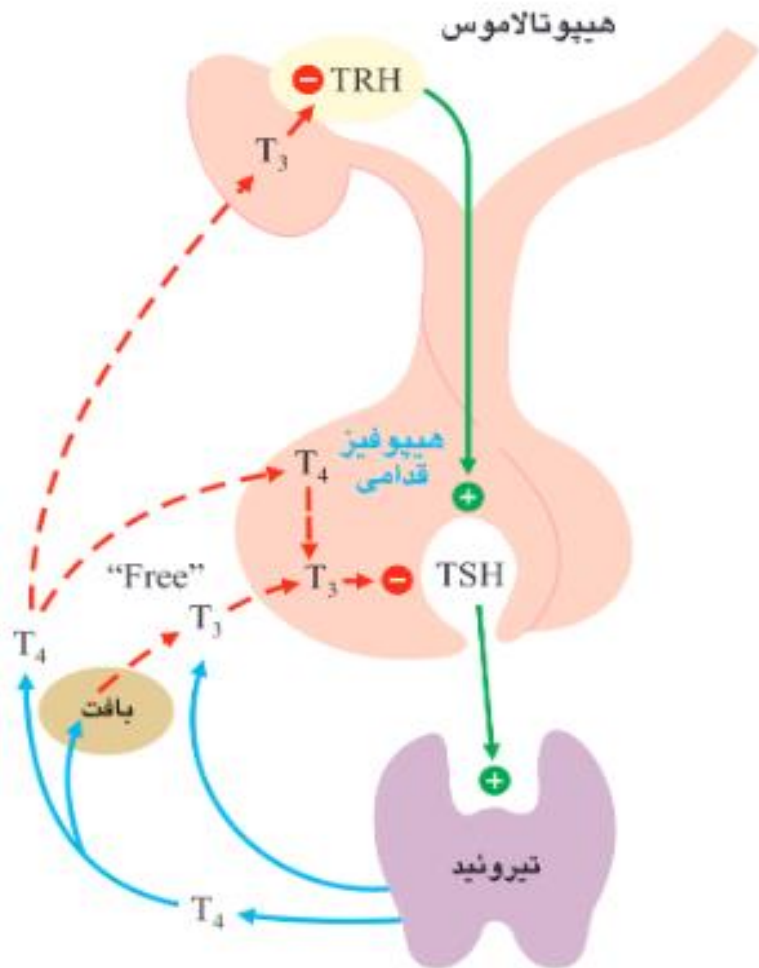
۶. آزاد سازی هورمون



- هورمونها به طریق انتشار از سلول خارج و وارد گردش خون میشوند.

- تمام هورمونهای T4 موجود در گردش خون از تیروئید ترشح میشوند در حالی که تنها ۱۳٪ هورمون T3 موجود در گردش خون منشاء تیروئیدی دارند و بقیه آنها از تبدیل محیطی T4 حاصل میگردند

تنظیم تولید و آزادسازی هورمونهای تیروئید



با اتصال TSH به گیرنده ، این هورمون سبب افزایش cAMP در داخل سلولهای فولیکول تیروئید میگردد که نتیجه آن افزایش رونویسی ژن تیروگلوبولین، افزایش برداشت ید، افزایش اکسیداسیون ید، افزایش جذب کلوئید و پروتئولیز میباشد.

هر دو هورمون TSH و TRH تحت تنظیم پس نورد منفی T3 قرار دارند. T4 از طریق تولید T3 در این تنظیم همکاری دارد

فعالیت هورمون‌های تیروئید

کادر ۱-۳ فعالیت هورمون‌های تیروئیدی

- افزایش متابولیسم، افزایش مصرف اکسیژن، افزایش تولید حرارت
- تحریک گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز کبدی، افزایش جذب روده‌ای گلوکز
- افزایش تجزیه پروتئین‌های عضلانی
- افزایش تولید و افزایش مصرف کلسترول
- تحریک لیپولیز در بافت چربی
- افزایش نوسازی استخوانی همراه با جذب استخوانی بیشتر
- تحریک نمو مغزی و بلوغ اسکلتی
- افزایش عملکرد سیستم‌های قلبی-عروقی، عصبی، گوارشی و تناسلی

ارزیابی اختلالات تیروئید

کادر ۳-۳ علل سختی و پیچیدگی تشخیص اختلالات تیروئیدی

- علائم بالینی حاصل از پرکاری و کم‌کاری تیروئید اختصاصی نیستند و به علل دیگری نیز بوجود می‌آیند.
- تغییر مقادیر خونی هورمون‌های تیروئیدی به دلایلی غیر از بیماری‌های تیروئیدی نیز رخ می‌دهند.
- گاهی در دوره بیماری تیروئیدی طیفی از پرکاری، کم‌کاری و فعالیت طبیعی تیروئید مشاهده می‌شود.

روش های آزمایشگاهی ارزیابی اختلالات تیروئید

- هورمون محرک تیروئید (TSH)
- مقادیر تام T3 و T4
- مقادیر آزاد و اتصال یافته هورمون های تیروئید
- اتوانتی بادی های ضد تیروئید
- روش های غیرآزمایشگاهی

اندازه گیری TSH



دلایل اندازه‌گیری TSH به‌عنوان اولین آزمون تشخیصی
برای ناهنجاری‌های تیروئید و پایش درمان آنها

کادر ۳-۴

- تغییرات جزئی مقادیر هورمون‌های تیروئیدی، به‌خصوص FT₄، منجر به تغییرات واضح‌تر و معکوس در TSH می‌گردد
- با روش‌های اخیر حساسیت آزمون‌های TSH بسیار افزایش یافته است.
- مقادیر TSH تحت تأثیر بیماری غیرتیروئیدی (NTI) شدید، بارداری، درمان با دوپامین، گلوکوکورتیکوئیدها، و حتی درمان جایگزین تیروئیدی قرار نمی‌گیرد

اندازه گیری مقادیر تام T4 و T3

- غلظت سرمی T4 حدود ۶۰ برابر T3 است
- تغییرات موازی T4 و T3، مگر در موارد T3 تیروتوکسیکوز
- تأثیر غلظت پروتئین های اتصال

تغییرات TBG پلاسمایی

عوامل مؤثر بر روی مقادیر خونی TBG کادر ۳-۵

• افزایش

- بارداری، دوره نوزادی، درمان با استروژن، داروهای ضدبارداری خوراکی، هیپاتیت مزمن فعال، مصرف نابه‌جا هروئین و متادون، کلوفیبرات

• کاهش

- سندروم کوشینگ، گلوکوکورتیکوئیدها، آندروژن‌ها، استروئیدهای آنابولیک، آکرومگالی، سندروم نفروتیک، سیروز، سوءتغذیه

تعیین مقادیر آزاد و اتصال یافته هورمون های تیروئید

- آزمون برداشت هورمون تیروئید (Tup)
- برآورد مقادیر آزاد هورمون ها
- اندازه گیری پروتئین های اتصالی
- اندازه گیری مقادیر هورمون های آزاد

اندازه گیری پروتئین های اتصالی

- تغییرات زیاد TBG
- وجود اشکال غیرطبیعی آلبومین و پره-آلبومین

اندازه گیری هورمون های تیروئیدی آزاد (FT4 & FT3)

- راهکار مناسب تر
- با استفاده از روش های ساده و با صحت بالا

اتوانتی بادی های ضد تیروئید

- اتوانتی بادی های ضد گیرنده تیروتروپین
- TSH-Receptor-Ab

- اتوانتی باد یهای ضد تیروپراکسیداز
- اتوانتی بادی های ضد تیروگلوبولین

Immunology & serology

<u>Test</u>	<u>Result</u>	<u>Flag</u>	<u>Unit</u>	<u>Method</u>	<u>Reference Range</u>
Anti-TSH Receptor Antibody	0.2		U/L	ELISA	Negative : ≤ 1.0 Borderline: 1.0 - 1.5 Positive : ≥ 1.5

طیف بیماری های خودایمنی تیروئید



اتوانتی بادی های ضد تیروئید

جدول ۲-۳ فراوانی اتوانتی بادی های تیروئیدی

تیروئیدیت هاشیموتو	بیماری گریوز	جمعیت عمومی	اتوانتی بادی ضد
٪۶-۶۰	٪۷۰-۱۰۰	٪۱-۲	گیرنده TSH
٪۸۰-۹۹	٪۴۵-۸۰	٪۱۰-۱۵	پراکسیداز تیروئیدی
٪۳۵-۶۰	٪۱۲-۳۰	٪۳	تیروگلوبولین

اندازه گیری تیروگلوبولین

- (۱) سرطان تیروئید
- (۲) هیپوتیروئیدیسم مادرزادی
- (۳) تیروئیدیت تحت حاد

هپرتیر وئیدیسیم

- بیماری گریوز (گواتر سمی منتشر)
- بیماری پلامر (گواتر سمی چندندولی)
- آدنوم فولیکولی (گواتر سمی منفرد)
- بیماری هیپوتالاموسی
- آدنوم هیپوفیزی
- عدم حساسیت هیپوفیزی
- کارسینوم متاستاتیک فولیکول تیروئید
- مصرف دارو (آمیودارون)

هیپرتیروئیدیسم: یافته های بالینی

- افزایش مختصر درجه حرارت بدن، تعریق، پوست گرم و مرطوب،
- کاهش تحمل گرما
- کاهش وزن، افزایش اشتها
- تاکیکاردی، تپش قلب، آریتمی، فیبریلاسیون
- تیزذهنی، لرزش، کاهش تمرکز
- عصبانیت، تحریک پذیری، بی قراری، جنون، پریشان روانی
- ضعف و آتروفی عضلانی، نارسایی عضلات تنفسی
- خیرگی و بیرون زدگی چشم مها (اگزوفتالمی)
- افزایش دفع مدفوع
- کاهش باروری در هر دو جنس، اولیگومنوره در زنان، ژینکوماستی در مردان

اگزوفتالمی



Graves' disease

نام: خانم
شماره پذیرش:
سن: ۳۷

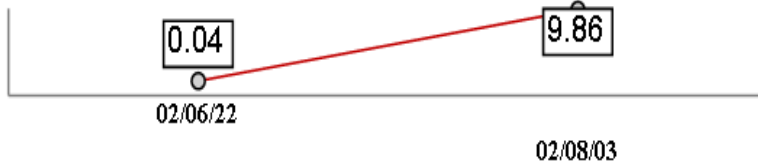
صفحه: ۳ از ۴

<i>Hormone</i>					
<u>Test</u>	<u>Result</u>	<u>Flag</u>	<u>Unit</u>	<u>Method</u>	<u>Reference Range</u>
Triiodothyronine (T3)	256.00	H	ng/dL	CLIA	76.3 - 220.8 pregnancy first trimester : 81-190 second & third trimester : 100-260
Free T4 (FT4)	2.83	H	ng/dL	CLIA	0.7 - 1.7 pregnancy first trimester: 0.7-2 second & third trimester: 0.5-1.6
Anti-Thyroid Peroxidase (TPO) Antibody	6.16		IU/mL	ELISA	Up to 39.2
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	0.020	L	mIU/L	CLIA	0.3 - 5 Pregnancy: first trimester: 0.3 - 5 second trimester: 0.5 - 5 third trimester: 0.8 - 5.5

پرکاری تیروئید و مصرف دارو

<i>Hormone</i>					
<u>Test</u>	<u>Result</u>	<u>Flag</u>	<u>Unit</u>	<u>Method</u>	<u>Reference Range</u>
Thyroxine (T4)	4.69		µg/dL	CLIA	4.5 - 12.5 pregnant female: 9 - 14
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	9.860	H	mIU/L	CLIA	0.3 - 5 Pregnancy: first trimester: 0.3 - 5 second trimester: 0.5 - 5 third trimester: 0.8 - 5.5

Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

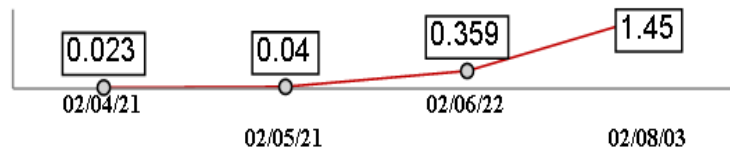


پرکاری تیروئید و مصرف دارو

Hormone

<u>Test</u>	<u>Result</u>	<u>Flag</u>	<u>Unit</u>	<u>Method</u>	<u>Reference Range</u>
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	1.450		mIU/L	CLIA	0.3 - 5 Pregnancy: first trimester: 0.3 - 5 second trimester: 0.5 - 5 third trimester: 0.8 - 5.5

Thyroid Stimulating Hormone (TSH)



پرکاری بدون مصرف دارو

Thyroxine (T4)	12.74	H	µg/dL	CLIA	5 - 11
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	0.074	L	mIU/L	CLIA	0.5 - 8.5

هیپرتیروئیدیسم: درمان

پایش درمان

- اندازه‌گیری FT₄
- اندازه‌گیری TSH

نحوه درمان

- دارو (متی‌مازول، پروپیل تیواوراسیل)
- ید رادیواکتیو
- جراحی

هیپوتیروئیدیسم: اتیولوژی

- کم کاری هیپوتالاموس
- کم کاری هیپوفیز
- نقص مادرزادی (کرتینیسم)
- کمبود شدید ید
- تیروئیدیت هاشیموتو
- ازبین بردن تیروئید
- دارو (متی مازول، پروپیل تیواوراسیل، آمیودارون، لیتیم)

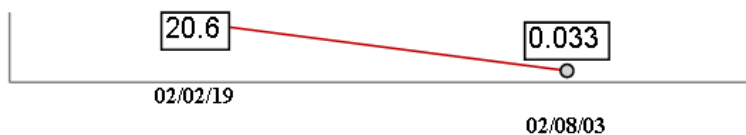
تغییر نتایج آزمایش‌ها در تیروئیدیت هاشیموتو



کم کاری و مصرف روزی ۲ عدد لو تیر و کسین

<i>Hormone</i>	<i>Result</i>	<i>Flag</i>	<i>Unit</i>	<i>Method</i>	<i>Reference Range</i>
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	0.033	L	mIU/L	CLIA	0.3 - 5 Pregnancy: first trimester: 0.3 - 5 second trimester: 0.5 - 5 third trimester: 0.8 - 5.5
25-Hydroxyvitamin D3 (Calcifediol)	26.30	L	ng/mL	CLIA	<10:Deficiency 10-30:Insufficiency 30-100:Sufficiency >100:Toxicity

Thyroid Stimulating Hormone (TSH)



کم کاری درمان نشده

<i>Hormone</i>	<i>Result</i>	<i>Flag</i>	<i>Unit</i>	<i>Method</i>	<i>Reference Range</i>
Triiodothyronine (T3)	43.90		ng/dL	CLIA	40 - 180
Free T4 (FT4)	<0.290	L	ng/dL	CLIA	0.7 - 1.7 pregnancy first trimester: 0.7-2 second & third trimester: 0.5-1.6
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	>100.0	H	mIU/L	CLIA	0.5 - 8.5

هاشيماتو بدون مصرف دارو

<i>Hormone</i>					
<u>Test</u>	<u>Result</u>	<u>Flag</u>	<u>Unit</u>	<u>Method</u>	<u>Reference Range</u>
Triiodothyronine (T3)	98.89		ng/dL	CLIA	76.3 - 220.8 pregnancy first trimester : 81-190 second & third trimester : 100-260
Thyroxine (T4)	6.65		µg/dL	CLIA	4.5 - 12.5 pregnant female: 9 - 14
Anti-Thyroid Peroxidase (TPO) Antibody	317.51	H	IU/mL	ELISA	Up to 39.2
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	15.416	H	mIU/L	CLIA	0.3 - 5 Pregnancy: first trimester: 0.3 - 5 second trimester: 0.5 - 5 third trimester: 0.8 - 5.5

هاشيماتو

<i><u>Hormone</u></i>	<i><u>Result</u></i>	<i><u>Flag</u></i>	<i><u>Unit</u></i>	<i><u>Method</u></i>	<i><u>Reference Range</u></i>
Free T3 (FT3)	3.1		pg/ml	ELISA	1.9 - 4.3
Free T4 (FT4)	0.81		ng/dL	CLIA	0.7 - 1.7 pregnancy first trimester: 0.7-2 second & third trimester: 0.5-1.6
Anti-Thyroid Peroxidase (TPO) Antibody	1529.00	H	IU/mL	ELISA	Up to 39.2
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	19.300	H	mIU/L	CLIA	0.5 - 8.5
25-Hydroxyvitamin D3 (Calcifediol)	27.80	L	ng/mL	CLIA	<10:Deficiency 10-30:Insufficiency 30-100:Sufficiency >100:Toxicity
Ferritin	634.4	H	ng/mL	CLIA	4.9 - 232.3

هیپوتیروئیدیسم: غربالگری

بزرگسالان

- اندازه‌گیری TSH در ۳۵ سالگی و بعد از آن
- هر ۵ سال یکبار در صورت عدم وجود عوامل یا فاکتورهای خطر
- به دفعات بیشتر در صورت وجود فاکتورها یا علائم خطر

نوزادان

- اندازه‌گیری TSH
- اندازه‌گیری T₄

هیپوتیروئیدیسم: درمان

پایش درمان

- اندازه‌گیری TSH بعد از یک تا دو ماه
- در صورت اندازه‌گیری FT₄، قطع دارو در روز آزمایش

نحوه درمان

- داروی لووتیروکسین

سپاسی از توجه شما