



Mémoire de fin d'étude

مذكرة التخرج

من إعداد:

بورالم شيماء

بوعمامة نور الهدى

قريد أشواق

En vue de l'obtention du diplôme : Professeur d'Enseignement

Moyen

لنيل شهادة: أستاذ التعليم المتوسط

Thème

الموضوع

داء هاشيموتو وداء غريفز: أمراض المناعة الذاتية الخاصة بالغدة الدرقية

الأستاذ الرئيسي : قاسم حبيبة

تحت إشراف الأستاذ (ة): خاف الله ايمان

الأستاذ المناقش: خلفاوي محمد صبري

Promotion Juin 2024 دفعة جوان

تشكرات

الحمد لله رب العالمين، والصلاة والسلام على أشرف الأنبياء والمرسلين، سيدنا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين.
ها نحن بفضل الله سبحانه وتعالى، الذي منَّ علينا بالقوة والعزيمة أتممنا رحلتنا الدراسية، فالحمد لله الذي بنعمته تتم
الصالحات، ومصدقاً لقوله صلى الله عليه وسلم: "من لا يشكر الناس لا يشكر الله".

نتقدم بخالص الشكر والتقدير للأستاذة **خاف الله ايمان**، التي أشرفت علينا ولم تبخل بدعمها المستمر وتوجيهاتها السديدة
خلال فترة اعدادنا لهذه المذكرة.

كما نتقدم بجزيل الشكر والامتنان لأعضاء **لجنة المناقشة** الكرام، الذين تفضلوا بقبولهم مناقشة هذه المذكرة، وخصصوا
لنا من وقتهم لتقديم ملاحظاتهم القيمة.

ولا ننسى **أساتذتنا في قسم العلوم الطبيعية** الذين رافقونا طوال سنوات دراستنا الأربع فقبل تلقينهم لنا العلوم غرسوا فينا
من القيم الكثير، فلكم منا كل التقدير والامتنان.

نشكر أيضاً مدير المدرسة الفاضل السيد **جمال بوجعدار**، على قيادته الحكيمة وعمله المستمر على تأمين الجو المناسب
لدراستنا.

كما لا ننسى أن نشكر كل من قدم لنا يد العون والمساعدة من قريب أو من بعيد. لكل من ساندنا بكلمة طيبة، أو مشورة،
أو دعاء، جزاكم الله عنا كل خير.

نسأل الله العلي القدير أن يجعل هذا العمل خالصاً لوجهه الكريم وبداية مشرقة لمستقبل زاخر بالنجاح والتفوق.

والحمد لله رب العالمين

اهداء

الحمد لله أولا وآخرا والحمد لله حبا وشكرا وإمتنانا "وأخر دعواهم أن الحمد لله رب العالمين"

لقد كانت الرحلة صعبة، فبعد تعب ومشقة دامت سنوات في سبيل العلم، ها أنا اليوم أقف على عتبة تخرجي أقطف ثمار تعبتي وأرفع القبعة فخرا، فاللهم لك الحمد قبل أن ترضى ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضا. أهدي هذا النجاح إلى نفسي الطموحة أولا... التي كانت تؤمن دائما أن الله سيمنحها أجمل مما تتمنى ثم إلى كل من سعى معي لإتمام مسيرتي الجامعية.

الى الرجل العظيم الذي لا مثيل له كان أو سيكون من سيعيش في أعماقي من كان وراء كل خطوة خطوتها في طريق العلم، سندي ورفيق دربي الذي زين اسمي بأجمل الألقاب إلى من علمني مبادئ الحياة وعلمي الصدق والإخلاص "أبي الغالي حفظه الله".

الى بسمه حياتي وسر وجودي قوتي وفخري وإعتزازي إلى من جعل الله الجنة تحت أقدامها إلى التي ساندتني طوال مسيرتي وهونت علي الطريق وسهرت ليالي طويلة من أجل راحتي إلى من علمتني العطاء دون إنتظار إلى أروع امرأة في الوجود "أمي الحبيبة حفظها الله".

الى بلسم روحي وحياتي، إلى من هم أنس عمري ومصدر سعادتي إلى ضلعي الثابت وسندي وأمان قلبي أخي "معاذ" وأختي "رحمة".

الى صديقات العمر سلمى، إكرام، بتول وشيماء وكل أصدقاء الدرب والدراسة.

ولا أنسى من شاركني عناء إعداد هذه المذكرة شريكاتي في العمل "شيماء" و"أشواق".

الى كل من ذكرهم القلب ولم يذكرهم القلم وكل من دعمني وساعدني من قريب أو من بعيد لتحقيق هذا النجاح.

إليكم جميعا أهدي ثمرة نجاحي.

"نور الهدى"

اهداء

من قال أنا لها نالها
وأنا لها وإن أبت...رغما عنها أتيت بها

نلتها وعانقت اليوم مجدا عظيما لم يكن الطريق سهلا ولكن... وصلت
الحمد لله حبا وشكرا وامتنانا الحمد لله حمدا كثيرا مباركا فيه

أهدي بكل حب مذكرة تخرجي

لنفسي الطموحة التي ابتذت بطموح وانتهت بنجاح

ثم إلى الرجل العظيم الذي زين اسمي بأجمل الألقاب من دعمني بلا حدود وأعطاني بلا مقابل إلى من علمني أن

الدنيا كفاح وسلاحها العلم والمعرفة سندي وقوتي والدي الحبيب أدامك الله لنا

إلى من جعل الله الجنة تحت أقدامها واحتضني قلبها قبل يديها وسهلت لي الشدائد بدعائها إلى من كانت ولا

زالت كتف لايميل وإن مالت الدنيا إلى صاحبة السيرة العطرة إلى الكفاح الذي لايتوقف إلى الشامخة التي

علمتني معنى الإصرار وأن لا شيء مستحيل في الحياة مع قوة الايمان والتخطيط السليم..... والدتي الغالية

أمد الله في عمرها وجزاها الله عنا كل خير

إلى من لا أملك الكلمات التي تعبر عن مدى امتناني وشكري لكم على دعمكم اللامحدود خلال هذه الرحلة

الطويلة..... أخواتي حفظهم الله ورعاهم

إلى الأيدي المعطاءة من لم يدخروا جهدا في وصولي إلى ما وصلت إليه أساتذتي تجسدت الجهود التي بذلتموها

لدعمنا في كل خطوة على مدى السنوات العديدة منحنموننا الثقة والإيمان بقدراتنا على تحقيق الأحلام وها نحن

اليوم نقف أمامكم بكل شموخ بعد أن وصلنا لنهاية المشوار.....أساتذتنا الأعزاء بارك الله فيكم

"شيماء"



اهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

"يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ"

ها انا اليوم أقف على ناصية حلم طالما سعيت لأجله موقنة أنه ليس للانسان الا ما سعى، فالحمد لله الذي ما
سلكننا البدايات إلا بتيسير منه، وما بلغنا النهايات إلا بتوفيقه، وما حققنا الغايات إلا بفضل منه ومنّة.

وبكل حب وافتخار أهدي ثمرة نجاحي هذا:

الى نفسي التي أيقنت أنه لا يزيد الأمنيات جمالا الا الصبر على تحقيقها فصبرت وأكملت طريقا زرع بشوك
الصعاب

الى ذلك الذي أحمل اسمه بافتخار واعتزاز، الذي قال لي يوما "لتدرس ابنتي فحسب"، مثلي الأعلى في القوة
والاصرار الغالي أبي حفظه الله

الى تلك التي أتزين بقيمها ومبادئها، ترعاني دعواتها أينما حللت، التي قاسمتني تعبي، سهري، خوفي وتوتري،
أمي الحبيبة أدامها الله

الى من شد بهم الله عضدي فكانوا خير معين اخوتي فاروق، علاء وغاليتي أمانى

الى كل من لفتوني قيما ودروسا أضاءت وستضيئ لي دروب الحياة، الى أساتذتي في كامل مراحل التعليمية
جزاهم الله خيرا

الى صديقاتي وبنات الدفعة وكل من جمعتني بهم مقاعد الدراسة أو المواقف العابرة، فعشت معهم ذكريات
وجدت لنفسها مكانا في قلبي وفقهم الله أينما حلوا

الى الأحق من الجميع، تيجان الرؤوس مثال الصمود وقوة الايمان، المدافعين على شرف أمة بأكملها، أهلنا
المرابطين في غزة نصرهم الله عاجلا غير أجل

اليكم جميعا أهدي شطرا من فرحتي

"أشواق"

قائمة الجداول:

الصفحة	عنوان الجدول	رقم الجدول
07	انواع الاجسام المضادة ونوع السلسلة الثقيلة المكونة لها	01
07	مقارنه بين الخلايا للمفاوية البائية والخلايا للمفاوية التائية	02
08	انواع الأنترفيرونات	03
09	الحركات الخلوية والخلايا المنتجة لها ووظيفتها	04
11	الفرق بين المسار البديل والمسار التقليدي ومسار اللاكتين	05
17	مقارنه بين المناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة	06
21	امثلة لبعض امراض المناعة الذاتية والمستضد الذاتي المتسبب ونوع الاذى الناتج	07
23	مقارنه بين العوامل المفضلة للتحمل المناعي والعوامل المفضلة للاستجابة المناعية	08
27	أمثلة عن المحاكاة الجزيئية	09
32	اسماء الاختبارات المصلية التي تطلب في امراض المناعة الذاتية	10

قائمة الأشكال:

الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
03	رسم تخطيطي لنخاع العظم ومكونات الدم	01
04	رسم تخطيطي لث موضع الغده التيموسية وبنيتها التشريحية	02
05	رسم تخطيطي يوضح الأعضاء المناعية عند الانسان	03
10	مخطط لمسالك تنشيط المتممة	04
13	رسم تخطيطي يوضح الانجذاب الكيميائي للبالعات نحو مكان الإصابة	05
14	رسم تخطيطي لمظاهر التفاعل الالتهابي	06
17	رسم تخطيطي يوضح مراحل الاستجابة الخلوية والخلوية	07
18	رسم تخطيطي يلخص الخلايا المتدخلة في الاستجابة المناعية	08
21	مخطط للمحة عامة عن امراض المناعة الذاتية نوعية العضو وغير نوعية العضو	09
22	رسم تخطيطي للتحمل المناعي	10
30	مخطط لأنواع التفلور المناعي	11
31	مخطط للإلiza ذات النوع غير المباشر	12
31	مخطط تجريبي ساندويش اليزا	13
31	مخطط اليزا التنافسية	14
37	رسم تخطيطي للغدة الدرقية	15
38	رسم توضيحي تشريحي للغدة الدرقية	16
40	رسم تخطيطي يوضح خلايا الغدة الدرقية	17
41	مخطط يوضح معادلات كيميائية لمراحل استخلاص اليود من الدم	18
42	مخطط تصنيع البروتين الرابط لهرمونات الدرقية T3 و T4	19
43	مخطط لبنية الهرمونات الدرقية T3 و T4	20
46	مخطط التنظيم الهرموني العصبي للغدة الدرقية	21
46	رسم تخطيطي لأنسجة الغدة الدرقية	22
48	مخطط لدورة الاتزان الداخلي لنسبه الكالسيوم في الدم	23
49	مخطط يظهر دور هرمون الغدة الجار درقية في تنظيم مستوى نسبة الكالسيوم في الدم	24
49	مخطط لدورة تصنيع فيتامين (د) بالجسم	25

51	صورة هاراكيو هاشيموتو	26
52	رسم تخطيطي يوضح الفرق بين الغدة الدرقية عند شخص سليم وعند المصاب بداء هاشيموتو	27
56	مخطط يوضح تأثير دواء التيروكسين	28
57	رسم تخطيطي يوضح الية ارتباط الأجسام المضادة من نوع IgG بمستقبل R-TSH	29
58	رسم تخطيطي للمسببات المقترحة لمرض جريفز	30
58	مقطع عرضي تخطيطي لجريب الغدة الدرقية مفرط الوظيفة والراحة	31
59	صور للمظاهر السريرية لمرض جريفز	32
61	رسم تخطيطي يوضح الفيزيولوجيا المرضية لخلل الغدة الدرقية المناعي الذاتي: مرض جريفز	33
62	رسم تخطيطي يوضح الالية المناعية لاضطرابات الغدة الدرقية هاشيموتو وجريفز	34
65	صور توضح طريقة اجراء صورة شعاعية للغدة الدرقية	35
66	مخطط يوضح تأثير الأدوية المضادة للغدة الدرقية	36
67	مخطط يوضح طريقة العلاج باليود المشع	37
69	مخطط لآلية مرض هاشيموتو ومرض جريفز	38

قائمة الاختصارات:

التعقيب بالعربية	التعقيب بالفرنسية	الاختصار
الخلايا اللمفاوية البائية	Les lymphocytes B	LB
الخلايا اللمفاوية التائية	Les lymphocytes T	LT
الخلايا العارضة للمستضدات	Les cellules présentatrices d'antigènes	CPA
الانترفيرون غاما	L'interféron gamma	IFN- γ
عامل النخر الورمي	Facteur de nécrose tumorale	TNF
بروتين يشفر بواسطة جين CD8 في الإنسان	cluster de différenciation 8	CD8
بروتين يشفر بواسطة جين CD4 في الإنسان	cluster de différenciation 4	CD4
الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة	LT auxiliaires	LTH
الخلايا اللمفاوية التائية السامة	Les lymphocytes T cytotoxiques	LTC
معقد التوافق النسيجي الكبير صنف 2	Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II	CMH2
مستقبل الخلية البائية	Le récepteur des lymphocytes B	BCR
الاجسام المضادة من نوع ج	Les immunoglobulines de type G	Imunioglobins-Ig
الاجسام المضادة من نوع م	Les immunoglobulines de type M	IgM
الاجسام المضادة من نوع هـ	Les immunoglobulines de type E	IgE
الاجسام المضادة من نوع ا	Les immunoglobulines	IgA

	de type A	
الاجسام المضادة من نوع ج	Les immunoglobulines de type G	IgG
الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين	L'acide désoxyribonucléique	DNA
الحمض النووي الريبوزي	L'acide ribonucléique	ARN
الانترفيرون الفا غاما	INTERFERONS ALPHA, Bêta	IFN- α , β
1انترلوكين	L'interleukine-1	IL-1
2انترلوكين	L'interleukine-2	IL-2
5انترلوكين	L'interleukine-5	IL-5
6انترلوكين	L'interleukine-6	IL-6
8انترلوكين	L'interleukine-8	IL-8
10انترلوكين	L'interleukine-10	IL-10
12انترلوكين	L'interleukine-12	IL-12
عامل نخر الورم الفا	Facteur de nécrose tumorale α	TFN- α
العامل P لجملة المتممة	Le facteur P du complément	FactorP
العامل D لجملة المتممة	Le facteur D du complément	FactorD
العامل B لجملة المتممة	Le facteur B du complément	FactorB
البروتين الاساسي لجملة المتممة رقم 1	La principale protéine du complément n^{01}	C1
البروتين الاساسي لجملة المتممة رقم 2	La principale protéine du complément n^{02}	C2
البروتين الاساسي لجملة المتممة رقم 3	La principale protéine du complément n^{03}	C3
البروتين الاساسي لجملة المتممة	La principale protéine	C4

رقم 4	du complément n^{04}	
البروتين الاساسي لجملة المتممة	La principale protéine	C9
رقم 9	du complément n^{09}	
اللاكتين الرابط للمانوز	lectine liant le mannose	MBL
مكون المتممة 5 أ	Complement component 5a	C5a
مكون المتممة 4 أ	Complement component 4a	C4a
مكون المتممة 3 ب	Complement component 3b	C3b
بروتين يشفر بواسطة جين CD59 في الإنسان	Cluster de différenciation 59	CD59
خلية لمفاوية تائية ذات ذاكرة	Lymphocytes T à mémoire	LTm
معقد مستضد-معقد التوافق النسيجي الكبير صنف 1	Cemplexe antigèn-CMHI	Antigèn-CMHI
	Ligand de Fas	Fas-ligand
الكوبالامين	Vitamine B ₁₂	B ₁₂
الهرمون المنشط للغدة الدرقية	Hormone thyroestimulante	TSH
الحمض الريبوي النووي منقوص الاكسجين	Acide désoxyribonucléique	ADN
فيروس إبشتاين-بار	Virus d'Epstein-Barr	EBV
مستقبل المتممة 2	Récepteur du complément 2	CD21
معقد التوافق النسيجي	Complexe majeur	CMH

	d'histocompatibilité	
مستقبلات الخلايا للمفاوية التائية	Récepteur des lymphocytes T	TCR
التهاب المفاصل الروماتويدي	Polyarthrite rhumatoïde	PR
مرض التهاب الأمعاء	Maladie inflammatoire de l'intestin	IBD
التفلور المناعي المباشر	Immunofluorescence directe	DIF
التفلور المناعي غير المباشر	Immunofluorescence indirecte	IDIF
البروتين المرتبط بالخلايا للمفاوية التائية السامة 4	protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques	CTL-A4
إنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقية	La thyroperoxydase	TPO
ثيروغلوبولين	la thyroglobuline	Tg
معقد التوافق النسيجي الكبير لدى الإنسان	Le système de l'human leucocyte antigen	HLA
البروتين المرتبط بالخلايا التائية السامة	antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique	CTLA-4
بروتين التروزين فوسفاتاز غير المستقبل النوع 22	<i>Protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22</i>	PTPN22
مستقبلات الانترلوكين 2	Le récepteur de l'interleukine-2	IL2R
بروتين يشفر بواسطة جين <i>CD14</i> في الإنسان	cluster de différenciation 14	CD14
بروتين يشفر بواسطة جين <i>CD40</i> في الإنسان	cluster de différenciation 40	CD40

التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو	thyroidite d'hashimoto	HT
الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقية	Les anticorps anti-thyroperoxydase	TPOAbs
ثلاثي يود الثيرونين	La triiodothyronine	T3
هرمون الغدة الدرقية الثيروكسين	LA Tétraiodothyronine	T4
الحمض الأميني ثايروسين	Tyrosine	Tyr
إنزيم أدنيل سيكلاز	Adénylate cyclase	CAMP
حمض نووي ريبوزي منقوص الأكسجين	Acide désoxyribonucléique	AND
حمض نووي ريبوزي	Acide ribonucléique	ARN
الهرمون المطلق للثيروثروبين	L'hormone thyroïdienne	TRH
ادينوزين احادي الفوسفات	L'adénosine monophosphate	AMP
الغلوبولين المناعي المحفز للغدة الدرقية	Immunoglobuline stimulatrice thyroïdienne	TSI
اختبار البروتين المتفاعل	C céactive protéine	TSH-CRP
العلاج باليود المشع	L'iode radioactif	RAI
الجسم المضاد لمستقبلات الثيروثروفيين	Anticorps anti-récepteur de la thyrotropine	TRAb
ادوية لعلاج الغدة الدرقية	Médicaments Antithyroïdiens	ATDs

الفهرس

الصفحة	المحتوى
01	مقدمة
الفصل الأول: عموميات حول الجهاز المناعي	
03	I- الجهاز المناعي لدى الانسان
03	I-1- أعضاء الجهاز المناعي لدى الإنسان
05	I-2- الخلايا المناعية
08	I-3- الجزيئات المناعية
09	I-4- جملة المتممة
11	I-5- الحواجز الطبيعية
12	I-6- المناعة الطبيعية اللا نوعية
15	I-7- المناعة المكتسبة النوعية
الفصل الثاني: المناعة الذاتية	
20	I- تعريف المناعة الذاتية
20	I-1- تاريخ المناعة الذاتية
20	I-2- مميزات المناعة الذاتية
20	I-3- تصنيف أمراض المناعة الذاتية
22	II- التحمل المناعي
22	II-1- التحمل الذاتي
24	III- آلية المناعة الذاتية
24	IV- أسباب وعوامل حدوث المناعة الذاتية
29	V- الأعراض الشائعة لأمراض المناعة الذاتية
29	V- تقنيات المناعة الذاتية
29	V-1- تقنية التفلور المناعي
30	V-2- تقنية إيزا
32	VI- اليات الضرر النسيجي المناعي الذاتي
32	VI-1- مرض فقر الدم الانحلالي

32	2-VI- الذئب الحمامي المجموعي
32	3-VI- التهاب المفاصل الروماتزمي أو الداء الرثياني
32	4-VI- الوهن العضلي الوبيل
33	5-VI- اخفاق التحمل الذاتي
34	VII- أخطاء الجهاز المناعي
34	1-VII- الخلايا التانية
34	2-VII- الخلايا البانية
34	3-VII- الخلايا الشجيرية
35	4-VII- الخلايا البالعة أحادية النواة
35	VIII- التشخيص
35	IX- العلاج
الفصل الثالث: امراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية	
37	I- الغدة الدرقية
37	1-I- تعريف الغدة الدرقية
37	2-I- تشكل الغدة الدرقية
37	3-I- الدراسة التشريحية والنسجية للغدة الدرقية
39	II- هرمونات الغدة الدرقية
40	1-II- تصنيع الهرمونات الدرقية
42	2-II- التركيب الكيميائي للهرمونات الدرقية
43	3-II- هدم الهرمونات الدرقية
43	4-II- الوظائف الفيزيولوجية لهرمونات الغدة الدرقية
45	5-II- آلية عمل الهرمونات الدرقية
46	6-II- ميكانيكية تنظيم إفراز الهرمونات الدرقية
46	III- فيزيولوجيا الغدة الدرقية
46	1-III- إفراز الهرمونات الدرقية في الدم للحفاظ على ميتابوليزم الأنسجة ونشاطها
48	2-III- إفراز الكالسيونين
48	IV- الغدة جار درقية
48	1-IV- الخلايا الرئيسية
48	2-IV- خلايا الاوكسيفيل
49	V- فيتامين د

50	VI- مفهوم خمول الغدة الدرقية Hypothyroidie
50	VI-1- قصور الغدة الدرقية
50	VI-2- أعراض خمول الغدة الدرقية
50	VI-3- أسباب خمول الغدة الدرقية
50	VI-4- الفئات أكثر إصابة بخمول الغدة الدرقية
51	VI-5- التشخيص البيولوجي لخمول الغدة الدرقية
51	VII- داء هاشيموتو Hashimoto's disease
51	VII-1- نبذة عن مرض هاشيموتو
52	VII-2- أسباب مرض هاشيموتو
53	VII-3- مراحل مرض هاشيموتو
53	VII-4- أعراض مرض هاشيموتو
54	VII-5- عوامل الخطر لمرض هاشيموتو
54	VII-6- تشخيص وعلاج مرض هاشيموتو
57	VIII- مفهوم فرط نشاط الغدة الدرقية
57	VIII-1- أعراض فرط نشاط الغدة الدرقية
57	VIII-2- أسباب فرط نشاط الغدة الدرقية
57	IX- داء غريفز Graves' Disease
57	IX-1- نبذة عن المرض
58	IX-2- الأعراض السريرية والعلامات الجسدية لمرض غريفز
59	IX-3- أسباب مرض جريفز
60	IX-4- عوامل الخطر
60	IX-5- الدراسة الوبائية
61	IX-6- أعراض مرض جريفز
61	IX-7- الآليات المرضية المناعية
62	IX-8- الأجسام المضادة TRAbs
62	IX-9- تشخيص وعلاج مرض غريفز
68	IX-11- العوامل المساعدة على تضرر الغدة الدرقية
68	IX-12- الوقاية
68	X- مقارنة بين مرض هاشيموتو وغريفز
70	خاتمة



71	قائمة المراجع
75	الملخص

مقدمة

تعد أمراض المناعة الذاتية مجموعة من الاضطرابات التي يقوم فيها جهاز المناعة، الذي يفترض به أن يحمي الجسم من العدوى والأمراض، بمهاجمة خلايا وأنسجة الجسم السليمة عن طريق الخطأ. يتعرف جهاز المناعة عادة على الأجسام الغريبة مثل الفيروسات والبكتيريا ويقوم بمهاجمتها وتدميرها، ولكن في حالة أمراض المناعة الذاتية يحدث العكس إذ يهاجم الجهاز المناعي خلايا العضوية ويعتبر بعض أجزاء الجسم كأهداف يجب تدميرها. هذا الهجوم يؤدي إلى تدمير الأنسجة والتسبب في مجموعة واسعة من الأعراض التي تؤثر على مختلف أعضاء وأنظمة الجسم.

من بين الأعضاء التي تتأثر بشدة بهذه الأمراض هي الغدة الدرقية، وهي غدة صغيرة تقع في مقدمة العنق وتلعب دورا حيويا في تنظيم عملية الأيض وإنتاج الهرمونات الضرورية لعمل الجسم. تعد أمراض المناعة الذاتية التي تصيب الغدة الدرقية من أكثر الأمراض شيوعا وانتشارا. يبرز بين هذه الأمراض مرضان رئيسيان هما مرض هاشيموتو ومرض غريفز.

مرض هاشيموتو المعروف أيضا باسم التهاب الغدة الدرقية للمفاوي المزمن، يعتبر من أكثر أسباب قصور الغدة الدرقية شيوعا. فيه يهاجم جهاز المناعة أنسجة الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى تلفها بشكل تدريجي وتقليل قدرتها على إنتاج الهرمونات الضرورية. يعاني المصابون بمرض هاشيموتو من أعراض متنوعة مثل التعب الشديد، زيادة الوزن، الاكتئاب، وجفاف الجلد.

على الجانب الآخر، مرض غريفز المعروف أيضا بالذراق الجحوظي يسبب حالة من فرط نشاط الغدة الدرقية. في هذا المرض، ينتج جهاز المناعة أجساما مضادة تحفز الغدة الدرقية على إنتاج كميات مفرطة من الهرمونات، مما يؤدي إلى تسارع عمليات الأيض في الجسم. يتسم مرض غريفز بأعراض تشمل فقدان الوزن السريع، العصبية، خفقان القلب، وزيادة التعرق.

كلا المرضين يتطلبان تشخيصا دقيقا وعلاجا مناسباً للتحكم في الأعراض والحد من التأثيرات السلبية على حياة المريض. فهم طبيعة هذه الأمراض، وأسبابها، وأعراضها المختلفة، وأهمية التشخيص المبكر والعلاج الفعال، يساهم بشكل كبير في تحسين جودة الحياة للأشخاص المصابين بها. تعد البحوث المستمرة والتوعية الطبية من الأدوات الأساسية التي يمكن أن تساعد في تقديم الرعاية الصحية المثلى للمرضى وتحقيق تقدم كبير في فهم وعلاج أمراض المناعة الذاتية، وخاصة تلك التي تؤثر على الغدة الدرقية.

الفصل الأول:
عموميات حول الجهاز المناعي

-I- الجهاز المناعي لدى الإنسان

النظام الدفاعي في جسم الإنسان يتشكل من مجموعة أعضاء وخلايا وجزئيات تعمل معا على حماية الجسم من الأجسام الغريبة كالبكتيريا والفيروسات والسموم وغيرها.

-I-1- أعضاء الجهاز المناعي لدى الإنسان

-I-1-1- الأعضاء الأساسية

-I-1-1-1- نخاع العظم

نسيج ضام متخصص موجود في القنوات النخاعية للعظام الطويلة وفي التجاويف الصغيرة للعظام الاسفنجية. يوجد نوعان من نخاع العظام:

- نخاع العظام الأحمر، ولونه نتيجة وفرة الدم والخلايا على مستواه.

- نخاع العظام الأصفر، الذي يمتلئ في الغالب بالخلايا الشحمية وقليل من الخلايا المكونة للدم.

لدى المولود الجديد يكون كل نخاع العظام أحمر ونشط في إنتاج خلايا الدم، ولكن مع نمو الطفل، يتغير

معظم النخاع تدريجيا إلى الصنف الأصفر.[1]

نخاع العظم مقر إنتاج المكونات الخلوية للجهاز المناعي من خلال عملية تسمى تكوين الدم، حيث انطلقا

من نوع واحد من الخلايا غير المتخصصة والتي تسمى بالخلايا الجذعية تنشأ جميع سلالات خلايا الدم. تتحول

الخلايا الجذعية إلى الكريات البيضاء أو الخلايا الليمفاوية، وخلايا الدم الحمراء، والصفائح الدموية بينما يتطور

البعض الآخر إلى مجموعة رئيسية ثانية من الخلايا المناعية المعروفة باسم خلايا البلعمة.[2]

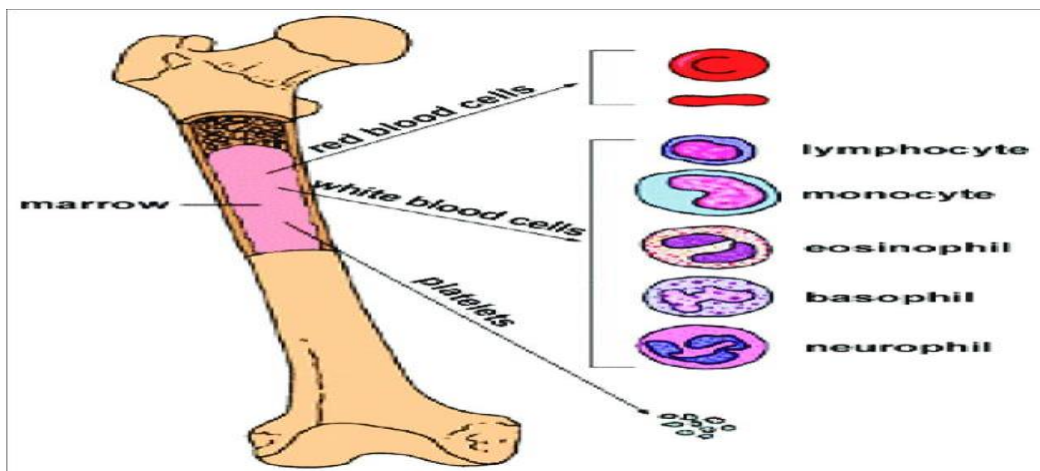
الفنتان الرئيسيتان من الخلايا الليمفاوية هما الخلايا الليمفاوية البائية (سميت بالخلايا B نسبة إلى اكتشافها

أول مرة في جراب فابريشيوس في الطيور) والخلايا الليمفاوية التائية (سميت بالخلايا T نسبة لمكان نضوجها في

الغدة التيموسية) وتكمل الخلايا البائية نضجها في نخاع العظم بينما تهجر الخلايا التائية إلى الغدة الصعترية، هناك

تتكاثر وتنضج إلى خلايا قادرة على إحداث استجابة مناعية، أي تكتسب القدرة على التمييز بين الخلايا الذاتية

والخلايا غير الذاتية.[2]

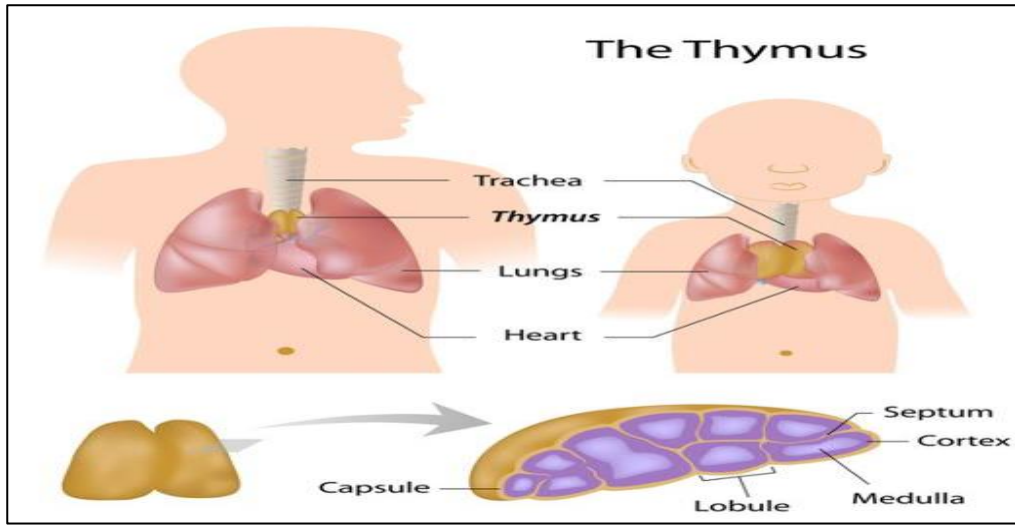


شكل 01: رسم تخطيطي لنخاع العظم ومكونات الدم[3]

1-1-1-2- الغدة التيموسية

غدة صماء تتوضع في العنق عند الجنين وباستمرارها في النمو والنضوج يزداد حجمها فتنزل إلى مكانها النهائي أعلى الصدر خلف عظم القص، تستقبل الخلايا التائية غير الناضجة المنتجة من طرف نخاع العظم وتكسبها كفاءتها المناعية.[4]

الغدة الصعترية عضو ليمفاوي ظهاري، تتكون من فصين مفصولين ومحاطة بمحفاة بمحفاة. ينقسم كل فص إلى فصوص عن طريق امتداد الملتحمة. وعلى عكس كل عضو ينمو ويزداد حجمه مع التقدم في السن فان كتلة هذه الغدة تتراجع وتنقص مع التقدم في السن.[5]

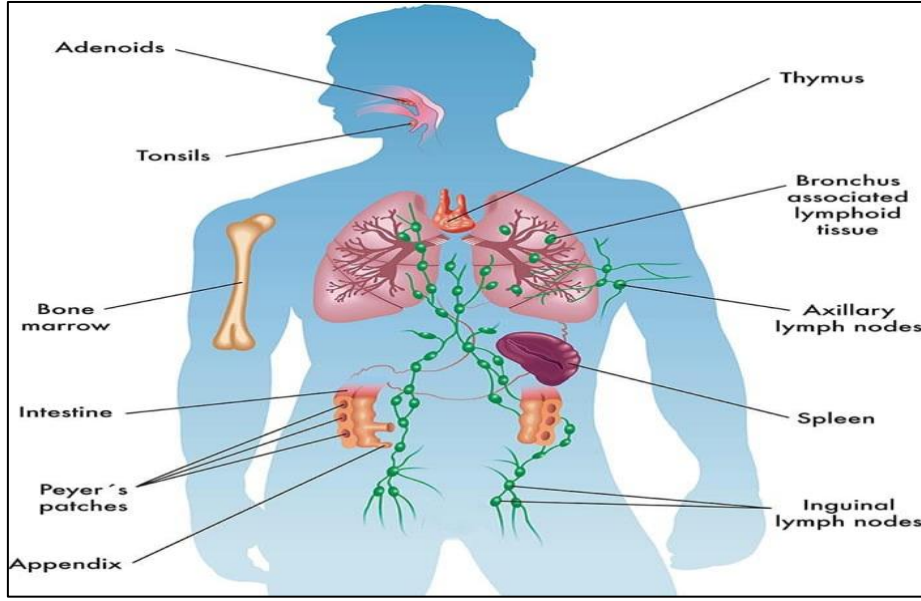


شكل 02: رسم تخطيطي لتموضع الغدة التيموسية وبنيتها التشريحية.[6]

1-1-2- الأعضاء الثانوية

1-1-2-1- العقد اللمفاوية: جزء من الجهاز اللمفاوي ذات شكل كلوي أو كروي قطرها يتراوح 1-25مم تتألف من تجمعات صغيرة من الأنسجة اللمفاوية وبها ثلاث مناطق: قشرية وجار قشرية ولبية، وهي توجد على طول الأوعية اللمفاوية. يوصف شكلها أحيانا بأنه مشابه لحبة الفول وتعمل كمراكز تصفية ورصد للمواد الغريبة والجراثيم في اللمف، وتساعد في إبطاء انتشار العدوى في الجسم في حال وجود جراثيم أو مواد غريبة، تنشيط الخلايا اللمفاوية الموجودة في هذه العقد لمهاجمة وتدمير هذه الجسيمات بالتالي، تعتبر العقد اللمفاوية جزءا مهما من نظام المناعة.[7]

1-1-2-2- الطحال: أكبر عضو في الجهاز اللمفي 12سم الذي يقع في الجهة اليسرى العلوية من البطن ويتكون من اللب الأحمر واللب الأبيض تتمثل وظيفته الرئيسية في تنقية الدم والقضاء على الجراثيم والمواد الضارة التي تدخل فيه وتشبه إلى حد ما العقد اللمفاوية في الدور الذي تقوم به في محاربة العدوى وتصفية الدم. بالإضافة إلى دوره في إنتاج الخلايا الدموية والحفاظ على توازنها في الجسم يحتوي الطحال على مجموعة متنوعة من الخلايا منها الـ "ماكرو فاج" التي تلتهم وتهضم الجراثيم والمواد الضارة المتواجدة في الدم. كما تقوم بالقضاء على الخلايا الدموية القديمة أو التالفة.[8]



شكل 03: رسم تخطيطي يوضح الأعضاء المناعية عند الإنسان [9]

2-1- الخلايا المناعية

1-2-1- الخلايا البلعمية

1-1-2-1- البالعات الكبيرة : الخلايا العارضة للمستضدات (CPA) تلعب دوراً أساسياً في نظام المناعة بالإضافة إلى قدرتها على تقديم المستضدات الورمية. بعد التعرف على الخلايا المصابة بها، تنشيط الخلايا العارضة للمستضدات وتغيير من سلوكها. تهاجر هذه الخلايا إلى مواقع تراكم المستضدات بمساعدة الانترفيرون غاما ($IFN-\gamma$) الذي ينتجه العديد من الخلايا للمفاوية التائية والخلايا القاتلة الطبيعية. بعد الوصول إلى مواقع تواجد المستضدات، تقوم الخلايا العارضة للمستضدات بتدمير الخلايا المصابة بإفراز مواد مثل عامل النخر الورمي (TNF) الذي يساهم في تحللها وتدميرها.

1-2-1-2- الخلايا المتعادلة : أحد أهم أركان الاستجابة المناعية الخلوية لمواجهة الأورام. تنتقل هذه الخلايا عبر الأوعية الدموية نتيجة للإشارات الكيميائية وتتجمع بالقرب من الخلايا المتحورة. تعمل هذه الخلايا على القضاء على الخلايا المتحورة من خلال عدة آليات:

يتم القضاء على الخلايا المتحورة بواسطة آلية السمية الخلوية (Cytotoxicity) حيث يتم التنخر التيميبي (necrosis Liquefactive) للورم، يحدث التنخر النزفي (necrosis Hemorrhagic) لأوعية الدم الورمية.

1-2-1-3- الخلايا الملحقة : مجموعة متنوعة من الخلايا المناعية :

1-3-2-1- الخلايا الحامضية : تلعب دوراً في الحماية ضد الطفيليات. هذه الخلايا تساهم في مقاومة الطفيليات والحفاظ على صحة الجسم.

2-3-2-1- الخلايا القاعدية والصارية والصفائح الدموية : تحتوي على سلسلة من الجزيئات التي تنظم الالتهاب. تلعب دوراً في تنظيم عمليات الالتهاب والاستجابة الالتهابية.

2-3-3-1- الخلايا العارضة للمستضدات (CPA) : تتمثل وظيفتها في عرض المستضدات، وهي مجموعة من الخلايا مثل الخلايا الشجرية التي تقوم بتنشيط الخلايا للمفاوية التائية عند عرض المستضدات لها. تعتبر مهمة جدا في تفعيل الاستجابة المناعية. هذه الخلايا المناعية تعمل معا للحفاظ على صحة الجهاز المناعي ومقاومة الأمراض والتهديدات المختلفة.^[10]

2-2-1- الخلايا للمفاوية

تمثل الخلايا للمفاوية البائية والتائية B and T lymphocytes الخلايا الرئيسية في الجهاز المناعي للإنسان وبالأخص في المناعة المكتسبة، حيث يحتوي الدم المحيطي على نسبة ما بين (20-40) بالمئة من الخلايا للمفاوية الدوارة، تمتلك كل خلية لمفاوية مستقبل مناعي خاص بمستضد نوعي، بعد حدوث التنبيه المستضدي تنشط الخلية للمفاوية وتشرع في التكاثر (التوالد النسيلي clonal proliferation) منتجة خلايا فعالة قادرة على القضاء على المستضد وخلايا ذات ذاكرة تتدخل في حالة تكرار الإصابة بنفس المستضد^[11].
تنشأ للمفاويات بنوعيهما LB وLT من نخاع العظم Bone marrow عند الثدييات وتخرج منه سابحة في الدم إلى حين مصادفتها لجسم غريب تحاربه، يتميز سطح بعض هذه للمفاويات باحتوائه على واسمات تسمى Cluster designation وهي مختصر «CD markers».^[12]

1-2-2-1- اللمفاويات التائية

تمثل النسبة الأكبر من اللمفاويات، تنشأ من نخاع العظم لكنها تتميز على مستوى الغدة الصعترية Thymus أين يكتمل نضجها و تكتسب مستقبلها المناعي النوعي TCR بالإضافة إلى عناقيد التمايز CD4 وCD8، بعدها تخضع الخلايا للمفاوية لعملية الانتقاء الايجابي positive selection حيث تبقى فقط الخلايا القادرة على الارتباط بال CMH لأنها لا تميز إلا المستضدات المرتبطة به، تليها مرحلة الانتقاء السلبي negative selection التي يتم فيها التخلص من الخلايا التي تتعرف على المستضدات الذاتية self reactive cells ، وفي النهاية تتميز الخلية التائية الناضجة naive T cell إلى خلية تائية مساعدة Helper T cell أو خلية تائية سامة cytotoxic T cell.^[11]

1-1-2-2-1- الخلايا التائية السامة

خلايا إيجابية ال CD8، وظيفتها المراقبة والتعرف على الخلايا المصابة التي تسمى بالخلايا الهدف Target cell حيث يوجد على سطحها مواد غريبة تميزها عن الخلايا السليمة الأخرى. تلتحم الخلية السامة بالخلية الهدف مفرزة مادة البرفورين لتكوين عديد البرفورين Polyperforin التي تخترق سطح الخلية المصابة، إضافة إلى إنزيم الغرانزيم فيتم قتل الخلية المصابة والتخلص منها في حين أن الخلية السامة تترك الخلية المصابة قبل قتلها كلية بحثا عن خلايا هدف أخرى.^[13]

2-1-2-2-1- الخلايا التائية المساعدة

خلايا تائية إيجابية ال CD4، تمتلك مستقبل غشائي TCR ولها علاقة مع معقد التوافق النسيجي الصنف الثاني^[11] CMH2 تنظم الخلايا التائية المساعدة وتتحكم في الاستجابة المناعية التكيفية عن طريق إفراز

عدد من المواد البروتينية تعرف بمحركات الخلايا Cytokines مثل: الانترلوكين Interleukine والأنترفيرون Interféron التي تساعد على انقسام وتكاثر وتنشيط الخلايا المختلفة للجهاز المناعي.

I-2-2-1-3- الخلية التائية الكابتة

تسمى أيضا الخلايا القامعة، وهي خلايا إيجابية ال CD8 مهمتها الرئيسية تثبيط عمل الخلايا المناعية LB وLT في نهاية فترة المرض.^[13] لها دور مهم أيضا في عملية التحمل المناعي.^[11]

I-2-2-2- المفاويات البائية

تمثل 5 إلى 10 % من الخلايا للمفاوية، تنشأ هذه الخلايا في نقي العظام وتنضج كذلك هناك حتى تصبح فعالة باكتسابها مستقبلات غشائية على سطحها تعرف بال(BCR) ، عندئذ تغادر نخاع العظم تتركز في اللوزتين والطحال والعقد للمفاوية عند مهاجمة مستضد للعضوية، تثار الخلية البائية وتقوم بإنتاج الاجسام المضادة التي تعرف بالغلوبيولينات ال مناعية Ig-Imunioglobins وهي خمسة أنواع: (IgE؛ IgM؛ IgG ؛ IgA).^[13]

I-2-2-2-1- وظائف الأجسام المضادة

تنشيط المتمم المناعي (المسلك التقليدي)، التلازن وترسيب المستضدات، الطهاية(IgG)، معادلة السموم و الميكروبات(IgM, IgG) ، تفاعلات فرط الحساسية(IgE)، مستقبلات على سطح المفاويات البائية (IgM, IgD).^[12]

I-2-2-2-2- تصنيف الأجسام المضادة

الأساس المعتمد في تصنيف الاجسام المضادة هو ترتيب الأحماض الامنية في المنطقة الثابتة من السلسلة الثقيلة إلى خمسة أنواع كما هو موضح في الجدول أدناه:
الجدول 1: أنواع الأجسام المضادة ونوع السلسلة الثقيلة المكونة لها.^[12]

نوع السلسلة الثقيلة	الجسم المضاد
غاما γ	IgG
الفا α	IgA
ميوم μ	IgM
دلتا δ	IgD
إبسيلون ε	IgE

I-2-2-2-3- مقارنة بين الخلايا للمفاوية البائية و الخلايا للمفاوية التائية

الجدول 2 : مقارنة بين الخلايا للمفاوية البائية والخلايا للمفاوية التائية.^[12]

الخلايا للمفاوية التائية	الخلايا للمفاوية البائية	المنشأ
نخاع العظم	نخاع العظم	

نخاع العظم	الغدة التيموسية	النضج
مستقبلات الخلايا التائية	مستقبلات الخلايا البائية	مستقبلات الضد
غير مذاب	مذاب	نوع المستضد المرتبط
خاطية وخلوية	خاطية	نوع المناعة

4-2-2-2-1- الخصائص المشتركة بين مستقبلات الخلايا التائية و البائية

المستقبلات عبارة عن جزيئات ذات طبيعة بروتينية، موجودة بالآلاف من النسخ على الأسطح الخلوية، تنتج قبل مهاجمة العوامل المرضية للجسم، مشفرة من قبل المادة الوراثية DNA، ارتباط المستقبل مع المستضد يشبه عملية ارتباط الإنزيم بالمادة الأساس. تختلف مستقبلات الخلايا التائية والبائية في: تركيبها، الجينات المشفرة لها، مكان ارتباط المستضد. [12]

3-2-2-1- الخلايا القاتلة الطبيعية

أكبر اللغوايات الدوارة في الدم، تحتوي على عدد كبير من الحبيبات ولا تحتاج الى منبه تمنيعي، هدفها القضاء على الخلايا المصابة بالفيروسات أو الخلايا الورمية... الخ. ميزتها الأساسية أنها غير محددة بمجموعات معقد التوافق النسيجي الكبير CMH، أي أنها تهاجم خلايا دون وجود معقد CMH كما في الخلايا التائية. [14]

3-3-1- الجزيئات المناعية

1-3-1- السيتوكينات : مجموعة من المركبات التي تعمل بشكل عام كأضداد للجراثيم و الأحياء الدقيقة الأخرى، وتشمل كل من "الأنترفيرون ، مجموعة الأنترلوكينات و العامل النخري للأورام.

2-3-1- الأنترفيرونات: تتكون الأنترفيرونات من عائلة كبيرة من البروتينات السكرية ذات مفعول مضاد للفيروسات، وذلك بمنع تصنيع الARN الفيروسي [14]. يوجد نوعان من الأنترفيرونات كما هو موضح في الجدول 1.

جدول 03: أنواع الأنترفيرونات. [12]

النوع الأول (IFN- α,β)	النوع الثاني (IFN- γ)	
9	12	الموقع الكروموزومي
جميع الخلايا الحاوية على نواة و خصوصا الخلايا التائية و الخلايا الشجرية	الخلايا التائية و الخلايا القاتلة الطبيعية	المنشأ
ضد الفيروسات	ضد الفيروسات	الوظيفة

3-3-3-1- الأنترلوكينات

تنتجها الخلايا المناعية وتعتبر وسيلة التواصل الرئيسية بينها تتكون من 12 بروتين IL1-IL12. [11]

جدول 4: الحركيات الخلوية والخلايا المنتجة لها ووظيفتها. [12]

الوظيفة	الخلايا المنتجة	الحركي الخلوي
انتاج بروتينات الطور الحاد، الحرارة، تنشيط الخلايا للمفاوية	البالعات الكبيرة والخلايا الطلائية الخلايا للمفاوية	IL-1
توالد الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية	الخلايا التائية	IL-2
النمو، التمايز، تنشيط الخلايا البائية	الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني والخلايا الصارمة	IL-5
الحرارة وبروتينات الطور الحاد	البالعات الكبيرة والخلايا التائية	IL-6
الجذب الكيميائي	البالعات الكبيرة والخلايا الوحيدة	IL-8
تنشيط الخلايا البائية وتنشيط استجابة الخلايا التائية المساعدة النوع الأول	الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني والبالعات الكبيرة	IL-10
تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية وتنشيط الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني	البالعات الكبيرة والخلايا البائية	IL-12
تنشيط البالعات الكبيرة	الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية	IFN- γ
الحرارة وزيادة النفاذية الوعائية	البالعات الكبيرة والخلايا التائية	TFN- α

4-1- جملة المتممة

المتممة عبارة عن جملة إنزيمية، مكونة من حوالي 20 بروتين ضمن المناعة الفطرية، حساسة للحرارة، تنتج بروتينات المتممة بصورة عامة في الكبد على شكل طليعة عاطلة ينشط جزء منها لتفعيلها-C1
C9، factorB، factorD، factorP، manan binding-lactin [11].

4-1-1 مسالك جملة المتممة

تتم بثلاث طرق متمثلة في المسار التقليدي، المسار الليستين أو المشترك، والطريق البديل.

1-1-4-1- المسار التقليدي

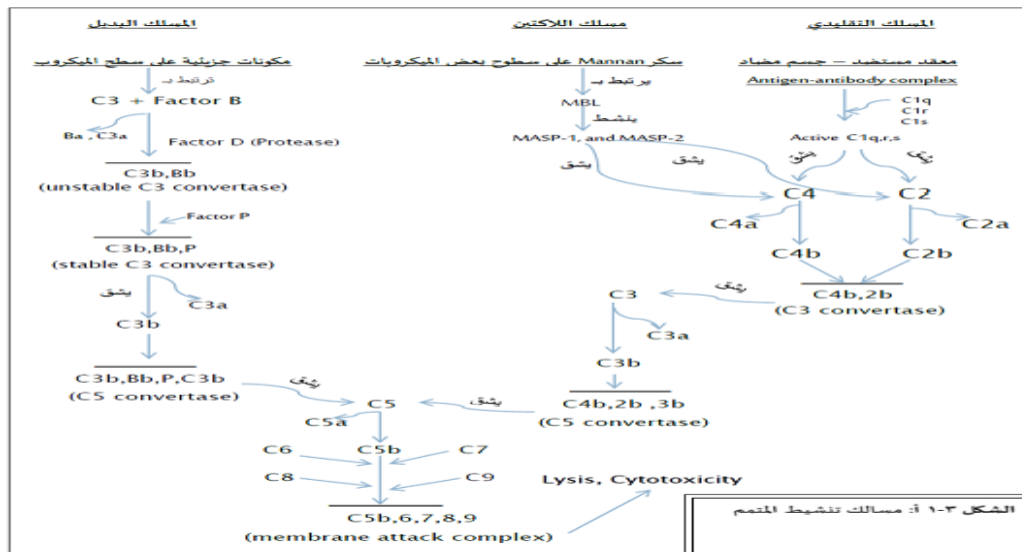
يتم في هذا المسار بتنشيط العامل الأول C1 بأجزائه الثلاثة، فتتحد وتكتسب خاصية إنزيمية تمكنها من تنشيط العاملين C2 و C4 اللذان ينشطان العامل C3، وهكذا يتم تنشيط باقي العوامل حتى يصل الى العامل C9 [13].

1-1-4-2- المسار البديل

لا يحتاج هذا المسلك لتفاعل (ضد-مستضد) ليبدأ ولذلك سمي ب Independent Anti body pathway، يبدأ هذا المسار مباشرة من C3 [14] يعتمد هذا المسار على وجود سموم البكتيريا الداخلية Endotoxins، أو وجود الأجسام المضادة من نوع IgA في شكل متجمع، أو وجود مادة الزيموسان التي تعمل بدورها على مادة موجودة في الدم تسمى البروبيريدين فتقوم بتثبيت العامل الثالث C3، ثم تنشط بقية العوامل الأخرى كما في المسار التقليدي [13].

1-1-4-3- مسار اللاكتين أو المشترك

من C3 حتى الوصول الى C9، يكون مشترك بين المسار التقليدي و المسار البديل، يرتبط المكون (MBL) مع سكر المنان الموجود على سطح بعض الميكروبات و الفيروسات و هذا يفعل MBL-associated seine protease (MASP-1 and MASP-2) والذي يقوم بتنشيط كل من C4 و C2 لتنشيط C3، و تستمر عملية التنشيط مع البقية كما في المسار التقليدي [11].



شكل 04: مخطط لمسالك تنشيط المتممة. [12]

1-2-4-2- وظائف جملة المتممة

- الإلتهاب : المتمم (C5a, C4a, C3) قادر على احداث العملية الالتهابية.
- الطهاية: يقوم بهذه العملية المتمم (C3b).
- الجذب الكيميائي : المسؤول عنها المتمم (C5a).
- التحلل الخلوي: بواسطة تكوين معقد "مهاجمة الغشاء".

-تقرير إنتاج الأجسام المضادة: ارتباط المتمم (C3b) مع مستقبلات الخلية البائية يحفز إنتاج الأجسام المضادة.[12]

جدول5: الفرق بين المسار البديل والمسار التقليدي ومسار اللاكتين[12]

مسار اللاكتين	المسار البديل	المسار التقليدي	
ارتباط اللاكتين المرتبط الى المانوز مع الكربوهيدرات الموجودة في الجدار الخلوي	الميكروبات الغازية	ارتباط معقد الضد- مستضد مع بروتينات المتمم	التنشيط
لا تعتمد على الضد	لا تعتمد على الضد	تعتمد على الضد	الية التنشيط
طبيعية	طبيعية	مكتسبة	نوع المناعة
C1 (C1r, C1s) to C9	factors B, D, P, H,I	C1(C1q,C 1r,C 1s)to C9	المحتويات
C2b, C4bC2a	C3bBb	C4Bc2a, C2b	C3 convertase
C4bC2aC3b	C3bBbC3b	C4bC2aC3b	C5 convertase
C5-C9, Mac (C5b678(9) n)	C5-C9, Mac (C5b678(9) n)	C5-C9, Mac (C5b678(9) n)	المحتويات النهائية

3-4-1- تنظيم جملة المتممة

في المسار التقليدي لا يستطيع المتمم C1 الارتباط بالجزء المتبلور من الجسم المضاد إلا إذا ارتبط هذا الأخير بالمستضد. يرتبط (C1 inhibitor) بالمكون C1 و يثبطه. في المسلك البديل يثبط العاملان (H وI) تكوين القطعة (C3b) للتقليل من الكمية المحتاجة من C3 convertase ويثبط (CD59) عملية تكوين معقد مهاجمة الغشاء عن طريق تثبيط بلمرة المكون C9.[12]

5-1- الحواجز الطبيعية

تعتبر الخط الدفاعي الأول وترمز لآليات الدفاع التي يخلق بها الإنسان وتبدأ بالعمل منذ اللحظة الأولى، فتعمل على القضاء على الأجسام الغريبة والضارة بطريقة لا نوعية أي دون تخصيص لكل نوع غريب يهاجم الجسم.

5-1-1- الحواجز الميكانيكية: أول الحواجز التي تمنع دخول الأجسام الغريبة و الضارة إلى الجلد أو الأغشية، حيث تقوم بإزالتها أو منع نموها وتكاثرها:

- **الجلد :** يعد أحد خطوط الدفاع الأولى وهو العضو الذي يغطي الجسم البشري ويتكون من طبقات مختلفة. وتعد وظيفة الجلد الرئيسية في الإنسان هي حماية الجسم بعمله كغلاف واقٍ.

-الشعر : يمنع التصاق الأجسام الغريبة بالجلد والأغشية المخاطية.

-الأغشية المخاطية : تتواجد في كامل أجهزة الجسم المتصلة بالخارج لتمنع وصول والتصاق الأجسام الغريبة بها.

-الخلايا الظهارية ذات الأهداب: تتواجد هذه الخلايا في العديد من الأجهزة في الجسم، مثل الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي والجهاز التناسلي تعمل بواسطة أهدابها على طرد الأجسام الغريبة المتصلة بالأغشية المخاطية.

I-5-2- الحواجز الكيميائية : تتمثل في الإفرازات والسوائل داخل الجسم التي لها دور دفاعي عن العضوية وتشمل :

-التعرق ونواتج الغدة الزهمية: تغطي الجلد افرازات حمضية كحامض اللاكتيك المكون للعرق وكذلك افرازات دهنية حيث تعمل كحاجز خاصة كونها تعتبر وسطا ساما للعديد من الأحياء الدقيقة.

-الدمع: يحتوي على إنزيم الليزوزيم القاتل للأحياء الدقيقة خاصة البكتيريا موجبة الغرام.

-حامض الهيدروليك : تفرزه المعدة وهو مرتفع الحموضة قاتل للكثير من الجراثيم.

-البول: سائل حامضي يمنع تكاثر العديد من الجراثيم لاحتوائه على العديد من الإنزيمات القاتلة للجراثيم ضمن المجاري البولية.

-العطاس، السعال، القيئ، والإسهال : كلها لها دور منظف من خلال طرد الجراثيم والأجسام الغريبة إلى خارج الجسم.

-افرازات المهبل في النساء : تعتبر وسط حامضي غير ملائم لنمو الجراثيم.

-الإنزيمات الحالة (الليزوزيم) : انزيمات تفرز من قبل بعض خلايا الجسم (الكريات البيضاء، الطحال...) كما توجد في افرازات الجسم (الدموع، العرق...) ماعدا سائل النخاع الشوكي، تعمل على تحليل للسكريات المكونة للغشاء الخارجي للجراثيم فيختل الغشاء وتموت هذه الكائنات.

-السيتوكينات، جهاز المتمم^[16]

I-6- المناعة الطبيعية اللا نوعية

تعتبر الخط الدفاعي الأول وترمز لآليات الدفاع التي يخلق بها الإنسان وتبدأ بالعمل منذ اللحظة الأولى، فتعمل على القضاء على الأجسام الغريبة والضارة بطريقة لا نوعية أي دون تخصيص لكل نوع غريب يهاجم الجسم.

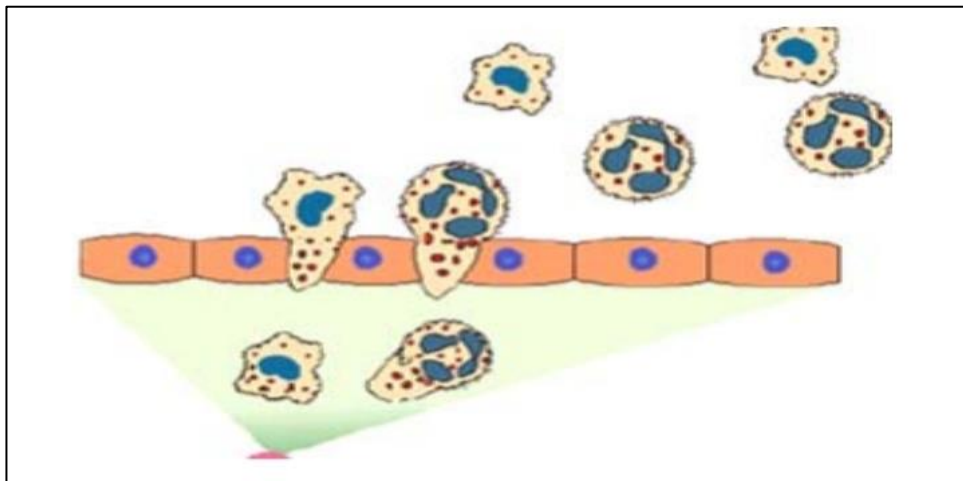
I-6-1- البلعمة

البلعمة الخط الدفاعي الثاني بعد الحواجز الطبيعية وهي عملية من عمليات المناعة الطبيعية لمقاومة الأجسام الغريبة وتعني قدرة الخلايا البالعة على ابتلاع المستضدات وتحليلها إنزيميا والخلايا المسؤولة عن هذه العملية هي الخلايا البيضاء البالعة الكبيرة والصغيرة.

1-1-6-1- آلية البلعمة

1-1-6-1-1- عملية التحضير والتعرف: عند وجود جسم غريب أو خلل في الجسم تتحسس له الخلايا البالعة وتزيد من مستقبلاتها الغشائية لتضمن إمساك الجسم الغريب.

1-1-6-1-2- عملية الانجذاب الكيميائي: انجذاب البالعات نحو مكان الإصابة أو مكان تواجد المستضد عن طريق تكون أو إفراز مركبات كيميائية مثل الفلوجستين Phlogestine والليكوتاكسين Leucotaxine نتيجة للتخريب النسيجي أو الكائنات الحية الغازية [17].



شكل 05: رسم تخطيطي يوضح الانجذاب الكيميائي للبالعات نحو مكان الإصابة [17].

1-1-6-3- عملية البلعمة

تتم عن طريق الحركة الأميبية النشيطة حيث تكون الخلايا البالعة استطالات تحيط بالجسم الغريب وتبتلعه ويساعد على ذلك وجود عناصر المتممة Compliment والطاهيات أو الابسونين Oponin (مادة في المصل لها القدرة على زيادة التصاق الخلية البالعة بالجسم الغريب).

1-1-6-4- عملية الهضم : يتم هضم الجسم الغريب داخل عصارات هاضمة بواسطة إنزيمات خاصة لتنتج بعدها بقايا تستعملها الخلية البالعة في وظائفها.

1-1-6-2- نواتج البلعمة : بعد انتهاء عملية البلعمة ينتج إما :

موت للجسم الغريب، انفجار الخلية البالعة، انفجار الخلية البالعة وموت الجسم الغريب، بقاء الجسم الغريب حيا كامن داخل الخلية البلعمية ثم قذفه بعد فترة [17].

1-2-6-2- التفاعل الالتهابي

استجابة فورية لأنسجة الجسم المعرضة لهجوم الأجسام الغريبة (جروح، مواد كيميائية، تسمم، بكتيريا...)، الهدف من هذه العملية هو التخلص من الكائن الغريب، تنظيف وإزالة بقايا الأنسجة المحطمة من الجسم، اصلاح الأنسجة المحطمة.

1-2-6-1- مظاهر التفاعل الالتهابي

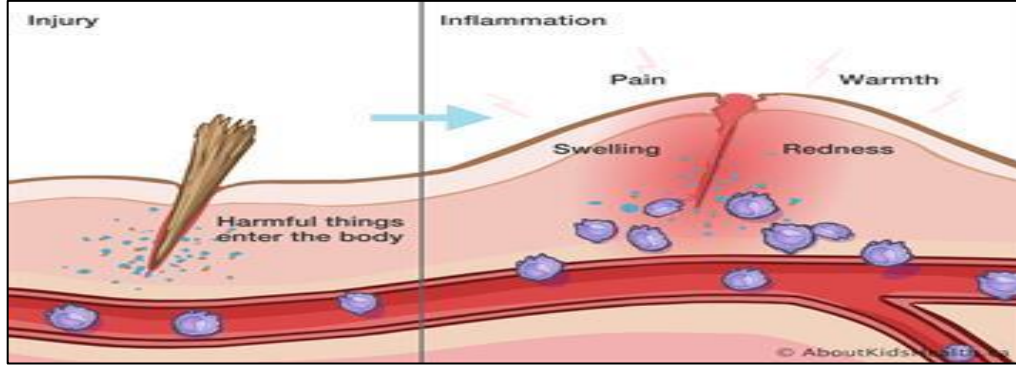
1-1-2-6-1- المظاهر الأولية : وتشمل :

-الانتفاخ **swelling**: ويحدث الانتفاخ بسبب توسع الشعيرات الدموية وتكاثر الميكروبات والخلايا البيضاء وخروج بلازما الدم الى الأنسجة.

-الاحمرار **redness**: ويحدث نتيجة لشفافية الشعيرات الدموية بسبب توسعها ووجود الدم فيها بكثرة.

-الحرارة **heat**: ويحدث نتيجة لتباطؤ حركة الدم ونشاط مختلف الخلايا الداخلة في مقاومة الميكروبات المهاجمة.

-الألم **pain**: ويحدث نتيجة ضغط و تنبيه النهايات العصبية الحسية في مكان الإصابة.



شكل 06: رسم تخطيطي لمظاهر التفاعل الالتهابي. [19]

-I-2-6-2-1-2- المظاهر الثانوية : وتشمل :

-التقيح **pus** : يحدث نتيجة لازدياد بقايا الخلايا والميكروبات ضمن بلازما الدم المتسرب من الأوعية الدموية.

-انتفاخ العقد اللمفاوية **nodes lymph of swallowing** : وهذا يشير الى عدم فعالية المقاومة الطبيعية وبالتالي وصول الإلتهاب الى مستوى العقد اللمفاوية والذي يؤدي الى تكاثر ونشاط الخلايا اللمفاوية.

-الحمى **fever** : عبارة عن ارتفاع في درجة حرارة الجسم بسبب تحرير مادة البايروجين **pyrogene** (وتعني مولد الحرارة) في الدم وتفرز هذه المادة من منطقة تحت المهاد البصري في المخ. ويؤثر هذا الارتفاع في درجة حرارة الجسم على نمو الكائن الغريب وتثبيط بعض السموم المنتجة من طرف الكائن الغريب، زيادة شدة الاستجابة المناعية، تحول معظم طاقة الجسم لمقاومة الإصابة بدلا من العمليات الفسيولوجية الأخرى.

لذلك يفضل أن تأخذ الحمى دورتها كاملة دون علاج إذا لم تتجاوز درجة الحرارة 40 درجة م أو حدوث مضاعفات خطيرة حيث يجب اعطاء مخفضات الحرارة **anti Pyreticus**. [18]

-I-2-6-2-2- مراحل التفاعل الالتهابي

-I-2-6-2-1- الأحداث الوعائية : زيادة قطر الأوعية والشعيرات الدموية في مكان الإصابة للسماح بوصول الدم وبالتالي وصول كمية كافية من البلازما والمواد المساعدة في العملية وبالتالي تزداد لزوجة الدم وتنقص سرعته.

-I-2-6-2-2- تتكون نضحات **Exudate** أو وذمات غنية بالخلايا البلعمية والبلازما بكل محتواها :

تترافق الأحداث الوعائية باستجابة خلوية عن طريق ثلاثة أنواع من الخلايا البيضاء وهي الحبيبية ووحيدات النوى والبالعات الكبيرة من جهة ثم للمفاويات وأخيرا الخلايا البلازمية، تحتوي النضجات في البدء على الخلايا البيضاء المعتدلة وفي مراحل لاحقة على وحيدات النوى والبالعات الكبيرة.

6-2-2-3- تخثر مولد الليفين Fibrinogen الموجود في البلازما: ويتكون الليفين الذي يشكل سدادة لمنع انتشار البكتيريا والمواد الغريبة الأخرى مكان الالتهاب وتتم عملية الترميم في مكان الإصابة ويعتمد الترميم على النشاط النسيجي المشارك في الترميم فالجلد ذو قدرة كبيرة على التجديد جزئيا بينما النسيج العصبي لا يملك هذه القدرة.[16]

6-3- العوامل المؤثرة على المناعة الطبيعية

-العمر: يعتبر من العوامل الهامة التي تؤثر بشكل كبير على الحالة المناعية حيث تكون شدة الإصابة بمختلف العامل الممرضة في مرحلة الطفولة المبكرة و الشيخوخة المتأخرة أعلى من مرحلتي الشباب و النضج وهذا بسبب أن الجهاز المناعي يكون غير مكتمل و غير ناضج في مرحلة الطفولة ومنه الإصابة تكون قوية و تسبب أضرار بالغة للجهاز المناعي.

-التأثير الوراثي: ويطلق عليها اسم المناعة الوراثية لأنها تكون متعلقة بالمورثات و تنتقل هذه المناعة من الآباء إلى الأبناء و تختلف باختلاف الجنس وكذلك بين أفراد النوع الواحد.

-التأثير الهرموني: تقاوم العضوية بشكل فعال الممرضات الانتهازية بمساعدة الهرمونات و التي يكون عملها مترافق مع الفترات العمرية بالنسبة للحالة المناعية. مثال على ذلك :

في حالة الإصابة بمرض السكري تزداد احتمالية الإصابة بالأمراض الجلدية مثل حب الشباب وفي حالة الإصابة بمرض نقص هرمونات الغدة الدرقية يصبح الفرد أكثر عرضة للإصابة بمختلف الأمراض.

-التأثير الغذائي: (البروتينات و الدهون و الليبيدات و السكريات) كل هذه المكونات الغذائية لها دور في الاستجابة المناعية إذ هناك العديد من العناصر الغذائية تدخل في تركيب خلايا وأعضاء الجهاز المناعي

7-1- المناعة المكتسبة النوعية

تكون المواجهة الأولية للعوامل الممرضة مع المناعة الطبيعية، إلا أنه في بعض الأحيان يصعب على المناعة الطبيعية القضاء كليا على العامل الممرض مما يستوجب تدخل نوع آخر من المناعة والمعروف بالمناعة المكتسبة.

7-1-1- مميزات المناعة المكتسبة

-التنوع : تمتاز المناعة المكتسبة باحتوائها على أعداد متنوعة من المستقبلات المناعية الخلوية التي تستطيع التعرف على عدد كبير من المستضدات.

-الخصوصية : تختص كل خلية لمفاوية بمستضد معين.

-الذاكرة المناعية : هذا راجع لوجود الخلايا للمفاوية البائية و التائية ذات ذاكرة.[12]

2-7-1- الاستجابة المناعية ذات الوساطة الخلوية

تعرف أيضا باسم المناعة البائية وذلك لتدخل للمفاويات البائية فيها، حيث تعتبر للمفاويات البائية والخلايا البلازمية المنتجة للأجسام المضادة هي المسؤولة على القضاء على مولد الضد في حالة دخوله للعضوية، تكون الأجسام المضادة متخصصة للجسم الغريب تتوافق معه وتبطل فاعليته.

3-7-1- الاستجابة المناعية ذات الوساطة الخلوية

يتصدى هذا النوع من الاستجابات المناعية للخلايا المصابة بالعوامل الممرضة الداخل خلوية كالفيروسات والأورام، تعتبر الخلايا التائية وإفرازاتها الكيميائية المسؤول عن هذا النوع من الاستجابات.^[11]

4-7-1- مراحل الاستجابة المناعية المكتسبة**1-4-7-1- مرحلة التعرف على مولد الضد**

في هذه المرحلة تتعرف للمفاويات البائية والتائية على المستضد بواسطة مستقبلاتها الغشائية، إما تعرفا مباشرا أو بتدخل الخلايا العارضة للمستضد (البالعات الكبيرة)، تبتلع هذه الأخيرة المستضد وتهضمه بواسطة الإنزيمات الحالة إلى ببتيدات تسمى بمحددات المستضد والتي تعرض على غشاء الخلايا العارضة مرتبطة بمعقد الـ CMH بظاهرة الإطراح الخلوي. إن المستضد هو من يحدد نوع الخلايا للمفاوية في الاستجابة المناعية.

1-1-4-7-1- الخلايا للمفاوية البائية

تتعرف الخلايا للمفاوية البائية على المستضدات من خلال ارتباطها بالغلوبيولينات المناعية من نوع (IgD, IgM) الموجودة على سطح الخلايا للمفاوية البائية.

2-1-4-7-1- الخلايا للمفاوية التائية

للمفاويات التائية تتعرف فقط على محددات المستضد المرتبطة بمعقدات التوافق النسيجي.

2-4-7-1- مرحلة تنشيط وتكاثر و تمايز الخلايا

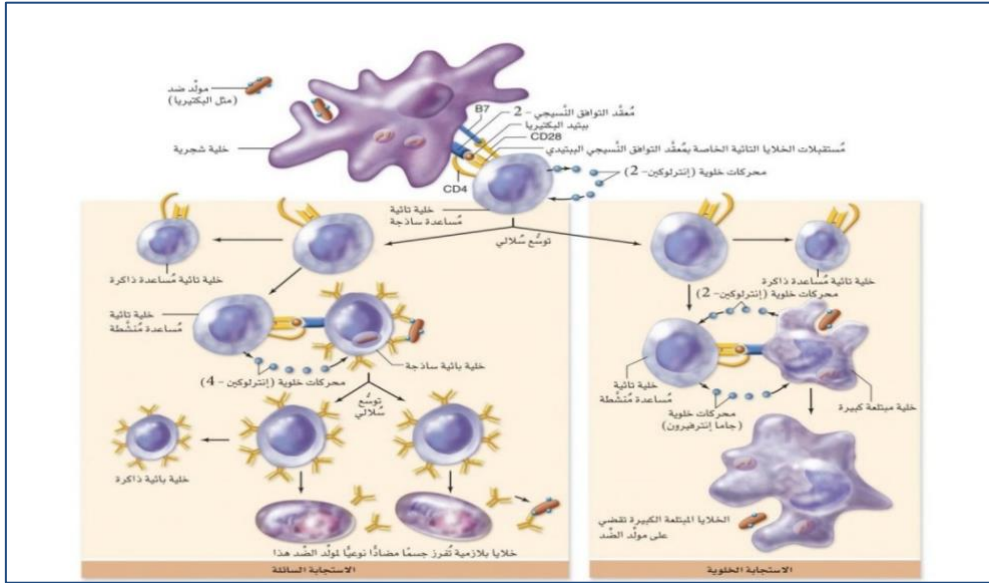
بعد تعرف للمفاويات البائية والتائية على مولد الضد تنتشط هذه الأخيرة من خلال حدوث تعاون مناعي وإفراز الحركيات الخلوية التي تعرف السيتوكينات. و بهذا تتكاثر و تتميز للمفاويات البائية إلى خلايا بلازمية منتجة ومفرزة للأجسام المضادة و البائية ذات ذاكرة LBm مسؤولة على الرد المناعي السريع في حال تعرض الجسم لنفس المستضد، في حين تتميز للمفاويات التائية إلى لمفاويات تائية مساعدة LTh و لمفاويات تائية ذات ذاكرة LTm ولمفاويات تائية سامة LTC.^[12]

3-4-7-1- مرحلة الرد المناعي**1-3-4-7-1- مرحلة الرد المناعي الخلوي**

ترتبط الأجسام المضادة المفرزة من طرف للمفاويات البائية البلازمية بمولد الضد ارتباطا نوعيا "تكامل بنيوي" مشكلة معقدا مناعيا يسهل التخلص منه إما ببلعته من قبل الخلايا البالعة أو بتنشيط جملة المتممة.

1-7-4-3-2- مرحلة الرد المناعي الخلوي

تقضي الخلايا التائية السامة على الخلية الهدف إما بالإنزيمات القاتلة حيث تحتوي حبيبات الخلايا التائية السامة على إنزيمات حالة أهمها: إنزيم البارفورين و إنزيم الجانزايم، أو عن طريق مسلك FAS: عبارة عن جزيء قاتل يعبر على خلايا عديدة في الجسم و تحمل الخلايا التائية السامة لجين Fas. يؤدي ارتباط مستقبل الخلايا التائية السامة مع معقد antigen-CMHI على خلية ما إلى عرض جين Fas-ligand على الخلية التائية السامة و الذي يتفاعل مع بروتين Fas المعبر على الخلية الهدف و يترتب عن ذلك تفعيل مسلك يؤدي إلى الموت المبرمج للخلية الهدف.[11]



شكل 07: رسم تخطيطي يوضح مراحل الاستجابة الخلوية والخلاوية.[20]

1-7-5- مقارنة بين المناعة الطبيعية و المناعة المكتسبة

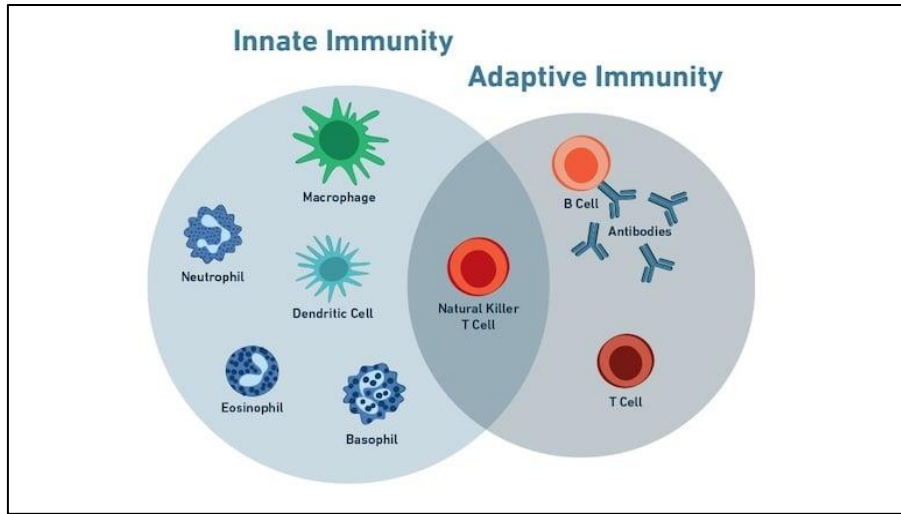
جدول 6: مقارنة بين المناعة الطبيعية و المناعة المكتسبة.[12]

المناعة المكتسبة	المناعة الطبيعية
نوعية	غير نوعية
متخصصة	غير متخصصة
تكون ذاكرة	لا تكون ذاكرة
تتحسن عند تكرار الإصابة	لا تتحسن عند تكرار الإصابة
استجابتها بطيئة	استجابتها سريعة
الخلايا للمفاوية البائية والتائية	الخلايا القاتلة الطبيعية والبالعة الكبيرة
جزيئاتها (أضداد وحركات خلوية)	جزيئاتها (حركات خلوية وبروتينات المتمم)

توجد في الفقاريات فقط	توجد في كل الأحياء
-----------------------	--------------------

6-7-1- التداخل بين المناعة الفطرية و المكتسبة

يحدث تداخل بين المناعة الفطرية والمناعة المكتسبة من خلال: الخلايا المناعية هي من مكونات المناعة الفطرية لكن تتدخل في الاستجابة المناعية المكتسبة، أن الحركيات الخلوية وبروتينات المتمم هي من مكونات المناعة الفطرية ولكن لها دور مهم في المناعة المكتسبة، الحركيات الخلوية تنتج من خلايا المناعة الفطرية لكن يمكن أن تحفزها خلايا المناعة التكيفية.[12]




شكل 08: رسم تخطيطي يلخص الخلايا المتدخلة في الإستجابة المناعية.[21]

7-7-1- العوامل المؤثرة على الاستجابة المناعية

الحالة الصحية للمضيف، العمر، جهازه المناعي وقوته، تعرض المضيف لنفس المستضد أو عدم

تعرضه.[12]



الفصل الثاني:
المناعة الذاتية

1- تعريف المناعة الذاتية

المناعة الذاتية هي استجابة مناعية غير طبيعية تتسم بتوجيه الجهاز المناعي لاستجابات مفرطة أو شديدة ضد الأنسجة والخلايا الطبيعية للجسم. يُمكن أن تؤدي هذه الظاهرة إلى حدوث أمراض المناعة الذاتية، حيث تشمل عملية التدمير المناعي تفاعلات مناعية مفرطة يقوم بها خلايا الجهاز المناعي ضد الخلايا والأنسجة الخاصة بالفرد.[22]

1-1- تاريخ المناعة الذاتية

علم المناعة يعد مجالاً حديثاً إلى حد ما، إذ تعود الاكتشافات الأولى في هذا الميدان إلى النصف الثاني من القرن التاسع عشر بفضل أبحاث لويس باستور. في تلك الفترة، كان تركيز علم المناعة يقتصر أساساً على دراسة الأمراض المعدية وتطوير اللقاحات. في أواخر القرن التاسع عشر، كانت المعتقدات تشير إلى عدم قدرة الجهاز المناعي على التفاعل مع أنسجة الجسم، وأن دوره لا يقتصر على الدفاع ضد الكائنات الغريبة فقط. مع بداية القرن العشرين، قدم بول إيرليخ مفهوم التحمل الذاتي ونظريات حول احتمالية هجمات ذاتية على أنسجة الجسم. في عام 1914، قام لاندشتاينر بتحدي هذه النظرية بفضل اكتشافه لمادة في مصل المرضى الذين يعانون من البيلة الهيموغلوبينية البردية الانتيايية، والتي تتفاعل مع خلايا الدم الحمراء. في العقود التالية، اكتشف العالم فالر العوامل الروماتويدية في عام 1914 بعد سنوات قليلة. وفي عام 1956، اكتشف العالم روي مضاد الغدة الدرقية هاشيموتو، وبعد سنتين من ذلك، تم اكتشاف الأجسام المضادة الذاتية التي تتدخل في أمراض المناعة. وفي عام 1991، شرح ميتالنيكوف عملية إنتاج الأجسام المضادة ضد الحيوانات المنوية الخاصة به وبالرغم من أن مفهوم المناعة الذاتية والمناعة غير الذاتية قد تم اقتراحه في الأربعينيات من القرن الماضي، إلا أنه لم يكتسب قوة حقيقية إلا في الستينيات، حين بدأ الباحثون في عزل وتمييز مجموعات فرعية من الخلايا المناعية بشكل منهجي. أصبح من الواضح أن أمراض المناعة الذاتية تظهر عندما يفقد الجهاز المناعي القدرة على التمييز بين الذات والأجسام الغريبة[23].

2- مميزات المناعة الذاتية

-وجود أعداد المستضدات الذاتية إما حرة في الدم أو متحدة مع مولدات الضد على أغشية الخلايا.
-وجود الخلايا اللمفاوية المحببة والمحسنة إما في الدم المحيطي أو في الأعضاء اللمفاوية مثل الطحال أو العقد اللمفاوية.

-وجود فرط تنسج في الأنسجة اللمفاوية (العقد اللمفاوية، الكبد....).

-يلاحظ ارتفاع للغلوبولينات المناعية وبروتينات المتممة في المناعة الذاتية الخلطية.

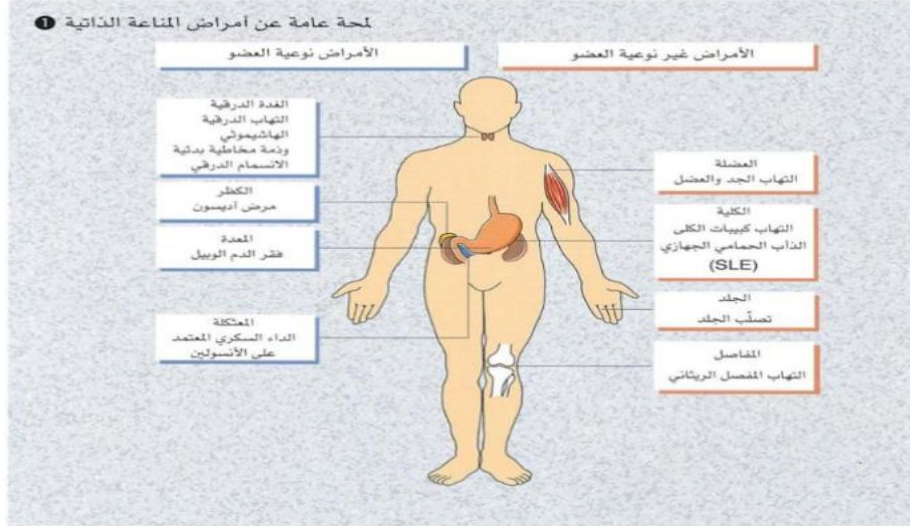
-يتم علاج أمراض المناعة الذاتية باستخدام الأدوية المثبطة للجهاز المناعي[14]

3- تصنيف أمراض المناعة الذاتية

يمكن تقسيم أمراض المناعة الذاتية حسب مكان حدوثها إلى مجموعتين:

1-3-1- أمراض المناعة الذاتية العضوية: في هذه الحالة يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة عضو معين في الجسم. ومنها ما يلي: فقر الدم الخبيث، التصلب المتعدد، داء أديسون.

1-3-2- أمراض المناعة الذاتية الجهازية : يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة خلايا وأنسجة عديدة في الجسم. من بين هذه الأمراض: التهاب المفاصل الروماتيدي، داء الذئب الاحمراري، التهاب الجلد والعضلات.[12]



شكل 09: مخطط للمحة عامة عن أمراض المناعة الذاتية نوعية العضو وغير نوعية العضو. [24]

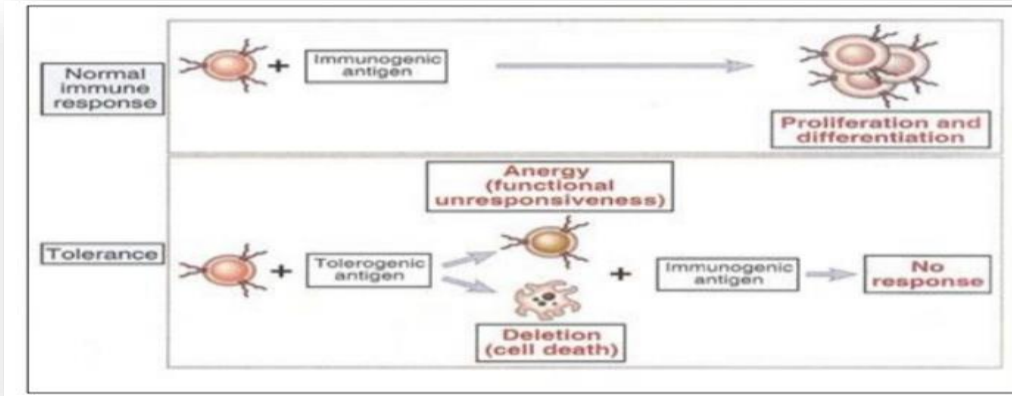
جدول 07: أمثلة لبعض أمراض المناعة الذاتية والمستضد الذاتي المتسبب ونوع الأذى الناتج [25]

الرقم	المرض	المستضد الذاتي	نوع الأذى الناتج
1	فقر الدم الانحلالي	خلايا الدم الحمراء	تحلل خلايا الدم الحمراء
2	داء نقص الصفائح البيريوري	الصفائح الدموية	تكسير الصفائح الدموية
3	العقم عند الرجال	الحيوان المنوي	ارتصاص الحيوانات المنوية وشل حركتها
4	فقر الدم الخبيث	العامل الذاتي	الارتباط بالعامل الذاتي وشل فعاليته في عملية امتصاص فيتامين B ₁₂
5	مرض هاشيموتو	انزيم بيروكسيديز سطح الخلايا	تدمير خلايا الغدة الدرقية
6	المكسيديما الأولية	مستقبلات TSH	منع استحداث الغدة الدرقية مما يسبب نقص هرموناتها
7	تسمم الغدة الدرقية	مستقبلات TSH	زيادة استحداث الغدة الدرقية وزيادة افراز هرموناتها

تخريب الغشاء بعد ارتباط المتمم	الغشاء القاعدي للشعيرات الدموية في الوحدة الكلوية	مرض قودباشر	8
سد المستقبلات في وجه الأستيل كولين ثم تدميرها	مستقبلات الأستيل كولين	الوهن العضلي الرخيم	9
سد المستقبلات وتدميرها	مستقبلات الأنسولين	أكانثوزيز نكريكانز	10
تكوين معقدات مع الأجسام المضادة	الحامض النووي منقوص الأكسجين ADN	الذئبة الحمراء الجهازية	11
استحثاث العملية المناعية وتجميع خلايا المناعة وانتاج IgG الذي يتراكم ويسبب تعرية العظام واتلاف العضاريف	عوامل خارجية مثل الاستربتوكوكس	التهاب المفاصل الروماتزمي	12

II- التحمل المناعي

يتجلى التحمل المناعي في عدم استجابة الجهاز المناعي لمستضد معين يسمى بمولد التحمل tolerogen، يطلق على التحمل المناعي للمستضدات الذاتية بالتحمل المناعي الذاتي. [12]



شكل 10: رسم تخطيطي للتحمل المناعي [12]

II-1- التحمل الذاتي

ينشأ خلال التطور الجنيني حيث يتعرف الجهاز المناعي للجنين على المستضدات الذاتية للجنين فيمتنع عن مهاجمتها. ينتج التحمل المناعي الذاتي عندما يتم التخلص من الخلايا المفاوية ذاتية التفعيل، أو تثبيط نموها وتمايزها في نقي العظام أو الغدة الصعترية وهذا يعرف بالتحمل المركزي، أو في الأنسجة الطرفية ويسمى بالتحمل الطرفي.

II-1-1-1- التحمل المركزي

يحدث هذا النوع ابتداء من المرحلة الجنينية، حيث يتم القضاء على الخلايا المفاوية التي تتعرف على المستضدات الذاتية بإخضاعها للموت الخلوي المبرمج وتسمى هذه العملية بالانتقاء السلبي.[11]

II-2-1-1- التحمل الطرفي

بما أن ليس كل المستضدات الذاتية تعرض للخلايا المفاوية في الأعضاء المركزية فإنه لا يتم التخلص من جميع الخلايا ذاتية التفعيل، فالتحمل الطرفي يعتبر الآلية الثانوية للتخلص من الخلايا المفاوية التي تتعرف على المستضدات الذاتية.[12]

II-1-2-1- آليات التحمل المناعي الطرفي

II-1-2-1-1- التعتيل الوظيفي

ارتباط الخلية المفاوية بمستضدها النوعي يعطيها إشارة تنشيط أولية لكن ليتم تفعيلها بصورة كاملة يجب أن تحصل على إشارة تنشيط ثانية تسمى بالتفعيل المشارك. غياب التفعيل المشارك يترتب عنه التعتيل الوظيفي للخلية.

II-2-1-2-1- تجاهل النسيلة

بمعنى أن الخلايا المفاوية لا تستجيب لمستضداتها إما لوجود المستضدات بكميات قليلة جداً أو لوجود حاجز فيزيائي بينها وبين المستضد مثل الحاجز الدماغي الدموي الذي يمنع وصول الخلايا ذاتية التفعيل إلى المستضدات الذاتية في الدماغ.

II-3-1-2-1- تثبيط الخلية الثانية

يحدث التحمل المناعي من خلال تثبيط الخلايا التائية المنظمة للخلايا المفاوية ذاتية التفعيل.[11]

جدول 08: مقارنة بين العوامل المفضلة للتحمل المناعي وللإستجابة المناعية[12].

العوامل المفضلة للاستجابة المناعية	العوامل المفضلة للتحمل المناعي	العوامل
الجرعات مثالية تكون متنوعة للمستضدات المختلفة	الجرعات عالية	الكمية
قصيرة	طويلة	الاستمرارية
تحت الجلد وغياب الاعضاء التكاثرية	داخل الوريد وجود الاعضاء التكاثرية	الدخول
مستضدات مع وجود المساعدات	مستضدات مع غياب المساعدات	وجود المساعدات
مستويات عالية من المحفزات المساعدة	مستويات منخفضة من المحفزات المساعدة والحركيات	خصائص الخلايا العارضة للمستضد

III- آلية المناعة الذاتية

يمكن أن يكون للمستضد الخارجي تشابه هيكلي مع المستضد الذاتي، حيث يحمل الجزيء نفسه مستضدات ذاتية وغير ذاتية. الخلايا التائية التي تتعرف على المستضدات غير الذاتية ستتعاون بشكل تنسيقي مع الخلايا البائية، الموجهة ضد مستضد الذات والمستضد الخارجي، مما يساعد على إنتاج كميات كبيرة من الأجسام المضادة حيث يمكن تفسير دور التهابات المناعة الذاتية من خلال المحاكاة الجزئية مثل:

محاكاة Batésien ، محاكاة Mullérien ، محاكاة Mertensien ومحاكاة^[26] Wasmanien

التعديل الفيزيائي باستخدام الأشعة فوق البنفسجية والحرارة، أو التعديل الكيميائي باستخدام الأدوية، على مستضد ذاتي قد يتسبب في حدوث مناعة ذاتية. التعبير بشكل غير طبيعي عن جزيئات HLA من الصنف الثاني على سطح الخلايا قد تسمح للخلايا التائية الناجية من الحذف، من التعرف على المستضد الذاتي، ويحفز هذا التعبير بشكل خاص في حالات العدوى، خاصة الالتهابات الفيروسية^[27].

-التخلص من التحمل على مستوى الخلايا التائية: يمكن الحفاظ على مستضد الذات بالتحمل على مستوى الخلايا التائية، وينهي هذا التحمل تفاعلات متصالية بين الأجسام المضادة ومستضدات الذات.

-تناقص وظيفة الخلايا التائية الكابحة (المنظمة): في التنظيم المناعي الطبيعي يمكن للخلايا الكابحة تقليل الاستجابة المناعية لمستضدات الذات، وإذا تناقصت وظائف خلاياها التائية الكابحة، يمكن تشكل اجسام مضادة اتجاه مستضدات الذات.

-تحرير مستضدات الذات المعزولة: مثل الانسجة المعزولة كالنطاف، الجملة العصبية المركزية، العدسة، والسبيل العنبي في العين، يحدث عند دخول هذه المستضدات الجهاز الدوري، فيحفز على استجابات مناعية خلطية وخلوية، ويمكن أن يسبب انعدام النطاف أو التهاب الدماغ أو التهاب باطن العين^[17].

IV- أسباب وعوامل حدوث المناعة الذاتية

IV-1- استخراج المستضد المختبئ

قد تكون بعض الجزيئات والمستضدات الذاتية مختبئة داخل الأعضاء ببنية تشريحية، مما يعيق رؤيتها من قبل الجهاز المناعي. هذا الحجب يحدث لأن تركيبها التشريحي يخفيها ويجعلها تظل غير معروفة كخلايا ذاتية. وتحت ظروف معينة، قد تتحرر هذه الجزيئات المعزولة، مما يؤدي إلى تعرف الجهاز المناعي عليها كجسيمات غريبة. يتفاعل الجهاز المناعي معها وينتج ضدها أجسام مضادة، وقد تتسبب هذه الأجسام في تدميرها، مما يؤدي إلى حدوث ضرر في العضو الذي تنتمي إليه. من بين الأمثلة البارزة على ذلك، يمكن الإشارة إلى التهاب العين التعاطفي (الرمد التعاطفي). في هذا المرض، يتم استخراج بعض من جزيئات نسيج عدسة العين، وفي ظروف معينة، تظهر هذه الجزيئات المعزولة للجهاز المناعي كجسيمات غريبة، مما ينشئ رد فعل مناعي وإنتاج أجسام مضادة يمكن أن تؤدي إلى تلفها وبالتالي إلحاق الضرر بالعين.

IV-2- المستضد المشترك

احتمال لوجود تشابه بين مستضد خارجي وآخر ذاتي، حيث يمكن أن يتسبب التفاعل الموجه نحو المستضد الخارجي في نفس الوقت في توجيه التفاعل ضد المستضد الذاتي الذي يشابهه. كمثال، يمكن أن يحدث

ذلك في حالة الإصابة بمرض السل (B.T mycobacteria) الذي ينتج عن التعرض للمايكوبكتيريا المسببة للمرض حيث يمكن أن يؤدي التعرض للمايكوبكتيريا إلى تنشيط الجهاز المناعي لاستخراج بروتين الصدمة الحرارية ذو الوزن الجزيئي 65 كيلو دالتون. يشترك هذا البروتين في مكوناته مع بعض المستضدات المكونة للسائل المكون للمفاصل.

3-IV- استحثاث المناعة الذاتية بواسطة المنشطات عديدة النسائل

يمكن أن تحفز الاستحثاثات المناعية وتنشط الخلايا البائية مباشرة، مما يجعلها تتفاعل مع الخلايا الذاتية دون الاعتماد على الخلايا التائية كما هو الحال التقليدي، ويتم ذلك باستخدام المنشطات عديدة النسائل. فعلى سبيل المثال، يتمتع العديد من الفيروسات والبكتيريا بالقدرة على تنشيط الجهاز المناعي باستخدام مجموعة متنوعة من منشطات النسائل. وفي حالة الإصابة بفيروس إبشتاين-بار (Epstein-Barr) يمكن أن يؤدي ذلك إلى تنشيط عدد كبير من الخلايا البائية، متجاهلا الخلايا التائية، مما يؤدي إلى إنتاج كميات هائلة من الأجسام المضادة. وهذا يمكنها من التفاعل مع عدد كبير من المستضدات، بما في ذلك المستضدات الذاتية.

4-IV- المستضد المتحور

من الممكن تشكل مستضد متحور أو جديد نتيجة لتغيرات فيزيائية أو كيميائية ناتجة عن استعمال بعض الأدوية أو خلال الإصابة بفيروس. تلك التغيرات تؤدي إلى تحويل وتعديل بعض المستضدات على سطح الخلية الذاتية، الذي يتسبب في تنشيط الجهاز المناعي وإنتاج الأجسام المضادة. يعد مرض فقر الدم الانحلالي الذاتي نموذجا جيدا لهذه الحالة، حيث يحدث نتيجة استعمال دواء ألفا-ميثيل دوبا [28].

5-IV- عوامل البيئة

تلعب البيئة دورا حيويا في تطور أمراض المناعة الذاتية، نظرا لتأثيرها البارز على الحيز الذي يتواجد فيه المريض. حيث تلعب التغذية دورا هاما في تقليل شدة الأمراض مثل الالتهاب الروماتيزي، حيث تشير الدراسات إلى تحسن في صحة المصابين بهذا المرض عند اتباع نظام غذائي يحتوي على كميات غنية من الأسماك والدهون ذات الأحماض الدهنية طويلة السلسلة، مثل أوميغا-3. ويعتقد أن سكان غرينلاند في القطب الشمالي، الذين يعتمدون بشكل رئيسي على أسماك البحر ودهونها، لا يعانون بشكل كبير من هذا المرض. على الجانب الآخر، يظهر أن تناول الطعام الذي يحتوي على دهون مشبعة وملح يزيد من خطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية. كما يعتبر ضوء الشمس عاملا يزيد من معاناة مرضى الذئبة الحمراء الجهازية، حيث يعد محفزا لتقرحات الجلد. ولا يمكن تجاهل دور العوامل البيئية الوظيفية مثل المذيبات العضوية في محلات الغسيل الجاف والمواد البترولية. من ناحية أخرى، تعد الإصابة بالميكروبات من بين العوامل البيئية الرئيسية التي قد تزيد من خطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية، مما يجعل الجسم أكثر عرضة للإصابة بأمراض أخرى. وهناك عوامل خارجية أخرى تساهم في تطور أمراض المناعة الذاتية، مثل التشابه الجزئي بين الهياكل الجزيئية للمكونات الطبيعية والميكروبات، والعوامل المعدية مثل فيروس الهربس والفيروسات التقهقرية [29].

IV-6- تأثير الهرمونات

تتفاوت انتشار أمراض المناعة الذاتية بين الإناث والذكور حيث تظهر الإحصائيات أن الإناث يصابن بأمراض المناعة الذاتية بنسبة أعلى من الذكور، ويرجع ذلك جزئياً إلى التأثير المباشر الناتج عن الهرمونات الأنثوية مثل الاستروجين والبروجسترون. يعتقد أن لهذه الهرمونات تأثيراً ملموساً على نشاط الجهاز المناعي، حيث تقوم بتنظيم الخلايا التائية المثبطة، وهو الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى زيادة نشاط الجهاز المناعي وقدرته على إفراز كميات كبيرة من الأجسام المضادة التي قد تتفاعل مع الخلايا الذاتية^[30].

IV-7- تأثير الاجهاد والقلق

أثناء حالات الإجهاد والقلق، يتزايد إفراز الستيرويدات القشرية والكاتيكولامينات من الغدة النخامية. يعمل كل من هذين النوعين من الهرمونات على تعديل توازن السيبتوكينات الخلوية، مما يسفر عنه تثبيط للمناعة الخلوية، وانخفاض في مستوى التسامح المناعي، بالإضافة إلى تحفيز المناعة الخلوية.

IV-8- الإصابات الجرثومية

أمراض التمنع الذاتي قد تتطور بعد الإصابة بعدوى جرثومية، حيث يستند أساس المناعة المضادة للذات إلى التشابه الجزيئي بين جزيء غريب معين وجزيء من الذات. قد قام البيولوجيون بدراسة كيفية استخدام الفيروسات والبكتيريا في المحاكاة الجزيئية. وقد تبين أنها تقوم بتصنيع محددات مستضدية بروتينية تحتوي على سلاسل من الأحماض الأمينية المشابهة لبروتينات الذات. في سعيها للقضاء على الجراثيم، يقوم الجهاز المناعي بالهجوم على جزيئات الذات التي تشبه الجزيء الغريب. يظهر ذلك في التهاب القلب الذي يحدث في الحمى الرئوية الحادة، حيث يكون التشابه البروتيني بين الميوزين وجزء من البروتين M في جدار المكورات السبحية (التي تسبب التهاب اللوزتين). كمثل آخر، يحمل الإيدنوفيروز ذو النمط 2 سلاسل ببتيدية مشابهة للبروتين القاعدي في الميولين، مما يؤدي إلى استهداف الجهاز المناعي للميولين وتطور مرض التصلب المتعدد. بالتالي، يظهر هذا التشابه الجزيئي كيف يمكن أن تلعب العدوى دوراً في تفاقم أمراض التمنع الذاتي.

بعض الإصابات الفيروسية قد تؤدي إلى ظهور أمراض التمنع الذاتي بطرق مختلفة عن تأثير المحاكاة الجزيئية، وأحد الأمثلة البارزة على ذلك هو الإصابة بفيروس الهربس (EBV: Epstein Barr Virus). يقوم هذا الفيروس بغزو الخلايا البائية باستخدام المستقبل CD21 الموجود على سطحها، بغض النظر عن اختلاف أنواع الخلايا البائية. حيث يحفز الفيروس تنشيط الخلايا البائية مباشرة، مما يؤدي إلى انقسامها وتمايزها إلى خلايا بلازمية تنتج الأجسام المضادة المختلفة في الأنواع. عندما يصيب الفيروس الخلايا البائية التي تفلت من عملية الحذف في نقي العظم، تتم تنشيطها مباشرة دون مساعدة الخلايا الزائدة، وتتمايز إلى خلايا بلازمية تنتج الأجسام المضادة من فئتي الغلوبولين M والغلوبولين G. وهذه الأجسام المضادة تكون مستهدفة للغلوبولينات المناعية الذاتية، مما يؤدي إلى ظهور مرض التهاب المفاصل الرئوي^[30].

جدول 9 : أمثلة عن المحاكاة الجزيئية (تشابه بروتين جرثومي وبروتين من الذات) [30]

البروتين		الكائن الحي
الانسان	الجرثوم	
المبوزين في القلب	البروتين M	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
الجزئية HLA-B27	النيتروجيناز	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
النخاعين (myelin)	البروتين P3	فيروس الحصبة
مستقبل الاستيل كولين	البروتين VP2	Poliovirus

9-IV- الجنس والعمر

يلاحظ بشكل مفصل وواضح وجود أمراض المناعة الذاتية بحيث تتفوق الإناث على الذكور بنسبة 3 إلى 6 إناث لكل رجل. يُعد ذلك واقعاً في حالات متنوعة من أمراض مثل تصلب الجلد. يتم تشخيص هذه الأمراض خلال فترة نشاط المبيض، حيث تتراوح ذروتها بين 10 و 40 عاماً لمرض الذئبة الحمامية الجهازية وبين 30 و 50 عاماً لتصلب الجلد. ويظهر بشكل خاص تأثير متلازمة سجوجرن على النساء بنسبة تصل إلى 90% من الحالات، ويتم تسجيل ذلك بشكل ملحوظ خلال فترة انقطاع الطمث. ويكون متوسط العمر عند ظهور الأعراض الأولى لهذه الأمراض حوالي 43 عاماً. [31]

10-IV- الأغذية

أظهرت العديد من الدراسات العلمية الحديثة وجود ارتباط بين زلال مصل البقر (BSA) الذي يوجد في حليب البقر، وبين مرض السكري من النوع الأول. وقد لوحظ ارتفاع نسبة الأجسام المضادة اتجاه زلال مصل البقر لدى الأفراد المصابين بمرض السكري من النوع الأول. وكذلك، تم رصد زيادة في نسبة الإصابة بالمرض لدى الأطفال الذين تم الاعتماد على حليب البقر في تغذيتهم مقارنة بأقرانهم الذين تمثلت تغذيتهم في الرضاعة الطبيعية. ويرجع هذا إلى وجود تشابه في تركيب بعض الأحماض الأمينية المكونة لزلال مصل البقر وبين بعض البروتينات الموجودة على سطح الخلايا β في غدة البنكرياس.

IV-11- تأثير الاشعة

يعتبر التعرض للأشعة فوق البنفسجية الذي يحدث غالبا عند تعرض الجلد لأشعة الشمس، عاملا محفزا لالتهاب الجلد، وفي بعض الحالات يمكن أن يسهم في ظهور مرض الذئبة الحمراء الجهازية. يتسبب هذا التعرض في زيادة شدة المرض وتعقيده من خلال عدة آليات، مثل تغيير بنية المستضدات الذاتية وبالتالي تخريب نظام الاستجابة المناعية .

IV-12- تأثير الادوية والكيماويات

ان تقدم الصناعة في العالم وارتفاع نسبة التلوث، أدى الى تحديد علاقة واضحة بين التعرض لبعض المواد الكيميائية وتطور أمراض المناعة الذاتية ذات النوعيات المختلفة. تتصل بعض الأدوية ببروتينات قادرة على التحول والتغيير داخل جسم الإنسان، حيث تتفاعل هذه البروتينات مع البروتين المصلي عند استخدامها، لتشكل مركبا جديدا معقدا يُعرف باسم haptens، يمتلك هذا الأخير القدرة على تنشيط وتحفيز الجهاز المناعي، مما يؤدي إلى تفاعله مع بعض الخلايا الذاتية وتلفها. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لبعض الأدوية التفاعل المباشر مع بعض الأجسام المضادة الموجودة على سطح الخلية الذاتية، مما يتسبب في ظهور تغييرات في شكل الخلية الذاتية. ينتج عن هذا التفاعل تكوين أجسام مضادة من قبل الجهاز المناعي، مما يتسبب في الضرر لتلك الخلايا. على سبيل المثال، قد يحدث تفاعل بين دواء السيدورميد (Sedormid) وبعض المستضدات على سطح الصفائح الدموية، مما ينجم عنه تحفيز الجهاز المناعي لإنتاج أجسام مضادة موجهة ضد الصفائح الدموية وبالتالي تدميرها. ومن بين الأدوية التي قد تحفز أمراض المناعة الذاتية أيضا، يوجد دواء methodopa الذي يحفز فقر الدم الانحلالي، ودواء D-pencillamine الذي يحفز مرض الوهن العضلي الوبيل والتهاب المفاصل الرثوي^[30].

IV-13- الوراثة

الجانب الوراثي جانب مهم في حدوث أمراض المناعة الذاتية، حيث توجد جينات تلعب دورا في الإصابة بمثل هذه الأمراض. ونجد 3 مجموعات من الجينات المترافقة مع أمراض المناعة الذاتية وهي: جينات مرتبطة بالغلوبيولينات المناعية IMMUNOGLOBULIN، جينات مرتبطة بمعقد التوافق النسيجي (CMH)، جينات مرتبطة بمستقبلات الخلايا التائية (TCR).

بينت الدراسات ان هناك علاقة بين أمراض المناعة الذاتية وبين الأنماط الأليلية للنوع الثاني من معقد

التوافق النسيجي (CMH 2) كما هو موضح:

-النمط الأليلي HLA DR2 له ارتباط وثيق بمرض الذئبة الحمراء

-النمط الأليلي HLA DR3 مرتبط بمتلازمة شوغر

-النمط الأليلي HLA DR3 مرتبط بالتهاب المفاصل الرثوي والنوع الأول من داء السكري

أغلب الترابطات تكون مع ثاني صنف من المعقد النسيجي (CMH 2)، الا أن هناك البعض منها يرتبط بالنوع الأول (CMH 1) مثل التهاب الفقار الرثياني Ankylosing spondylitis مترافق مع (HLA-B27)^[12].

IV-14-العرق

بعض أمراض المناعة الذاتية أكثر شيوعاً لدى الأشخاص في مجموعات معينة. على سبيل المثال، قد يكون الأشخاص البيض في أوروبا والولايات المتحدة أكثر عرضة للإصابة بمرض عضلات المناعة الذاتية، بينما تميل الذئبة إلى الحدوث أكثر في الأشخاص الأمريكيين من أصل أفريقي إسباني أو لاتيني. [32]

V-الأعراض الشائعة لأمراض المناعة الذاتية

قد يكون لأمراض المناعة الذاتية المختلفة أعراض مبكرة مماثلة. ويمكن أن تشمل:

-الدوخة أو الدوار، حمى منخفضة

-مشكلة في التركيز، التعب

-الخدر والوخز في اليدين والقدمين، الام في العضلات

-طفح جلدي، تورم، تساقط الشعر

بعض أمراض المناعة الذاتية، بما في ذلك الصدفية أو التهاب المفاصل الروماتويدي (RA)، قد تأتي الأعراض وتذهب من فترة لأخرى. حيث تسمى فترة الأعراض بالاشتعال والفترة التي تختفي فيها تسمى الهدوء كما يمكن أن يكون لكل مرض مناعي ذاتي أعراض فريدة خاصة به اعتماداً على أعضاء وأجهزة الجسم المصابة. على سبيل المثال، مع مرض السكري من النوع 1، قد تعاني من العطش الشديد وفقدان الوزن. وقد يسبب مرض التهاب الأمعاء (IBD) الانتفاخ والإسهال. [32]

VI- تقنيات المناعة الذاتية**VI-1-1-تقنية التفلور المناعي Immunofluorescence**

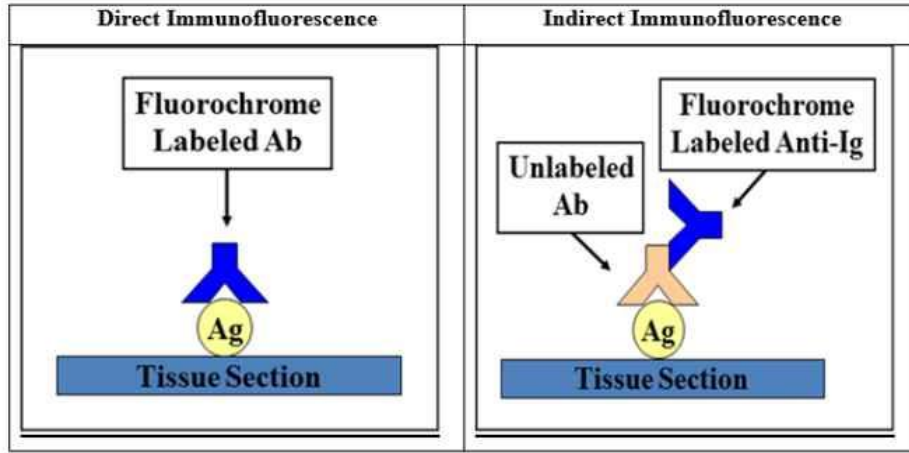
تقنية مناعية تستخدم الأجسام المضادة المشعة Fluorescent antibodies لتحديد المستضد الهدف Target antigens. تستعمل هذه التقنية في البحوث العلمية والاختبارات السريرية باستخدام المجهر المتفلور Fluorescent microscope بالاعتماد على العينات البيولوجية.

VI-1-1-1-أنواع التفلور المناعي**VI-1-1-1-1- التفلور المناعي المباشر (DIF)**

في هذا النوع من التفلور المناعي يتم استعمال الأجسام المضادة المتفلورة والتي ترتبط بشكل مباشر مع المستضد الهدف.

VI-1-1-1-2- التفلور المناعي غير المباشر (IDIF)

يتكون من خطوتين الأولى تتمثل في ارتباط الجسم المضاد المتفلور بالمستضد أما في الخطوة الثانية يرتبط الجسم المضاد الثاني المتفلور مع الجسم المضاد غير المتفلور وبالتالي يستطيع الجسم المضاد المتفلور من تحديد الجسم المضاد غير المتفلور.



شكل 11: مخطط لأنواع التفلور المناعي [12].

2-VI-2- تقنية إليزا

تقنية مناعية مصلية كيموحيوية تستخدم الجسم المضاد أو المستضد المتواجد في مصل المريض. تستخدم كذلك كأداة تشخيص في الطب وعلم الأمراض النباتية.

1-2-VI-1- مبدأ تقنية إليزا

وجود الجسم المضاد أو المستضد مغطى على طبق إليزا بعدها يرتبط الجسم المضاد الأول بالمستضد. ثم يضاف الجسم المضاد الثاني المقترن بالإنزيم Enzymeconjugate antibody الذي بدوره يرتبط بمعقد الجسم المضاد الأول-مستضد. بعدها يتم إضافة المادة الأساس التي ترتبط بالإنزيم المقترن بالجسم المضاد الثاني إذ تتحول هذه المادة إلى نتاج لوني بفعل الإنزيم [14].

2-2-VI-2- المواد المستعملة في تقنية إليزا

-بروتينات : وتشمل البروتينات ذات الطبيعة النباتية والحيوانية والبروتينات الميكروبية.
-جزيئات حيوية أخرى : ببتييدات، سكريات متعددة، عقاقير وسموم عضوية.

3-2-VI-3- محتويات تقنية إليزا

- المستضد : هو البروتين الهدف ويتم الحصول عليه من العينات البيولوجية.
- الجسم المضاد : يرتبط هذا الأخير بالمستضد ليكون معقد جسم مضاد-مستضد.
- الجسم المضاد المقترن بالإنزيم : Alkaline phosphatase
- المادة الأساس : وهي المادة المتخصصة للارتباط بالإنزيم والتي تتحول إلى ناتج لوني بفعله.
- محلول التوقف : هو المحلول المسؤول عن إيقاف التفاعل (HCL, H₂SO₄) [14]

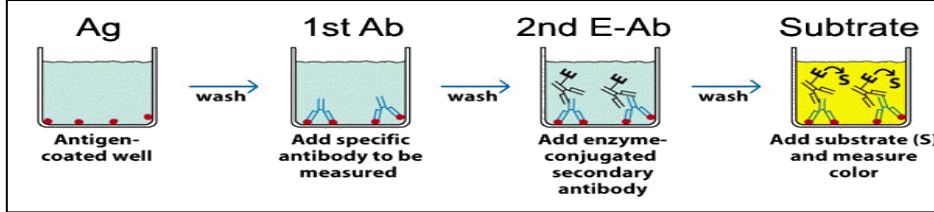
4-2-VI-4- فوائد تقنية إليزا

تحديد الجسم المضاد أو المستضد في مصل المريض، التقدير الكمي للأضداد أو المستضدات في مصل المريض، رخيصة وسهولة الاستعمال، يمكن تخزين طبق إليزا لفترة زمنية طويلة.

5-2-VI- أنواع تقنية إليزا

1-5-2-VI- الإليزا غير المباشر

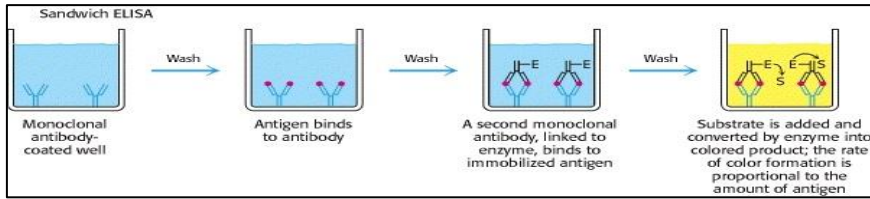
يكون طبق إليزا مغطى بالمستضد ثم إضافة الجسم المضاد للمستضد مما يؤدي إلى تكوين معقد ضد-مستضد. بعدها يتم إضافة الضد الثاني المقترن بالإنزيم اللذان بدورهما يرتبطان بمعقد الضد-مستضد، أخيرا إضافة المادة الأساس التي ترتبط إلى الإنزيم والتي تتحول إلى ناتج لوني. [12]



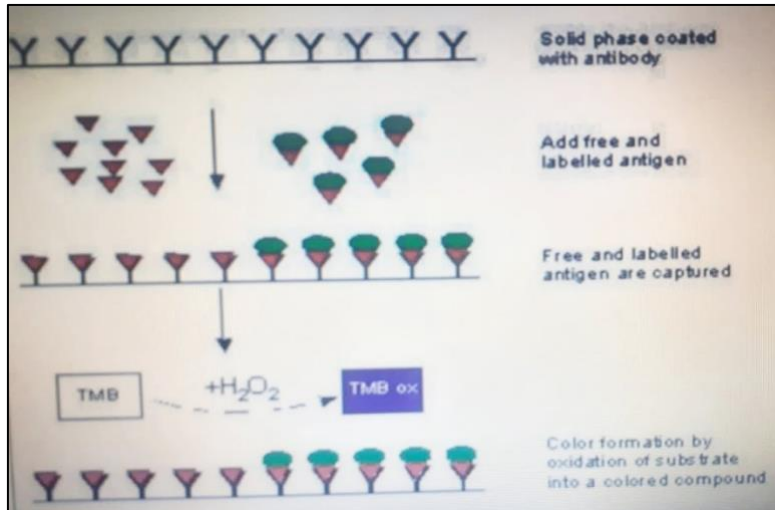
شكل 12: مخطط الإليزا ذات النوع غير المباشر [12]

2-5-2-VI- ساندويش إليزا

مشابه للنوع الغير مباشر إلا أنه في هذا النوع يكون الطبق مغطى بالجسم المضاد وليس بالمستضد. يضاف المستضد إلى الضد الموجود في الطبق مما يؤدي إلى تكوين معقد ضد-مستضد. أما بقية الخطوات تكون مشابهة للنوع الأول.



شكل 13: مخطط تجريبي لساندويش إليزا [12]



شكل 14: مخطط إليزا التنافسية [12]

VII- آليات الضرر النسيجي المناعي الذاتي

هناك عدة آليات للضرر النسيجي المناعي الذاتي وهي مشابهة لتفاعلات النوع الثاني والثالث والرابع لفرط الحساسية.

VII-1- مرض فقر الدم الانحلالي

يعد مثالا عن النمط IIA من المناعة الذاتية ينجم مرض فقر الدم الانحلالي عن ارتباط الأجسام المضادة الذاتية بمستضد على سطح الكريات الدموية احمرار مما يؤدي الى تخریبها وتحللها. ويلى ذلك تخریب خلايا الدم الحمراء المغلفة بالأضداد على مستوى الجهاز الشبكي البطاني في الطحال والكبد. [15]

VII-2- الذئب الحمامي المجموعي

مرض مزمن التهابي مجموعي شائع لدى النساء (1:4) خاصة ذوات البشرة السوداء وحول سن الإنجاب. إن أخطر ما يصيب المريض هو تضرر الكلية وغالبا ما يكون القصور الكلوي هو سبب الوفاة في مثل هذه الحالات.

VII-3- التهاب المفاصل الروماتزمي أو الداء الرثياني

مرض التهابي مزمن يصيب المفاصل والأنسجة حول المفصل حاليا لم يتم التعرف عن المحرض لهذا الالتهاب. يصيب نسبة كبيرة من السكان (2 الى 3 بالمئة) . أكثرهم من الاناث (1:3) خاصة الاناث الذين تتراوح أعمارهم من 30 الى 50 سنة ويكمن مقر اصابته في الغالب في مفاصل اليدين والقدمين [14].

VII-4- الوهن العضلي الوبيل

مرض مناعي ذاتي ناتج عن تثبيط الأجسام المضادة الذاتية من نوع (IgG) مستقبلات الأستيل كولين المسؤولة عن نقل الإشارة للأنسجة الموصلة فتعطل حركة العضلات. وللأجسام المضادة (IgG) دور في الالام الموجودة على مستوى المفاصل [13].

جدول 10: أسماء الاختبارات المصلية التي تطلب في أمراض المناعة الذاتية [14].

اسم الاختبار ووصف مختصر له	الحالات التي يطلب فيها	النسبة المئوية التقريبية للإيجابية
أضداد مستقبلات الأستيل كولين	الوهن العضلي الوبيل المعمم	90
أضداد ضد مستضدات مستقبلات الأستيل كولين عند الوصل العصبي العضلي	الوهن العضلي لعضلات العين	80-75
أضداد الكظر	داء أديسون	60
أضداد الخلايا الجدارية تتكون ضد الخلايا الجدارية للمعدة	فقر الدم الخبيث-التهاب المعدة المزمن	16
أضداد شوغر ن	متلازمة شوغر ن-الذئب الحمامي المجموعي	70-60

70-40	التهاب الكبد المزمن الفعال	أضداد خلايا العضلات الملساء
70-40	التهاب الدرق المزمن	أضداد الغلوبولين المكونة ضد
70	قصور الدرق	الغلوبولين الدرقي الموجود داخل
40	داء غريفز	جربيات الدرق

VII-5- اخفاق التحمل الذاتي

يعرف بعدم استجابة الجهاز المناعي لمستضدات الذات، يظهر هذا النوع من التحمل منذ المرحلة الجنينية أثناء تكوين الجهاز المناعي. وفشل هذا التحمل يؤدي إلى تطور حالة مناعة ذاتية، حيث يهاجم الجهاز المناعي أجزاء من الجسم نفسه وتنقسم ظاهرة التحمل الذاتي إلى نوعين رئيسيين وهما التحمل المركزي والتحمل المحيطي فشل أي من هذين النوعين من التحمل يمكن أن يؤدي إلى تطور أمراض مناعية ذاتية.

VII-5-1- اخفاق التحمل المركزي

هو آلية مهمة في جهاز المناعة تحدث على مستوى الغدة الصعترية (الثيموس). يتمثل هذا التحمل في انتقاء الخلايا للمفاوية المتفاعلة ذاتيا والتي لم تكتمل نضجها بعد. يتم حذف الخلايا التي تحمل مستقبلات ذات ألفة عالية للارتباط بمستضدات الذات. يطلق على هذا الانتقاء الإيجابي، وفشله يؤدي إلى الاحتفاظ بالخلايا المتفاعلة مع مستضدات الذات. وهذا غالبا ما يؤدي إلى أمراض المناعة الذاتية. السبب الأكثر أهمية في فشل التحمل المركزي يعود إلى عدم تقديم العديد من ببتيدات الذات بشكل كاف لإقناع الانتقاء السلبي. هناك أيضا العديد من ببتيدات الذات المحظورة التي لم تكن متاحة للخلايا التائية من قبل جزيئات في الثيموس. بعض هذه الببتيدات موجودة في الدماغ، العين، العضلات، جزر لانجرهانز، المفاصل، والخصية لذا ليس من المفاجئ أن تتجاوب الخلايا مع بروتينات الذات في هذه الأنسجة أثناء حدوث جروح أو إصابات.

VII-5-2- اخفاق التحمل المحيطي

هناك عدة آليات تساهم في فشل التحمل المحيطي، وتشمل:

VII-5-2-1- التلوث والعدوى الميكروبية أو الأضرار غير النوعية في الأنسجة: قد يؤدي التعرض للتلوث أو العدوى الميكروبية إلى توقف مؤقت للتحمل المحيطي. تلك الظروف قد تؤثر على الخلايا المناعية وتقلل من قدرتها على التحمل حيث يمكن حدوث مناعة ذاتية نتيجة لتعرض الخلايا المقدمة للمستضد في موقع الالتهاب أو النسيج المتضرر لمستضدات الذات بشكل غير مناسب. فينزيد نشاط إنزيمات التحلل في مواقع الالتهاب، مما يؤدي إلى تراكم ببتيدات غير معتادة، وهذه الببتيدات تعرفها الخلايا المناعية التائية المتفاعلة ذاتيا على انها مستضدات غريبة، وتعرف باسم المستضدات الخفية أو المحجوزة عن نظام المناعة، وتتحرك عند تلف النسيج.

VII-5-2-2- التغيرات في بنية الببتيدات الذاتية: يمكن أن يحدث تعديل في بنية الببتيدات الذاتية بواسطة فيروسات أو إشعاعات. هذا التغيير يمكن أن يؤدي إلى تعرف الجهاز المناعي على هذه الببتيدات كمستضدات غريبة، مما يؤدي إلى تفاعل مناعي غير مرغوب فيه.

VII-3-2-5-3- فقدان المثبط المناعي (السيطوكين) : في الحالة الطبيعية، يعمل السيطوكين على تثبيط الخلايا المناعية بعد انتهاء الاستجابة. إذا تم منع هذا التثبيط، فإن الخلايا المناعية المتفاعلة ذاتياً قد تظل نشطة وقد تحدث مناعة ذاتية^[33].

VIII- أخطاء الجهاز المناعي

الأمراض المناعية الذاتية تنشأ نتيجة خلل في وظيفة الخلايا البائية أو الخلايا التائية، سواء كانت هذه الاختلالات تحدث في كل منهما بشكل منفصل أو في تفاعلها المشترك، أو حتى في الخلايا التي تعرض للمستضدات

VIII-1- الخلايا التائية

تركز الدراسات الحديثة على دور الخلايا التائية في ظاهرة المناعة الذاتية، حيث يُعتبر فشل تحمل الخلايا التائية آلية هامة في تفسير أمراض المناعة الذاتية. هناك عدة آليات يحدث فيها خلل في وظيفة الخلايا التائية، منها ضعف تثبيط الخلايا التائية نتيجة لتأثير جزيئات تعمل عادة على تثبيط هذه الخلايا، ومن بين هذه الجزيئات مستقبل CTL A-4 عند حدوث خلل في المورثة المشفرة لهذا المستقبل، يمكن أن ينتج عنها تشكل مناعة ذاتية، كما يظهر في نماذج التجارب باستخدام الفئران المصابة بالسكري. كذلك عند حدوث شذوذ أو طفرات فيما يتعلق بالموت المبرمج للمفاويات يمكن أن يؤدي إلى أمراض المناعة الذاتية. يظهر ذلك تجريبياً في حالة الفئران التي تموت بعد ستة أشهر من الولادة نتيجة لاضطراب في المورثات المشفرة للمستقبل Fas حيث يحدث في الحالة الطبيعية، الموت الخلوي المبرمج للخلايا، وعندما يحدث خلل في هذه العملية، يقل تعبير بروتين Fas، مما يؤدي إلى فشل الموت الخلوي المبرمج للخلايا TCD-4^[34]

VIII-2- الخلايا البائية

نشاط الخلايا البائية غير العادي يشارك في تفسير حالات أمراض المناعة الذاتية بعدة طرق، حيث يتضمن إنتاج أجسام مضادة بشكل زائد ضد مستضدات الذات، ويعتبر ذلك سبباً أساسياً في ظهور هذه الأمراض. يتم هذا الإنتاج نتيجة لسيطرة الخلايا المتفاعلة ذاتياً، حيث يمكن أن يكون النشاط الشاذ للخلايا البائية ناتجاً عن عوامل وراثية تؤثر على الخلايا المتفاعلة ذاتياً، مما يجعلها حساسة للمحفزات بسبب التغييرات الوراثية في هيكلها، مثل زيادة في تكرار الانقسام الذاتي أو تأثير الخلايا بالمحفزات الخارجية، كالميكروبات المعروفة بالانتوجينات الفائقة التي تثير استجابة مفرطة من الخلايا متعددة النسائل^[35] في حال فشل الموت المبرمج للخلايا البائية المتفاعلة ذاتياً نتيجة للاختلالات الوراثية وشذوذ Fas أو FasL، يمكن أن يؤدي ذلك إلى حدوث ذاتية تفاعلية مفرطة^[36].

VIII-3- الخلايا الشجرية

تعتبر من الخلايا المقدمة للمستضد تلعب دوراً بارزاً في حالات أمراض المناعة الذاتية، وتتواجد هذه الخلايا بكميات كبيرة في المصل والسائل الزلالي لدى المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الرثوي وتصلب متعدد. يظهر تدخل هذه الخلايا من خلال إفرازها لسيطوكينات منشطة للالتهاب، وهذه السيطوكينات قادرة على تحفيز ردود الخلايا التائية المساعدة من خلال إفرازها IL-2. بناءً على ذلك، يتضح أن ظروف عدم

تحمل الخلايا لا تظل قائمة في حالات الأمراض المناعية الذاتية. في حين انه قد تلعب الخلايا الشجيرية دورا في تقديم المستضدات المحظورة خلال الإصابة أو التلف النسيجي، كما يحدث في جروح العين، مما يحفز استجابة الخلايا للمفاوية ضد مستضدات الذات.

4-VIII- الخلايا البالعة أحادية النواة

الخلايا البالعة أحادية النواة مساهمة في حالات أمراض المناعة الذاتية نتيجة لاختلال وظيفي ناتج عن انسداد مستقبلات FC على سطحها. هذا يؤدي إلى عدم ارتباط المعقد المناعي (المستضد-الجسم المضاد) بتلك الخلايا. تترسب هذه المعقدات، التي تكون غير دوارة في الدم، على مستوى الأنسجة في مناطق الإصابة. تشمل الخلايا البالعة بالإضافة إلى ذلك، مستقبلات Fas ومستقبلات C3b وتكون هذه الأخيرة ناقصة لدى مرضى التهاب المفاصل الرثوي وداء الذأب الأحمر. قد يؤدي هذا النقص إلى تكون معقدات مناعية تترسب في الأنسجة، مثل الكلية، مما يسهم في ظهور حالات مثل التهاب الكلوي الكبيبي. ويعود الخلل في التعبير السطحي لخلايا ذات نواة واحدة إلى جزيئات CMH المنتج لل HLA-DR، وقد تسجل هذه الحالة في الأمراض العضوية والتمنع الذاتي العام، مثل أمراض الغدة الدرقية.^[37]

IX- التشخيص

الأساس المعتمد في تشخيص أمراض المناعة الذاتية هو الأعراض وبالتحديد الأضداد المتفاعلة ضد الخلايا والأنسجة. الأضداد التي تعمل ضد المستضدات المترافقة مع الخلايا والأنسجة يتم تحديدها بتقنية التفلور المناعي Immunofluorescence. الأجسام المضادة التي تعمل ضد المستضدات الذاتية يتم الكشف عنها بواسطة تقنية إليزا (ELISA). وفي بعض الأحيان يتم استعمال الطرق البيولوجية والكيميائية للتشخيص.

X- العلاج

الهدف من علاج أمراض المناعة الذاتية هو تقليل الألم والقضاء على الالتهاب العلاجات متنوعة وترتبط بالأعراض:

-الأدوية المثبطة للمناعة (Cyclosporine, Azathioprine, Cyclophosphamide) تساعد في تقليل نشاط الجهاز المناعي والحد من الهجمات على الأنسجة السليمة.

-الستيرويدات: مثل بريدنيزون، تستخدم للحد من الالتهاب والألم المرتبطين بأمراض المناعة الذاتية.

-الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية: تساعد في تخفيف الألم والتورم.

-الأدوية البيولوجية: تستخدم لاستهداف مكونات معينة في الجهاز المناعي والحد من نشاطها.

-العلاجات الموضعية: مثل الكريمات والمراهم لتخفيف الأعراض الجلدية.

-العلاج بالهرمونات: في حال تأثير المرض على الغدد الصماء، مثل الغدة الدرقية.

-العلاج الطبيعي والتمارين الرياضية: لتحسين القوة البدنية والحفاظ على المرونة.

-التغذية السليمة: واتباع نظام غذائي متوازن لدعم الصحة العامة وتقليل الالتهاب.

-المتابعة الدورية مع الأطباء: لمراقبة الحالة وتعديل العلاج عند الحاجة.

-الدعم النفسي والاجتماعي: للمساعدة في التعامل مع الضغوط النفسية التي قد تسببها الأمراض المزمنة [12].

الفصل الثالث:

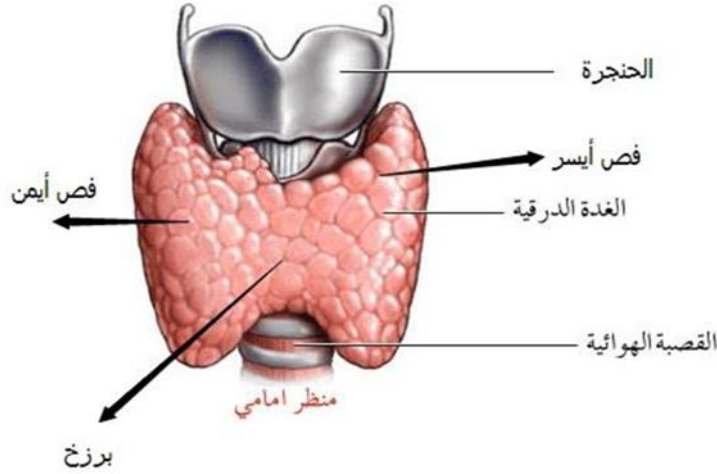
اضطرابات المناعة الذاتية للغدة الدرقية
"مرض هاشيموتو ومرض غريفز"

1- الغدة الدرقية "The Thyroid Gland"

1-1- تعريف الغدة الدرقية

الغدة الدرقية هي إحدى الغدد الصماء، تتخذ شكل فراشة وتوجد في منتصف الرقبة، تحت الحنجرة وفوق الترقوة. يميل لونها الى الأحمر وتتكون من فصين أيمن وأيسر يتصلان في الوسط بمنطقة تسمى البرزخ.

[38]



شكل 15: رسم تخطيطي للغدة الدرقية [39]

2-1- تشكل الغدة الدرقية

تنشأ الغدة الدرقية مع بداية تكوّن الإنسان من الجيبات البلعومية الأولى والثانية بالقرب من قاعدة اللسان. في الأسبوع الثالث من الحمل، تتكاثر خلايا الأديم الباطني (Endodermal) للبلعوم الابتدائي (Primitive Pharynx) لتكوين الرتج الدرقي (thyroid diverticulum) ينتقل هذا الرتج خلال الأسبوع الخامس من الحمل الى الأسفل ويظل مرتبطاً بقاعدة اللسان بواسطة القناة الدرقية اللسانية، بعدها ينقسم الرتج الدرقي مشكلاً فصّي الغدة، وفي نفس الأسبوع تنشأ من الجيبات البلعومية الرابعة والخامسة الأجسام الخيشومية القصائية التي يخلق انطلاقاً منها الخلايا المجاورة للجريب، تلتصق هذه الأجسام بالجزء الظهري الجانبي للغدة الدرقية لتنتشر بعدها الخلايا المجاورة للجريب في الغدة الدرقية وتقوم لاحقاً بإفراز هرمون الكالسيتونين.

تصل الغدة الدرقية الى موقعها النهائي في الأسبوع السابع من الحمل ويستمر تكون الخلايا بها الى غاية

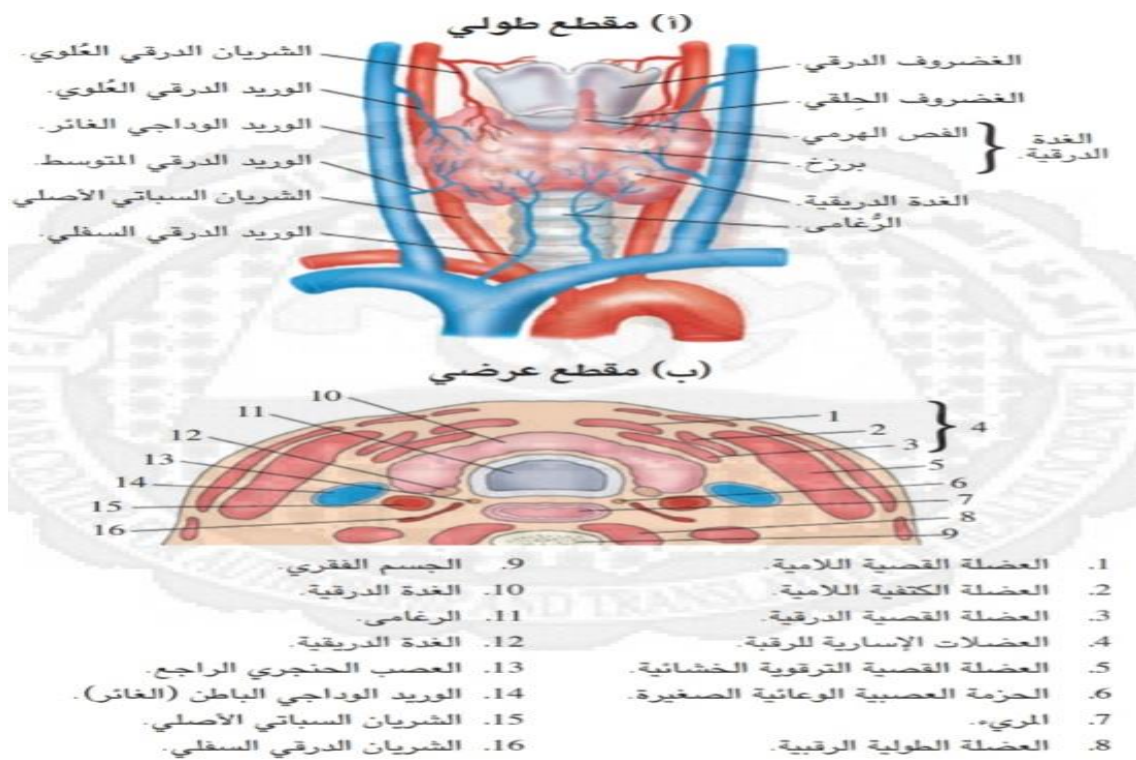
اكتمال النمو وتبدأ في القيام بوظائفها في الأسبوع الثاني عشر من الحمل. [40]

3-1- الدراسة التشريحية والنسجية للغدة الدرقية

1-3-1- الدراسة التشريحية للغدة الدرقية

تقع الغدة الدرقية في الجزء الأمامي للرقبة أمام الحنجرة والقصبة الهوائية، ويتراوح حجمها عند الشخص البالغ بين 10 و20 جراماً حسب حجم الشخص ومعدل استهلاكه لليود. تجاور الغدة الدرقية من الجانب الخارجي العضلة القصية الترقوية الخشائية (Sternocleidomastoid)، والشريان السباتي، والوريد

الوداجي الغائر. أما من الجانب الداخلي، فيجاورها العصب الحنجري الراجع الذي يقع في الجانب الخلفي من الغدة، بالإضافة إلى أربع غدد جار درقية، تقع اثنتان منها خلف الغدة من الأعلى واثنتان خلفها من الوسط. تغذى الغدة الدرقية بشبكة غنية من الأوعية الدموية لتلبية احتياجاتها الوظيفية، حيث يبلغ معدل تدفق الدم إليها 5 مل لكل جرام من النسيج الدرقي في الدقيقة. تتضمن هذه الشبكة زوجا من الشريان الدرقي العلوي المتفرع من الشريان السباتي، وزوجا من الشريان الدرقي السفلي المتفرع من الجذع الدرقي العنقي (Thyrocervical Trunk) المتفرع بدوره من الشريان تحت الترقوة. كما تتغذى الغدة بعدد من الشرايين الفرعية الصغيرة المتفرعة من الشرايين المجاورة. تصرف هذه الأوعية الدم في شبكة من الأوردة التي تصب في النهاية في الوريد الوداجي الغائر والأوردة العضدية الرأسية.



شكل 16: رسم توضيحي تشريحي للغدة الدرقية [40]

2-3-1- الدراسة النسيجية للغدة الدرقية

الغدة الدرقية هي غدة حيوية تغطي بالكامل بواسطة كبسولتين؛ الكبسولة الحقيقية تتكون أساسا من نسيج ضام ليفي مرن، بينما تتكون الكبسولة غير الحقيقية من طبقة اللفافة العنقية العميقة والصفيرة الشعرية. تتألف الغدة من فصين متصلين ببعضهما بواسطة البرزخ أو الفص الثالث "الفص الهرمي"، وهو يمتد من حلقات القصب الهوائية الثانية الى الثالثة، ويتغير حجمه بشكل ملحوظ خلال فترات مثل الحيض والحمل. [41]

فصوص الغدة الدرقية تمتد من منتصف غضروف الغدة الدرقية إلى حلقات القصب الهوائية الخامسة، وتكون مخروطية الشكل مع قمة وقاعدة وثلاثة أسطح: سطح جانبي وسطح وسطي وسطح خلفي جانبي، مع حافة أمامية وحافة خلفية. ترتبط الفصوص في الجزء الأمامي بالجلد واللفافة السطحية والعميقة والبالتيسما، بينما

في الجزء الخلفي ترتبط بصفيحة غضروف الغدة الدرقية وحلقات القصبة الهوائية، وجانبيا ترتبط بالشریان السباتي الخارجي والوريد الوداجي الداخلي. تتضمن الفصوص شريطا من الألياف الليفية العضلية يمتد من عنق الرحم الخامس إلى الفقرات الصدرية الأولى. [42]

تتكون فصيصات الغدة الدرقية من الوحدات النمطية المعروفة باسم "جربيات الغدة الدرقية". هذه الجربيات هي الوحدات الهيكلية والوظيفية الرئيسية للغدة الدرقية، وتتميز بشكل كروي الجربيات الغدية تحتوي على العديد من الخلايا المكعبة، والتي تعرف باسم "الخلايا الجريبية". تنشأ هذه الخلايا من الأديم الباطن وتفرز هرمونات الغدة الدرقية، مثل الرباعي يودوثيرونين (T4)، بالإضافة إلى كمية صغيرة من الثلاثي يودوثيرونين (T3). على الرغم من أن الغالبية العظمى من T4 يتحول إلى T3، إلا أن كل منهما يؤثر على الخلايا المستهدفة بدرجات مختلفة، ويتحول الهرمون إلى الشكل الأكثر تحفيزا. هذه الهرمونات تسهم في تنظيم معدل الأيض الأساسي للجسم.

في جربيات الغدة الدرقية، سواء داخلها أو بين جدرانها، نجد الخلايا C الصغيرة، والتي تعرف أيضا باسم "الخلايا المجاورة للجربيات". تنشأ هذه الخلايا من خلايا القمة العصبية وتفرز هرمونًا متعدد الببتيد يسمى الكالسيتونين. يساهم الكالسيتونين في ترسيب الكالسيوم والفوسفات في أنسجة الهيكل العظمي وأنسجة أخرى، مما يؤدي إلى نقص كلس الدم. تعمل هذه الجربيات كمقصورات تخزين للمادة الغروانية، وهي ثيروغلوبولين، والتي تكون بروتين سكري إفرازي للحمض إيجابي PAS. تقوم جربيات الغدة الدرقية بوظيفة تخزينية للمادة الغروانية وهي ثيروغلوبولين، والتي تشكل بروتين سكري إفرازي للحمض إيجابي PAS. يتم تثبيت هذه الجربيات معا بشكل محكم داخل شبكة دقيقة من الألياف الشبكية، مع وجود طبقة شعرية واسعة.

تعتبر الغدة الدرقية عضوا وعائيا غنيا بالشرابين الدرقية العلوية والسفلية، وفي بعض الحالات، يوجد شريان إضافي يعرف باسم شريان الغدة الدرقية. يتم التصريف الوريدي عبر الأوردة الدرقية العلوية والمتوسطة والسفلية. وفي بعض الأحيان، قد يكون هناك وريد درقي رابع يسمى وريد كوشر. يتم توفير الإمداد العصبي أساسا من العقدة العنقية الوسطى، ولكن يمكن أن يكون جزئيا من العقدة العنقية العلوية والسفلية. [43]

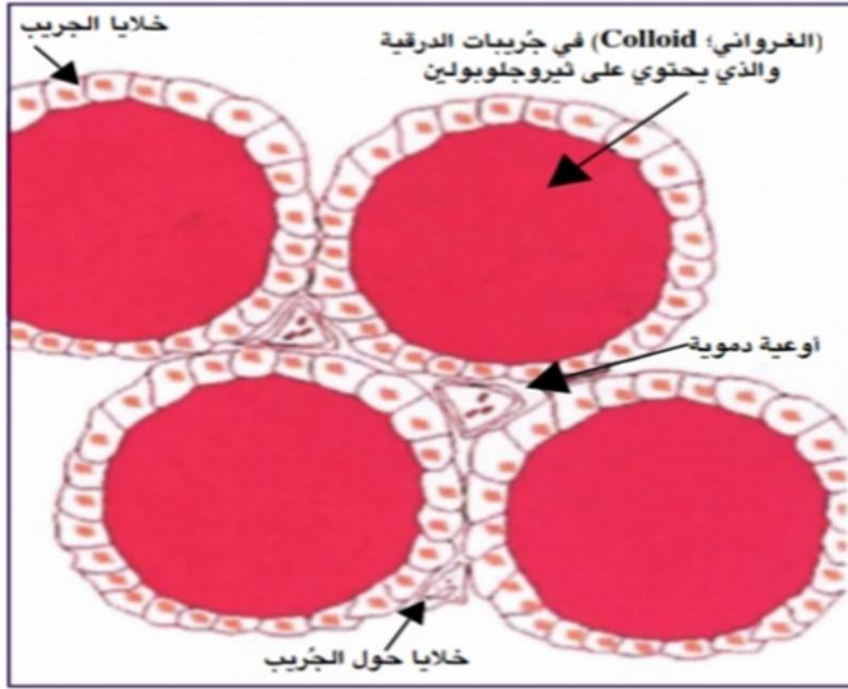
II- هرمونات الغدة الدرقية

الهرمونات رسائل كيميائية تفرزها الغدد الصماء وتنتقل عبر مجرى الدم. تعتبر الغدة الدرقية من أبرز هذه الغدد، حيث تنتج هرمونات ضرورية للنمو والتطور. يعمل الهرمون الدرقي، الذي ينقل عبر الدم إلى جميع أنحاء الجسم، على تنظيم العمليات الأيضية والكيميائية بشكل أساسي. هذا الهرمون يتواجد في شكلين مختلفين في الجسم، تبعا لعدد وحدات اليود المرتبطة به. [44]

الغدة الدرقية مسؤولة عن إفراز نوعين من الهرمونات:

- الخلايا الجريبية تنتج الهرمونات الدرقية: هرمون الثيروكسين (T4)، وهرمون ثلاثي يود الثيرونين (T3).

-الخلايا C: تفرز هرمون الكالسيتونين المسؤول عن خفض مستوى الكالسيوم في الدم. [45]



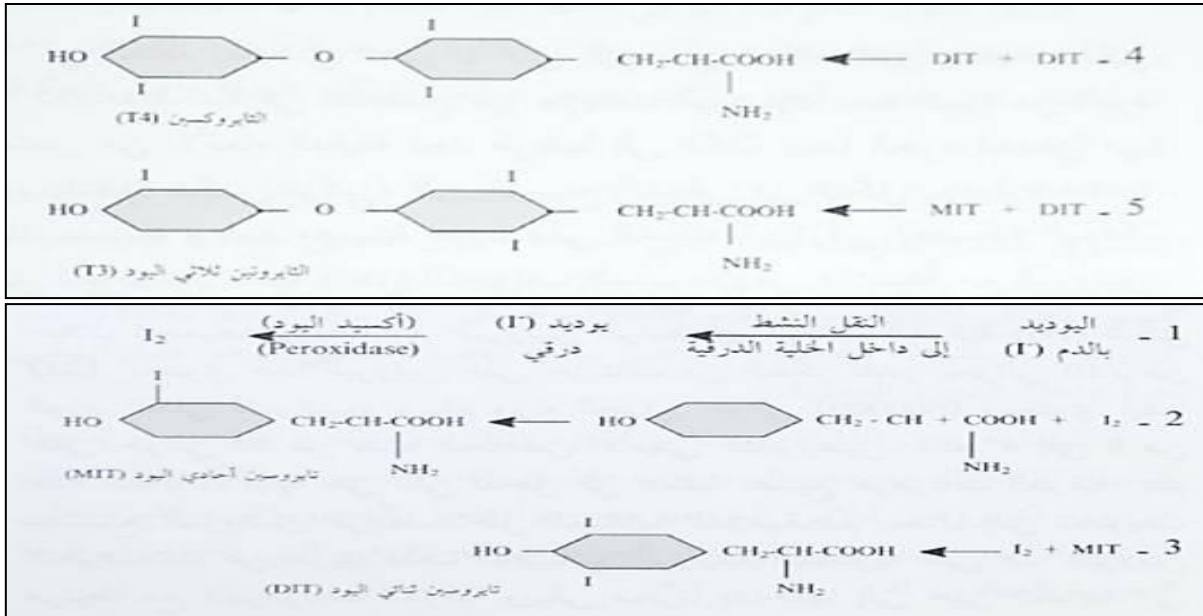
شكل 17: رسم تخطيطي يوضح خلايا الغدة الدرقية [45]

II-1- تصنيع الهرمونات الدرقية

تقوم الغدة الدرقية في الثدييات بالتخليق الحيوي وتخزين وإفراز نوعين من المركبات الهرمونية هي الثيروكسين أو الثيرونين رباعي اليود والثيرونين ثلاثي اليود بالإضافة الى عدد من الجزيئات الهرمونية الأخرى والتي ينبتها الهرمون المحفز للغدة الدرقية المفرز من الخلايا القاعدية لدى الغدة النخامية من خلال ثلاث مراحل أساسية:

II-1-1- استخلاص اليود من الدم (مضخة اليود)

في العادة يتحصل الإنسان على اليود انطلاقاً من الغذاء الذي يتناوله. ان الخطوة الأولى هي التقاط اليوديد المنتشرة باستخدام مضخة اليود حيث أن في الحالات الطبيعية يبلغ معدل تركيز اليود داخل الخلايا الدرقية مقارنة بالدم (20-25:1). تقوم الغدة الدرقية بتجميع جزيئات اليود لربطها بالحمض الأميني ثايروسين (Tyr) كخطوة لتصنيع الهرمونات الدرقية وذلك تحت التأثير المباشر لهرمون TSH. [46]



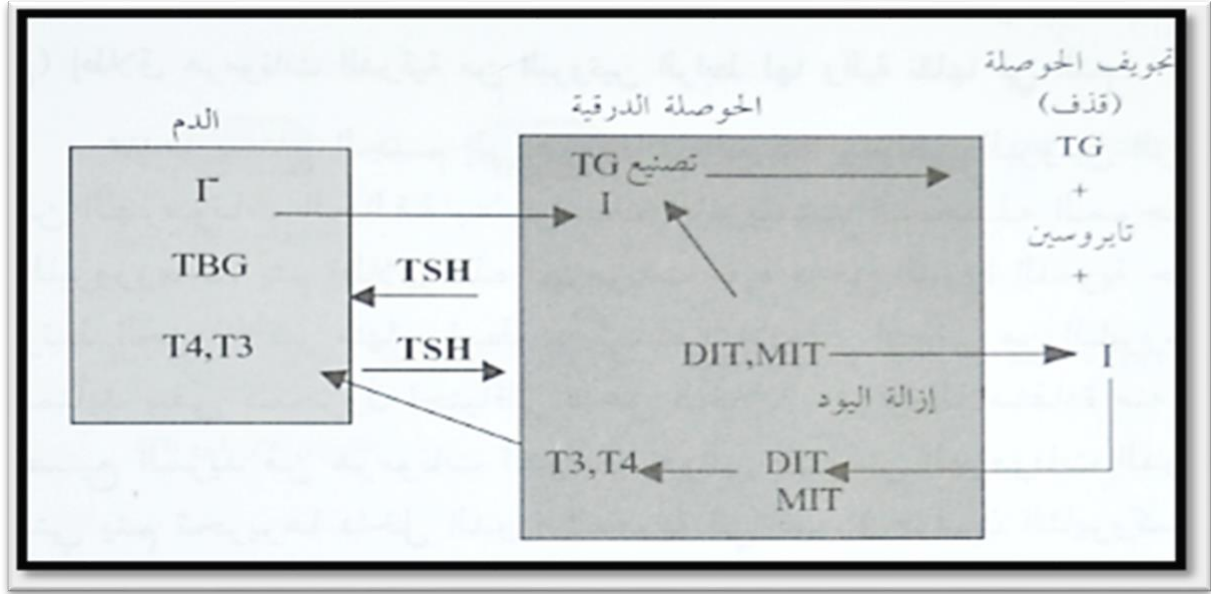
شكل 18: مخطط يوضح معادلات كيميائية لمراحل استخلاص اليود من الدم [46]

II-1-2- تصنيع البروتين الرابط لهرمونات الدرقية (Thyroglobulin's-TG)

بروتين ثيروغلوبولين عبارة عن غليكوبروتين تنتجه الخلايا الجريبية للغدة الدرقية يبلغ وزنه الجزيئي (660000)، يتم تصنيع الجزء البروتيني الخاص به من الأحماض الأمينية (التيروزينات) حيث تحدث عملية تأيد لحمض ثايروسين (Tyr) داخل الخلايا الدرقية لتصنيع الهرمونات الدرقية T3 و T4. يتم تصنيع البروتين المرتبط بالهرمونات الدرقية داخل الحوصلات الدرقية على شكل وحدات ببتيدية ويبقى مخزناً بداخلها حتى الحاجة إليه .

II-1-3- إطلاق الهرمونات الدرقية من البروتين الرابط لها وآلية نقلها في الدم :

عندما يحتاج الجسم الى الهرمونات الدرقية يتم تحريرها من البروتين الرابط لها في الدم عن طريق الانزيمات المحللة المتواجدة في الليوزومات. حوالي 90% من الهرمونات الدرقية التي يتم تحريرها في الدورة الدموية في صورة هرمون الثيروكسين T4 و 10% فقط في صورة هرمون ثلاثي يود الثيرونين T3 .



شكل 19: مخطط تصنيع البروتين الرابط لهرمونات الدرقية وهرمونات الدرقية T4 و T3 [46]

بالإضافة الى الثيروكسين T4 و ثلاثي يود الثيرونين T3 هناك مركبات مشتقة أخرى:

D-Thyroxine (D-T4): يشبه هرمون T4 في التركيب الكيميائي إلا أن نشاطه في تنظيم الأيض القاعدي لا يتجاوز 10% من نشاط T4.

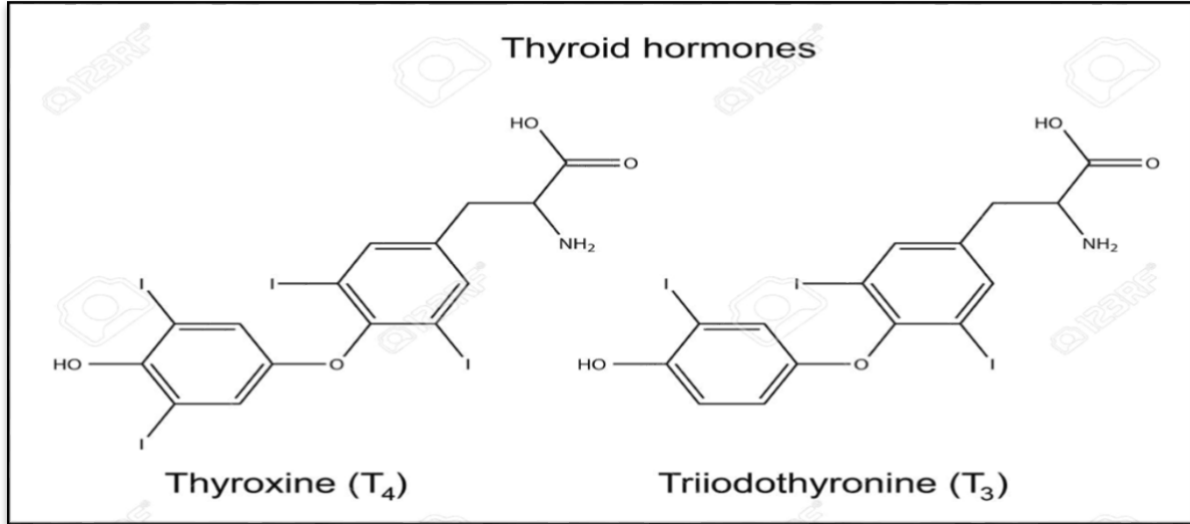
Thi-iodothyroacetic Acid و Titra- iodo thyroacetic Acid:

كلاهما لا يمثل أكثر من 9 بالمئة من نشاط T4 في تنظيم الأيض القاعدي ولكن تأثيرهما على تخفيض مستوى كوليسترول الدم يقدر بحوالي 2,5 مرة من تأثير T4.

Reverse-T3: كيميائيا يشبه هرمون T3 إلا أن جزيء اليود يأخذ الموقع 5- على الحلقة بدلا من 3 و فيزيولوجيا هو غير نشط مقارنة بهرمون T3. [46]

II-2- التركيب الكيميائي للهرمونات الدرقية

تمتلك الهرمونات الدرقية نفس البنية العضوية: الثيرونين، تتكون من نواتين عطريتين متصلتين بواسطة جسر إيثريتم التفريق بين الهرمونات الدرقية حسب العدد والموقع المتغير لذرات اليود التي تحملها، هي هرمونات غير قطبية يتم تصنيعها من بقايا تيروزين المكون لبروتين ثيروغلوبولين.



شكل 20: مخطط لبنية الهرمونات الدرقية T₃ و T₄ [47]

تفرز الغدة الدرقية بشكل رئيسي T₃-يحدث تحويل T₄ الى T₃ على مستوى العديد من الأعضاء خاصة الكبد، وذلك بفضل إنزيم Thyroxine-5'-Désiodase الذي ينتج 5'-monodésiodation لهرمون T₄ وبالتالي فإن 80% من T₃ يأتي من ازالة اليود من T₄ و 20% فقط يأتي من تخليق الغدة الدرقية. يعتبر T₄ الشكل المتداول و T₃ الشكل النشط. [47]

II-3- هدم الهرمونات الدرقية

يتضمن الإنحلال المحيطي للهرمونات الدرقية عمليات ازالة اليود-déiodation والإقتران الكبريتي sulfoconjugaion وتمييع الأوكسدة deamination ونزع الكربوكسيل decarboxylation. الهرمونات الحرة يتم استقلابها على مستوى الكبد. [47]

II-4- الوظائف الفيزيولوجية لهرمونات الغدة الدرقية

تؤثر الهرمونات الدرقية على جميع خلايا الجسم تقريبا حيث تؤثر على عدد من العمليات الفيزيولوجية وتعمل على زيادة معدل الأيض القاعدي فتؤثر على تصنيع البروتينات كما أن الهرمونات الدرقية ضرورية لعمل الهرمونات الأخرى وإن نقصت في العضوية تسبب اضطرابات في النمو والتكاثر والأيض ومن أهم تأثيراتها:

II-4-1- تأثيرات الهرمونات الدرقية على النمو و التطور

لهرمون الثيروكسين دورا حيويا هاما في نمو وتكون الجنين وسلامة الحمل حيث يعتمد الجنين كليا على أمه ليستمد الثيروكسين حتى الأسبوع العشرين من الحمل ليبدأ بعدها في تصنيع هذا الهرمون بنفسه، ولهذه الفترة أهمية كبيرة في تكوين أجهزة الجسم المختلفة خاصة الدماغ والجهاز العصبي، كما أن نمو دماغ الطفل يتم وينتهي في العامين الأولين من الحياة ويعتمد هذا النمو كليا على الهرمونات الدرقية لذلك يستلزم متابعة هرمون الثيروكسين خصوصا في العامين الأولين من العمر ومعالجة النقص عند الطفل في حالة الشك حتى لا ينتج عنه تخلف عقلي دائم، كما يلعب هرمون الثيروكسين دورا كبيرا في النمو الطبيعي ونضج الهيكل العظمي، حيث لوحظ أن غياب الهرمونات الدرقية يؤدي الى إعاقة النمو وتوقف استطالة العظام وإعاقة نضجها.

II-4-2- تأثيرات الهرمونات الدرقية على توليد الحرارة

تزيد الهرمونات الدرقية من معدل استهلاك الأوكسجين في جميع الأنسجة الخلوية مما يؤدي الى رفع درجة حرارة الجسم والمحافظة عليها.

II-4-3- تأثيرات الهرمونات الدرقية على استقلاب النشويات (ومنها القمح و مشتقاته و الأرز و البطاطا)

يحفز هرمون الثيروكسين جميع عمليات استقلاب النشويات تقريبا والمتضمنة الدخول السريع للجلوكوز الى الخلايا وزيادة تحليل السكر والتكوين الجيد للسكر وزيادة معدل الامتصاص من القناة الهضمية وكذلك زيادة إفراز الأنسولين.

II-4-4- تأثيرات الهرمونات الدرقية على استقلاب الدهون و منها الزيوت المختلفة

تزيد الهرمونات الدرقية من معدل استقلاب الدهون في الجسم حيث ترفع من تحليل الدهون في الأنسجة الدهنية من خلال تأثيرها المثبط لإنزيم أدينيليت ساكليز (CAMP)، كما ترفع الهرمونات الدرقية من معدل أكسدة الأحماض الدهنية -خفض مستويات الكولسترول في الدم.

II-4-5- تأثيرات الهرمونات الدرقية على الفيتامينات

ترفع الهرمونات الدرقية من حاجة العضوية الى الفيتامينات وذلك لأن الهرمونات الدرقية تزيد من فعالية العديد من الانزيمات مما يزيد من استهلاك بعض الفيتامينات كما تعد الهرمونات الدرقية مهمة لعملية تحويل الكاروتين في الكبد الى فيتامين أ.

II-4-6- تأثيرات الهرمونات الدرقية على الجهاز القلبي الوعائي

زيادة الأيض على مستوى الأنسجة الخلوية يؤدي الى زيادة استهلاك الاكسجين بمعدل أعلى من الطبيعي مما يؤدي الى تحرير نواتج الاستقلاب بكمية أعلى من كميتها الطبيعية مما يؤدي الى توسع الأوعية الدموية في غالبية الأنسجة مسببا بذلك زيادة جريان الدم خاصة على مستوى الجلد بسبب الحاجة المتزايدة للتخلص من الحرارة، ونتيجة لزيادة جريان الدم تزداد الضربات القلبية، وقد يصل عمل القلب الى 60 بالمئة من الحالة الطبيعية في وجود زيادة في تركيز الهرمونات الدرقية.

II-4-7- تأثيرات الهرمونات الدرقية على القناة الهضمية

تؤثر الهرمونات الدرقية بشكل كبير على حركة الأمعاء الدافعة للبراز، وعند النقص يصاب الإنسان بإمساك مزمن وعدم الإخراج عند حديثي الولادة، أما زيادة إفراز الهرمونات الدرقية فتزيد من عدد وكمية التغوط كما ترفع الهرمونات الدرقية من معدل إفراز العصارات الهضمية.

II-4-8- تأثيرات الهرمونات الدرقية على العضلات الهيكلية

تستجيب العضلات بشدة للزيادة الطفيفة في الهرمونات الدرقية، أما الزيادة الكبيرة فيها كما هو الحال في فرط نشاط الدرقية فإنها تسبب الضعف العضلي جراء توترها الدائم مما يؤدي الى تعبها وزيادة هدم البروتينات العضلية.

II-4-9- تأثيرات الهرمونات الدرقية على النوم

يعاني المصابون بفرط نشاط الغدة الدرقية من التعب الشديد نتيجة التأثير الاستنزافي على الجهاز العصبي المركزي والعضلات كما أن فرط الدرقية عند البالغين يسبب زيادة التهيج والقلق وعدم القدرة على الاسترخاء ولهذا يجد الشخص المصاب بفرط الدرقية صعوبة في النوم في حين أن المصاب بخمول الدرقية يشعر بالنعاس الشديد والنوم الطويل والمستمر الذي قد يستغرق من 12 الى 14 ساعة في اليوم دون الشعور بالحيوية والإكتفاء عند النهوض من النوم.

II-4-10- تأثيرات الثيروكسين على إنتاج الحليب

إن النقص في إفراز هرمون الثيروكسين قد يسبب زيادة هرمون الحليب خصوصا عند النساء اللواتي يعانين من صعوبة في الحمل حيث أن زيادة هرمون الحليب يؤدي الى اضطراب الدورة الشهرية وبالتالي اضطراب في عملية التبويض، وإلى نقص في الهرمونات الجنسية ومنه منع الحمل.

II-4-11- تأثيرات الهرمونات الدرقية على عملية التكاثر

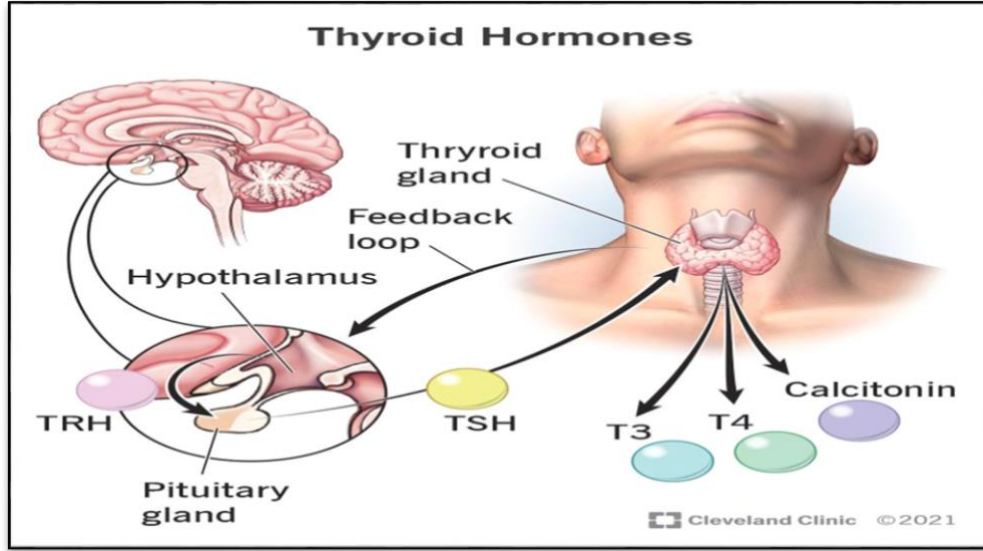
إن الإضطرابات التي تصيب الغدة الدرقية سواء خمولها أو نشاطها مرتبطة بشكل مباشر بالأداء الجنسي هناك أدلة تشير الى أن الوظيفة الطبيعية للجهاز التناسلي يعتمد على فعالية الغدة الدرقية، حيث توصل العلماء الى أن الجرعات الطبيعية من الهرمونات الدرقية تحفز عملية تكوين النطاف لدى الثدييات، وأن نقص إفراز الهرمونات الدرقية أو زيادتها عند الإناث قد يؤثر على خصوبة المريضة فتعاني من اضطراب في الدورة الشهرية أو نقصانها أو نزيف مهبلي غير طبيعي وبالتالي عدم الإباضة. [48]

II-5- آلية عمل الهرمونات الدرقية

يشبه عمل الهرمونات الدرقية عمل الهرمونات الدهنية وذلك من خلال دخولها مباشرة الى السيتوبلازم لترتبط بالمستقبل الخاصة بها حيث تتسبب في استنساخ الADN الى ARN اللازم لتصنيع الانزيمات اللازمة لإتمام وظيفة الهرمونات المتعلقة بالأبيض القاعدي بما في ذلك أبيض البروتينات، والدهون، والسكريات. [46]

II-6- ميكانيكية تنظيم إفراز الهرمونات الدرقية

إن المسؤول الأول عن جميع التفاعلات الانزيمية التي تنظم معدل امتصاص الغدة الدرقية لليود ودخول اليود الممتص في العديد من التفاعلات لإنتاج الهرمونات الدرقية هو هرمون تفرزه الغدة النخامية منبه للغدة الدرقية Thyrotrophic Stimulating Hormone(TSH) إذا إنخفض تركيز الثيروكسين في الدم لأي سبب من الاسباب سيؤدي ذلك الى إفراز الغدة النخامية لهرمون الTSH ليدفع الغدة الدرقية لإفراز كميات أكبر من الثيروكسين. تحت تأثير هرمون مفرز من الدماغ، كما أن أي زيادة في تركيز الثيروكسين في محتوى الدم تؤدي الى إيقاف أو تقليل معدل إفراز الTSH من طرف الغدة النخامية تبعا لهذا ينخفض معدل إفراز الغدة الدرقية لهرمون الثيروكسين. وينظم هرمون ال Thyrotrophic Releasing Hormone(TRH) معدل إفراز الTSH من خلايا Thyrotrophs الموجودة في الغدة النخامية. [49]



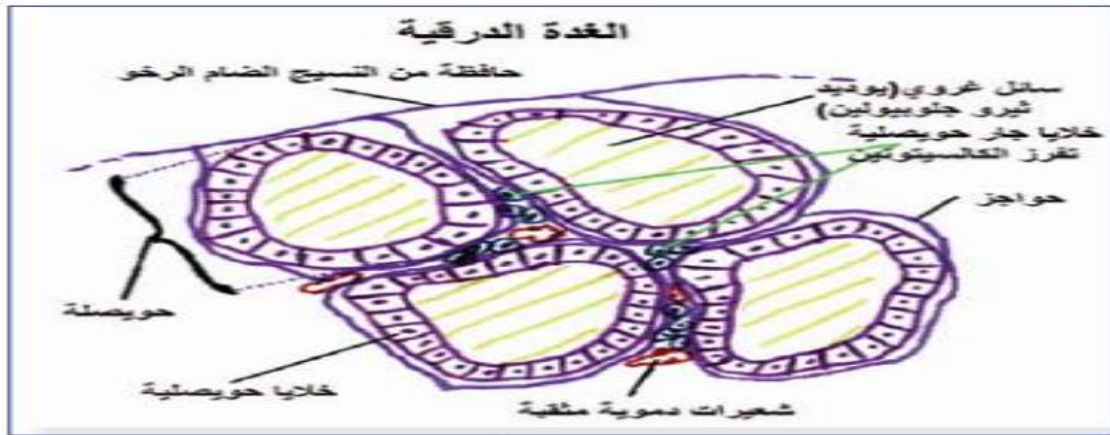
شكل 21: مخطط التنظيم الهرموني العصبي للغدة الدرقية [50]

III- فيزيولوجيا الغدة الدرقية

للغدة الدرقية دوران أساسيان هما:

III-1- إفراز الهرمونات الدرقية في الدم للحفاظ على ميتابوليزم الأنسجة ونشاطها

تتمثل هذه الهرمونات في هرمون الثيروكسين وهرمون ثلاثي يود الثيرونين، وتتألف من الحمض الأميني الثيروسين، وتلعب دورا مهما في تنظيم عملية التمثيل الغذائي واستقرار التوازن الداخلي للمواد الكيميائية والطاقة والحرارة، وكذلك استقرار الهيموستازيا في الجسم، ويعتبر معدن اليود عنصرا أساسيا لإنتاج هذين الهرمونين، ويخزن داخل الغدة الدرقية فقط. الهرمون الذي يتم إنتاجه من الغدة الدرقية هو الثيروكسين، ويتحول إلى هرمون ثلاثي يود الثيرونين النشط في الخلايا الجسمية وذلك بواسطة إنزيم دي إيدونيز. يظهر هرمون ثلاثي يود الثيرونين نشاطا أكبر في خلايا الجسم (بمعدل يتراوح بين ثلاث إلى أربع مرات أكثر من الثيروكسين)



شكل 22: رسم تخطيطي لأنسجة الغدة الدرقية [51]

تنتقل هرمونات الغدة الدرقية في الدورة الدموية مرتبطة بناقلات بروتينية، وذلك لأن طبيعتها الدهنية تجعل انتقالها في الدم صعباً دون هذه الناقلات. تبلغ نسبة هرمون الثيروكسين الحر في الدم حوالي 0.04% فقط، بينما تكون النسبة العظمى، حوالي 99.96%، مرتبطة بناقل بروتيني. هذا الارتباط يساعد في توزيع الهرمونات بشكل متساو في أنسجة الجسم المختلفة، ويحمي الجسم من التغيرات المفاجئة في إفرازات الغدة الدرقية، كما يساهم في الحفاظ على مستوى ثابت من الهرمونات في الدم. هناك ثلاث ناقلات رئيسية لهذه الهرمونات: الجلوبيولين الرابط للثيروكسين، وبروتين النقل في مصل الدم الترانسثريتين (Transthyretin)، والألبومين.

-الجلوبيولين الرابط للثيروكسين: هو بروتين سكري (غليكوبروتين) يتم إنتاجه في الكبد، ويشفر له بواسطة جين يقع في الذراع الطويلة لكروموسوم X. يتكون من سلسلة واحدة من الببتيدات، ويحتوي على أربع وحدات سكرية، بما في ذلك من 5 إلى 9 وحدات من حمض السياليك. تكمن أهمية الوحدات السكرية في تحديد شكل البروتين وإفرازه في الدورة الدموية. ينتمي هذا البروتين إلى عائلة البروتينات السيربينية (SERPINA)، والتي تشمل أيضاً جلوبيولين رابط الكورتيزول. يتمكن كل بروتين من الجلوبيولين الرابط للثيروكسين من نقل مركب واحد من الثيروكسين في تجويف داخلي للبروتين، وكذلك نقل كل من ثلاثي يودوثيرونين وثلاثي يودوثيرونين المنعكس.

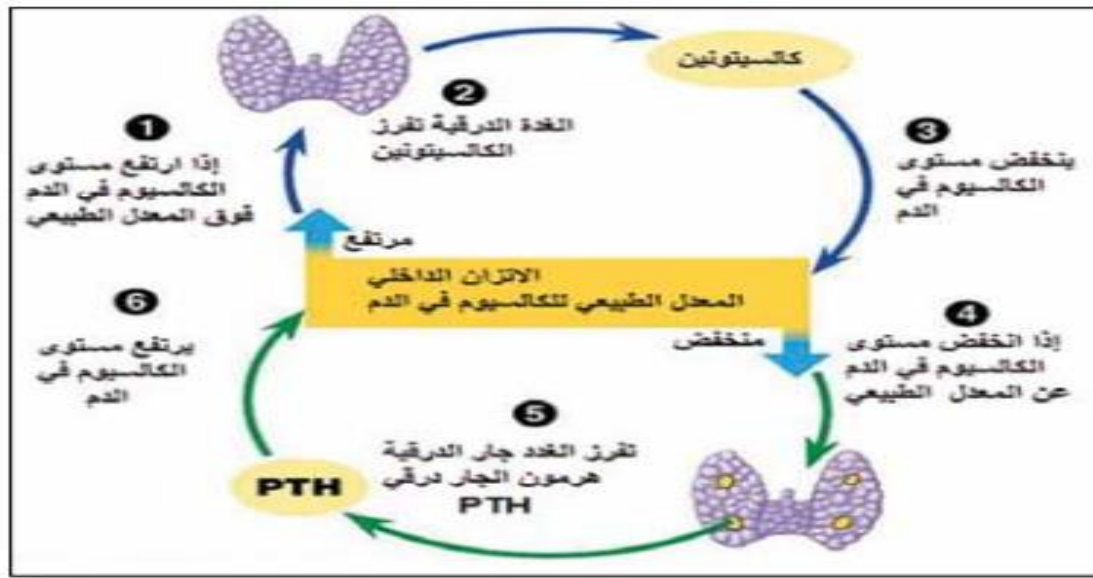
الجلوبيولين الرابط للثيروكسين يعتبر من أهم الناقلات، حيث ينقل حوالي 75% من الثيروكسين في الدم، وتتراوح تركيزاته عادة بين 15-30 ميكروغرام لكل ميليلتر من الدم. يتمتع الجلوبيولين الرابط للثيروكسين بنصف عمر يبلغ خمسة أيام قبل أن يتم إزالته في الكبد، حيث يسرع من التخلص من جزيئات حمض السياليك المرتبطة به. بعض الحالات المرضية أو استخدام بعض الأدوية يمكن أن تؤثر على تركيز الجلوبيولين الرابط للثيروكسين في الدم أو على ارتباط الثيروكسين به. على سبيل المثال، بعض الأمراض الوراثية قد تسبب نقصاً أو زيادة في هذا البروتين، مما يؤدي إلى تغيير في تركيز الثيروكسين الكلي في الدم، ولكن لا يعاني المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الغدة الدرقية من اضطرابات بسبب زيادة هذا التوازن الطبيعي. في حالات الحمل أو وجود أورام تفرز هرمون الأستروجين، يمكن أن يزيد تركيز الجلوبيولين للثيروكسين في الدم، مما يؤدي إلى زيادة في نسبة حمض السياليك في الجلوبيولين، وبالتالي يطيل عمر النصف ويزيد تركيزه. استخدام بعض الأدوية التي تحتوي على الأستروجين يمكن أيضاً أن يؤدي إلى زيادة في تركيز الجلوبيولين للثيروكسين في الدم، بينما يمكن أن يؤدي استخدام التستوستيرون أو الستيرويدات الأنابولية إلى نقص في الجلوبيولين الدرقي. كما يمكن أن تؤدي بعض الأدوية مثل الساليسيلات إلى تغيير في ارتباط هرمون الثيروكسين بالجلوبيولين الدرقي.

-الترانسثريتين: هو بروتين سكري يتم إنتاجه في الكبد، وهو قادر على نقل مركب أو اثنين من الثيروكسين، بالإضافة إلى نقل ثلاثي يود الثيروكسين ولكن بنسبة قليلة. يعتبر الترانسثريتين مسؤولاً عن نقل حوالي 20% من الثيروكسين الموجود في الدم، وعادة ما يكون تأثير ارتباطه بالثيروكسين أقل بالمقارنة مع الجلوبيولين الرابط للثيروكسين.

-الألبومين: يتم إنتاجه في الكبد، يوجد بتركيز عالي في الدم، ولكن بسبب ضعف ارتباطه بالهرمون الثايروكسين، يعتبر مسؤول عن نقل حوالي 5% من الهرمون المتواجد في الدم. عند حدوث نقص في تركيز الألبومين في الدم، مثل في حالات تليف الكبد أو متلازمة الكلى النفسية، يمكن أن ينخفض مستوى الثايروكسين الكلي في الدم، لكن نسبة الثايروكسين الحر تظل طبيعية، وذلك بسبب عدم تأثر وظائف الغدة الدرقية. المريض غالباً لا يلاحظ تغييراً في وظائف الغدة الدرقية.

III-2- افراز الكالسيتونين

بالإضافة إلى الهرمونات المذكورة سابقاً، تفرز خلايا الغدة الدرقية الجارالجرينية (خلايا "C") هرمون الكالسيتونين، يستخرج من سمك السلمون وهو ببتيد يتألف من 32 حمض أميني. يلعب دوراً مهماً في تنظيم استقلاب الكالسيوم والفسفور، والذي يعتبر أساسياً للحفاظ على استقرار المعدل الطبيعي للكالسيوم والفسفور في الجسم من خلال تثبيط نشاط خلايا الاسيتوكلاست ومنع إعادة امتصاص الكالسيوم والفسفور من الايبيبات الكلوية والسماح بطرحها مع البول خارج الجسم. [50]



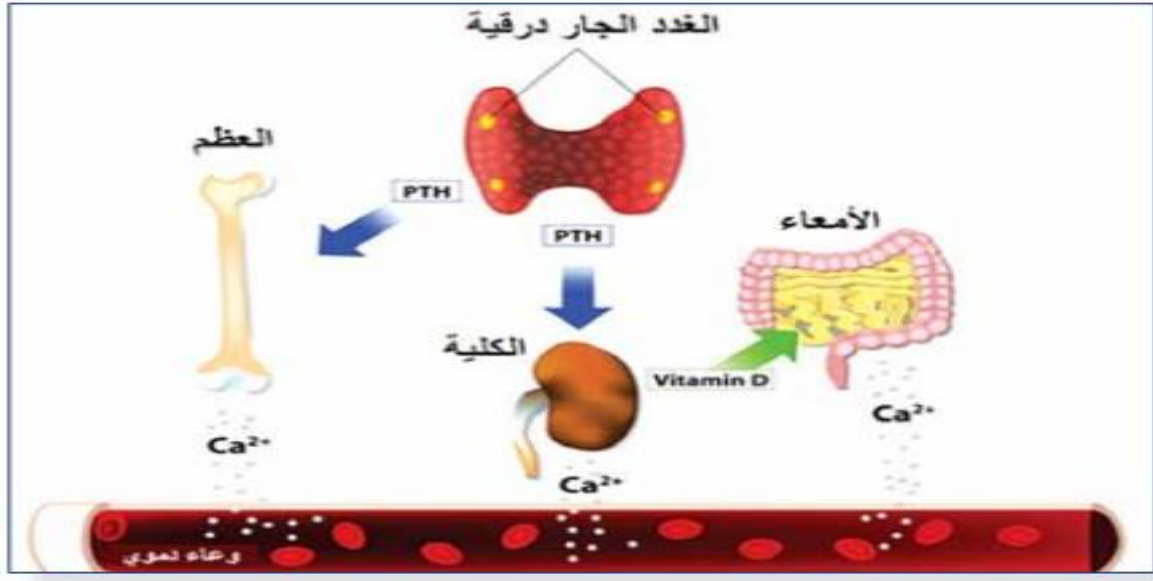
شكل 23: مخطط لدورة الاتزان الداخلي لنسبة الكالسيوم في الدم [51]

IV- الغدة جار درقية

تقع في الجزء الخلفي من الغدة الدرقية وتتكون من زوجين من الغدد حيث يوجد على كل جانب من جانبي القصبة الهوائية زوج تحتوي على نوعين من الخلايا:

IV-1- الخلايا الرئيسية: وهي المسؤولة عن افراز هرمون الباراثورمون له دور كبير في تنظيم نسبة الكالسيوم في الدم.

IV-2- خلايا الاوكسيفيل: أهميتها اقل من الخلايا الرئيسية ولا توجد عند جميع الحيوانات تظهر عند الانسان في سن (4-7) سنوات [46]

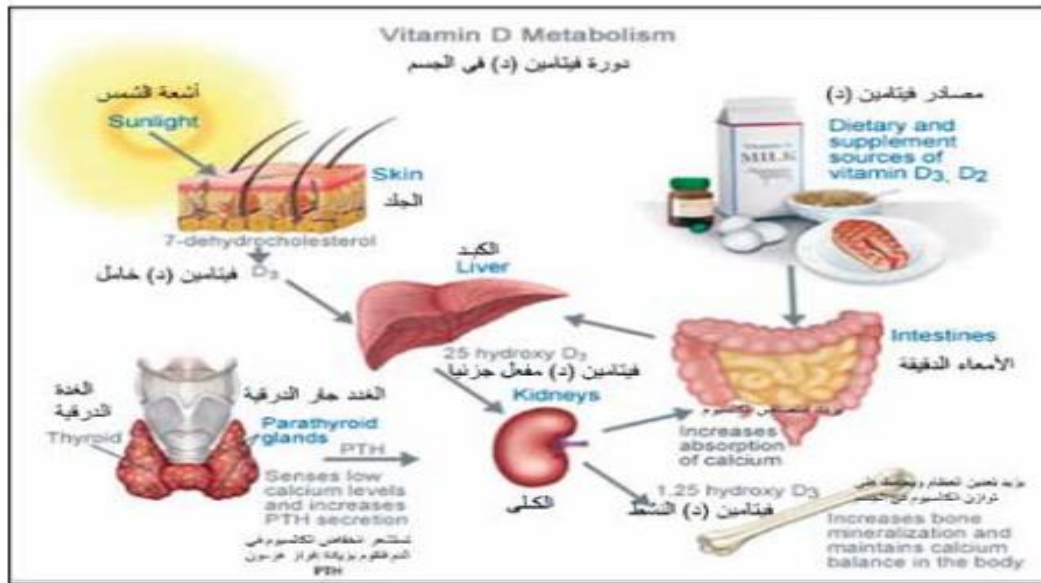


شكل 24: مخطط يظهر دور هرمون الغدة الجار درقية في تنظيم مستوى نسبة الكالسيوم في الدم [51]

V- فيتامين د

عنصر من العناصر الغذائية الضرورية للجسم وله دور في الاتزان الفسيولوجي لعنصر الكالسيوم وأصبح حديثا يسمى هرمون وذلك لتشابهه مع خصائص الهرمونات:

يتشابه مع الهرمونات الستيرويدية في التركيب الكيميائي، ينقله الدم الى خلايا الأمعاء الدقيقة والعظام، تأثيره على الخلايا المستهدفة كتأثير الهرمونات الستيرويدية فهو يرتبط بمستقبلات داخل السيتوبلازم، محفز للتفاعلات الكيميائية داخل الخلايا المستهدفة، يصنع من طرف خلايا الجلد انطلاقا من مركب كيميائي غير نشط له علاقة بالفيتامين خلال تعرض الجلد للأشعة فوق البنفسجية، ومن أهم وظائفه العمل على زيادة امتصاص الكالسيوم من طرف الأمعاء الدقيقة. [46]



شكل 25: مخطط لدورة تصنيع فيتامين(د) بالجسم [51]

VI- مفهوم خمول الغدة الدرقية Hypothyroïdie

معروف بفشل الغدة الدرقية في إنتاج الكمية اللازمة للعضوية من الهرمونات الدرقية بمعنى انخفاض

إنتاج هرموني ال T3 و T4 بشكل غير طبيعي يقابله ارتفاع غير طبيعي في إنتاج هرمون ال TSH:

- التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو Thyroïdite d'HASHIMOTO: وهو أحد أمراض المناعة الذاتية.

- التهاب الغدة الدرقية الضموري Thyroïdite atrophique.

- التهاب الغدة الدرقية علاجي المنشأ (Thyroïdite iatrogène (médicamenteuse).

- التهاب الغدة الدرقية الخلقي Thyroïdite congénitale [45].

VI-1- قصور الغدة الدرقية

نوعان: خلقي ومكتسب، وكل منهما ينقسم الى محيطي (périphérique) ومركزي (central).

القصور المحيطي يحدث بسبب خلل في الغدة الدرقية نفسها أما المركزي يحدث بسبب ضعف تنبيه

الغدة الدرقية من طرف الغدة النخامية أو منطقة تحت المهاد Hypothalamus [51].

VI-2- أعراض خمول الغدة الدرقية

من أهم أعراض الإصابة بخمول الغدة الدرقية: الاكتئاب، الشعور بالبرد، الإمساك، جفاف البشرة،

جفاف وترقق الشعر، انتفاخ وحساسية الوجه، ارتفاع مستوى الكولسترول، آلام وتشنج المفاصل، ضعف

الذاكرة، تغيرات في الدورة الشهرية والخصوبة، انخفاض معدل نبضات القلب، انخفاض قدرة الجسم على

التعرق، ضعف العضلات [52].

VI-3- أسباب خمول الغدة الدرقية

VI-3-1- الأولية (98%) : التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي المزمن (مرض هاشيموتو) ،استئصال الغدة

الدرقية، العلاج باليود المشع (1131)، والعلاج الإشعاعي لعنق الرحم، الأدوية (الأميودارون، الليثيوم، مضادات

الغدة الدرقية) ،نقص اليود أو زيادته.

VI-3-2- الثانوية (2%) : قصور الغدة الدرقية المركزي (الغدة النخامية أو تحت المهاد). [53]

VI-4- الفئات أكثر إصابة بخمول الغدة الدرقية

VI-4-1- قصور الغدة الدرقية الخلقي L'hypothyroïdie congénitale

يبلغ معدل انتشاره حوالي 1% من بين 3500 ولادة، يمثل السبب الرئيسي الذي يمكن الوقاية منه في

التخلف العقلي وشذوذ الغدد الصماء الخلقي الأكثر شيوعا. نقص اليود لدى الأم الحامل وجنينها يسبب عددا كبيرا

من قصور الغدة الدرقية لدى الجنين والأطفال حديثي الولادة.

VI-4-2- قصور الغدة الدرقية المكتسب L'hypothyroïdie acquise

يصيب بشكل رئيسي الأطفال الأكبر سنا والكبار ويؤثر على 1 إلى 10% من السكان، حسب منطقة

البلد، وهو أكثر شيوعا عند النساء، يزداد معدل انتشاره مع التقدم في السن لدى كلا الجنسين، ويتجاوز 15%

في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 60 سنة. [54]

VI-5- التشخيص البيولوجي لخمول الغدة الدرقية

ارتفاع هرمون ال TSH بشكل غير طبيعي وانخفاض هرمون ال T4 بشكل غير طبيعي. لا توجد معايير تم تحديدها بالإجماع، راجع لمعايير المختبر، الأجسام المضادة الإيجابية المضادة للبيروكسيداز (-anti-TPO) تأكيد التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، كما تعتبر الفحوصات الأخرى كالموجات فوق الصوتية مفيدة على أساس كل حالة على حدة. [47]

VII- داء هاشيموتو (Hashimoto's disease)

VII-1- نبذة عن مرض هاشيموتو

في عام 1912، قدم هاشيموتو وصفا لأربعة مرضى يعانون من اضطراب مزمن في الغدة الدرقية أسماه "تضخم الغدة الليمفاوي". تم تمييز الغدد الدرقية لهؤلاء المرضى بتسلل لمفاوي منتشر، تليف، ضمور في النسيج الحشوي، وتغيرات حمضية في بعض خلايا الفصيصات. منذ ذلك الحين، ظهرت العديد من الدراسات السريرية والباثولوجية عن هذا المرض. وقد عرف بأسماء مختلفة مثل التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو، التهاب الغدة الدرقية المزمن، التهاب الغدة الدرقية الليمفاوي، تضخم الغدة الليمفاوي، و التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي.

يظهر هذا المرض عادة كتضخم غير مؤلم منتشر في الغدة الدرقية لدى النساء الشابات أو في منتصف العمر، وغالبا ما يكون مرتبطا بقصور الغدة الدرقية. لسنوات عديدة، كان يعتقد أن هذا المرض نادر، وعادة ما يتم التشخيص خلال الجراحة أو بواسطة الباثولوجي بعد استئصال الغدة الدرقية. ومع ذلك، أدى الاستخدام المتزايد لخرعات الإبرة والاختبارات المصلية للأجسام المضادة إلى زيادة تشخيص هذا المرض بشكل ملحوظ.

هناك دلائل تشير إلى أن معدل الإصابة به قد يكون في ازدياد، وهو الآن واحد من أكثر اضطرابات الغدة الدرقية شيوعا. [55]، [56]

تقدر معدل حدوث التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو بنسبة تتراوح بين 0.3 إلى 1.5 حالة لكل 1000 فرد، ويظهر تفوق الإناث على الذكور بنسبة 7 إلى 10. وتشير الدراسات إلى أن هناك تفضيلا عرقيا، حيث يكون للسكان من العرق الأبيض معدل إصابة أعلى مقارنة بالأشخاص من العرق الأسود أو الآسيوي، ونادرا ما يتأثر سكان جزر المحيط الهادئ بهذا المرض، يزداد انتشار هذا المرض مع التقدم في العمر، خاصة بين المرضى الذين يعانون من حالات مناعية ذاتية أخرى، مثل مرض العضلات المتقطعة، والتصلب النظامي، وأمراض الأنسجة الضامة، ومتلازمة شوغرن، وفقر الدم الخبيث، وأمراض الكبد المناعية، ومرض السيلياك.

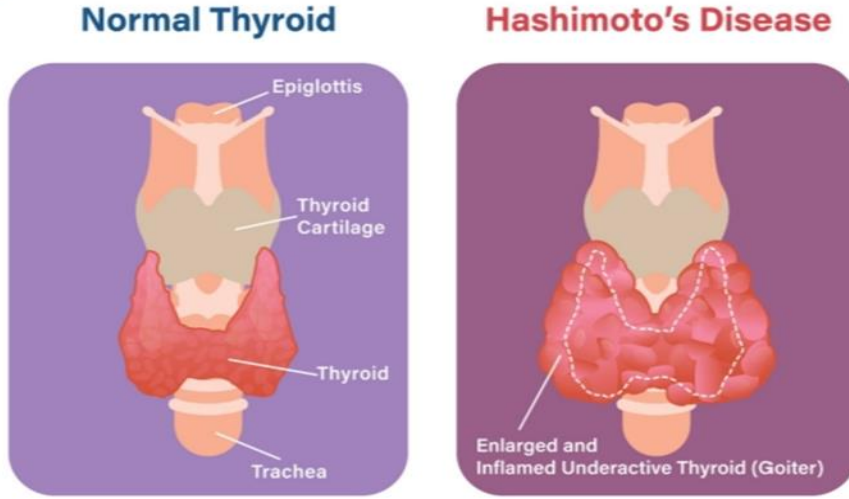


شكل 26: صورة هاراكيو

الداء الأكثر شيوعا لخمول الغدة الدرقية، المعروف أيضًا بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو [57]

الليمفاوي المزمن أو التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي، حالة مرضية يهاجم فيها جهاز المناعة في الجسم الغدة الدرقية. عادة، يحمي جهاز المناعة الجسم من العدوى من خلال تحديد وتدمير البكتيريا والفيروسات والمواد الضارة المحتملة. [57] ولكن في حالة مرض هاشيموتو، يهاجم جهاز المناعة الغدة الدرقية، يعني ذلك أن الجسم

يكون أجساماً مضادة مثل أجسام مضادة لإنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقية (TPO) أو الثيروجلوبولين (Tg)، والتي تهاجم الغدة الدرقية وتسبب التهابها. مع الوقت، يمكن أن يؤدي هذا الالتهاب إلى تضخم الغدة الدرقية (goitre) وتقليل قدرتها على إنتاج هرمونات الغدة الدرقية بشكل كافٍ، مما يسبب قصور الغدة الدرقية.



شكل 27: رسم تخطيطي يوضح الفرق بين الغدة الرقية عند الشخص السليم وعند المصاب بداء هاشيموتو. [58]
تتجمع كميات كبيرة من خلايا الدم البيضاء، المعروفة بالمفاويات، في الغدة الدرقية. وتنتج الأجسام المضادة التي تبدأ العملية المناعية الذاتية. عادة ما يؤدي مرض هاشيموتو إلى تقليل نشاط الغدة الدرقية، أو ما يعرف بقصور الغدة الدرقية. [56]

VII-2- أسباب مرض هاشيموتو

يحدث التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو نتيجة تفاعل معقد بين العوامل البيئية والعوامل الجينية. تتضمن العوامل الجينية الرئيسية تعدد الأشكال في مستضد الكريات البيضاء البشرية (HLA) والبروتين المرتبط بالخلايا التائية السامة (CTLA-4) وبروتين التروزين فوسفاتاز غير المستقبل النوع 22 (PTPN22)، هذه العوامل تؤدي إلى اختلال في آليات التحمل الذاتي التي تدعمها الخلايا الليمفاوية التائية والبائية التنظيمية. تشمل المواقع الجينية الإضافية التي تسهم في المناعة الذاتية للغدة الدرقية تعدد الأشكال في المستضدات الذاتية، السيبتوكينات ومستقبلاتها مثل مستقبلات الانترلوكين 2 (IL2R) مستقبلات الأستروجين، جزيئات الالتصاق مثل (CD14) و (CD40) يمكن أن تتعرض هذه المواقع الجينية لتعدلات فوق جينية تشمل مثيلة الحمض النووي، وتعدلات الهستون، وتداخل الحمض النووي الريبسي غير المشفر.

يمكن أن تؤدي عدة عوامل بيئية إلى تحفيز الأمراض المناعية الذاتية لدى الأشخاص الذين لديهم استعداد جيني. تشمل هذه العوامل العدوى البكتيرية والفيروسية، التدخين، انتقال الخلايا الجينية بين الأم والجنين، والتعرض لمركبات كيميائية. على الجانب الآخر، قلة التعرض للعوامل البيئية، مثل العيش في ظروف شبه معقمة، قد ارتبطت بزيادة الإصابة بالأمراض التحسسية والمناعية الذاتية، بما في ذلك التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو.

يمكن أن تؤثر العادات الغذائية على تطور التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو (HT). فالإفراط في تناول اليود قد يرتبط بزيادة تصل إلى أربعة أضعاف في حدوث HT، وقد يكون ذلك بسبب زيادة مناعية الغلوبولين الدرقي بفعل اليود لدى الأشخاص ذوي الاستعداد الجيني. في حين ينبغي تجنب الإفراط في تناول مكملات اليود في حالات HT، يوصى بتناول كمية مناسبة من اليود أثناء الحمل والرضاعة بحد أقصى 250 ميكروغرام في اليوم.

تشير الأبحاث إلى أن نقص السيلينيوم قد يفعل HT، ولكن تناول مكملات السيلينيوم لم يظهر تحسنا في مسار المرض، رغم انخفاض مستويات الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقية (TPO). نظرا للارتباط بين HT ومرض السيلياك، فقد اقترح نظام غذائي منخفض الغلوتين كوسيلة لتعديل HT. في دراسة على مرضى السيلياك، ارتبط النظام الغذائي منخفض الغلوتين بانخفاض حجم الغدة الدرقية فقط في هؤلاء المرضى، بينما لم تتأثر الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقية (TPOAbs). [58]

VII-3-3- مراحل مرض هاشيموتو

VII-3-3-1- المرحلة الأولى: الاستعداد الوراثي: في هذه المرحلة، يكون الشخص لديه استعداد وراثي لمرض هاشيموتو، لكنه لم يتعرض بعد للمحفزات اللازمة. يكون مستوى هرمونات TSH و T3 / T4 طبيعيا، ولا تظهر أي أجسام مضادة للغدة الدرقية ولا تغيرات في الغدة الدرقية وتسمى أيضا بالمرحلة 0 لعدم ظهور أي أعراض فيها.

VII-3-3-2- المرحلة الثانية: تسلل الخلايا المناعية إلى الغدة الدرقية: يتميز مرض هاشيموتو بزيادة كبيرة في الخلايا الليمفاوية (خلايا الدم البيضاء) في الغدة الدرقية. يمكن أن تكون نسبة الأجسام المضادة للغدة الدرقية مرتفعة بنسبة تصل إلى 80-90%، مما يشير إلى زيادة الالتهاب في الغدة الدرقية.

VII-3-3-3- المرحلة الثالثة: فرط الدرقية الفرعي: في هذه المرحلة، قد يكون مستوى TSH مرتفعا قليلا في اختبار الدم، مع استمرار توازن مستويات T3 و T4. قد تكون الأجسام المضادة للغدة الدرقية أعلى من المرحلة الثانية.

VII-3-3-4- المرحلة الرابعة: فرط الدرقية البارز: في هذه المرحلة، يبدأ فشل الغدة الدرقية. تكون مستويات TSH مرتفعة، مع انخفاض مستويات T3 و T4. قد تزيد الأجسام المضادة للغدة الدرقية في هذه المرحلة.

VII-3-3-5- المرحلة الخامسة: التقدم إلى اضطرابات المناعة الذاتية: يعرض مرض هاشيموتو الشخص لمخاطر أكبر لتطور اضطرابات المناعة الذاتية الأخرى، مثل مرض السيلياك، وصدفية الجلد، ومتلازمة شوجرن، والتهاب المفاصل الروماتويدي، والذئبة الحمراء، والتصلب المتعدد، وغيرها. تتراوح المدة التي يستغرقها الانتقال من المرحلة الصفر إلى المرحلة الخامسة بين 20 و 30 عاما، وذلك يعتمد على كل فرد على حدة. [60]

[61]

VII-4- أعراض مرض هاشيموتو

الأعراض المرتبطة بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو متنوعة بسبب طبيعة المرض. في البداية، قد يمر المرضى بفترات من أعراض فرط نشاط الغدة الدرقية، نتيجة لتدمير خلايا الغدة الدرقية مما يؤدي إلى زيادة

إفراز هرمون الغدة الدرقية في الدم. مع تقدم المرض وتزايد التدمير الناجم عن الأجسام المضادة، يظهر المرضى أعراض قصور الغدة الدرقية، التي تكون تدريجية ومتنوعة ويمكن أن تؤثر على أي جهاز في الجسم. الأعراض الكلاسيكية للجلد المرتبطة بقصور الغدة الدرقية تشمل الوذمة المخاطية، وهي حالة جلدية نتيجة لزيادة ترسب الجليكوزامينوجليكان، ولكنها غير شائعة وتظهر فقط في الحالات الشديدة. يمكن أن يكون الجلد جافاً ومتقشراً، خاصة على السطوح الباسطة، وراحة اليدين، وباطن القدمين. الفحص النسيجي يظهر ترقق البشرة، وزيادة mucopolysaccharides في الأدمة تؤدي إلى احتباس الماء مما يسبب لون الجلد الباهت. ينخفض معدل نمو الشعر، ويمكن أن يصبح الشعر جافاً، خشناً، باهتاً، وهشاً. تساقط الشعر الجزئي أو الكلي ليس نادراً.

انخفاض وظيفة الغدة الدرقية يمكن أن يزيد من مقاومة الأوعية الدموية المحيطية بنسبة تصل إلى 50% إلى 60% ويقلل من النتاج القلبي بنسبة تصل إلى 30% إلى 50%. بطء ضربات القلب قد يحدث نتيجة لفقدان التأثير الزمني لهرمون الغدة الدرقية على خلايا العقدة الجيبية الأذينية. ومع ذلك، فإن معظم المرضى يعانون من أعراض قليلة ترتبط بالجهاز القلبي الوعائي بشكل مباشر الإرهاق، ضيق التنفس الجهدى، وعدم تحمل التمارين الرياضية غالباً ما تكون نتيجة لتقليل الاحتياطي الرئوي والقلبي إلى جانب ضعف العضلات أو زيادة تعب العضلات. الفتران المصابة بقصور الغدة الدرقية أظهرت انخفاضاً في التحمل، وتغيرات بيوكيميائية مثل انخفاض أكسدة العضلات للبروفات والبالميتات، وزيادة استخدام مخزون الجليكوجين، وانخفاض في تحرك الأحماض الدهنية. ضعف العضلات والاعتلال العضلي هما ميزتان مهمتان.

قد تكون الأعراض السريرية خفية في البداية، مثل الإمساك، الإرهاق، جفاف الجلد، وزيادة الوزن. مع تقدم المرض، قد تتطور الأعراض لتشمل عدم تحمل البرد، انخفاض التعرق، الصمم العصبي، الاعتلال العصبي المحيطي، انخفاض الطاقة، الاكتئاب، الخرف، فقدان الذاكرة، تشنجات العضلات، آلام المفاصل، تساقط الشعر، انقطاع النفس، غزارة الطمث، وأعراض الضغط في الرقبة نتيجة لتضخم الغدة الدرقية مثل بحة الصوت. تشمل النتائج السريرية المحتملة ما يلي: جلد بارد وجاف، وذمة في الوجه، خاصة حول العينين، بالإضافة إلى وذمة غير غائرة في اليدين والقدمين، أظافر هشّة، بطء في ضربات القلب، تأخر في استجابة الأوتار، ارتفاع ضغط الدم، بطء في الكلام، فقدان التوازن (ترنح)، تضخم اللسان.^[62]

VII-5- عوامل الخطر لمرض هاشيموتو

يزداد احتمال الإصابة بمرض هاشيموتو بسبب العوامل التالية (الجنس) أنثى، (العمر) بين سن 40 و60 عاماً، (الوراثة) تاريخ عائلي مع المرض، الحمل والولادة الحديثة، مشكلة سابقة في الغدة الدرقية مثل تضخم الغدة، (العلاج الجراحي للغدة الدرقية) علاج إشعاعي لمنطقة الرقبة أو الصدر، يزداد أيضاً خطر الإصابة بمرض هاشيموتو عند المريض بأحد الأمراض المناعية الذاتية الأخرى، خاصة الاضطرابات الهضمية (السيلياك)، الذئبة، التهاب المفاصل الروماتويدي، متلازمة شوغرن، داء السكري من النوع 1. وعلى الرغم من أن خطر الإصابة بمرض هاشيموتو يزداد مع التقدم في العمر، إلا أنه يمكن أن يصيب أي شخص، بما في ذلك الأطفال.^{[63] [64]}

VII-6-6- تشخيص وعلاج مرض هاشيموتو

VII-6-6-1- تشخيص الأطفال

VII-6-6-1-1- التحاليل المخبرية

فحص مستوى هرمونات الغدة الدرقية لجميع المواليد ضروري للتشخيص المبكر والوقاية من التأخر العقلي، ويفضل أن يكون خلال الأيام الأولى بعد الولادة. في حالات الالتهاب الحاد في الغدة الدرقية: يظهر التحليل زيادة في عدد خلايا الدم البيضاء، وارتفاع في معدل الترسيب، بينما تبقى نتائج وظيفة الغدة الدرقية طبيعية. في حالات الالتهاب دون الحاد: تشير النتائج إلى انخفاض في مستوى الهرمون المحفز للغدة الدرقية في البداية، مع ارتفاع في مستوى هرمون الثيروكسين الحر. مع تطور المرض، يمكن أن يحدث قصور في وظيفة الغدة الدرقية بشكل مؤقت أو دائم، وقد تظل نسبة خلايا الدم البيضاء ضمن المعدل الطبيعي، وقد ترتفع بشكل طفيف، وتكون مستويات البروتين التفاعلي (سي) مرتفعة أيضا. في حالات الالتهاب المزمن في الغدة الدرقية: تشير النتائج إلى اضطراب في وظيفة الغدة، مع وجود أدلة على اضطرابات في المناعة الذاتية، وتكون مستويات الهرمون المحفز للغدة الدرقية مرتفعة لدى الأطفال الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية، بينما تكون مستويات هرمون الثيروكسين منخفضة.

VII-6-6-2- الفحوصات الإشعاعية

ليست هناك حاجة لإجراء أشعة الغدة الدرقية باليود المشع في حالات التهاب الغدة الدرقية القححي الحاد؛ حيث تكون النتائج عادة طبيعية. إلا أن الأطفال الذين يعانون من زيادة إفراز الغدة الدرقية ويعانون من التهاب الغدة الدرقية تحت الحاد، يكون امتصاص اليود لديهم منخفضا للغاية. تعتبر أشعة الموجات فوق الصوتية للغدة الدرقية ذات فائدة كبيرة في اكتشاف تكون الخراج الصددي لدى الأطفال المصابين بالتهاب الغدة الدرقية الحاد.

VII-6-6-2- علاج الأطفال

لعلاج التهاب الغدة الدرقية الحاد، يعتمد على استخدام المضادات الحيوية الوريدية قبل تكون الصديد، مثل: المضادات الحيوية مثل البنسلين أو الأمبيسلين لعلاج البكتيريا الكروية أو البكتيريا اللاهوائية، والتي تعتبر من الأسباب الشائعة للمرض. في حالات التهاب الغدة الدرقية الحاد، قد تكون الجراحة ضرورية لاستخراج الصديد.

يختفي التهاب الغدة الدرقية تحت الحاد تلقائيا، حيث تتمثل أهداف العلاج في تخفيف الأعراض والسيطرة على وظيفة الغدة الدرقية غير الطبيعية. وفي بعض الحالات، يمكن علاجه بجرعة منخفضة من الأسبرين. في الحالات النادرة التي لا يتم تخفيفها بواسطة الأسبرين، يمكن استخدام عقار الكورتيزول لمدة أسبوع، بينما لعلاج التهاب الغدة الدرقية بسبب المناعة الذاتية المزمن هاشيموتو، يتم استخدام هرمون الثيروكسين، وتعتمد الجرعة على العمر والوزن. [51]

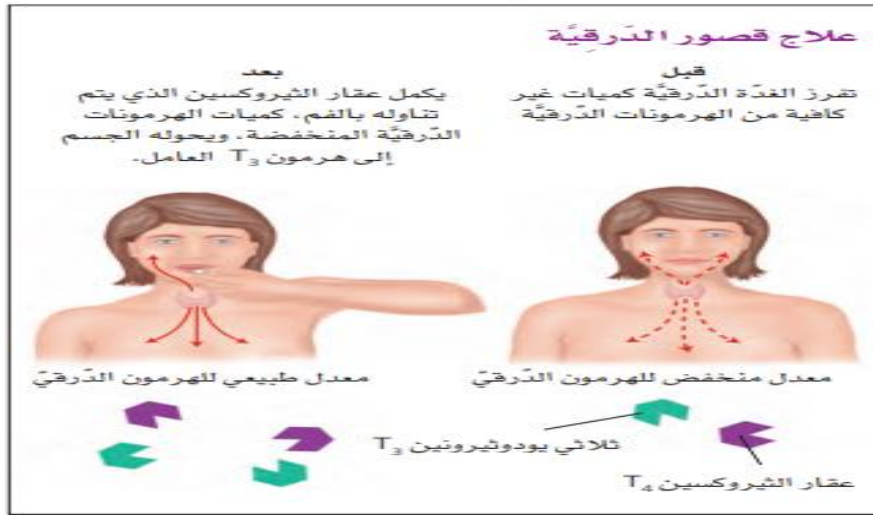
VII-6-6-3- تشخيص البالغين

يمكن اكتشاف ذلك من خلال فحص بسيط للدم، حيث يظهر انخفاض في مستوى هرمون T4 وزيادة في الهرمون المنبه للغدة الدرقية. في حال عدم مراعاة هذه النتائج، يمكن استخدام اختبار للكشف عن الأجسام

المضادة الموجهة ضد الغدة الدرقية (مضادات بيروكسيداز) لتحديد ما إذا كنت تعاني من اضطراب في الغدة الدرقية الذي يمكن علاجه باستخدام هرمون T4، أو إذا كانت النتائج تعتبر طبيعية بالنسبة لك بالرغم من تجاوزها حافة المعدلات الطبيعية.

VII-6-4- علاج البالغين

يتم العلاج بواسطة دواء الثيروكسين المتوفر في أقراص بجرعات تتراوح بين 25 و 50 و 100 ميكروغرام. يتم بدء العلاج عادة ببطء، حيث يوصى بتناول 50 ميكروغرام لمدة ثلاثة إلى أربعة أسابيع، ثم يتم زيادة الجرعة إلى 100 ميكروغرام يوميا لثلاثة أشهر إلى أربعة أسابيع أخرى، وبعد ذلك إلى 150 ميكروغرام يوميا. يتم إجراء فحص دم آخر بعد حوالي ثلاثة أشهر من بدء العلاج لتحديد ما إذا كانت هناك حاجة لتعديل إضافي في الجرعة بهدف استعادة مستويات هرمون T4 والهرمون المنبه للغدة الدرقية في الدم إلى المستوى الطبيعي. من المتوقع أن تلاحظ التحسن في غضون أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع، حيث ستبدأ بفقدان الوزن واختفاء الورم حول العين بسرعة، لكن تحسين حالة البشرة والشعر قد يستغرق من ثلاثة إلى ستة أشهر. يجب الاستعداد لاستخدام علاج الثيروكسين لمدى الحياة. ومن النادر بالنسبة لأولئك الذين يعانون من قصور في الدرقية لسنوات أن يصابوا بفرط الدرقية نتيجة لمرض جريفز. [65]



شكل 28: مخطط يوضح تأثير دواء الثيروكسين [65]

VII-6-5- تشخيص وعلاج قصور الغدة الدرقية عند الحمل

غالبا ما يتناول النساء اللواتي يعانين من قصور في الغدة الدرقية دواء الثيروكسين قبل الحمل. على الرغم من عدم تأثير قصور الدرقية المتوسط على الخصوبة، إلا أن النساء اللواتي يعانين منه لفترة طويلة على الأرجح لن يحملن، ولكن إذا حدث الحمل فإنهن يواجهن خطر الإجهاض. قد تحتاج المصابات بقصور الدرقية إلى زيادة في جرعة الثيروكسين أثناء الحمل، حيث أظهرت الأبحاث الحديثة أهمية هذه الزيادة لصحة الجنين خلال فترة الحمل. لذا، عندما تصبح المرأة حاملا، يجب عليها زيارة طبيبها الذي قد يزيد جرعة الثيروكسين التي تتناولها بمقدار 25 ميكروغرام، وسيطلب منها إجراء فحص دم لمتابعة المستويات. وسيتم فحصها كل شهرين تقريبا خلال الحمل، وزيادة الجرعة المضافة من الثيروكسين إلى 50 ميكروغرام يوميا.

بعد ولادة الطفل، يمكنها العودة إلى الجرعة التي كانت تتناولها قبل الحمل. على الرغم من أن الغدة الدرقية تنمو لدى الجنين بشكل مستقل عن الأم، وتنتج هرموناتها الخاصة بها، إلا أن دراسة حديثة في الولايات المتحدة أظهرت أن العلاج الغير مناسب لقصور الدرقية لدى الأم قد يؤثر على نكاه الطفل لذا من المهم جدا أن تتأكد المرأة التي تتناول دواء الثيروكسين اولا أن فحوصات هرمون الغدة الدرقية طبيعية عند التخطيط للحمل، أي قبل حدوث الحمل، لضمان صحة الحمل وصحة الطفل. [65]

VIII- مفهوم فرط نشاط الغدة الدرقية

يعد من الأمراض الشائعة حيث تفرط الغدة الدرقية في انتاج الهرمونات الدرقية الثيروكسن او ثلاثي يود الثيرونين او كلاهما معا.

VIII-1- اعراض فرط نشاط الغدة الدرقية

زيادة الشهية، الاحساس بالتعب، صعوبة في التركيز، العصبية، تكسر، وترقق الشعر وتساقطه، الغثيان والقيء، التثدي لدى الرجال.

VIII-2- اسباب فرط نشاط الغدة الدرقية

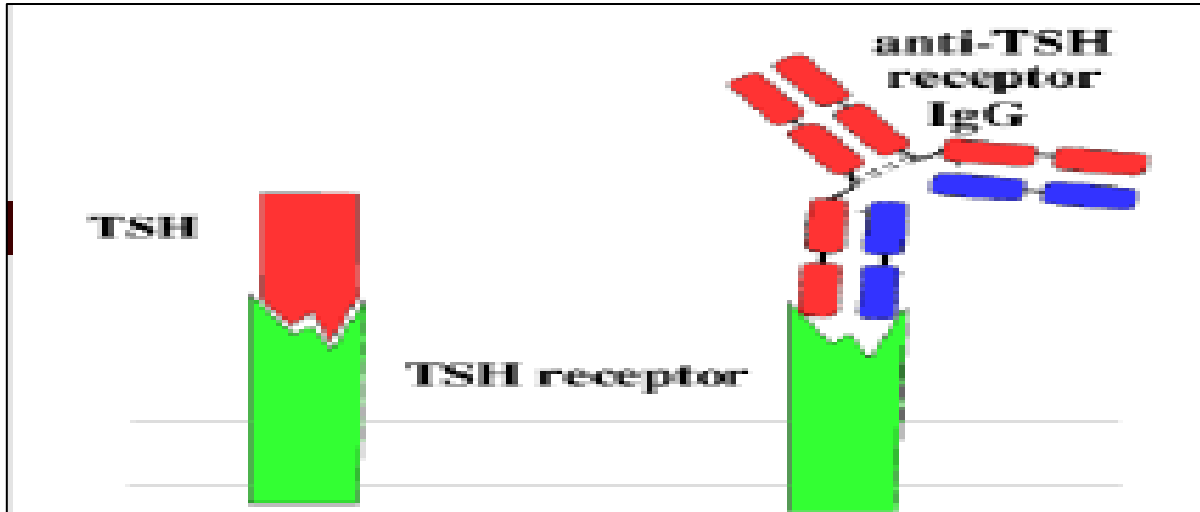
يعد اضطراب غريفز السبب الرئيسي في فرط نشاط الغدة الدرقية في 60% من الحالات في هذا المرض المناعي الذاتي ترتبط الاجسام المضادة الذاتية بمستقبلات الهرمون المحفز للغدة الدرقية TSH. [52]

IX- داء جريفز (Graves' Disease)

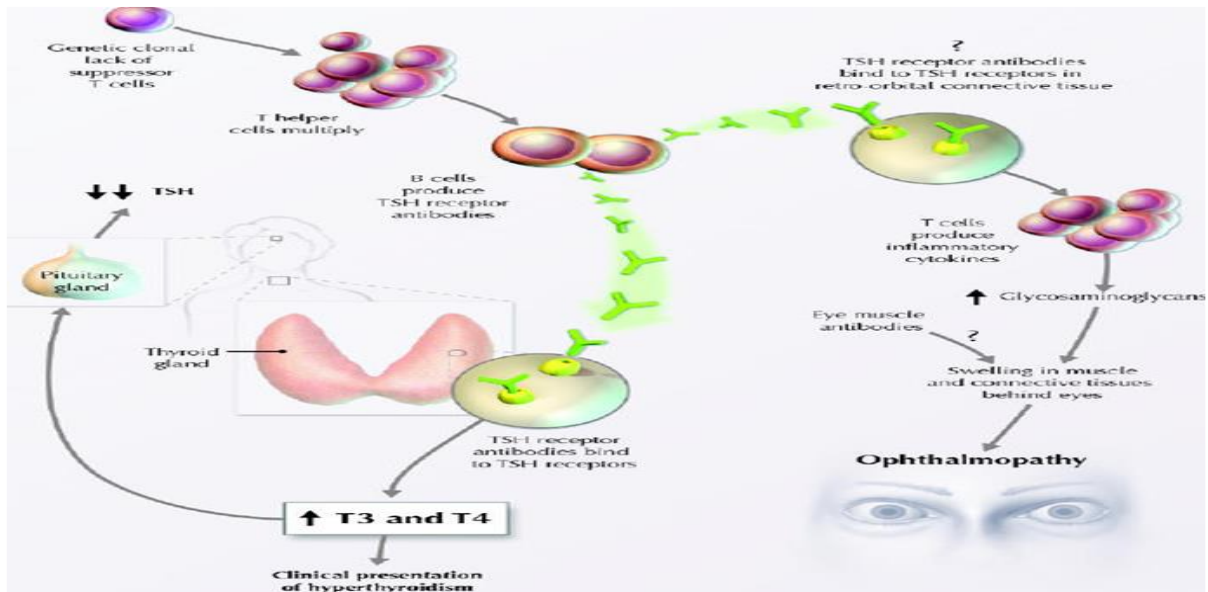
IX-1- نبذة عن المرض

سمي باسم روبرت جريفز، فيزيائي أيرلندي هو الذي وصف هذا الشكل من فرط نشاط الغدة الدرقية منذ حوالي 150 عاما، قد يصاحب أمراض المناعة الذاتية الأخرى مثل داء السكري النمط الأول نقص افراز هرمونات الغدة الكظرية (أديسون)، الذئبة الحمراء، التهاب المفاصل، الوهن العضلي، البقع الحمراء بسبب نقص الصفائح الدموية مجهول السبب، وفقر الدم بسبب نقص امتصاص فيتامين ب12. [46]

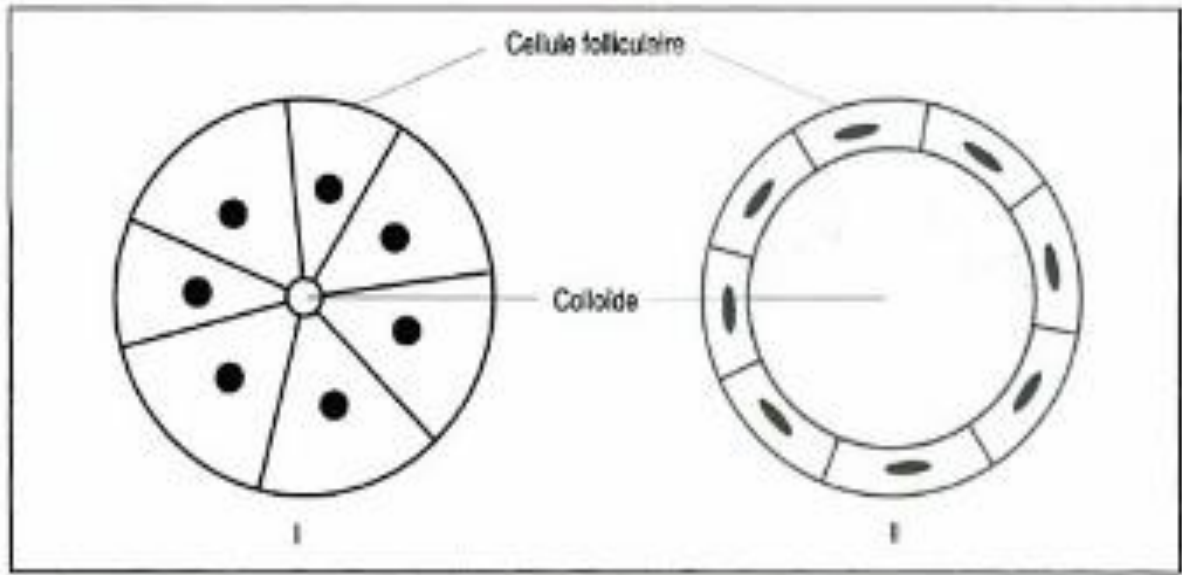
أكثر أسباب فرط نشاط الغدة الدرقية شيوعا لدى النساء الشبابات، عبارة عن اضطراب في المناعة الذاتية يصيب الإناث أكثر من الذكور ينتج بسبب أجسام مضادة من نوع IgG ترتبط بمستقبل ال TSH فتحفزه مما يؤدي إلى إفراز كمية كبيرة من الهرمونات الدرقية، هناك قابلية لانتقال المرض وراثيا العامل المحفز للمرض غالبا عبارة عن صدمة عاطفية أو توتر خلال هذا المرض، يكون الارتشاح الالتهابي داخل الغدة الدرقية غنيا بالخلايا اللمفاوية التائية CD4+LT وCD8+LT.



شكل 29: رسم تخطيطي يوضح آلية ارتباط الأجسام المضادة من نوع IgG بمستقبل ال-R-TSH. [66]
 الخلايا CD4 + LT المنشطة الخاصة بـ R-TSH هي من النوع Th2 التي تقوم بتنشيط LB الخاصة بـ R-TSH تتمايز هذه الأخيرة إلى خلايا بلازمية منتجة للأجسام المضادة ضد R-TSH هذه الأجسام المضادة هي في الغالب من النوع المحفز، ترتبط بمستقبل هرمون ال TSH مما يؤدي إلى زيادة إنتاج AMP الحلقي داخل الخلايا وخفض نشاط الTSH. [67]



شكل 30: رسم تخطيطي يوضح المسببات المقترحة لمرض جريفز. TSH = هرمون الغدة الدرقية، T3 = ثلاثي يودوثيرونين، T4 = هرمون الغدة الدرقية [68]



شكل 31: مقطع عرضي تخطيطي لجريب الغدة الدرقية مفرط الوظيفة (I) والراحة (II). [69]

IX-2- الأعراض السريرية والعلامات الجسدية لمرض جريفز

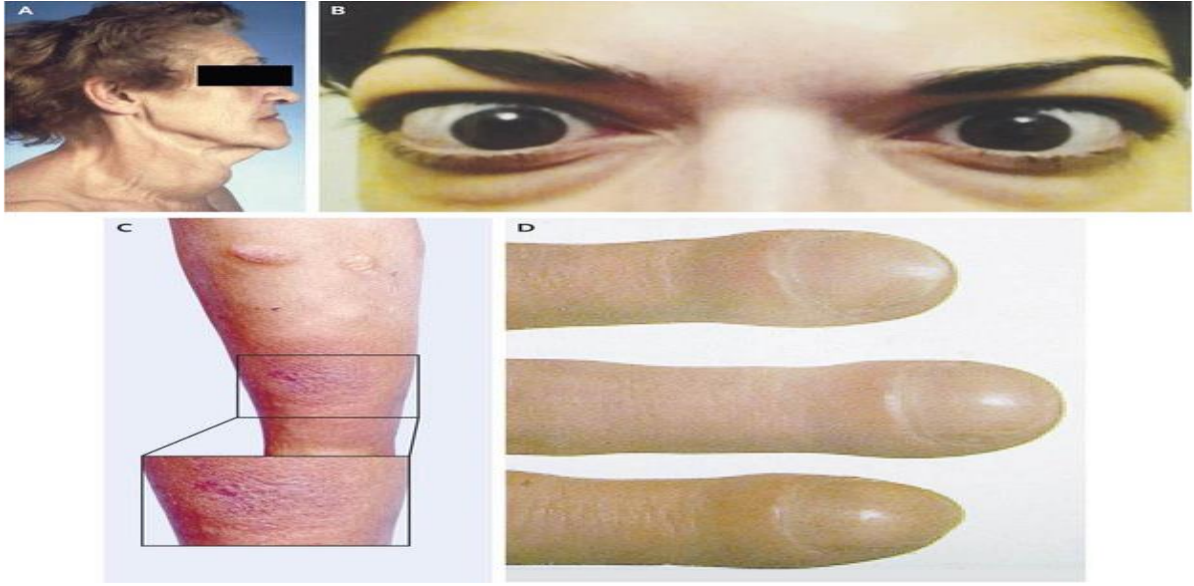
-تضخم الغدة الدرقية ، يكون واضحا عند المرضى الذين تقل أعمارهم عن 60 عاما وتبلغ نسبته 50% عند المرضى الأكبر سنا ، وأما في المناطق التي تعاني من نقص اليود فيصاب الافراد بتضخم الغدة الدرقية العقدي -جحوظ العينين ، الرؤية المزدوجة (ضعف العضلات خارج العين) ، التعرض لالتهاب القرنية. -التعب والإرهاق وضعف العضلات، اضطرابات النوم والأرق. -فقدان الوزن، ضعف الشهية.

-تسارع نبضات القلب، حيث تعد المظاهر القلبية أكثر شيوعا عند كبار السن المصابين بفرط نشاط الغدة الدرقية مقارنة بأولئك من هم أصغر سنا، فيكون الرجفان الأذيني الناتج عن فرط نشاط الغدة الدرقية عند هذه الفئة (أقل من 60 عاما) نادرا، في حين يحدث في أكثر من 10% من المرضى الذين تبلغ أعمارهم 60 عاما أو أكثر [46] -عدم تحمل الحرارة ،وزيادة التعرق، العطش والتبول.

-رعشة اليد، إلى جانب الأعراض النفسية والعصبية (القلق، وتغير المزاج).

-اضطرابات الدورة الشهرية لدى النساء (قلة الطمث أو انقطاع الطمث) ، فقدان الرغبة الجنسية.

-بشرة دافئة ورطبة، تساقط الشعر. [70]



شكل 32: صور للمظاهر السريرية لمرض جريفز. [69]

IX-3- أسباب مرض جريفز

تستهدف الأجسام المضادة الذاتية مستقبلات الهرمون المحفز للغدة الدرقية، مما يؤدي إلى الإفراط في تحفيز الغدة الدرقية. [71] ينجم مرض جريفز عن خلل يصيب جهاز المناعة، الذي يحمينا عادة من الأجسام الغريبة مثل البكتيريا والفيروسات يدمر الجهاز المناعي هذه الأجسام الغريبة بواسطة جزيئات خاصة تسمى الأجسام المضادة التي تنتجها خلايا الدم المعروفة باسم الخلايا الليمفاوية، ففي بعض الأحيان يتم خداع الجهاز المناعي لإنتاج أجسام مضادة تتفاعل مع البروتينات الموجودة في خلايانا حيث في كثير من الحالات يمكن لهذه الأجسام المضادة أن تسبب تدمير تلك الخلايا، تسمى هذه الأجسام المضادة بالأجسام المضادة لمستقبل الثيروتروبين (TRAb) أو الجلوبيولين المناعي المحفز للغدة الدرقية (TSI) تفعل العكس فهي تجعل الخلايا تعمل لوقت إضافي، وترتبط هذه الأجسام المضادة بالمستقبلات الموجودة على سطح خلايا الغدة الدرقية وتحفز تلك الخلايا على الإفراط في إنتاج وإفراز هرمونات الغدة الدرقية وهذا يؤدي إلى فرط نشاط الغدة الدرقية. [72]

أظهرت الدراسات التي أجريت على الترميز الجيني لـ R-TSH (المحدد المستضدي الرئيسي لمرض جريفز)، الموجود على الكروموسوم q3114، أن بعض الطفرات أو تعدد الأشكال الجينية في جزء من جين R-TSH يمكن أن تسبب الإصابة باضطراب جريفز، يمكن أيضا أن ينتج مرض جريفز بسبب العدوى، ومع ذلك فإن دور العوامل المعدية في التسبب في التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي لا يزال افتراضيا، كذلك أظهرت الدراسات أن بكتيريا اليرسينيا المعوية القولونية *Yersinia enterocolitica*، وهي عصية سلبية الجرام، تلعب دورا في إثارة المرض من خلال ظاهرة المحاكاة الجزيئية، حيث تحتوي *Yersinia enterocolitica* على مواقع ربط لـ TSH، والأجسام المضادة التي يحملها الشخص المصاب بمرض جريفز قادرة على الارتباط بالبكتيريا وتمنع ارتباط TSH بهذه الأخيرة وتحتوي كذلك على اثنان من البروتينات المحفظية *protéines capsulaires* ذات الوزن الجزيئي المنخفض (5.5 و 8 كيلو دالتون) على الحواتم *les épitopes* المسؤولة عن التفاعل المتبادل مع مستقبل TSH تسمى هذه البروتينات TSH-CRP

(البروتينات المتفاعلة لمستقبلات هرمون الغدة الدرقية). هذه الأخيرة هي أيضا مسببة للخلايا اللمفاوية الطحالية B في الفئران لأنها تحفز تكاثرها وإنتاج الجلوبيولين المناعي G و M. وبالتالي، يمكن أن تكون يرسينيا المعوية القولونية متسببة في ظهور مرض جريفز من خلال TSHR-CRP.[69]

IX-4- عوامل الخطر

- الوراثة: قد يكون هناك جين أو مجموعة من الجينات يمكن أن تزيد من خطر إصابة الفرد بمرض جريفز.
- الجنس: مقارنة بالرجال، فإن النساء أكثر عرضة للإصابة بمرض جريفز.
- العمر: غالبا الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 40 عاما أكثر عرضة للإصابة بمرض جريفز. [73]
- الإجهاد الجسدي أو العاطفي: قد يعاني الأشخاص الذين لديهم جينات تزيد من فرصتهم في الإصابة بمرض جريفز، بداية المرض نتيجة ظروف الحياة المجهدة كالتوتر أو المرض.
- الحمل: من بين النساء اللاتي لديهن جينات تزيد من مخاطر الإصابة بمرض غريفز، قد يزيد الحمل أو الولادة الحديثة من فرص الإصابة بهذه الحالة.
- التدخين: قد ينجم عن التدخين ضعف الجهاز المناعي، وبالتالي يزيد من خطر الإصابة بمرض جريفز. من المرجح أن يحدث اعتلال عين جريفز لدى المدخنين المصابين بمرض جريفز. [74]

IX-5- الدراسة الوبائية

مرض جريفز هو السبب الأكثر شيوعا لفرط نشاط الغدة الدرقية، حيث يتراوح معدل الإصابة به سنويا من 20 إلى 50 حالة لكل 100.000 شخص، وتصل الإصابة إلى ذروتها بين سن 30 و50 عاما، ولكن يمكن أن يصاب الأشخاص في أي عمر وتبلغ نسبة الخطر مدى الحياة 3% للنساء و0.5% للرجال، كما لا تؤثر الاختلافات طويلة المدى في تناول اليود على خطر الإصابة بالمرض، لكن التراكم السريع لليود يمكن أن يزيد بشكل كبير من حدوث المرض.

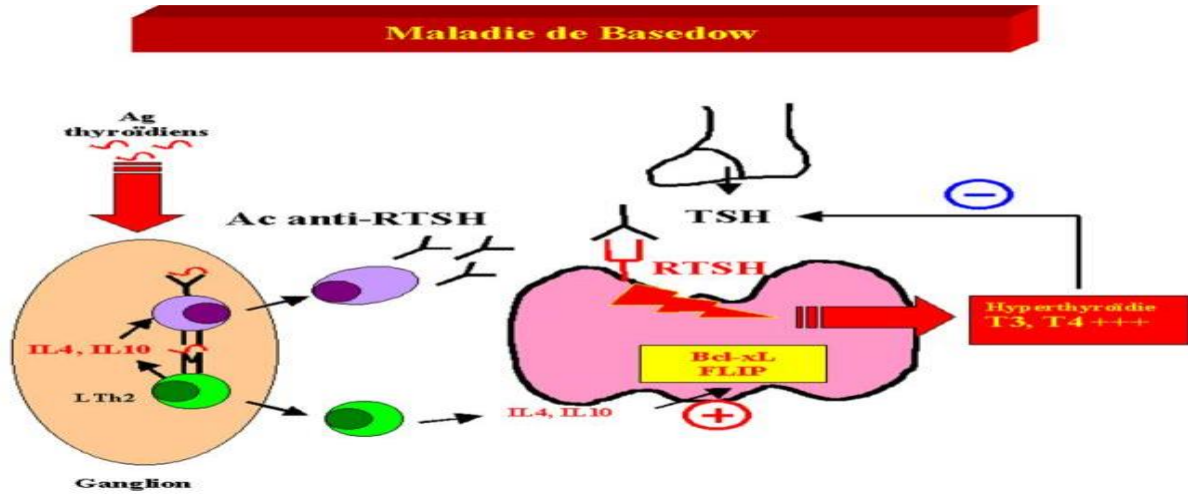
يبلغ معدل الإصابة السنوي باعتلال العين المرتبط بمرض جريفز 16 حالة لكل 100.000 امرأة و3 حالات لكل 100.000 رجل وهو أكثر شيوعا عند الآسيويين، فمن المرجح أن يتطور اعتلال العين الشديد عند الرجال الأكبر سنا منه في الأشخاص الأصغر سنا، حيث يكشف التصوير المداري عن تشوهات طفيفة في 70% من المرضى الذين يعانون من مرض جريفز، ففي المراكز المتخصصة، يتم الكشف عن اعتلال العين التبعي سريريا لدى ما يصل إلى 50% من المرضى الذين يعانون من مرض جريفز، ويهدد البصر نتيجة لانهايار القرنية أو الاعتلال العصبي البصري لدى 3 إلى 5% من هؤلاء المرضى. [70]

IX-6- اعراض مرض جريفز

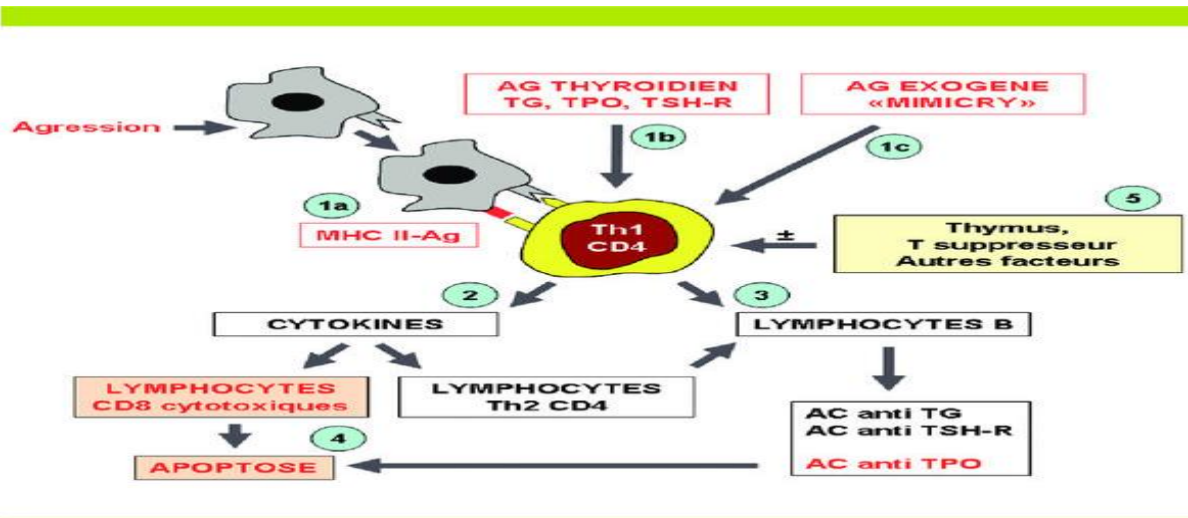
تضخم الغدة الدرقية المنتشر (خفيف إلى ضخم) (Goitre diffus (léger à massif)، تضجيج الغدة الدرقية Bruit thyroïdien، اعتلال الغدة الدرقية Acropachie thyroïdienne، اعتلال عقد لمفية (نادر) Lymphadénopathie، اعتلال الجلد الموضعي (نادر) Dermopathie localisée، اعتلال العين Ophtalmopathie [73]

7-IX- الآليات المرضية المناعية

إن الفيزيولوجيا المرضية لجريفز غير مفهومة بشكل جيد، وينتج هذا النقص في المعرفة إلى حد كبير عن عدم وجود نموذج حيواني مقنع حتى السنوات الأخيرة، لكن ما هو واضح هو أن مرض جريفز يحدث بطريقة وراثية إلى جانب عدد من العوامل البيئية مثل العدوى القادرة على إثارة تحفيز غير محدد للجهاز المناعي، أو الهجمات المختلفة التي تؤدي إلى استجابة مناعية ذاتية مرضية، نتيجة للنقص الكامن في مجموعة متنوعة من "LT المثبطة" ستظهر خلايا LT موجهة ضد مستضدات الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى تنشيط LB المنتجة للأجسام المضادة المحفزة للغدة الدرقية وترجع الأعراض إلى ارتباط الأجسام المضادة بمستقبلات TSH. حيث تؤدي الأجسام المضادة المرتبطة بمستقبل ال TSH إلى الإفراط في إنتاج الهرمونات الدرقية، في مرض جريفز، تسيطر خلايا $Th2\ CD4 +$ على الاستجابة المناعية الذاتية، ويكون ارتشاح الخلايا اللمفاوية أقل وتدمير الأنسجة منخفضا نسبيا.[69]



شكل 33: رسم تخطيطي يوضح الفيزيولوجيا المرضية لخلل الغدة الدرقية المناعي الذاتي: مرض جريفز [75]



شكل 34: رسم تخطيطي يوضح الآلية المناعية لاضطرابات الغدة الدرقية هاشيموتو ومرض غريفز. [76]

8-IX- الأجسام المضادة TRAbs

-الأجسام المضادة القادرة على التفاعل مع مستقبلات TSH، بغض النظر عن أفعالها والطريقة المستخدمة للكشف عنها أو قياسها.

- المحفزة (S-TRAns) TRAns stimulants، المثبطة (B-Tabs) bloquants المحايدة (N-TRAns) .neutres [71].

IX-8-1- فوائده قياس TRAbs

-تشخيص مرض غريفز حيث يرتبط معدلها بخطورة المرض.

-تشخيص نجاح العلاج بالهرمونات المضادة للغدة الدرقية (ATDs).

-العلاج بشكل عام بحد أقصى سنتين إذا كان مستوى T-TRAbs < يتوقف عند سنة أو سنتين من العلاج 97% خطر الانتكاس.

-مواصلة ATDs أو إجراء الجراحة (RAI أو استئصال الغدة الدرقية). [71]

IX-9-1- تشخيص وعلاج مرض غريفز

IX-9-1-1- تشخيص وعلاج الأطفال

IX-9-1-1-1- تشخيص الاطفال

يتم تشخيص فرط الغدة الدرقية بواسطة ارتفاع مستوى هرمون الثيروكسين الحر، وانخفاض مستوى الهرمون المحفز للغدة الدرقية، وتتم معرفة إصابة شخص بمرض جريفز من خلال الكشف عن وجود الأجسام المضادة لمستقبلات الهرمون المحفز للغدة الدرقية، حيث تظهر الأجسام المضادة للثيروجلوبولين وإنزيم بيروكسيداز في حوالي 70% من الأطفال واليافعين المصابين بمرض جريفز، لكنها ليست بتلك الأهمية مقارنة بقياس الأجسام المناعية الذاتية لمستقبلات الهرمون المحفز للغدة الدرقية، كما تُستخدم أشعة اليود المشع والمسح الضوئي لتأكيد تشخيص زيادة إفراز الغدة الدرقية.

IX-9-1-2- علاج الاطفال

يكون باختيار أحد الطرق العلاجية الثلاثة لمعالجة فرط الغدة الدرقية وهي (استخدام العقاقير الدوائية التي تثبط نشاط الغدة الدرقية، أو اليود المشع، أو الجراحة)، فكل طريقة لديها مزايا وعيوب فيما يتعلق بالفعالية والمضاعفات القصيرة والطويلة الأمد، والوقت اللازم للسيطرة على فرط الغدة الدرقية، لكن عموماً، تعد العقاقير الدوائية المثبطة لإفراز الغدة الدرقية الخيار الأول لمعظم أطباء الأطفال، بالرغم من ارتفاع الاهتمام باليود المشع.

IX-9-1-2-1- العقاقير الدوائية لتثبيبات زيادة إفراز الغدة الدرقية

يؤثر عقاراً بروبييل ثيوراسيل وميثيمازول على إفراز الغدة الدرقية عن طريق تثبيط وظيفة اليود ومنع ربط وحدات يوديد الثيوسين لتحويل جزيء الثيروجلوبولين إلى هرمون ثلاثي يود الثيرونين وهرمون الثيروكسين. ويفضل استخدام عقار الميثيمازول بشكل عام لأنه يمكن تناوله مرة واحدة يومياً، وله آثار جانبية أقل حدة على إنزيمات الكبد مقارنة بعقار بروبييل ثيوراسيل.

أفادت التقارير الطبية الحديثة أن عقار بروبييل ثيوراسيل قد يزيد من خطر ارتفاع إنزيمات الكبد ونادرا ما يسبب الفشل الكبدي، لذا يوصى باستخدامه فقط في الأطفال الذين لديهم حساسية من عقار الميثيمازول، أو في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، ويُنصح بإضافة مثبطات البيتا أدريالين للسيطرة على تسارع ضربات القلب حتى يعود مستوى هرمون الثيروكسين الحر في الدم إلى طبيعته. وينبغي كذلك متابعة المرضى كل 4 إلى 6 أسابيع.

مستويات الهرمون المحفز للغدة الدرقية قد لا تعود إلى المعدل الطبيعي بسرعة، وقد يستغرق ذلك عدة أشهر، لذا فإن قياس الهرمون المحفز للغدة الدرقية يكون مفيدا فقط في توجيه العلاج بعد عودة المستويات إلى المعدل الطبيعي، وليس في بداية العلاج. ويجب الإبلاغ عن الأعراض الجانبية السلبية مثل الطفح الجلدي، أو نقص كريات الدم البيضاء، أو ارتفاع إنزيمات الكبد، وتحذير الأهالي ونصحهم بالتوقف عن استخدام العقار فوراً واستشارة الطبيب عند حدوث حمى غير مبررة، أو التهاب الحلق، أو تقرحات اللثة، أو اليرقان، أو ارتفاع إنزيمات الكبد.

IX-9-2-1-2- العلاج باليود المشع

ينبغي توخي الحذر عند استخدام العلاج باليود المشع لدى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن عشر سنوات، ويتم منعه تماما لدى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن خمس سنوات، نظرا لزيادة قابلية الغدة الدرقية لتضاعف الاستجابة للإشعاع المؤين. ويفضل استخدام الأدوية المضادة للغدة الدرقية قبل بدء العلاج إذا كان فرط الغدة الدرقية حادا. قد ترتفع مستويات هرمون الغدة الدرقية بشكل مؤقت خلال 4-10 أيام الأولى بعد العلاج نتيجة لتحرر الهرمونات من الغدة الدرقية المتضررة. وقد تكون مثبطات البيتا أدريالين مفيدة، ويمكن استخدام المسكنات في حالة وجود أعراض خفيفة بسبب التهاب الغدة الدرقية الإشعاعي. تضم المضاعفات الحادة الأخرى من العلاج الإشعاعي الغثيان وتورم الرقبة، والتي نادرا ما تحدث. يتم ملاحظة تأثير العلاج في غضون 6 أسابيع إلى 3 أشهر. ويزداد جحوظ العين بعد العلاج بالإشعاع، وفي حالة وجود جحوظ ملحوظة، يجب استخدام العلاج بحذر، كما أن المعالجة المسبقة بعقار كورتيزول قد تكون فعالة في هذه الحالات.

IX-9-2-9-2- تشخيص وعلاج البالغين

أصبحت أقل انتشارا مما كانت عليه في السابق. تكمن ميزة هذا العلاج في كونه حلا سريعا لفرط الغدة الدرقية، الجراحة غالبا ما تكون الخيار المناسب في حالات عدم فعالية العقاقير الطبية، أو عندما يرفض أولياء الأمور علاج اليود المشع لأطفالهم، أو في حالات جحوظ العين الحادة التي قد تزداد شدتها باستخدام اليود المشع. المضاعفات المحتملة للعلاج الجراحي تشمل نقص نسبة الكالسيوم في الدم في حوالي 10% من الحالات، وشلل العصب الحنجري المتكرر، ونقص هرمون الغدة الجار درقية. ويجب التأكد من أن مستوى هرمون الثيروكسين في النطاق الطبيعي قبل إجراء جراحة الغدة الدرقية، حيث أن زيادة هذا الهرمون يزيد من احتمالية حدوث نزيف حاد أثناء الجراحة نتيجة لزيادة الدم المتدفق للغدة الدرقية. [51]

IX-9-2-9-1- تشخيص البالغين

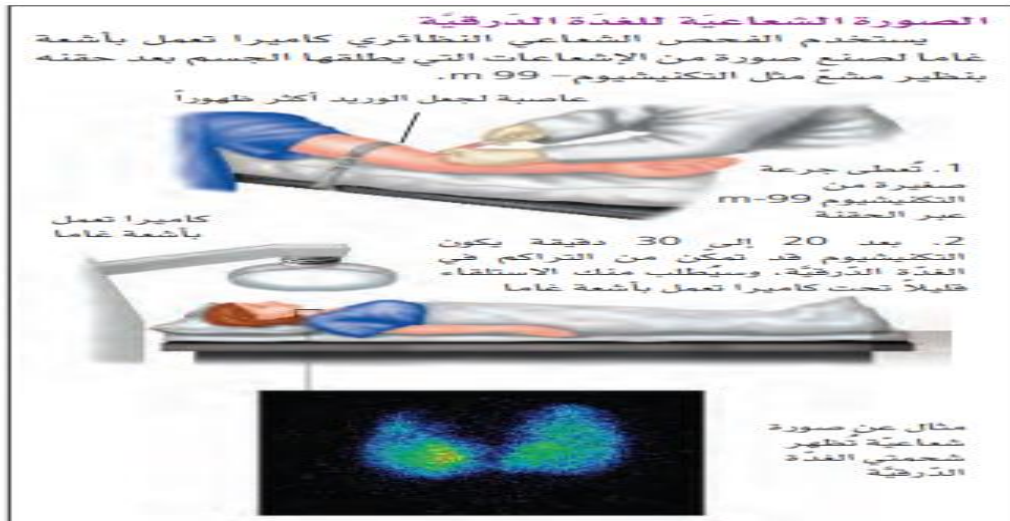
IX-9-2-9-1-1- فحص الدم

بعد أن يتم إجراء فحص الدم في المركز الطبي أو أثناء الجراحة التي أجراها الطبيب العام، قد يحتاج المريض إلى استشارة العيادات الخارجية في المستشفى للحصول على تأكيد دقيق.

IX-9-2-1-2- الصورة الشعاعية للغدة الدرقية

قد يطلب من المريض إجراء صورة شعاعية للغدة الدرقية لتحديد سبب فرط الدرقية، حيث يمكن أن تؤثر نتائج هذه الصورة على خيارات العلاج المستقبلية. عادة ما تتطلب الصورة الشعاعية للغدة الدرقية استخدام جرعة صغيرة من اليود المشع أو التكنيشيوم، ويمكن إعطاؤها عن طريق الفم أو عبر الوريد، مع اتخاذ احتياطات خاصة للأشخاص الذين يعانون من حساسية لليود. ويتجنب الأطباء إجراء الصور الشعاعية للحوامل والمرضعات.

بعد التشخيص الأولي من قبل الطبيب، يلزم على المصاب الانتظار لمدة قصيرة قبل مراجعة طبيب المستشفى. يمكن تخفيف أعراض فرط الدرقية في هذه الفترة عبر استخدام أدوية حاصرات بيتا مثل البروبرانولول، التي تقلل من تأثيرات هرمونات الغدة الدرقية. تعتمد الجرعة على الحالة الصحية العامة للمريض وتوجيهات الطبيب، وذلك بتناول جرعة يومية تؤخذ عن طريق الفم (أما تناول 40 ميليغرام ثلاث أو أربع مرات في اليوم، أو تناول 160 ميليغرام من البروبرانولول (LA Inderal) يومياً، مع الأخذ بعين الاعتبار أن مرضى الربو ليسوا مؤهلين لاستخدام حاصرات بيتا).



شكل 35: صور توضح طريقة إجراء صورة شعاعية للغدة الدرقية [65]

IX-9-2-2- علاج البالغين

هناك ثلاث طرق لعلاج فرط الدرقية الناجمة عن داء جريفز، وهي العقاقير والجراحة واليود المشع

IX-9-2-2-1- الأدوية

تعطى الأدوية المضادة للدرقية عادة للمرضى الشبان الذين يعودون إلى الطبيب عندما يصابون بأول نوبة من فرط الدرقية. واحدة من أكثر الأدوية استخداماً في المملكة المتحدة هي الكاربيمازول، التي تقلل من إنتاج الهرمونات في الغدة الدرقية، وتتوفر عادة في أقراص بجرعات 5 ملغ و20 ملغ. عند البدء في العلاج، يتم

وصف جرعة عالية عادة ما تكون بين 40 و45 ملغ يوميا، مما يؤدي إلى نقص الأعراض بعد مرور 10 إلى 14 يوما.

مدة العلاج الطبيعي تتراوح عادة من 6 إلى 18 شهرا. نصف المرضى يشفون بعد هذه المدة. أثناء العلاج، يتم مراقبة المريض بانتظام كل 4 إلى 6 أسابيع، حيث تقل جرعة الكريبيمازول تدريجيا لتصل الى كمية بين 5الى 15 ملغ يوميا وذلك بناء على مستويات الهرمونات الدرقية في الدم. بعض الأطباء يفضلون بداية العلاج بجرعة عالية من الكريبيمازول تصل عادة إلى 40 ملغ يوميا، وعند الحاجة يتم إضافة الثيروكسين لتصحيح مستويات الهرمونات الدرقية. هذا النوع من العلاج يعتبر فعالا ولا يتطلب المراجعة المتكررة، ويكون مفيدا للأشخاص الذين يعانون من أمراض حادة في العيون، ولكنه قد لا يكون فعالا في السيطرة على أعراض فرط الدرقية بنفس فعالية الكريبيمازول.



شكل36: مخطط يوضح تأثير الادوية المضادة للغدة الدرقية[64]

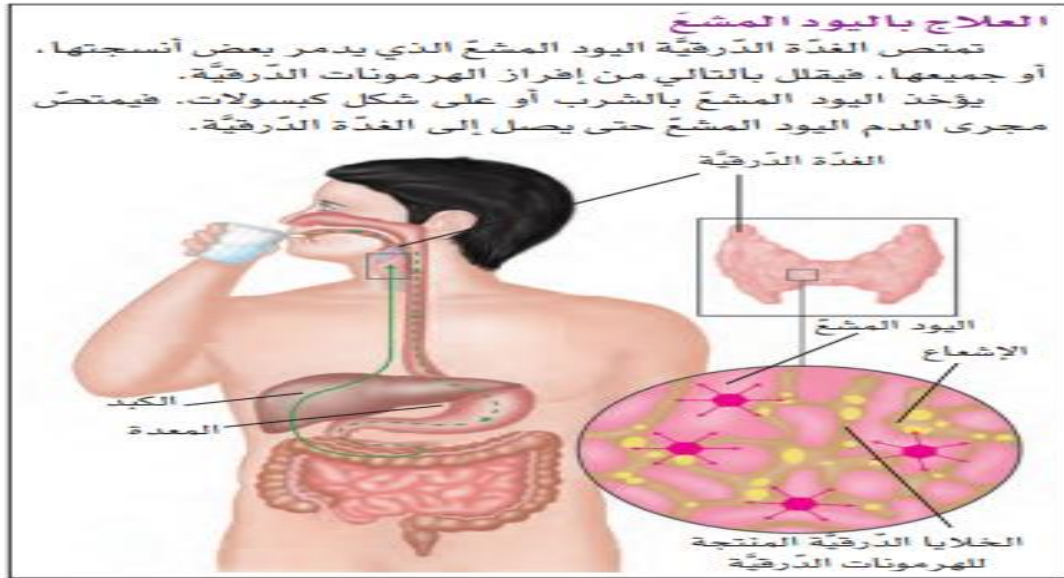
IX-2-2-2-9- الجراحة

حتى بعد تناول الكريبيمازول أو البروبييل ثيوراسيل بمفردهما أو بالاشتراك مع عقار الثيروكسين لمدة تصل إلى 18 شهرا، يتعرض حوالي نصف المرضى لانتكاسات في فرط الدرقية خلال سنتين من التوقف عن تناول الدواء. وإذا كان عمر المريض يقل عن 45 عاما فعند تعرضك لنوبة مرضية ثانية، قد ينصح بالخيار الجراحي، حيث يقوم جراح الغدة الدرقية بإزالة نحو ثلاثة أرباع من الغدة. قبل إجراء هذه العملية، ويجب تعديل مستويات الهرمونات الدرقية في الدم عبر تناول الكريبيمازول.

عند تحديد موعد العملية الجراحية، قد يطلب من المريض تناول دواء يحتوي على اليود لمدة تتراوح بين 10 و14 يوما قبل الجراحة، وذلك لتقليل حجم الغدة الدرقية وتحسين تدفق الدم إليها، مما يسهل عملية الجراحة تقنيا. يدخل المريض عادة إلى المستشفى قبل يوم من العملية التي تستغرق حوالي ساعة، ومن الممكن أن يسمح له بالعودة إلى المنزل بعد يومين من العملية.

IX-2-2-3- البود المشع

عادة ما يعطى هذا النوع من العلاج للمرضى الذين تجاوزوا سن 40 أو 45 عاما، والذين قد تجاوزوا مرحلة الإنجاب، أو للأشخاص الشباب الذين يعانون من مشاكل الخصوبة او العقم. تم اعتماد هذه الطريقة بسبب الخوف من أن تعاطي البود المشع قد يؤدي إلى تشوهات في الأطفال الذين يولدون بعد العلاج. ومع ذلك، لا يوجد دليل يثبت صحة هذه المخاوف. بعض المستشفيات تميل إلى استخدام البود المشع لدى المرضى الشباب لأنه أقل تكلفة وأسهل من حيث إعطاء الدواء.



شكل 37: مخطط يوضح طريقة العلاج بالبود المشع [65]

IX-2-2-3- التشخيص والعلاج عند الحمل

تنشأ حالات فرط الدرقية خلال فترة الحمل في الغالب بسبب داء غريفز، ولكنها ليست شائعة مثل الأمراض المناعية الذاتية الأخرى التي يعتبر داء غريفز جزء منها. عادة ما يتحسن وضع الفرد المصاب تلقائياً خلال فترة الحمل، وتواجه المرأة المصابة بفرط الدرقية صعوبة في الإنجاب نسبياً بسبب زيادة عدد الدورات الشهرية، فيصعب على المبيض إنزال البويضة، وبما أن الأجسام المضادة للدرقية، هي التي تسبب فرط الدرقية في داء جريفز، وتمر عبر المشيمة وتدخل دم الجنين، فإن الجنين قد يصاب بفرط الدرقية مثل والدته. ومع ذلك، تمر الأدوية المضادة للدرقية عبر المشيمة وتسيطر على فرط الدرقية لدى الأم، مما يحمي الجنين من أي أذى. وقد، يمكن لفشل العلاج في فترة الحمل أن يؤدي إلى الإجهاض، في حين يمكن للعلاج المضاد للدرقية أن يؤدي إلى فرط درقي لدى الجنين. لذا، ينصح المريضة بتناول أقل جرعة ممكنة من الكاربيمازول لاستعادة معدلات الهرمونات الدرقية إلى المعدل الطبيعي، ويجب مراجعة هذه المعدلات كل أربعة إلى ستة أشهر، وإبلاغ الطبيب المتابع للحمل والولادة بكل التفاصيل. وينصح كذلك بإيقاف تناول الكاربيمازول قبل أربعة أسابيع من الولادة لضمان عدم تعرض الجنين لقصور الدرقية في هذه الفترة الحرجة من نموه. في حالة إصابة الأم بفرط الدرقية بعد الولادة وهي ترضع طفلها، يعالج عادة بواسطة البروبيل ثيوراسيل بدلاً من الكاربيمازول، لأنه يفرز في الحليب بكمية أقل، مما يقلل من تأثيره على الطفل. كما تشير بعض التقارير في أميركا الشمالية إلى وجود علاقة

بين الكريبيمازول وإصابة حديثي الولادة بمرض نادر يعرف باسم عدم تنسج الجلد، الذي يؤدي إلى تشوه في جزء صغير من فروة الرأس. ويعتقد في المملكة المتحدة أن هذا الأمر قد يكون مبالغاً فيه إذا كان صحيحاً في الأساس. فمعظم الأطباء لا يترددون في وصف الكريبيمازول خلال فترة الحمل. ومع ذلك، يفضل بعضهم استخدام البروبييل ثيوراسيل بدلاً من الكريبيمازول إذا كان ذلك ممكناً، حيث تتفوق جرعة البروبييل ثيوراسيل على جرعة الكريبيمازول بعشر مرات، ويتوفر هذا الدواء عادة على شكل أقراص بجرعة 50 ملغ فقط. ولا يعطى علاج باليود المشع خلال فترة الحمل على الإطلاق. وينصح بإجراء الجراحة في الأسبوع العشرين من الحمل للمريضات اللواتي يعانين من آثار جانبية نتيجة لتناول أدوية أو بسبب عدم استخدام الأدوية بانتظام، مما قد يعرض الجنين للخطر. [65]

IX-11- العوامل المساعدة على تضرر الغدة الدرقية

-نظم غذائية تؤدي إلى اضطراب الغدة الدرقية : الإفراط في تناول الطعام خاصة الحلويات، نقص التغذية، زيادة كمية اليود في الجسم

-تناول العقاقير المثيرة لمضاعفات في الغدة الدرقية مثل : هبارين، ليثيوم، كلوربروباميد، ديازيبام، انديرال، اندروجين، عقاقير PAS لعلاج السل

-الجينات الوراثية

-الضغوط والقلق [77]

IX-12- الوقاية

لا تحتاج الغدة الدرقية لسلامتها واستمرارها في العمل بفعالية سوى إلى اتباع نظام غذائي جيد وغني باليود خاصة لأنه يعتبر من أهم المواد التي تفيد الغدة الدرقية بالإضافة إلى العديد من الفيتامينات والاكثار من شرب الماء النقي.

IX-12-1- اليود

تحتاج إليه الغدة بكميات قليلة فقط للقيام بوظائفها، وإذا زاد عن حده أثر بالسلب عليها حيث تخزنه من شهرين إلى ثلاثة أشهر، وتحتاج 90 ميكروغرام منه يومياً، وإذا نقص اليود عن 50 ميكرو غرام يزيد إفرازها لهرمون T3.

IX-12-1-1- مصادر اليود : الالبان، الخبز والحبوب، الأسماك واللحوم، السكر والمشروبات.

IX-12-2- الفيتامينات : تحتاج إليه الغدة الدرقية أكثر من أي عضو آخر في الجسم وتتمثل هذه الفيتامينات في :

-فيتامين أ : يوجد في الجزر، والجبن، والزبدة والمرجرين، وصفار البيض، والمشمش الطازج

-فيتامينات المجموعة ب: تتمثل في : التيامين، ريبوفلامين، نياسين، فيتامين ب12، فيتامين ب6، فيتامين ج، فيتامين د، فيتامين هـ.

IX-12-2-1- مصادر فيتامينات المجموعة ب : اللحوم، الدواجن، السردين، اللبن، البيض، الكبد، المرجرين، زيت زهرة عباد الشمس وغيرها من المواد الدهنية غير المشبعة.

X- مقارنة بين مرض هاشيموتو وغريفز

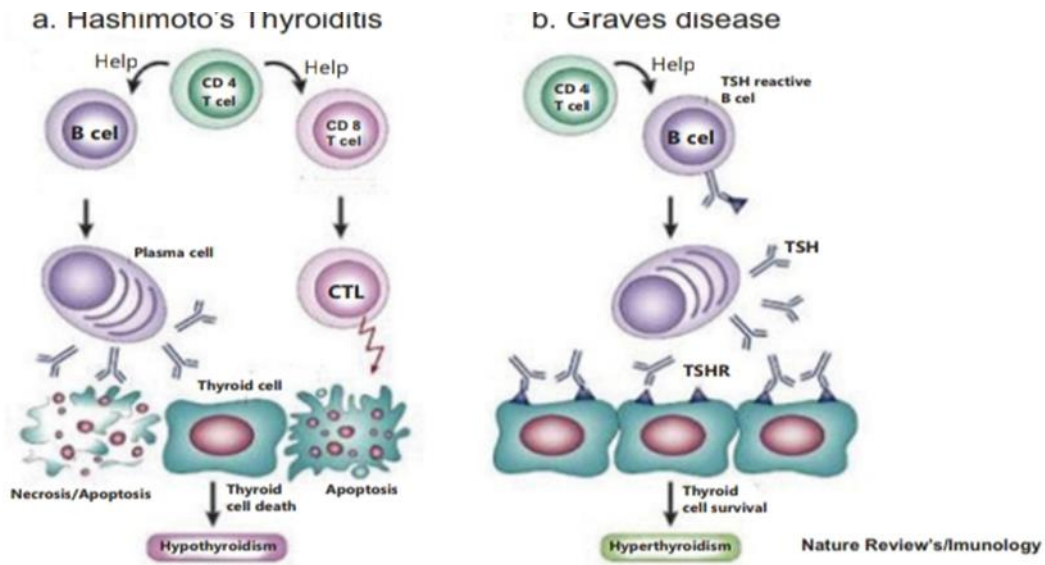
-**العلامات الهرمونية** : يتضمن قصور الغدة الدرقية مستويات منخفضة من الهرمونات الدرقية في المقابل يتضمن نشاط الدرقية افرازا مفرطا لهذه الهرمونات.

-**العلامات المناعية** : للاستدلال على الاصابة بمرض غريفز يتواجد في دم المصاب Ac anti-RTSH في حين يتواجد في دم المصاب بمرض هاشيموتو مضاد الثيروبيروكسيداز.

-**الأعراض المرضية**: غالبا المريض المصاب بقصور الدرقية يظهر الاعراض التالية زيادة الوزن التعب و الحساسية للبرد اما فرط نشاط الغدة الدرقية، فيتميز بالأعراض التالية فقدان الوزن سرعة نبضات القلب، و الحساسية للحرارة.

-**الأسباب التهاب الدرقية** : داء هاشيموتو هو السبب الرئيسي لقصور الغدة الدرقية في حين ان مرض غريفز يعتبر اكثر الاسباب شيوعا لفرط نشاط الدرقية.

-**العلاج** : يتم علاج قصور الغدة الدرقية بواسطة الهرمونات البديلة في حين يتم علاج مرض غريفز باختيار احدى الطرق العلاجية الادوية اليود المشع الجراحة بهدف تنظيم معدلات الهرمونات الدرقية. [79]، [80]



شكل 38 : مخطط لآلية مرض هاشيموتو ومرض غريفز. [78]

خاتمة

ان البكتيريا والفيروسات والكائنات الدقيقة المشابهة تتواجد حقيقة في كل مكان، في الماء والطعام الذي يتناوله الإنسان والمنزل الذي يعيش فيه ومن المثير للدهشة أنه وبالرغم من أن الإنسان محاطا بهذا التهديد الخطير فإنه لا يبذل أي جهد لحماية نفسه ضده وهذا راجع لوجود ميكانيكية في داخل العضوية تقوم بهذه الوظيفة بالنيابة عنه وتحميه من أي عدوى ذلك هو "الجهاز المناعي".

إن استجابة الجسم لأي غزو خارجي تفرض عليه أن يكون قادرا على التمييز بين العناصر الغريبة عن مكونات الجسم (الذات) فيتسامح معها (تحمل الذات) والعوامل الغريبة عن العضوية (اللذات) فيتمنع ضدها، هذه الكفاءة التمييزية هي أساس عمل الجهاز المناعي وتطويره للاستجابات المناعية.

لقد توضح من دراسة بعض الاضطرابات والأمراض المناعية أن التمييز بين الذات واللذات ليس بالأمر المطلق لأن الجهاز المناعي قد يخطئ في بعض الظروف ويقوم بمهاجمة نسيج سليم وهذا ما يعرف باسم "أمراض المناعة الذاتية"، هذه الأخيرة تكون حسب العضو الموجهة نحوه من بين هذه الأمراض اضطرابات الغدة الدرقية الذاتية هاشيموتو وغريفز.

مرض هاشيموتو مرض مناعي ذاتي يصيب الغدة الدرقية في الجسم المسؤولة عن إنتاج هرمونات تعمل على تنظيم العديد من العمليات في الجسم، مثل: نبض القلب، وعمليات الأيض في الجسم، التحكم في درجة حرارة الجسم، عند الإصابة بهذا المرض يبدأ جهاز المناعة بإنتاج أجسام مضادة تهاجم الغدة الدرقية مما قد يسبب تلف هذه الغدة مع الوقت فينتج عن ذلك عدة مضاعفات مثل: تضخم الغدة الدرقية، ضيق التنفس، ارهاق، ضعف العضلات، ضعف الذاكرة والكثير من الأعراض الأخرى التي تظهر مع تطور المرض، تزيد فرصة حدوثه مع توفر عوامل الخطر مثل: الجنس، العوامل الوراثية، الحمل والولادة الحديثة، العلاج الإشعاعي لمنطقة الصدر والرقبة، تم وضع العديد من الطرق لتشخيص هذا المرض وبالتالي علاجه من بينها التحاليل المخبرية والفحوصات الإشعاعية المفيدة مثل: أشعة الموجات فوق صوتية للغدة الدرقية، تناول جرعات محددة من الفوتيروكسين.

يعد مرض غريفز أكثر أسباب فرط نشاط الغدة الدرقية حيث يصيب النساء الشابات أكثر من الذكور، في هذه الحالة تستهدف الأجسام المضادة الذاتية مستقبلات الهرمون المحفز للغدة الدرقية مما يؤدي إلى الإفراط في تحفيز الغدة الدرقية. من بين العلامات والأعراض الجسدية لمرض جريفز: جحوظ العينين، القلق، فقدان الوزن، وضعف العضلات، عدم تحمل الحرارة وبالرغم من أن هذا المرض يمكن أن يصيب أي شخص لكن هناك بعض العوامل التي تزيد من احتمالية الإصابة به مثل: التدخين، الحمل، الإجهاد النفسي، الوراثة، العمر والجنس، يتم تشخيصه عن طريق إجراء تحاليل دموية تثبت وجود الأجسام المضادة القادرة على التفاعل مع مستقبلات الهرمون المحفز للغدة الدرقية TSH، بالإضافة إلى الفحوصات الإشعاعية للغدة الدرقية ويتم علاج مرض غريفز باختيار أحد الطرق العلاجية الثلاثة: استخدام العقاقير الدوائية التي تثبط نشاط الغدة الدرقية، اليود المشع، الجراحة

قائمة المراجع

- [1] Ananya M, What is Bone Marrow?, Retrieved June 21, 2023, From www.news-medical.net/health/What-is-Bone-Marrow.aspx
- [2] Davey, R. T., Jr., Bhat, N., Yoder, C., Chun, T. W., Metcalf, J. A., Dewar, R., Natarajan, V. et al., HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999. 96: 15109–15114.
- [3] Thresholding-based White Blood Cells Segmentation from Microscopic Blood Images, UHD Journal of Science and Technology, February 2020
- [4] متلازمة دي جورج (غياب الغدة الصعترية)، فصل 13، ص 78
- [5] D.benbezza, Immunology general 2e Année lmd, university Ferhat Abbas, faculté des sciences de la nature et de la vie, Department de biologie, 2016
- [6] Osteopathy books
- [7] Krishnamurty & Turley, 200), Dr MASMOUDI H, les orrganes lymphoïdes, la Faculté de Médecine de Sfax, 2013
- [8] Krishnamurty & Turley, 2003, PROFESSEUR JEANNIN DOCTEUR CHEVAILLER, cours PCEM II, FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS IMMUNOLOGIE, 2003.
- [9] Dr.kristina D //September29;2021
- [10] Roma P, Amandeep G, Ishwarlal J. Chronic inflammation. 2020. Stat Pearls Publishing.
- [11] عبد الله عبد الله طاهر، 2012، تبسيط علم المناعة، جامعة حضرموت، ط1، ص 15-35
- [12] علاء محمد البياتي، الوجيز في المناعة، المطبعة المركزية جامعة ديالي، 2018، ص 159-59
- [13] هاشم حسن عروة، مجلة المناعة، مدينة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنية، الرياض، 1996، ص 31-9
- [14] سيد الحديدي، علم المناعة والمصلليات، شعاع للنشر والعلوم، 2004، ص 189-18
- [16] Mohsen H, Immunology, ALREDA LAB SSABH, LIBYA, SONUCI, 2011
- [17] غسان عبد الرحمن، صباح بلاج، أساسيات علم المناعة، جامعة حلب، كلية العلوم، 2005، ص 191-4
- [19] www.aboutkidshealth.ca/Article?contentid=926&language=English
- [18] علم المناعة، المحاضرة الأولى، كلية التربية الأساسية، قسم العلوم الطبيعية، شرقاوط، 2020
- [20] بيتره ريفن و اخرون، علم الأحياء، الفصل 51، العبيكان للنشر، ص 1052
- [21] Immunology Overview: How does our immune system protect us?, Written by April Lowell, PhD | Jan 8, 2020
- [22] Sayantan R, Nikhil S, Supratip K and Satyabrata G, Autoimmune Disorders: An Overview of Molecular and Cellular Basis in Today's Perspective, Department of Medicine, Medical College and Hospital, Kolkata, West Bengal, India ,2012
- [23] Jean S, Historique de l'immunologie et saga de l'autoimmunité, 7-13, 2010
- [24] ترجمة الياس حاجوج، جسم الانسان وأمراضه، مكتبة العبيكان، 2006، ص 120
- [25] حازم عبد السلام، مناعتك بين يديك، دار ماستر للنشر، 2022، ص 54

- [26] Pasteur.G, A classificatory review of mimicry systems, Annual Review of Ecology and Systematics, 1982, P 169–199
- [27] Achour. A, Jamin. C, Olivier. J, Youinou. P, Les lymphocytes régulateurs, Une nouvelle coopération entre cellules T et B pour un contrôle plus efficace de la réponse immunitaire, Médicale, 2014, P18-26.
- [28] <https://elearning.uokerbala.edu.iq/maad/resource/view.php?id=2996>
- [29] Shulze k, Hand k , the balance T1/T2 cell in rheumatoid arthritis Watanabe. Y, Regulation of MHC class II antigen expression, opposing
- [30] هـ. بوجمه، الجهاز المناعي الفصل 2، المدرسة العليا للأساتذة القبة، ص15
- [31] Jagdish J, Cytokines and their role in health and disease: A breif over view, 2016
- [32] Stephanie W. Autoimmune Diseases: Types, Symptoms, Causes and More. Updated on October 20, 2023
- [33] Redmond, W. L., & Sherman, L. A. (2005) . Peripheral tolerance of CD8 T lymphocytes. Immunity, 22(3), 275-284
- [34] Adams , L. E., & Mongey, A. B. (1994). Role of genetic factors in drug-related autoimmunity. Lupus, 3(6), 443-447
- [35] دونالد إم، وبروجون سنتيوارت، ترجمة ماهر البسيوني حسين، علم المناعة، جامعة الملك سعود-الرياض، 1995، ص 425- 445
- [36] Zhang, S. Y., Jouanguy, E., Zhang, Q., Abel, L., Puel, A., & Casanova, J. L. (2019). Human inborn errors of immunity to infection affecting cells other than leukocytes: from the immune system to the whole organism. Current opinion in immunology, 59, 88-100
- [37] Redmond, W. L., & Sherman, L. A. (2005). Peripheral tolerance of CD8 T lymphocytes. Immunity, 22(3), 275-284
- [38] مجموعة من الأطباء، الغدة الدرقية في سطور، دار سيبويه للطباعة والنشر والتوزيع، 2015.
- [39] https://www.lessons4biology.com/2017/12/blog-post_42.html?m=1#google_vignette
- [40] شبيخة ابراهيم ابا الخيل، أمراض الغدة الدرقية، المركز العربي لترجمة وتأليف العلوم الصحية، الكويت، 2021م، ص 1-4.
- [41] Esen K, Ozgur A, Balci Y, Tok S, Kara E. Variations in the origins of the thyroid arteries on CT angiography. Jpn J Radiol. 2018 Feb; 36(2):96-102.
- [42] Chaudhary P, Singh Z, Khullar M, Arora K. Levator glandulae thyroideae, a fibromusculoglandular band with absence of pyramidal lobe and its innervation :a case report. J Clin Diagn Res. 2013 Jul;7(7):1421-4.
- [43] Rykova Y, Shuper S, Shcherbakovsky M, Kikinchuk V, Peshenko A .(MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE THYROID GLAND OF MATURE RATS IN MODERATE DEGREE CHRONIC HYPERTHERMIA) Georgian Med News. 2019 Jul-Aug ;(292-293):75-81.
- [44] منال طييلة، الخلل الوظيفي للغدة الدرقية عند الأطفال، مركز تعريب العلوم الصحية، الكويت
- [45] Dr N- Belagoune , Histologie 2 ème année médecine, University of Batna2 , 2020-2021, p7-11
- [46] المجدوب القماطي، الغدد الصم وهرموناتها، دار الكتاب الجديد المتحدة جامعة الفاتح، 2005م، ص129-132-135-188-200.
- [47] D. Boubekri N, Endocrinologie et régulation des systèmes, M1 Toxicologie Frères Mentouri - Constantine 1, 2020-2021,p 6-12.
- [48] كامل محمد صالح وآخرون، الغدة الدرقية واعتلالاتها، مكتبة الأسرة الأردنية، 2020م.

- [49] محمد صفوت عبد المجيد جادر، فيزيولوجيا الغدد الصماء الهرمونات والناقلات العصبية، جوادن ستار للطباعة، 1996م، ص169.
- [50] Cleveland Clinic 2021
- [51] عبد المعين عيد الأغا، امراض الغدد الصم والسكري لدى الأطفال، 2019م، ص 25-26-94-168-176-178.
- [52] غادة أحمد عبيد، المختصر المفيد في الغدة الدرقية، مكتبة النور، 2020م، ص9.
- [53] Dr Marius B· Dr Patrick M· Hypothyroïdie en médecine de premier recours, 6 mai 2009, p14
- [54] <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/40%20hypothyroidie.pdf>.
- [55] Takashi A· M.D.· Ph.D. and Nobuyuki A· M.D· Hashimoto's Thyroiditis· National library of medicine, 17 July 2017.
- [56] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/#tyd-hashimotos.toc-hashimotos-encephalopathy>.
- [57] Lee SL. Hashimoto thyroiditis. Medscape, website.
<http://emedicine.medscape.com/article/120937-overview>, Updated February 25, 2013. Accessed November 14,2013
- [58] AMERICAN THYROID ASSOCIATION· Hashimoto's Thyroiditis (Chronic Lymphocytic Thyroiditis or Autoimmune Thyroiditis) [PDF], 2023
- [59] Published in final edited form as Pol Arch Intern Med. 30 March 2022; 132(3):
- [60] The 6 stages to Hashimoto's thyroiditis· Westin Childs· July 26, 2022.
- [61] <https://www.restartmed.com/stages-of-hashimotos>
- [62] Mincer· Dana L· and Ishwarlal Jialal. "Hashimoto Thyroiditis." StatPearls [Internet], National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 29 July 2023.
- [63] Adrienne D. "Everything You Need to Know About Hashimoto's Disease." Verywell Health, 9 May 2023, medically reviewed by Kelly Wood, MD. Accessed May 23, 2024.
- [64] <https://www.verywellhealth.com>
- [65] انتوين توفت، اضطرابات الغدة الدرقية، ترجمة: زينب منعم 2013م، ص 14-16-17-22-36-46-48-50.
- [66] <https://www.clubthyroïde-idf.fr/content/2015/6-TRAK.pdf>.
- [67] Cours commun de Résidanat Sujet 39: Les hyperthyroïdies· Faculté de Médecine Sfax· Aout 2020.
- [68] Jody G· Diagnostics and management of Graves' disease JAMC· 4 MARS 2003
- [69] CHAJAI K La maladie de Basedow: rôle du système immunitaire· Université Abdelmalek Essaadi ; Faculté des sciences Tétouan Licence d'études fondamentales en sciences de la vie biologie cellulaire et moléculaire,29/06/2013.
- [70] Terry J. Smith· M.D.· and Laszlo H· M.D.· D.M.S c , Graves' Disease page 1552 1553 , The new england journal of medicine Florida International University on October 21, 2016, p 1552 -1553.
- [71] David F· les anticorps dirigés contre le recepteur de la TSH ,page5 ,7ème Congrès CORATA Belgique,27/09/2019, p 5-6-10
- [72] Graves' Disease· AMERICAN THYROID ASSOCIATION,2017,p1.

[73] Hyo-Jeong K-term management of Graves disease: a narrative review. Division of Endocrinology and Metabolism. Department of Internal Medicine. Nowon Eulji University Hospital. Eulji University School of Medicine Seoul Korea,2022, p 15-578.

[74] <https://www.medicoverhospitals.in/ar>.

[75] B. Will ,AUTO-ANTICORPS ET MALADIES SPECIFIQUES D'ORGANES, Laboratoire DIminologie Faculte de Medecine Cochin Port Royal.

[76] Franziska T .Les maladies auto-immunes de la glande thyroïde chez l'enfant ,ENDOCRINOLOGIE PÉDIATRIQUE,18 avril 2007.

[77] جوان جوميز، كيف تتعايش مع مشاكل الغدة الدرقية، قسم الترجمة بدار الفاروق 2005م، ص210-227.

[78] HYPERTHYROID PHASE OF HASHIMOTO'S THYROIDITIS. Siti Nurul Hapsari. Sidarti Soehita. Department of Clinical Pathology. Faculty of Medicine. Airlangga University. Indonesia. 26 Nov; 2019.

[79] Difference Between Graves And Hashimoto's. April 10,2019.

[80] <http://www.differencebetween.net/science/health/difference-between-graves-and-hashimotos>.

الملخص

أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية تشمل التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو وداء غريفز. التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو هو حالة تسببها استجابة مناعية خاطئة يهاجم فيها الجهاز المناعي خلايا الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى التهابها وتدميرها. يعتبر هاشيموتو أحد أكثر أمراض الغدة الدرقية شيوعا المسببة لخمول الغدة الدرقية وتتمثل أعراضه في التعب المستمر، زيادة الوزن، تساقط الشعر، جفاف الجلد، الاكتئاب، الشعور بالبرد، وانتفاخ الوجه.

بالمقابل، داء غريفز هو حالة يهاجم فيها الجهاز المناعي الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى فرط نشاطها وزيادة إنتاج الهرمونات الدرقية. تتمثل أعراض غريفز في فقدان الوزن غير المبرر، تسارع ضربات القلب، زيادة التعرق، العصبية، وتضخم الغدة الدرقية.

بالإجمال، يتميز هاشيموتو بالخمول ونقص الهرمونات الدرقية، بينما يتميز غريفز بفرط النشاط وزيادة إنتاج الهرمونات الدرقية.

رغم ان الأسباب الرئيسية خلف ظهور هذان المرضان مبهم وغير مفهوم بدقة الا انه توجد بعض العوامل التي تزيد من فرصة الاصابة بداء هاشيموتو وغريفز منها: الجنس، العمر، التاريخ الوراثي للمريض، الحمل والولادة الحديثة، اضطرابات المناعة الذاتية الاخرى، التدخين.

يتم التشخيص عبر الفحص السريري وتحاليل الدم وخيارات العلاج تعتمد على نوع المرض وتوقيت الكشف عن المرض من أبرزها الأدوية، اليود المشع والجراحة إذا استلزم الامر والأبحاث الحالية تسعى لفهم أفضل للأسباب الجينية والمناعية وتحسين أساليب التشخيص والعلاج.

الكلمات المفتاحية: أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية، مرض هاشيموتو، مرض غريفز، خمول الغدة

الدرقية، فرط نشاط الغدة الدرقية

Résumé

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes comprennent la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Graves. La thyroïdite de Hashimoto est une condition causée par une réponse immunitaire incorrecte où le système immunitaire attaque les cellules de la thyroïde, entraînant son inflammation et sa destruction. Hashimoto est l'une des maladies thyroïdiennes les plus courantes et ses symptômes incluent une fatigue persistante, une prise de poids, une perte de cheveux, une peau sèche, la dépression, la sensation de froid et un visage enflé.

D'autre part, la maladie de Graves est une condition où le système immunitaire attaque la thyroïde, entraînant une hyperactivité et une surproduction d'hormones thyroïdiennes. Les symptômes de la maladie de Graves comprennent une perte de poids inexplicable, une accélération du rythme cardiaque, une augmentation de la transpiration, de l'irritabilité et un goitre.

En général, Hashimoto se caractérise par une léthargie et une insuffisance hormonale thyroïdienne, tandis que Graves se caractérise par une hyperactivité et une surproduction d'hormones thyroïdiennes. Bien que les causes exactes de ces maladies soient souvent ambiguës, il existe des facteurs tels que le sexe, l'âge, l'hérédité, la grossesse et l'accouchement récents, d'autres troubles auto-immuns, et le tabagisme qui augmentent les chances de développer Hashimoto et Graves.

Le diagnostic est réalisé par examen clinique et analyses sanguines, et les options de traitement dépendent du type de maladie et du moment de sa détection, notamment les médicaments, l'iode radioactif et la chirurgie si nécessaire. Les recherches actuelles visent à mieux comprendre les causes génétiques et immunitaires, ainsi qu'à améliorer les méthodes de diagnostic et de traitement.

Mots clés : maladies auto-immunes de la thyroïde, maladie de Hashimoto, maladie de Graves, hypothyroïdie, hyperthyroïdie.

Summary

Autoimmune thyroid diseases include Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. Hashimoto's thyroiditis is a condition caused by an incorrect immune response where the immune system attacks the thyroid cells, leading to inflammation and destruction. Hashimoto's is one of the most common thyroid diseases, and its symptoms include constant fatigue, weight gain, hair loss, dry skin, depression, feeling cold, and facial swelling.

On the other hand, Graves' disease is a condition where the immune system attacks the thyroid gland, leading to its overactivity and increased production of thyroid hormones. Symptoms of Graves' disease include unexplained weight loss, rapid heart rate, increased sweating, nervousness, and thyroid enlargement.

In general, Hashimoto's is characterized by sluggishness and thyroid hormone deficiency, while Graves' is characterized by hyperactivity and increased production of thyroid hormones. Although the exact causes of these diseases are often unclear, factors such as gender, age, patient's family history, recent pregnancy and childbirth, other autoimmune disorders, and smoking increase the risk of developing Hashimoto's and Graves' diseases.

Diagnosis is made through clinical examination and blood tests, and treatment options depend on the type of disease and timing of detection, including medications, radioactive iodine, and surgery if necessary. Current research aims to better understand the genetic and immune causes and improve diagnostic and treatment methods.

Keywords: autoimmune thyroid diseases, Hashimoto's disease, Graves' disease, hypothyroidism, hyperthyroidism.