كلمة شكر

عندما رسمنا خطواتنا الأولى كانت بسمة الإنسان وصحته هي الجوهرة التي نحرص عليها وها نحن نخطو آخر خطواتنا في بداية طريقنا ولم تزل تلك البسمة هي ما نعمل من أجلها.

وقبل أن نمضي نتقدم بأسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى جميع أساتذتنا الأفاضل الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة ... ومهّدوا لنا طريق العلم والمعرفة.

وأخصّ بالشكر والتقدير

الأستاذ الدكتور أسد إبراهيم

الذي تفضّل بإشرافه على هذا البحث المتواضع.

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية	8
الجزء التمهيدي	9
المقدمة	9
المشكلة البحثية والتساؤلات	9
هدف البحث وأهميته	9
حدود البحث	9
مناهج البحث وأدواته	9
معايير الاشتمال	10
معايير الاستبعاد	10
طريقة العمل	10
مكونات البحث	10
الجزء الأول: القسم النظري	13
الفصل الأول: مقدمة عن الغدة الدرقية	14
التطور الجنيني للدرق	14
تشريح الغدة الدرقية	15
فيزيولوجيا الدرق	15
الفصل الثاني: دراسة هرمونات الدرق وتأثيراتها	17
2-1-آلية عمل الهرمونات الدرقية	17
2-2-تنظيم الدرق	17
2-3-الدرق الجنيني وعند الوليد	18
2-4-دراسة هرمونات الدرق	19
2-4-1-هرمونات الدرق بالمصل	19
2-4-2-الغلوبولين الرابط للتيروكسين	19
2-5-التأثيرات الاستقلابية للهرمونات الدرقية	20
الفصل الثالث: انتشار فرط نشاط الدرق وأسبابه	21
3-1-فرط نشاط الدرق	21
3-2-الانتشار	21
3-3-الأسباب	22

3-4-عوامل الخطر	27
الفصل الرابع: الأعراض والعلامات	28
1-4-أعراض وعلامات فرط نشاط الدرق	28
2-4-الاختلاطات	30
الفصل الخامس: التشخيص	31
1-5-مخبرياً	31
2-5-التصوير الومضاني للدرق	33
3-5-التصوير بالأمواج فوق الصوتية	34
4-5-التصوير بالرنين المغناطيسي	35
5-5-الخزعة	35
الفصل السادس: المعالجة والإنذار	35
1-1-1-6-المعالجة الدوائية	35
2-1-1-6-الجراحة	37
3-1-1-6-اليود المشع	37
2-1-6-المعالجة العرضية	38
2-6-الإنذار والمتابعة	39
الجزء الثاني: القسم العملي	42
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه	43
1-1-الهدف من الدراسة	43
2-1-أهمية البحث	43
3-1-المواد والطرائق	44
الفصل الثاني: النتائج	45
2-1-نسبة وقوع المرض نسبة لقبولات مشفى الأطفال	45
2-2-دراسة التوزع حسب العمر	45
2-3-التوزع حسب الجنس	46
2-4-التوزع الجغرافي	47
2-5-الأعراض والعلامات عند التشخيص	47
2-6 -طول المرضى عند التشخيص	48
2-7-وزن المرضى عند التشخيص	49
2-8-القصة العائلية	50

2-9-ظروف كشف المرض	50
2-10-ترافقه مع أمراض مناعية أخرى	51
2-11-أسباب فرط نشاط الدرق	52
2-12-التشخيص	52
2-13-المعالجة	55
2-14-المتابعة	56
الفصل الثالث: مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية	59
الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات	61
المراجع	64
نموذج استمارة البحث:	68
نموذج الموافقة المستنيرة	69
الملخص باللغة الإنكليزية	71
الملحق باللغة الإنكليزية	73

فهرس الجداول

رقم الجدول	الصفحة
الجدول (1): التوزع حسب العمر	45
الجدول(2): توزع المرض بين الجنسين	45
الجدول (3): التوزع الجغرافي للمرض	46
الجدول (4): أعراض فرط نشاط الدرق عند التشخيص	46
الجدول (5): الطول بالنسبة للعمر عند التشخيص	48
الجدول (6): الوزن نسبة للعمر عند التشخيص	48
الجدول (7): وجود القصة العائلية للمرض	49
الجدول (8): ظروف كشف المرض	50
الجدول (9): ترافق المرض مع أمراض مناعية أخرى	50
الجدول (10): أسباب فرط نشاط الدرق	51
الجدول (11): تحاليل التشخيص	51
الجدول (12): حجم السلعة عند المرضى	54
الجدول (13): عدد المعالجات المستخدمة	55
الجدول (14): المدة حتى حدوث التحسن السريري	56
الجدول (15): المدة حتى حدوث التحسن المخبري	57
الجدول (16): نتائج المعالجة	57
الجدول (17): اختلاطات المعالجة الدوائية	58

جدول المصطلحات

FT4	Free Thyroxin	التيروكسين الحر
FT3	Free Triiodothyronine	ثلاثي يود التيرونين الحر
T4	Thyroxin	التيروكسين
T3	Triiodothyronine	ثلاثي يود التيرونين
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	الهرمون الحاث للدرق
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone	الهرمون المطلق للحاثّة الدرقية
TRSab	Thyroid Stimulating Hormone Receptor antibodies	الأضداد المفعّلة لمستقبل الموجهة الدرقية
TRBab	TSH Receptor Blocking antibodies	الأضداد الحاصرة لمستقبل الموجهة الدرقية
PTU	Propylthiouracil	بروبيل ثيو يوراسيل
TSI	Thyroid stimulating immunoglobulin	الغلوبولين المناعي المحرّض للدرق
TPO	Thyroid Peroxidase	البيروكسيداز الدرقي
TBG	Thyroxin Binding Globulin	الغلوبولين الرابط للتيروكسين
RAIU	Radioactive Iodine Uptake	قبط اليود المشع
FNA	Fine Needle Aspiration	الرشف بالإبرة الدقيقة
TTF1	Thyroid Transcription Factor 1	عامل انتساخ الدرق الأول
TTF2	Thyroid transcription Factor 2	عامل انتساخ الدرق الثاني
NKX-2.1	Is a protein coding gene	مورثة ترميز بروتين
PAX8	An important gene in embryogenesis of thyroid	مورثة هامة في التكون الجنيني للدرق
TG	Thyroglobulin	الغلوبين الدرقي

"الملخص"

دراسة فرط نشاط الدرق عند الأطفال.

مقدمة: فرط نشاط الدرق مرض نادر جداً عند الأطفال، وبالرغم من أنّه مهدد للحياة إلا أنّه بالتشخيص والتدبير الصحيح مرض قابل للعلاج تماماً. وهو يؤدي لمجموعة واسعة من الأعراض بسبب زيادة الاستقلاب بكل خلايا الجسم.

الهدف: دراسة فرط نشاط الدرق عند الأطفال من حيث الانتشار وشيوع المرض كذلك دراسة الأسباب والأعراض والعلامات وطريقة التشخيص والعلاج ومن ثمّ المتابعة والإنذار.

طرائق البحث: دراسة وصفية راجعة بين 1/تموز/2009 و1/تموز/2019م ومستقبلية بين 2/تموز/2019 و1/تموز/2020 م للمرضى المراجعين للعيادة الغديّة أو المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

النتائج: شملت الدراسة 17 حالة مشخص لها فرط نشاط درق بدئي سريرياً ومخبرياً، كان عدد الذكور 4 بينما الإناث 13 أي نسبة الذكور للإناث 1:3.2، متوسط العمر للمرضى 10.8 سنة، وأشيع أسباب المرض هو داء غريف بنسبة 94.2%، أما أشيع تظاهراته السريرية فكانت وجود السلعة بنسبة 58.8%، والجحوظ ونقص الوزن بنسبة 41.1% لكل منهما، والموجودات المخبرية كانت TSH مثبّطة لدى جميع المرضى، وft4 و FT3 مرتفعة؛ متوسط قيمةFT4 (3.68±2.08) نانوغرام/دل، و FT3 (4.54±1.64) بيكوغرام/مل. تمّ استخدام الميتمازول بجرعة 0.5 مغ/كغ/اليوم كعلاج بدئي عند جميع المرضى. وكانت نتائج المعالجة حدوث الهدأة بنسبة 5.8% وتمّ إيقاف الدواء لدى 5.8%، بينما 29.4 % انقطعوا عن المتابعة، وأمّا 58.8% فقد استمروا بالعلاج.

الخلاصة: إنّ داء غريف أشيع أسباب فرط نشاط الدرق عند الأطفال، وإنّ الميتمازول دواء رخيص وفعّال ومتوفر وله تأثيرات جانبية قليلة لذا يُستخدم كخط أول بالعلاج عند الأطفال؛ بالرغم من الحاجة للمتابعة لفترة طويلة، وتستخدم الجراحة كخط ثانٍ في العلاج.

كلمات مفتاحية: الهدأة، داء غريف، فرط نشاط الدرق، النكس.

الجزء التمهيدي:

1-مقدمة:

إن فرط نشاط الدرق مرض نادر جداً عند الأطفال، لكنه اضطراب خطير إذا تُرك دون تدبير، كما أن له عقابيل شديدة وهي في الغالب غير قابلة للتراجع حتى بعد البدء بالمعالجة، مما يبيّن أهمية الكشف والعلاج المبكر للمرض لتجنب تلك الاختلاطات وما يترتب عليها من تأثيرات هامة على النمو والتطور.

2-المشكلة البحثية والتساؤلات:

لا توجد دراسات سابقة عن الموضوع، كما أنّ وسائل التشخيص والعلاج كثيرة ومتوفرة، لكن لا يوجد إلمام كافٍ حول أفضلها عند الأطفال.

3-هدف البحث وأهميته:

يهدف البحث لمعرفة مدى انتشار مرض فرط نشاط الدرق عند الأطفال، وما هي أهم أسبابه وأشيع أعراضه، كما يهدف لمعرفة وسائل التشخيص وأفضل طرق المعالجة، ومتابعة نتائج العلاج.

4-حدود البحث:

حجم العينة كان صغيراً مما جعل النتائج أقل مصداقية ولا يمكن تعميمها.

5-مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: دراسة وصفية راجعة للمرضى المقبولين وكذلك المراجعين للعيادة الغدية في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، المشخص لهم فرط نشاط درق سريرياً ومخبرياً بين 1/تموز/2009 و1/تموز/2019 وكذلك دراسة مستقبلية بين 2/تموز/2019 و1/تموز/2020.

معايير الاشتمال:

جميع المرضى المشخص لهم فرط نشاط درق.

العمر أقل من 14سنة.

معايير الاستبعاد:

العمر أكبر من 14سنة.

عدم موافقة المريض على الدخول في الدراسة (في الدراسة المستقبلية).

وبالتالي كان حجم العينة 17 مريضاً لديهم فرط نشاط درق.

طريقة العمل:

في الدراسة الوصفية الراجعة استخرجت سجلات المرضى المشخص لهم فرط نشاط درق، واستخلصت المعلومات منها وجمعت.

أما بالدراسة المستقبلية: بعد أخذ الموافقة من المرضى على الاشتراك بالدراسة

أجري ما يلي:

عند مراجعة مريض مشتبه لديه بفرط نشاط درق تؤخذ القصة المرضية ويجرى التقييم السريري ثم المخبري والشعاعي.

في حال كان السبب غير محدد بدقة عندها يُجرى ومضان درق أو معايرة الأضداد المناعية.

بعد الانتهاء من جمع البيانات أدخلت إلى الحاسوب ودرست إحصائياً باستخدام برنامج SPSS الإصدار 22 واستخلصت النتائج وعرضت ضمن جداول ومخططات بيانية.

6-مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: وهو القسم النظري ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل ويتكون هذا الجزء من ستة فصول:

الفصل الأول: مقدمة عن الغدة الدرقية: ويتحدّث عن التطور الجنيني للدرق والتوضع التشريحي وكذلك فيزيولوجيا الدرق.

الفصل الثاني: دراسة هرمونات الدرق وتأثيراتها: ويتحدّث عن هرمونات الدرق وتنظيمها من قبل الغدة النخامية وعن تغير مستوى الهرمون الدرقي في المصل حسب العمر وأيضاً تأثيرات الهرمونات الدرقية في الأنسجة.

الفصل الثالث: فرط نشاط الدرق: ويتحدّث عن تعريف المرض وانتشاره ومختلف الأسباب المؤدية لحدوث المرض وكذلك عوامل الخطر.

الفصل الرابع: الأعراض والعلامات: ويتحدّث عن أعراض وعلامات المرض وعن اختلاطاته.

الفصل الخامس: التشخيص: وذلك بدءاً من القصة السريرية والفحص الفيزيائي وانتهاءً بأدق وسائل التشخيص.

الفصل السادس: المعالجة والإنذار: ويتضمن وسائل العلاج الدوائي والجراحي وباليود المشع وكذلك المعالجة العرضية، بالإضافة لمتابعة نتائج العلاج، وأيضاً يتضمّن إنذار المرض.

الجزء الثاني: ويتضمّن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي تمّ اتباعها خلال مدّة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه: ويحوي هدف البحث، أهمية البحث، المواد والطرائق (مكان وزمان الدراسة– معايير الاشتمال والاستبعاد – طريقة البحث ووسائله) وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة.

الفصل الثاني: نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي تمّ التوصّل إليها في هذه الدراسة.

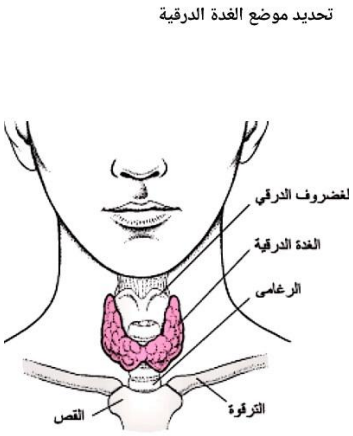
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية: ويحوي مراجعة للنتائج التي تمّ التوصل إليها في دراستنا ومقارنتها مع الدراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: مقدمة عن الغدّة الدرقية

1-1- التطور الجنيني للدرق[1]:



تنشأ الغدّة الدرقية من تبارز من المعي الأمامي في قاعدة اللسان (الثقبة العمياء) ثم تهاجر عبر الغضروف الدرقي بعمر 8-10أسابيع من الحمل لتستقر في مكانها الطبيعي. وتشاهد بشكلها ثنائي الفص في الأسبوع السابع للحمل، كما تشاهد الجريبات الدرقية ويتشكل الغراء بالأسبوع العاشر. يتشكل الغلوبولين الدرقي بالأسبوع الرابع بينما يتشكل التيروكسين T4 وبشكل أقل T3 بالأسبوع 12للحمل.

هناك عدّة أدلة على أنّ عوامل الانتساخ التالية .TTF1/NK-2.1, TTF2, PAX8, NKX2.5 هي عوامل مهمة لتكوّن الدرق الشكلي وتمايزها؛ وهجرتها لمكانها النهائي أيضاً. وتعدّ أيضاً عوامل محرضة لتشكيل التيروغلوبين لذلك فهي تؤثر على تشكيل الهرمون الدرقي. يُنتج الوطاء الهرمون المطلق للحاثة الدرقية TRH بالأسبوع (6-8). بينما تكون الحاثة المطلقة للهرمون الدرقي TSH موجودة بالأسبوع(12).

إنّ المحور الوطائي النخامي الدرقي ينضج بالنصف الثاني للحمل إلا أنّ التلقيم الراجع السوي لا ينضج حتى الشهر الثالث من الحياة بعد الولادة.

1-2-تشريح الدرق[2]:

تتألف الغدّة الدرقية من فصين متماثلين يصل بينهما برزخ يغطي الغضروف الرغامي الرابع وهي ملساء قاسية والفص الأيمن أكبر من الفص الأيسر.

تعتبر الغدة الدرقية أكبر الغدد الصم في الجسم ويتضاعف حجمها 3-4 مرات خلال العقدين الأولين من الحياة إذ يصبح وزنها 15-20غراماً. أما عند الأطفال فيختلف حجمها من منطقة لأخرى، وتكون أكبر في مناطق نقص اليود.

تغذّي الغدة الدرقية مجموعتان من الأوعية الدموية: هي الشرايين الدرقية العلوية من السباتي الظاهر والشرايين الدرقية السفلية من الشريان تحت الترقوة. يصل جريان الدم الدرقي 4-6 مل/د/غ من الوزن وهو يفوق إرواء الكلية الذي يصل 3 مل/د/غ من الوزن، ويتظاهر هذا الإرواء بالحفيف في حالة فرط تنسج الدرق.

أما تعصيب الدرق فيتمّ بواسطة أعصاب ودّية من العقد العصبية الرقبيّة وأعصاب نظيرة ودّية من المبهم وتصل الأعصاب الواردة عن طريق الأعصاب الحنجرية، وقد عُدَ للنهايات العصبية دور منظّم لجريان الدم في الغدّة.

1-3-فيزيولوجيا الدرق[3]:

الوظيفة الأساسية للدرق هي تشكيل T3-T4. وإنّ الدور الأساسي الوحيد المعروف لليود هو تشكيل هذه الهرمونات، وتبلغ الحاجة اليومية من اليود للأطفال 30مكغ/كغ/اليوم، و30-120مكغ/اليوم للأطفال الأكبر، و150مكغ/اليوم للمراهقين والبالغين.

ومهما كان الشكل الكيماوي المتناول من اليود فإنه يصل للغدة على شكل يوديدIodide. إنّ النسيج الدرقي له ألفة عالية لليود حيث تبلغ نسبة القبط حتى (1:100)، ينقل ويخزن في الجريبات لتصنيع الهرمونات الدرقية. يتم قبطه من الدوران بواسطة حامل اليود–Naوالذي يدعى Symporterحيث يقوم بنقل جزيئين معاً بنفس الاتجاه، وقبل أن يرتبط مع التيروزين يجب أن تتمّ أكسدته بواسطة البيروكسيداز الدرقي.

يتمّ إنتاج التيروغلوبين من الخلايا الدرقية وهو عبارة عن بروتين سكري كروي كبير بوزن جزيئي يصل 660000 ويحوي تقريباً120 وحدة تيروزين. إنّ يودنة التيروزين تشكل تيروزين أحادي اليود وتيروزين ثنائي اليود.

يتحد فيما بعد جزيئان من التيروزين ثنائي اليود ليشكل جزيئاً واحداً من T4، أو جزيئاً واحداً من التيروزين ثنائي اليود وواحداً من التيروزين أحادي اليود ليشكل T3. حالما يتشكل يُخزّن الهرمون على شكل تيروغلوبيولين في لمعة الأجربة(غرائي) حتى يصبح جاهزاً لإطلاقه إلى خلايا الجسم.

–القوة الاستقلابية ل T3 أكبر بثلاث إلى أربع مرات من T4. ينتج الدرق عند الكهول حوالي 100 مكروغراماً منT4 و 20مكروغراماً من T3 يومياً. وإن 20%فقط من T3 الجائل بالدوران يكون مفرزاً من الدرق أما الباقي فإنّه ينتج عن نزع اليود من T4 في الكبد والكلية والنسج المحيطة. يقوم T3 بمعظم الوظائف الفيزيولوجية للهرمون الدرقي، بالرغم من أنّT4 أكثر وفرة إلا أنّه يرتبط بشكل ضعيف بالمستقبلات النووية، وتتمّ معظم تأثيراته الفيزيولوجية بواسطة انقلابه إلى T3.

الفصل الثاني: دراسة هرمونات الدرق وتأثيراتها

2-1-آلية عمل الهرمونات الدرقية[4]:

تدخل الهرمونات الحرة إلى الخلايا، حيث يمكن لT4 أن ينقلب إلى T3 بواسطة نزع الأيودين ثم يدخل T3داخل الخلوي إلى النوى ويرتبط بمستقبلاته التي هي من أسرة مستقبلات الهرمونات الستيروئيدية وهي تتضمن الكورتكوستيروئيدات السكرية، الأستروجين، البروجستيرون، فيتامين د والريتنوئيدات.

إن ارتباط T3يفعّل عنصر الاستجابة في مستقبل الهرمون الدرقي مؤدياً إلى إنتاجmRNA مشفّر وتركيب بروتين وإفراز نوعي بالنسبة للخلايا الهدف، وهناك أربعة أشكال إسوية مختلفة من مستقبلات الهرمون الدرقي (α1, α2, β1, β2) وهي تظهر في نسج مختلفة، وهكذا يعمل الهرمون الدرقي من خلال هذه الأشكال الأسوية لمستقبل الهرمون(لنسج معينة) لينتج تأثيرات متعددة في نسج مختلفة.

2-2-تنظيم الدرق[5]:

يُنظِّم الهرمون الحاث للدرق (TSH) عمل الغدة الدرقية؛ وهو بروتين سكري ينتج ويُفرز من قبل النخامى الأمامية، ويفعّل هذا الهرمون الأدنيل سكلاز في الغدة الدرقية للتأثير على تحرر الهرمونات الدرقية. يتكون TSH من سلسلتين مرتبطتين بشكل غير تساهمي (βوα). السلسلة α مشابهة للهرمون الملوتن والهرمون الحاث للجريب وللموجهة القندية المشيمية وتستمد نوعية كل هرمون من السلسلة β.

يتنبه تركيب وإطلاقTSH بواسطة الموجهة الدرقية TRH الذي ينتج من الوطاء ويفرز لداخل النخامى. في حالات نقص إنتاج الهرمون الدرقي يزداد TSHوTRH . إنّ هرمون الدرق الخارجي وكذلك زيادة تركيب الهرمون الدرقي يثبط إنتاج TSHوTRH.

تكون مستويات TRHفي المصل منخفضة جداً (باستثناء حديثي الولادة).

وهناك تنظيم محيطي للهرمونات الدرقية، فيمكن أن تنقص مستويات T3بأمراض أخرى غير درقية كالصيام وسوء التغذية المديد والأمراض الحادة وأدوية معينة، مع بقاء مستويات T4وTSH سوية.

2-3-الدرق الجنيني وعند الوليد[6]:

يزداد مستوى T4المصلي الجنيني بشكل مترقٍ بدءاً من منتصف الحمل، وتكون مستويات T3 منخفضة ثم تزداد بشكل تدريجي حتى تمام الحمل، على العكس من ذلك يكون مستوى T3 المعكوس؛ فيكون مرتفعاً بشدّة ثم يبدأ بالنزول عند تمام الحمل.

كذلك تزداد مستويات TSH بالمصل بشكل تدريجي لتصل إلى 10ملي وحدة/ل في تمام الحمل، وإنّ ثلث T4 الأمومي يعبر المشيمة إلى الجنين، وهو يؤدي دوراً هاماً في النمو الجنيني وخاصة الدماغ، وذلك قبل أن يبدأ تركيب هرمونات الدرق الجنينية. لذلك يمكن أن يتعرّض جنين الأم قاصرة الدرق لخطر أذية عصبية، ويمكن للجنين قاصر الدرق أن يحتمي بشكل جزئي بواسطة T4 الأمومي حتى الولادة.

عند الولادة يحصل إطلاق حاد لل TSHتصل حتى 60 ملي وحدة/ل عند الدقيقة 30 ثم تتراجع سريعاً خلال 24 ساعة الأولى وتستمر بالتراجع أكثر خلال 5 أيام التالية لأقل من 10 مكروحدة/ل، وتؤدي هذه الزيادة المفاجئة لزيادة مماثلة فيT4 وتصل إلى 16 مكروغرام/دل، وكذلك T3، ثم تتراجع تدريجياً خلال الأسبوعين الأوليين من الحياة إلى 12 مكروغرام/دل.

2-4-دراسة هرمونات الدرق[7]:

2-4-1-هرمونات الدرق بالمصل:

يمكن معايرة كل من T3وFT3 وT4 وFT4 ، ثنائي يود التيروزين وT3المعكوس الخامل استقلابياً (3,5',3ثلاثي يود التيروزين)

ويجب أن يُؤخذ العمر بالحسبان عند تفسير النتائج وخاصّة بمرحلة الوليد. وكذلك التيروغلوبين الذي يفرز من السطح القمي للخلية لداخل الغراء وتصل كمية قليلة منه للدوران وهي قابلة للمعايرة والذي تزداد كميته بواسطة TSHوتنقص بنقصانها، كما تزداد كميته عند حديثي الولادة وعند مرضى داء غريف والأمراض الدرقية المناعية الأخرى وفي السلعة المستوطنة. أما الزيادة الكبيرة في TGفتحدث عند المصابين بكارسينوما الدرق المتمايزة، بينما تكون مستويات TG منخفضة بشكل واضح عند الأطفال الذين يعانون من غياب الدرق.

2-4-2-الغلوبولين الرابط للتيروكسين Thyroxine Binding Globulin:

يكون تقييم TBGضرورياً أحياناً لأنّه يؤثّر على مستوى التيروكسين الكلي في بعض الحالات السريرية حين يزداد أو ينقص.

حيث يربط 70% من T4و 50% منT3. وتزداد مستويات TBGفي الحمل، وفترة الوليد، وبإعطاء الإستروجينات والهيروين والبيروتيازين. وينقص مع الإندروجين والستيروئيدات البانية والكورتكوستيروئيدات السكرية والأسبارجيناز.

كذلك يثبط الفنتوئين ارتباطT4وT3معTBG، وتنقص كمية TBG بشدّة بالمرض الكبدي وبسبب الضياع البولي (كما في النفروز الخلقي).

2-5-التأثيرات الاستقلابية للهرمونات الدرقية[8]:

2-5-1-تزيد من معدل الاستقلاب بمعظم الخلايا:

2-5-1-1-التأثير على استقلاب السكريات:

حيث تنشط هذه الهرمونات جميع عمليات الاستقلاب المتعلقة بالسكريات من زيادة استهلاك سكر الدم وزيادة تحلل الغليكوجين بالإضافة إلى تنشيط امتصاص السكريات من الأمعاء.

2-5-1-2-التأثير على استقلاب الدسم:

تزيد هرمونات الدرق من استهلاك الدسم كمصدر للطاقة وتزيد من أكسدة الحموض الدسمة من قبل الخلايا وهذا ما يفسر جزءاً من تأثير الهرمونات الدرقية المولدة للحرارة.

2-5-1-3-التأثير على استقلاب البروتينات:

تزيد (T4 و T3) من بناء البروتين التي تعتبر حجر الأساس في بناء الخلايا والأنسجة .

إن الجرعات الفيزيولوجية منها لها تأثير بانٍ على البروتين بينما الجرعات الكبيرة تسبب هدم البروتين. كما تؤدي (T4 وT3) إلى تنشيط تكوين وإفراز هرمونGH.

2-5-1-4-التأثير على استقلاب الفيتامينات:

تزيد الهرمونات الدرقية من الحاجة لمرافقات الأنزيمات Coenzyme وأيضاً إلى الفيتامينات التي تشتق منها هذه المرافقات. حيث لوحظ في فرط نشاط الدرق زيادة الحاجة للفيتامينات الذوابة بالماء كذلك تؤثر بالفيتامينات المنحلة بالدسم فهي ضرورية لتركيب فيتامين A من الكاروتين ولتحويل فيتامين A إلى الريتنال.

2-5-2-زيادة فعل الكاتيكولامين.

2-5-3-زيادة الوزن وحجم الكتلة العضلية والجهاز الهيكلي.

2-5-4-يؤثر على تكون الجملة العصبية وتمايز الخلايا الدبقية وهجرتها.

2-5-5-زيادة استهلاك الأوكسيجين وتوليد الطاقة.

الفصل الثالث: انتشار فرط نشاط الدرق وأسبابه

3-1-فرط نشاط الدرق[9]:

ينجم فرط نشاط الدرق عن إفراز زائد من هرمون الدرق. وهو مرض نادر جداً عند الأطفال، وبالرغم من أنّه مهدد للحياة إلا أنّه بالتشخيص والتدبير الصحيح مرض قابل للعلاج تماماً، ويستطيع الأطفال أن يعيشوا معه حياة طبيعية تقريباً.

الانسمام الدرقي: هو عبارة عن زيادة فعل الهرمون الدرقي بشكل غير مناسب، ينجم عن زيادة كمية الهرمون الدرقي في الأنسجة، بغض النظر عن المصدر (الذي قد يكون خارجياً) وفرط نشاط الدرق قد يكون سبباً للانسمام الدرقي لكن العكس غير صحيح.

3-2-الانتشار[10]:

إنّ انتشار اضطرابات الغدّة الدرقية يعتمد على العرق، الجنس، العمر، المنطقة الجغرافية، والأكثر أهميّة هو كمية اليود المأخوذة. لذلك فإنّ المعلومات عن الاضطراب الدرقي في جمهرة معينّة لا تفيد في الاستقراء عن جمهرة أخرى.

وإنّ فرط نشاط الدرق مرض نادر جداً عند الأطفال، ففي الولايات المتحدة وايرلندا وجد أنّ نسبة الحدوث 0.9 حالة لكل 100000 طفل أقل من 15 سنة، وأنّ معدّل الحدوث يزداد مع العمر. كما أنّ انتشار فرط نشاط الدرق أقل بحوالي 5 إلى 10 أضعاف قصور الدرق.

3-3-الأسباب:

3-3-1-داء غريف [11]:

يعرف أيضاً بتضخم الغدّة الدرقية السَام، وهو أحد أمراض المناعة الذاتية التي تؤثر على الغدة الدرقية، وهو السبب الأكثر شيوعاً لفرط نشاط الغدة الدرقية وتضخمها، حيث يشكل حوالي 90% من الأسباب. إنّ السبب الدقيق غير واضح ولكن يعتقد أنّه نتيجة مزيج من العوامل الوراثية والبيئية، حيث هناك استعداد وراثي للمرض لكن لم يعثر على خلل جيني واضح للإشارة إلى سبب المرض، فمثلاً إذا تأثر أحد التوأمين هناك فرصة 30% لإصابة التوأم الآخر أيضاً بالمرض. قد يكون السبب في ظهور المرض هو الشدة (كالقلق والإنتان والولادة)، والمصابون بأمراض المناعة الذاتية الأخرى مثل مرض السكري النمط الأول والتهاب المفاصل الرثياني لديهم فرص أكبر للإصابة. كما أنّ التدخين يزيد من مخاطر الإصابة بالمرض ويجعل مشاكل العين أسوأ. إنّ المرض بالأساس هو مرض مناعي ناتج عن أضداد تعمل على تنشيط الغدّة الدرقية تسمى(TSI) والتي لها تأثير مماثل لهرمون تنشيط الغدة الدرقية (TSH) مما يسبب زيادة إفراز هرمونات الغدّة الدرقية. إنّ المناعة المتواسطة بالخلايا اللمفاوية B وT موجهة ضد أربعة مستضدات درقية معروفة هي: ثيروغلوبيولين، البيروكسيداز الدرقي، مستقبل ثيروتروبين وصوديوم يوديد Symporter.

إنّ مستقبل ثيروتروبين هو المستضد الذاتي الأول في داء غريف وهو المسؤول الرئيسي عن تظاهرات فرط نشاط الدرق. كما أن الأضداد الثلاثة الأخرى لها دور في داء غريف إلا أنّه ضئيل جداً، مع ذلك تبقى كدليل للأسباب المناعية لداء غريف.

تكون الغدة الدرقية متضخمة بشكل متجانس بدرجات متفاوتة وتشاهد السلعة عند كل المرضى تقريباً. وبالتحليل النسيجي للغدة تظهر الخلايا الدرقية متضخمة ومفرطة التصنع، بالإضافة إلى ارتشاح الغدة بالخلايا اللمفاوية والخلايا البلازمية.

يشاهد الجحوظ عند معظم المرضى تقريباً ولكنه يكون خفيفاً بالبداية عادة، وتقاس درجة الجحوظ بأداة تعرف مقياس الجحوظ exophthalmometry.

3-3-2-عقيدات الغدة الدرقية مفرطة النشاط[12]:

قد يحدث نمو غير طبيعي لبعض العقيدات Nodules ضمن الغدة الدرقية والتي لا تؤثر في طبيعة عمل الغدة الدرقية في الغالب. إلا أنّ بعض هذه العقيدات تعرف بعقيدات الغدة الدرقية مفرطة النشاط تقوم بإنتاج هرمونات الغدّة الدرقية بشكل مفرط دون الاستجابة لهرمونات الغدة النخامية المسؤولة عن تنظيم إنتاج هرمونات الغدة الدرقية، مما يؤدي للإصابة بفرط نشاط الغدة، وتقسم هذه العقيدات إلى أنواع منها[12]:

3-3-2-1ورم الغدة الدرقية السُمي toxic adenoma:

تتمثل الإصابة بفرط إنتاج الهرمون الدرقي ضمن عقيدة واحدة في الغدّة الدرقية ناجمة عن ورم حميد يزيد حجمه عن 2.5 سم مما يؤدي للإصابة بالانسمام الدرقي Thyrotoxicosis.

3-3-2-2-الدراق عديد العقيدات السام Toxic multinodular goiter:

تتمثل الإصابة بتضخم الغدة الدرقية نتيجة نمو عدّة عقيدات فيها وتتسبب هذه العقيدات بإنتاج كمية كبيرة من الهرمونات الدرقية، وتعرف أيضاً بداء بلامرPlummer disease. تتميز الإصابة بتضخم الغدة الدرقية قبل ظهور أعراض فرط نشاط الدرق. وقد يعاني الشخص المصاب من تضخم مفرط بالغدّة والذي يؤدي بدوره لصعوبة بالبلع والتنفس، مما قد يستدعي إجراء عمل جراحي لإزالة جزء من النسيج المتضخم من الغدة. ويحدث داء بلامر بسبب عوز اليود في الغذاء، مما يؤدي لتضخم الغدة الدرقية في محاولة لزيادة القدرة على امتصاص اليود من الدم وزيادة قدرتها الإنتاجية.

وإنّ الإصابة بهذا النوع من العقيدات يحدث غالباً بالتقدم بالعمر وخصوصاً في المناطق التي يشيع فيها عوز اليود.

3-3-3-التهاب الغدة الدرقية[13]:

يوجد عدد من الاضطرابات المسببة لالتهاب الغدة الدرقية، كما أنّ الأعراض الناجمة تختلف حسب نوع الالتهاب، وقد ينجم عن التهاب الدرق فرط نشاط أو قصور في الغدة، ومن أسباب التهاب الدرق المسببة لفرط نشاط درق:

3-3-3-1-التهاب الدرق تحت الحاد لدوكيرفان DeQuervain's:

يحدث بشكل أشيع لدى الإناث بعمر بين 20-50 سنة، ويتمثل بانتفاخ مؤلم في الغدّة الدرقية، والحمى والألم بالعنق والفك والأذن. قد يكون السبب ناجماً عن الإصابة ببعض أنواع الفيروسات.

ويؤدي لزيادة في نشاط الغدة الدرقية لعدّة أيام مع ظهور أعراض فرط النشاط. ثم يليها قصور في الغدة لعدّة أسابيع أو أشهر متتالية قبل استعادة الغدّة نشاطها الطبيعي.

3-3-3-2التهاب الدرق لهاشيموتو:

كما هو مرض مناعي ذاتي ويغلب أن يسبب قصوراً بالدرق لكنّه في البداية قد يسبب فرط نشاط في الغدّة وذلك بسبب تخرب الأجربة الدرقية.

3-3-3-3-التهاب الغدة الدرقية الناجم عن التعرض للإشعاع:

قد يسبب التعرض للعلاج الشعاعي المستخدم للسيطرة على بعض أنواع السرطانات وفرط نشاط الدرق إلى حدوث ضرر والتهاب في هذه الغدّة. والذي قد يسبب فرطاً أو قصوراً في نشاط الغدة.

3-3-3-4-التهاب الغدة الدرقية الصامت Silent thyroiditis:

يحدث هذا النوع من الالتهاب نتيجة الإصابة بأحد أمراض المناعة الذاتية. وقد يسبب في البداية فرط نشاط يليه قصور، وفي غالبية الحالات تستعيد الغدة وظيفتها خلال 12-18 شهراً. لكن بنسبة قليلة قد يتحول إلى قصور دائم في الغدة الدرقية. وسُمّي صامت بسبب غياب الألم، حيث نلاحظ تورماً واحمراراً غير مصحوب بألم.

3-3-4-زيادة الوارد من اليود[14]:

(وهي من أسباب الانسمام الدرقي المشابه سريرياً لفرط نشاط الدرق)

وهو إما دوائي أو غذائي.

3-3-4-1-فرط نشاط الدرق المحدث بالأدوية:

وينتج عند أخذ الأدوية الحاوية على اليود مثل الأميودارون (وهو دواء لمعالجة اضطرابات النظم القلبية) هيكلياً مشابه للهرمون الدرقي، ويمكن أن يسبب فرط نشاط أو قصوراً في الغدّة. كذلك الليثيوم والأنترفيرون. ويمكن أن يكون بسبب جرعة زائدة من التيروكسين، وغالباً ما يزول تأثير الدواء بعد التوقف عن استعماله.

3-3-4-2-استهلاك كمية كبيرة من اليود:

وتحدث غالباً عند الأشخاص الذين يعانون من نظام غذائي فقير باليود وينتقلون إلى العيش في منطقة غنية باليود، وتعرف هذه الظاهرة بظاهرة جود-باسدو Jod-Basedow Phenomenon.

3-3-5-فرط نشاط الدرق الخلقي[15]:

يبدأ فرط نشاط الدرق عند حديثي الولادة عادة قبل الولادة، ويكون موجوداً حين الولادة، وتكون أمهات هؤلاء الولدان مصابات بداء غريف فعّال أو داء غريف هادئ، أو نادراً بقصور درق وبسوابق التهاب درق لمفاوي.

تنجم الإصابة عن مرور الأضداد المفعلة لمستقبل الموجهة الدرقية TRSAb عبر المشيمة، لكن السير والبدء السريري والشدة قد تتعدل بوجود الأضداد الحاصرة لمستقبل الموجهة الدرقية TRBAb بنفس الوقت وبعبور الأدوية المضادة للدرق المأخوذة من قبل الأم للمشيمة.

إنّ المستويات العالية من TRSAb تؤدي لفرط نشاط كلاسيكي عند حديثي الولادة. لكن إذا كانوا قد تعرضوا للأدوية المضادة للدرق فإن بدء الأعراض يتأخر 3-4 أيام بعد تقويض الأدوية المضادة للدرق العابرة من الأم، وإذا وجدت TRBAb أيضاً فإنّ أعراض فرط نشاط الدرق يمكن أن تتأخر أسابيع.

يحدث فرط نشاط الدرق عند 2% فقط من الولدان المولودين لأمهات لديهن سوابق إصابة بداء غريف. وإنّ فرط نشاط الدرق عند حديثي الولادة يصيب الذكور والإناث بنفس النسبة. إنّ الاضطراب يهدأ بعمر 6–12أسبوع. لكن قد يستمر لسنوات عديدة إذا كان لدى الوليد سوابق عائلية شديدة من داء غريف. غالباً ما يكون الولدان خدجاً ولديهم تأخر نمو داخل الرحم، والكثير منهم يكون لديه سلعة – مفرط الفعالية–هيوجي – الرأس صغير مع انغلاق دروز باكر – مع عينان جاحظتان وقد يوجد تسرع قلب شديد وتسرع تنفس وحرارة مرتفعة مع فقدان وزن بالرغم من شهية جيدة – إسهال. وقد يموت الوليد إذا لم يتم البدء بالمعالجة فوراً. وإنّ إنذار التطور الروحي محتفظ به عند هؤلاء.

3–3–6–أسباب أخرى لفرط نشاط الدرق:

(وهي نادرة جداً عند الأطفال)

3–3–6–1–ورم الغدة النخامية[16]:

قد تؤدي الإصابة بورم في النخامى إلى زيادة إنتاجTSH والذي بدوره يؤدي لفرط تحفيز الغدة الدرقية لإنتاج هرموناتها، وهو ما يعرف بفرط نشاط الدرق الثانوي، وهي حالة نادرة جداً. وتمثل أحد أنواع الأورام الحميدة التي تتطور ببطء.

3–3–6–2–سرطان الغدة الدرقية[17]:

ويُعرف السرطان بحسب الخلايا التي تنشأ على حسابها مثل سرطان خلايا هرتل Hurthle cell carcinoma وسرطانة الدرق اللامصنعةanaplastic thyroid cancer والسرطانة الدرقية اللبية Medullary thyroid cancer، وقد تعود أسباب الإصابة بالسرطان إلى الوراثة أو قد تنشأ نتيجة عوز اليود بالنظام الغذائي أو قد تكون الأسباب غير معروفة.

3-4-عوامل الخطر[18]:

3-4-1-العمر:

يمكن أن يصيب جميع الأعمار لكن الإصابة به أكثر شيوعاً عند الأشخاص المسنين (50سنة فما فوق)

3-4-2--الجنس:

حيث أنّ النساء أكثر عرضة للإصابة بالمرض من الرجال، فالمرأة تتعرض لتغيرات هرمونية متكررة وهذا ما يجعل جسمها أكثر حساسية لأي تغير هرموني قد يصيبه، مما يجعلها أكثر عُرضة للإصابة بفرط نشاط الدرق من الرجل.

3-4-3-العرق:

لوحظ أنّ اليابانيين أكثر عرضة من غيرهم للإصابة بفرط نشاط الدرق وقد يكون السبب في ذلك نوع الغذاء المعتمد على الكثير من المأكولات البحرية والأسماك التي تعتبر غنية باليود.

3-4-4-عوامل وراثية:

إصابة أحد أفراد العائلة بداء غريف أو أحد أمراض فرط نشاط الدرق يزيد من خطر الإصابة لدى الأفراد الآخرين. كذلك وجود قصة لأمراض مناعية ذاتية أخرى يزيد خطر الإصابة.

3-4-5- بعض الحالات الطبية الأخرى:

السكري النمط الأول _ فقر الدم الخبيث العرطل _ إصابة عقدية سابقة للغدة الدرقية_ قصّة رض على الغدّة الدرقية.

3-4-6-إصابة الأم بداء غريف يزيد خطر الإصابة عند الوليد.

الفصل الرابع: الأعراض والعلامات

4-1-أعراض وعلامات فرط نشاط الدرق[19]:

بما أنّ الغدة الدرقية تنظم عمليات الاستقلاب في الجسم فإنّ الزيادة بكمية الهرمون الدرقي تؤدي إلى ظهور أعراض مرتبطة بزيادة الاستقلاب في الجسم. وبالرغم من أنّ زيادة نشاط الغدة الدرقية تسبب في ظهور العديد من الأعراض إلا أنّ ذلك لا يعني بالضرورة أن تظهر جميعها على المريض، فبعض المرضى تكون الأعراض لديهم خفيفة وبسيطة بينما قد تكون شديدة لدى البعض الآخر، وقد تظهر بشكل مفاجئ أو تدريجي، وقد تتشابه هذه الأعراض مع أعراض أمراض أخرى.

وتميل الأعراض الوديّة (تسرع القلب، قلق) لأن تحدث في الأعمار الأصغر والسلعة الأكبر.

4-1-1-الأعراض:

قد يكون التأخر الدراسي والاضطرابات السلوكية حديثة العهد عند الطفل هي أولى الأعراض التي تكشف المرض.

-فقدان الوزن بشكل غير مبرر بالرغم من بقاء الشهية كما هي أو زيادتها.

-خفقان القلب. -التعرق.

-الاسهال. -الإرهاق.

-زيادة الحساسية تجاه الحرارة.

-صعوبة بالنوم والأرق.

-العصبية والقلق. -صعوبة تركيز.

-اضطراب بالدورة الشهرية: قصر مدة الدورة أو عدم انتظامها وتقطعها – قلة دم الدورة – تأخر بلوغ.

-الجحوظ: وهو غالباً خاص بداء غريف الذي قد يؤدي إلى احمرار في العين وألم بسيط عند البعض، وقد يسبب جفافاً في العين وتورمها بالإضافة للألم الشديد عند الآخرين، وقد يؤدي إلى الرؤية المزدوجة.

4-1-2-العلامات:

-تسرّع قلب جيبي.
-ارتفاع ضغط شرياني.
-تضخّم الغدّة (سلعة).
-قصر قامة.
-رجفان ناعم.
-منعكسات نشطة.
-راحة حمراء.
-فقد الشعر وتقصفه.
-جلد دافيء ورقيق.
-ضعف عضلي.
-اعتلال عيني.
-وذمة مخاطية أمام الظنبوب.

4-2-الاختلاطات[20]:

4-2-1-العاصفة الدرقية:

هي حالة خطيرة مهددة للحياة بحال عدم العلاج، تحدث عندما يتعرض مريض لديه فرط نشاط درق لجهد أو ضغط شديد كالخضوع لعمل جراحي أو إصابة إنتانية أو توقف مفاجئ عن استخدام الأدوية المضادة للدرق، ومن أعراضها:

زيادة سرعة ضربات القلب أو اضطرابها

ترفع حروري هياج

قلق عصبية شديدة

إقياء وإسهال فقدان وعي وغيبوبة

صدمة ضخامة كبد مع يرقان خفيف

وهي نادرة عند الأطفال، ويعالج المريض في وحدة العناية المشددة للسيطرة على المضاعفات والاختلاطات، بالإضافة للسيطرة على فرط نشاط الدرق.

4-2-2-زيادة التحول العظمي مما يسبب المراضة وتخلخل العظام.

4-2-3-مشاكل قلبية وعائية: قصور قلب احتقاني-اضطرابات نظم.

4-2-4-تدني القدرة البصرية وتقرح القرنية مع عيوب في المجال البصري كاختلاط للجحوظ.

4-2-5-خطر أعلى للإصابة بالأمراض المناعية الأخرى كداء أديسون خاصة في داء غريف وبالتالي تزداد نسبة المراضة والوفيات بحال عدم التشخيص.

الفصل الخامس: التشخيص[21]:

يتم التشخيص عن طريق القصة السريرية الموجهة والمفصّلة والفحص السريري الدقيق بالإضافة إلى الفحوص المخبرية والشعاعية.

ويجب تحديد سبب الانسمام الدرقي، إذا لم يكن التشخيص المبدئي واضحاً من خلال الفحص السريري والتقييم المخبري المبدئي؛ عندها تكون تحاليل التشخيص النوعية مطلوبة. وتشمل معايرة أضداد الدرق TRAb وقبط اليود المشع RAIU بالإضافة إلى قياس جريان الدم في الدرق عبر الأمواج فوق الصوتية.

إنّ الغدة الدرقية المتضخمة بشكل متناظر مع حدوث اعتلال عيني حديث، بالإضافة إلى فرط نشاط درق معتدل أو شديد تشير عادة إلى داء غريف ولا حاجة لإجراء تحاليل إضافية.

أما بحال مريض لديه انسمام درقي دون عقد ودون اعتلال عيني؛ فإنّ إجراء TRAb أو RAIU يمكن أن يُفيد في تمييز داء غريف عن غيره من الأسباب.

5-1-مخبرياً:

5-1-1-معايرة الهرمونات:

إنّ قياس TSH المصل يملك الحساسية والنوعية الأعلى كاختبار دموي وحيد يستخدم في تقييم فرط نشاط درق معروف سابقاً أو متوقع، لذلك يجب أن يُستخدم كاختبار مسح بدئي.

وتزداد دقّة التشخيص عندما يُجرى معايرة FT4 مع TSH بنفس الوقت عند التقييم المبدئي.

إنّ العلاقة بين TSH و FT4 (عندما يكون المحور النخامي الدرقي سليماً) هي علاقة تناسب خطّي عكسيinverse long-linear لذلك فإنّ التغيّر الصغير في FT4 ينتج عنه تغيّر كبير في TSH المصل.

في فرط نشاط الدرق الواضح عادة يكون FT4 وFT3 مرتفعين وكمية TSHغير مقيسة، أما في فرط نشاط الدرق المعتدل فإن FT4 و FT3 يكونان طبيعيين وفقط T3المصل قد يكون مرتفعاً، وقيمة TSH تكون < 0.01 ميلي وحدة/لتر أو غير مقيسة، وتسمى هذه الموجودات المخبرية الانسمام ب T3، وهي قد تُمثل المرحلة الباكرة من المرض أو ذلك المُسبّب بواسطة العقدة الدرقية المُستقلة.

في الممارسة السريرية يُجرى تحليل لتحديد كمية FT4 بشكل أكثر شيوعاً من FT3.

فرط نشاط الدرق تحت سريري يُعرّف بـFT4 طبيعي و FT3 أو T3 أيضاً طبيعي مع TSH أقل من الطبيعي.

بغياب أدينوما النخامى المفرزة للTSH أو المقاومة للTSH ؛ إذا كان TSHالمصل طبيعياً فإنّ المريض غالباً ليس لديه فرط نشاط درق.

إنّ مصطلح فرط تيروكسين الدم مع سواء درقي euthyroid hyperthyroxinemia غالباً بسبب اضطراب بالبروتين الرابط للهرمون الدرقي مما يسبب ارتفاع T4 وأيضاً T3 بغياب فرط نشاط الدرق وهذا يترافق مع ارتفاع الغلوبيولين الرابط لT4 .

وقد نجد موجودات غير نوعية لدى المرضى تتضمن: فقر دم، ارتفاع عدلات، ارتفاع لمفاويات، فرط كلس الدم، ارتفاع ناقلات الأمين، ارتفاع الفوسفاتاز القلوية.

5-1-2-الأضداد[22]:

Anti TPO: أضداد البيروكسيداز وهي ليست نوعية وترتفع في 8% فقط من مرضى داء غريف.

Thyroid Stimulating Immunoglobulin (TSI):الأمينوغلوبيولين المحرّض للدرق (محرّض طويل الأمد) ويعرف أيضاً أضداد مستقبلات TSH(TRab) وتوجد بنسبة 63-81% من مرضى داء غريف وإيجابيته تشخص المرض وهي نوعية لداء غريف.

الأضداد في فرط نشاط الدرق كالتالي:

داء غريف: بشكل ملحوظ يرتفع (TSI وأضداد TPO).

سلعة متعددة العقد والأدينوما السمية: انخفاض أو غياب TSI وأضداد TPO.

الأشخاص دون مرض درقي يمكن أن يكون لديهم إيجابية أضداد TPOوTSI

5-2-التصوير الومضاني للغدة(Scintigraphy)[23]:

إذا كانت نتائج الفحص السريري والفحوص المخبرية غير موجهة بدقّة نلجأ للتصوير الومضاني للغدّة، وهو مفيد في التمييز بين الأسباب المختلفة (بين فرط نشاط الغدة الدرقية والتهاب الدرق) وإنّ هذا الإجراء ينطوي عادة على اثنين من الفحوص التي تجرى في اتصال مع بعضها البعض.

اختبار امتصاص اليود ومسح(تصوير) بكاميرا غاما.

اختبار امتصاص اليود يتمّ عن طريق إعطاء جرعة من اليود المشع وعادة ما يستخدم I^{123}

الذي يُعدّ أكثر النظائر المشعة لليود مناسبة للدراسة التشخيصية لأمراض الدرق، كما أنّه هو النظير المثالي تقريباً من اليود لتصوير أنسجة الغدّة الدرقية والامتدادات السرطانية للغدة (الانتقالات)، وإنّ الجرعة المستخدمة منه تعادل جزء صغير فقط من جرعة I^{131} ، فهو يملك التعرض الأقل للأشعة ودقة تصوير عالية، أما I^{131}فهو يستخدم في علاج فرط شاط الدرق.

عادة يتمّ أخذ قرص عن طريق الفم يحوي يوديد الصوديوم ويحوي كمية قليلة جداً من I^{123} ، ويكون من المطلوب الصيام لمدة ساعتين قبل تناول القرص وساعة بعد تناوله. ويتمّ التخلص من الفائض من اليود عن طريق البول. وقد يعاني البعض من حساسية بسيطة من اليود المشع.

ويجب عدم استخدام I^{131} عند الأطفال الذين تعرف إصابتهم بسرطان درق، لأنه يزيد خطر الإصابة بالسرطان.

يعود المريض عادة بعد 24 ساعة لقياس مستوى امتصاص اليود المشع (الذي تمتصه الغدة الدرقية) بواسطة جهاز قياس له قضيب معدني يوضع على العنق ويقيس النشاط الإشعاعي الذي ينبعث من الغدّة. يستغرق الاختبار حوالي 4 دقائق بينما تُحسب نسبة الامتصاص بواسطة برنامج(softwar) على الجهاز، و تُمسح الغدّة أيضاً، حيث يتم أخذ صور بكاميرا غاما، ويقرأ طبيب الأشعة النتائج ويُعدّ تقريراً يبيّن نسبة الامتصاص ويُعلّق على الصور.

- في داء غريف: ضخامة منتشرة بكلا فصي الدرق مع تثبيت المماكب بشكل متجانس وزيادة قبط اليود المشع.

- السلعة متعددة العقد: مناطق شاذّة متخرّبة نسبياً مع زيادة تثبيت بشكل بؤري ويكون قبط اليود المشع زائداً بشكل معتدل.

- التهاب الدرق تحت الحاد: قبط اليود المشع ضئيل جداً.

5-3-التصوير بالأمواج فوق الصوتية(الإيكو)[24]:

يحدد حجم الغدة وشكلها وموقعها بشكل دقيق، كما يبيّن الطبيعة الكيسية من الصلبة للغدة، لكنّه ليس موثوقاً كما النظائر المشعة في تقييم الدرق الهاجر. وهو مُفيد جداً في تحديد موقع الغدة الدرقية السوية عند الاشتباه بوجود كيسات القناة الدرقية اللسانية. ويُظهر الإيكو نقصاً مبعثراً في الصدوية في التهاب الدرق المناعي الذاتي. وهو أكثر دقّة من الفحص الفيزيائي في تقدير حجم الغدة وتقييم العقد الدرقية.

ويمكن إجراء FNA بدقّة بمساعدة الإيكو بحال الاشتباه بعقيدة أثناء التصوير، كما أنّه فحص آمن تماماً، إلا أنّه يحتاج للخبرة.

5-4-التصوير بالرنين المغناطيسي MRI :

ويُجرى بحال الاشتباه بورم دماغي كسبب لفرط نشاط الدرق.

5-5-الخزعة[25]:

يمكن الحصول على نسيج الغدّة الدرقية باستخدام الرشف بالإبرة الدقيقة FNA أو عن طريق الجراحة. ويمتلك الرشف بالإبرة ميزة كونها طريقة موجزة وآمنة وهي عملية للمرضى الخارجيين والتي تعتبر أكثر أماناً وأقل تكلفة من الجراحة ولا تترك ندبة واضحة، لكنّها طريقة غير مثالية في تشخيص السرطان، حيث تعتمد دقّة التشخيص على الحصول على أنسجة من جميع المناطق المُشتبهة بأنّها غير طبيعية من الغدّة.

وتزداد موثوقية FNA عندما يتمّ أخذ العينة بالاسترشاد بالأمواج فوق الصوتية.

الفصل السادس: المعالجة والإنذار

وتقسم إلى **6-1-1-المعالجة النوعية** لفرط نشاط الدرق

6-1-2-المعالجة العرضية

ويتمّ اختيار طريقة المعالجة الأكثر فاعلية والآمنة نسبياً من قبل الطبيب والمريض معاً وذلك حسب السبب وحسب تفضيل المريض.

أنواع المعالجات النوعية لفرط نشاط الدرق:

6-1-1-1-المعالجة الدوائية[26]:

وهي المفضلة عند الأطفال على العلاج الجراحي أو باليود المشع. إنّ الدواءين المستخدمين هما بروبيل ثيو يوراسيل والميتمازول. يُثبّط كلا المركبين دمج اليود اللاعضوي المُقتنص إلى مركبات عضوية. كما أنّها قد تخفض مستويات TRSAb بواسطة التأثير بشكل مباشر على المناعة الذاتية داخل الدرق.

هناك اختلافات هامة بين الدواءين؛ حيث الميتمازول أقوى بعشر مرات على الأقل من PTU وله نصف عمر أطول (6-8ساعات مقابل 0.5 ساعة). PTU يعطى ثلاث مرات في اليوم أما الميتمازول فيمكن اعطاؤه مرة واحدة في اليوم. بعكس الميتمازول فإنّ PTU يرتبط بالبروتين بشدّة وله قدرة أقل على عبور المشيمة وعلى المرور إلى حليب الثدي. لذلك PTU هو المفضل أثناء الحمل والإرضاع. PTU أكثر من الميتمازول يثبط الانقلاب خارج الدرق T4 إلى T3 ويمكن أن يفيد في معالجة الانسمام الدرقي عند الوليد.

المتمازول هو المستخدم بشكل أشيع من الPTU بسبب الكلفة الأقل ونصف عمره الأطول وكذلك فإنّ تأثيراته الجانبية الدموية أقل حدوثاً.

اختلاطات المعالجة الدوائية[26]:

انعدام المحببات: وهو أخطر اختلاط للمعالجة الدوائية ويحدث بنسبة 0.1-0.5% من المرضى المعالجين دوائياً. الخطورة أكبر خلال الأشهر الأولى من المعالجة وأعلى قليلاً في PTU منه في المتمازول، ويجب مراقبة تعداد العدلات بشكل دوري أثناء المعالجة.

تحدث تفاعلات سميَة من كلا الدواءين لكن قد تكون أقل عند المرضى المعالجين بالميتمازول، التهاب الكبب والكلية والتهاب الكبد والقصور الكبدي والمتلازمة الشَبيهة بالذئبة والتهاب الأوعية الشامل للجلد والأعضاء الأخرى.

الجرعة البدئية من PTU هي 5-10مغ/كغ/24ساعة تعطى 3 مرات يومياً.

الميتمازول0.25-1مغ/كغ/24 ساعة وتعطى مرة واحدة أو مرتين يومياً.

6-1-1-2-الجراحة[27]:

استئصال الدرق غير التام، إجراء آمن نسبياً إذا أجري من قبل فريق خبير. يُجرى بعد جعل المريض سوي درقياً. ويتم ذلك بال PTU أو الميتمازول، لمدة 2-3 أشهر.

وبعد الحصول على السواء الدرقي تضاف 5 نقط من المحلول المشبع ب يوديد البوتاسيوم /24 ساعة إلى جرعة الأدوية لمدّة أسبوعين قبل الجراحة لإنقاص توعية الغدّة.

استئصال الدرق التام مُستطب لدى الأطفال المريضين بشدّة أو الذين لديهم سلعة ضخمة، لأنّ خطر النكس لديهم عالٍ، بالمقابل لديهم خطورة أكبر لحدوث الاختلاطات.

إنّ اختلاطات الجراحة نادرة، وتتضمّن قصور جارات الدرق، شلل الحبال الصوتية، النكس، وقصور درق تام.

6-1-1-3-اليود المشع[28]:

هو الدواء الفعّال والآمن نسبيَاً والأول أو الثاني من أجل داء غريف، ولكن يجب تجنّبه عند الأطفال بعمر أقل من 10 سنوات.

التحضير بالأدوية المضادة للدرق قبله غير ضروري، وإذا كان المريض يتناول تلك الأدوية فيجب إيقافها لمدة 5 أيام قبل إعطاء اليود المشع.

ويجب إيقاف الأدوية الحاوية على اليود عدّة أسابيع قبل البدء باليود المشع.

ومعظم الأطفال يصبحون أسوياء درقياً بعد جرعة واحدة. إنّ الجرعات المعتمدة على وزن الغدة تسمح بإعطاء جرعة أقل ويكون معدل حدوث قصور درق أقل. بالمقابل معدل نكس أعلى. أما الجرعات العالية فإنّها تزيد من فرصة نجاح المعالجة وتسبب قصور درق باكراً خلال فترة المراقبة الحثيثة مما يؤدي لكشفه وعلاجه باكراً.

الأدينوما السُميّة تملك مقاومة للأشعة لذلك فهي تحتاج لجرعات أكبركما أنّ فرصة حدوث قصور درق ضئيلة لأنّ باقي الغدّة يكون مُثبّطاً بالعقدة السُميّة ويحميه من تأثير اليود المشع.

وبما أنّ التأثيرات الكاملة للمعالجة لا تكتمل بعد 2-3 أشهر يُنصح بالمعالجة الإضافية بجرعات صغيرة من مضادات الدرق.

أهم اختلاطات اليود المشع: هو قصور الدرق الذي يحدث في10-20%من المرضى.

كما أنّه يُفاقم من الجحوظ العيني، وقد يزيد من حالات الإصابة بالسرطان.

يهدأ الاعتلال العيني بشكل تدريجي وبشكل مُستقل عادة عن فرط نشاط الدرق.

6-1-2-المعالجة العرضية[29]:

6-1-2-1-حاصرات بيتا الأدرينيرجية:

تخفف من الأعراض الأدرنرجية لفرط نشاط الدرق (الرجفان، الخفقان، العصبية، وعدم تحمل الحرارة).

مثل البروبرانولول (0.5-2 مغ/كغ/24ساعة) ثلاث مرات يومياً. وهو يُستخدم بشكل واسع ويمكن استخدام حاصرات بيتا الأخرى، لكن حاصرات بيتا اللاانتقائية (البروبرانولول) مُفضلة لأنها تملك تأثيراً مباشراً على فرط الاستقلاب.

6-1-2-2-التيروكسين: مدى الحياة بحال تطور قصور الدرق.

6-1-2-3-علاج الجحوظ العيني[30]:

يتمّ علاج الحالات البسيطة بالقطرات المرطبة للعين والستيروئيدات، أما في الحالات المتوسطة فيتمّ رفو الجفن الجانبي أما في الحالات الشديدة فتتمّ إزالة العظام الضاغطة على العين أو العلاج بالإشعاع. تتضمّن جراحة الجفن شقاً على طول التجعد الطبيعي للجفن، وإزالة جزء من العضلات التي تحمل الجفن، مما يجعل العضلات أضعف وتسمح للجفن بالحركة فتقل أعراض جفاف العين.

6-1-2-4-معالجة العاصفة الدرقية:

تعالج بكثافة بوسائل الإنعاش جنبا إلى جنب مع مجموعة من طرق العلاج المذكورة سابقا (حاصرات بيتا وريديا – تليها ميتيمازول – معالجتها باليود المشع والستيروئيد حقن).

6-1-4-معالجات أخرى أحدث لكن قيد الدراسة:

استئصال درق تحت تام عبر التنظير، تصميم الشرايين الدرقية، فصادة بلازما، حقن ايتانول عبر الجلد في العقيدات الدرقية الوظيفية.

6-2-الإنذار والمتابعة[31]:

إنّ إنذار مرض فرط نشاط الدرق جيد مع المعالجة المناسبة، إلا أنّ بعض تظاهرات المرض غير عكوسة بالرغم من المعالجة الهجومية وتتضمن: التظاهرات العينية والقلبية والنفسية.

ويتمّ تخفيض الجرعة من الدواء (الميتمازول) حسب الحالة السريرية، كذلك يتمّ قياس FT4 و FT3 شهرياً حتى الوصول إلى السواء الدرقي، (مستوى FT4 وFT3 طبيعي)، وتبقى جرعة الصيانة 5-10 مغ/اليوم.

إنّ مستوى TSH يمكن أن يبقى غير مقيس لعدّة أشهر بعد أن يصل المريض إلى السواء الدرقي، لذلك يجب ألا يستخدم لمراقبة فعالية المعالجة.

بعد مرور سنة إذا أصبح المريض سريرياً ومخبرياً بحالة سواء درقي وأصبحت أضداد الدرق غير مقيسة عندها نستطيع إيقاف المعالجة.

أما إذا بقيت الأضداد مرتفعة؛ فيجب تمديد مدّة المعالجة لسنة أخرى.

وتحدث الهدأة بنسبة 20–30%عند استخدام مضادات الدرق لمدة 1–2 سنة. وإنّ فرصة حدوث الهدأة بعد سنتين من استخدام الدواء أقل إذا كان حجم الدرق كبيراً (>2.5 مرّة من حجم الدرق الطبيعي نسبة للعمر) وعند الأطفال >12سنة وأضداد الدرق أعلى من الطبيعي وكذلك FT4 مرتفع بشكل جوهري عند التشخيص>4 نانوغرام/دل.

وتعرف الهدأة بأنّها سواء درقي لمدة سنة بعد إيقاف الدواء.

وإذا لم تحدث الهدأة خلال 12–18 شهر من العلاج فإنّ هناك فرصة ضئيلة لأن تحدث مع العلاج المطوّل.

وسُجّل حدوث نكس بمعدل 50% من المرضى الذين حدثت عندهم استجابة بدئية بغض النظر عن الدواء المستخدم.

إنّ الاستجابة السريرية للمعالجة الدوائية تصبح واضحة خلال 2–3 أسابيع، والسيطرة الكافية تصبح واضحة خلال 1–3 أشهر عندها تخفض الجرعة إلى المستويات الأقل اللازمة للمحافظة على حالة سواء الدرق.

ويمكن للمعالجة الدوائية أن تكون ضرورية لمدة 5 سنوات أو أطول لأنّه على ما يبدو أنّ معدل الهدأة هو حوالي 25% كل سنتين، وإذا ما حدث نكس يظهر غالباً خلال 3 أشهر، ودائماً تقريباً خلال 6 أشهر من إيقاف المعالجة.

إنّ المرضى الأكبر من 13 سنة والذكور وأصحاب المنسب العالي لكتلة الجسم وأصحاب السلعات الصغيرة مع مستويات T3 مرتفعة بشكل معتدل يشفون غالباً بشكل أبكر.

أما الجراحة فإنّ الشفاء أو النكس يعتمد على مدى الاستئصال، وغالباً النكس قليل الحدوث ولكن قصور الدرق يحدث بنسبة تزيد على 50%.

وأما المعالجة باليود المشع فإن نسبة 88% من الأطفال يصبحون أسوياء درقياً بعد جرعة واحدة، لكن البعض يحتاجون لجرعة ثانية أو ثالثة، لكن التأثيرات الكاملة للمعالجة قد لا تكتمل بعد 2-3أشهر لذلك ينصح بالمتابعة بحاصرات بيتا الأدرينيرجية وبجرعات صغيرة من الأدوية المضادة للدرق.

إنّ قصور الدرق يحدث بنسبة 10-20% من المرضى بعد سنة وعند 3% تقريباً كل سنة فيما بعد.

فرط نشاط الدرق الخلقي:

معظم الحالات تهدأ بعمر 3-4 أشهر.

أحياناً لا يهدأ فرط نشاط الدرق عند الوليد ولكن يستمر حتى الطفولة.

هؤلاء ربما كان لديهم سوابق عائلية شديدة لفرط نشاط الدرق ولكن الأضداد الحاثة ل TSHلديهم غائبة.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1-الهدف من الدراسة:

يهدف البحث إلى دراسة مرض فرط نشاط الدرق عند الأطفال من حيث نسبة وقوع المرض نسبة لقبولات مشفى الأطفال والأسباب ووسائل التشخيص والأعراض والعلامات وطرق المعالجة ومن ثم متابعة نتائج المعالجة والإنذار.

1-2-أهمية البحث:

لا توجد دراسة سابقة عن الموضوع في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، حيث أنّ طرق التشخيص والعلاج كثيرة ومتوفرة، لكن لا يوجد إلمام كافٍ بأفضلها عند الأطفال.

1-3-المواد والطرائق:

مكان وزمان الدراسة:

شملت الدراسة 17مريضاً راجعوا مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وشخِص لهم فرط نشاط درق بدئي (حيث لم تشخّص أيّة حالة فرط نشاط درق ثانوي) سريرياً ومخبرياً (انخفاض TSH<0.45 وحدة دولية/مل، وارتفاع FT4>1.75 نانو غرام/دل)، وذلك بشكل راجع عند (14مريضاً) بين 1/تموز/2009-1/تموز/2019م)، وبشكل مستقبلي عند(3مرضى) من 2/تموز/2019 - 1/تموز/2020م.

معايير الاشتمال:

العمر أقل من 14 سنة.

موافقة المريض على الدخول في الدراسة وذلك بالدراسة المستقبلية.

معايير الاستبعاد:

العمر أكبر من 14 سنة.

رفض المريض الدخول بالدراسة.

-طريقة البحث ووسائله:

استخرجت سجلات المرضى المشخص لهم فرط نشاط درق بدئي بين (1/تموز/2009-1/تموز/2019)، واستخرجت المعلومات اللازمة عن المرضى، كذلك دراسة متابعاتهم في عيادة المتابعة ومراقباتهم المخبرية والشعاعية، والاتصال بالمرضى لمعرفة مصيرهم.

بالإضافة إلى متابعة المرضى المشخص لهم فرط نشاط درق بدئي بين 2/تموز/2019-1/تموز/2020، وأخذ المعلومات اللازمة من أضابيرهم، ومتابعة إجراء جميع الفحوص السريرية والمخبرية والشعاعية اللازمة، والبدء بتطبيق العلاج ومتابعة المرضى في عيادة المتابعة، وكذلك الاتصال بهم لمعرفة مصيرهم.

وتتضمن خطة التشخيص والعلاج والمتابعة:

القصة المرضية والفحص السريري والفحوص المخبرية (TSH , FT4, FT3, TSI,αTPO).

والفحوص الشعاعية: إيكو الدرق وومضان الدرق.

ثم وضع المرضى على خطة العلاج (بالميتمازول) 0.5 مغ/كغ/اليوم، ثم تعديل الجرعة برفعها أو خفضها بحسب التقييم المخبري، والمتابعة سريرياً ومخبرياً وشعاعياً خلال الشهر1-2-3-6-9 ....

وستتم مقارنة دراستنا بدراسات عالمية.

الدراسة الاحصائية:

استخدم برنامج SPSS الإحصائي الإصدار 22 لتحليل البيانات، ووصفت البيانات بشكل متوسط حسابي ± الانحراف المعياري، والمجال، والوسيط، والمنوال، والنسبة المئوية.

وعرضت البيانات وفق جداول ومخططات بيانية.

الفصل الثاني: النتائج ومناقشتها

2-1-نسبة وقوع المرض نسبة لقبولات مشفى الأطفال:

إنّ المرض نادر جداً في الفئة العمرية المحدّدة والمقيّد بها مشفى الأطفال (وهي الأطفال دون عمر 14 سنة)، حيث تبلغ ذروة حدوث المرض بعمر (40 سنة) لذلك كان حجم العينة محدوداً جداً وبلغ 17 مريضاً فقط خلال الإحدى عشرة سنة السابقة، وبالمقارنة مع عدد الأطفال المقبولين وكذلك المراجعين للعيادات في مستشفى الأطفال الجامعي خلال الفترة السابقة والذي يقدر ب615000 نجد أنّ نسبة انتشار المرض هي 0.0027 % أي 2.7 لكل 100000 مريض مراجع لمشفى الأطفال.

2-2-دراسة التوزع حسب العمر:

دُرس عمر المرضى عند التشخيص، وكان مجال الأعمار من 3.5 سنة إلى 14 سنة، و قُسم المرضى ضمن ثلاث فئات عمرية، حيث كانت نسبة الحدوث لدى الأطفال الأصغر من خمس سنوات وبعمر وسطي 3.5سنة هي 5.8% فقط من مجمل المرضى المصابين.

بينما بلغت نسبة الإصابة 29.5% عند الأطفال في الفئة العمرية من5 إلى10 سنوات وبعمر وسطي 8.2سنة.

وعند الأطفال الأكبر من 10 سنوات وبعمر وسطي 12.6 سنة، كانت النسبة هي الأكبر وبلغت64.7%.

وقدّر العمر الوسطي الإجمالي للمرضى(±SD) ب 3±10.8 سنة بمجال عمري (من3.5-14 سنة). وإنّ أكثر عمر تكرراً هو 11 سنة، كما أنّ الوسيط كان 11 أيضاً.

جدول (1) يبيّن التوزع حسب العمر.

العمر بالسنة	عدد المرضى	ذكور	إناث	العمر الوسطي	النسبة المئوية
أقل من 5سنة	1	0	1	3.5 سنة	%5.8
من5- 10 سنة	5	2	3	8.2 سنة	%29.5
أكبر من10سنة	11	2	9	12.6 سنة	%64.7

نلاحظ من الجدول أنّ نسبة حدوث المرض تزداد مع التقدُّم بالعمر، وبشكل أوضح لدى الإناث.

2-3-التوزع حسب الجنس:

دُرس توزع المرض وانتشاره بين الجنسين، وتبيّن أنه يحدث لدى الإناث بنسبة 76.5% بينما يحدث لدى الذكور بنسبة 23.5%.

جدول (2) يوضح توزع المرض بين الجنسين.

الجنس	عدد المرضى	النسبة المئوية
ذكور	4	%23.5
إناث	13	%76.5

مما سبق نلاحظ أنه يصيب الإناث إلى الذكور بنسبة3.2:1. وذلك يتماشى مع الدراسات العالمية التي ترجح فيها إصابة الإناث.

2-4-التوزع الجغرافي:

بدراسة التوزع الجغرافي للمرض تبيّن أنه ينتشر في محافظة دمشق وريفها بالنسبة الأكبر والتي بلغت 29.5% لكل منهما، وأيضاً توزعت باقي الحالات في محافظتي درعا والسويداء بنسبة 17.5% لكل منهما، وحالة واحدة في محافظة حمص.

جدول (3) يوضح التوزع الجغرافي للمرضى.

المحافظة	دمشق	ريف دمشق	درعا	السويداء	حمص
عدد المرضى	5	5	3	3	1
النسبة المئوية	%29.4	%29.4	%17.6	%17.6	%5.8

من الجدول السابق نلاحظ أنّ انتشار المرض بالنسبة الأكبر كان في دمشق وريفها، وربّما يُعزى ذلك للقرب من مشفى الأطفال الجامعي وتوفر وسائل الكشف والتشخيص في أماكن أخرى.

وربما يعزى أيضاً للهجرة إلى الأماكن المستقرّة خلال العشر سنوات الماضية.

2-5-الأعراض والعلامات عند التشخيص:

لدى دراسة الأعراض والعلامات عند التشخيص: كان أشيعها هو وجود السلعة بنسبة 58.8% ويليها الجحوظ بنسبة 41.1% وكذلك حدوث نقص وزن غير مفسّر بنسبة 41.1%، كذلك حدوث الخفقان والتعرّق وصعوبة التركيز بنسب أقل من السابقة. وباقي العلامات والأعراض يوضحها الجدول التالي:

جدول (4) يبيّن أعراض فرط نشاط الدرق عند التشخيص.

الأعراض والعلامات	عدد المرضى	النسبة المئوية	S.Bhadada study
السلعة	10	%58.8	%98.2
الجحوظ	7	%41.1	%58.9
نقص الوزن	7	%41.1	%82.1
خفقان	6	%35.3	%76.8
تعرّق	4	%23.5	%78.6
صعوبة تركيز	4	%23.5	-
فرط حركية	3	%17.6	-
عصبية	3	%17.6	-
تسرع قلب	2	%11.7	%80.0
رجفان باليد	2	%11.7	%78.2
عدم تحمّل الحرارة	2	%11.7	%76.8
تعب	1	%5.8	%5.4
خمول	1	%5.8	-
إسهال	1	%5.8	%48.2

اضطراب سلوكي	1	%5.8	%5.4
تسارع النمو	1	%5.8	%7.1
صعوبة في النوم	1	%5.8	%30.4
بحة صوت	1	%5.8	-

من الجدول السابق نلاحظ أنّ السلعة تكون موجودة لدى أكثر من نصف المرضى عند التشخيص، كما أنّ الجحوظ العيني ونقص الوزن عرضان مهمان وشائعان أيضاً، وأنّ الأعراض كثيرة ومتنوعة في هذا المرض.

2-6-طول المرضى عند التشخيص:

دُرس طول المرضى عند التشخيص، وأسقطت أطوالهم على مخططات النمو المناسبة للعمر، وقمنا بتقسيم النتائج إلى ثلاث مجموعات حسب النتيجة.

وكانت النتائج كالتالي: 76.5% من المرضى كانت أطوالهم ضمن المجال الطبيعي بالنسبة للعمر وثلاث حالات كانت تحت الخط -2 (حالتين منها لمرضى لديهم داء سكري) وحالة واحدة كانت فوق الخط +2.

جدول (5) الطول بالنسبة للعمر عند التشخيص.

الطول على مخططات النمو	عدد المرضى	النسبة المئوية
أقل من -2	3	%17.7
من -2إلى +2	13	%76.5
أكبر من +2	1	%5.8

2-7-وزن المرضى عند التشخيص:

قمنا بدراسة وزن الأطفال عند التشخيص من خلال إسقاطها على مخططات النمو المناسبة للعمر، فكان 76.5% منهم ضمن المجال الطبيعي، و11.7% منهم تحت ال-2 وهما المريضان المصابان بالسكري، أما الباقي فطفلان بنسبة 11.7% فكانا فوق ال+2.

جدول (6) الوزن نسبة للعمر عند التشخيص.

الوزن على مخططات النمو	عدد المرضى	النسبة المئوية
أقل من -2	2	%11.7
من -2إلى +2	13	%76.5
أكبر من +2	2	%11.7

مما سبق نلاحظ بالرغم من أن شكاية نقص الوزن تكررت بشكل ملحوظ إلا أن الوزن بقي ضمن المجال الطبيعي. ربّما يُعزى ذلك للكشف عن المرض قبل تطوّر الاختلاطات.

2-8-القصة العائلية:

دُرس وجود أمراض بالغدة الدرقية لدى أقارب المرضى من الدرجة الأولى والثانية والثالثة والرابعة، وتبيّن من خلال الدراسة أنّ 29.4% من المرضى يوجد لديهم سوابق عائلية بأمراض الدرق، وكانت أربع حالات لداء غريف وحالة واحدة لقصور درق مناعي، وهي كلّها أمراض مناعية. لذلك فإنّ للقصة العائلية الإيجابية دوراً هاماً في الاضطرابات التي تصيب الغدة الدرقية سواء فرط نشاط أو قصور. بينما كان 70.6% من المرضى ليس لديهم سوابق عائلية.

جدول (7) وجود القصة العائلية للمرض.

القصة العائلية	عدد المرضى	النسبة المئوية
داء غريف	4	%23.6
قصور درق	1	%5.8
سلبية	12	%70.6

من الجدول السابق نلاحظ وجود عامل وراثي يؤدي دوراً في حدوث المرض، حيث تشكّل القصة العائلية الإيجابية عامل خطر لحدوث المرض، وهي تساعد بالكشف المبكّر عن المرض وبالتالي التشخيص والعلاج المبكّر مما يقلل من الاختلاطات، وبالمقابل فإنّ غياب القصة العائلية لا يستبعد الإصابة بالمرض.

2-9-ظروف كشف المرض:

شُخص المرض عند 70.6% من المرضى من خلال مراجعة الأهل للعيادة بسبب ملاحظة وجود أعراض غير طبيعية عند الطفل كوجود السلعة والجحوظ ونقص الوزن والخفقان، أمّا في 29.4% من الحالات فشخّص من خلال المراجعة بسبب وجود مرض آخر لدى الطفل (وجود ترفع حروري كذلك ذات رئة، بالإضافة لحالة طفل في سوابقه ALL راجع بضخامات عقدية رقبية كانت توحي بنكس السرطان، وحالتين لطفلين سكّريين راجعا بحالة حُماض سكري)، ومن خلال الفحص السريري والمخبري تبيّن أنّ لديهم فرط نشاط درق.

جدول (8) ظروف كشف المرض.

ظروف الكشف عن المرض	عدد المرضى	النسبة المئوية
ملاحظ من قبل الأهل	12	%70.6
خلال مراجعة الطبيب لمرض آخر	5	%29.4

من خلال الجدول نلاحظ أنّ النسبة الأكبر من المرضى المراجعين كانت بسبب وجود أعراض فرط نشاط درق واضحة وملاحظة من قبل الأهل، لذلك فهو بمجمل حالاته يكون سريرياً واضحاً، وسهل الكشف والتشخيص.

2-10-ترافقه مع أمراض مناعية أخرى:

لوحظ وجود أمراض مناعية أخرى مرافقة، ومن خلال الدراسة تبيّن وجود داء سكري من النمط الأول عند مريضين بنسبة 11.7%.

جدول (9) ترافق المرض مع أمراض مناعية أخرى.

المرض المناعي المرافق	عدد المرضى	النسبة المئوية
السكري	2	%11.7

من خلال الجدول نلاحظ وجود ترافق بين فرط نشاط الدرق (والذي هو بالغالب بسبب مناعي) مع الداء السكري والذي هو من أصل مناعي أيضاً.

2-11-أسباب فرط نشاط الدرق:

من خلال دراسة أسباب فرط نشاط الدرق عند الأطفال: وجدنا أنّ 94.2% من الحالات بسبب داء غريف وحالة واحدة بنسبة 5.8% كانت بسبب سلعة درقية عديدة العقيدات عند طفل في سوابقه إصابة باللوكيميا (معالج وشافٍ). والجدير بالذكر أن الطفل ذو 3.5 سنة كان سبب فرط نشاط الدرق لديه هو داء غريف.

جدول(10) أسباب فرط نشاط الدرق.

السبب	عدد المرضى	النسبة المئوية
داء غريف	16	%94.2
سلعة متعددة العقد	1	%5.8

من الجدول السابق نلاحظ أنّ أشيع سبب للإصابة بفرط نشاط الدرق عند الأطفال هو داء غريف، وذلك يتوافق مع الدراسات العالمية. يليه السلعة متعددة العقد.

2-12-التشخيص:

قمنا بإجراء مجموعة التحاليل التالية فكانت النتائج كما يلي:

جدول (11) نتائج التحاليل المخبرية.

التحليل	FT4	FT3	TSH	Anti TPO	TSI
عدد المرضى	13	10	17	4	7
الحالات الإيجابية	12	10	17	3	7
الحالات السلبية	1	0	0	1	0

2-12-1-قيمة FT4:

ووجد لدى 92.8% من المرضى المجرى لهم التحليل ارتفاع بقيمة FT4 عند التشخيص، وكان متوسط القيم 3.68±2.08 نانوغرام/دل (ضمن المجال من 1.13-7.7 نانوغرام/دل)، بينما كانت طبيعية عند 7.2% فقط.

المجال الطبيعي للقيم[32]: لعمر بين 2-5 سنوات (0.85-1.75)، ولعمر بين5 -10 سنوات (0.90-1.65)، ولعمر أكبر من 10 سنوات (0.95-1.60نانوغرام/دل).

نستنتج أنّ FT4 غالباً تكون مرتفعة، إلا أنّها قد تكون طبيعية في بعض الحالات. لذلك فإنّ سلبية التحليل لا تنفي الإصابة.

2-12-2-قيمة FT3:

تم إجراؤه لدى 10 مرضى، وكانت جميع القيم مرتفعة. وكان متوسط القيم (SD±) 0.86±5.6 بيكوغرام/مل (ضمن المجال 4.8-7.1 بيكوغرام/مل).

المجال الطبيعي[32] لعمر3-6 سنة (2.9-4.7)، ولعمر7-10 سنة (3.1-4.8)، ولعمر11-14 سنة (2.7-4.6 بيكوغرام/مل).

كما تم إجراء معايرة T3 في حالتين أخريين وكانتا أيضاً مرتفعتين، والجدير بالذكر أن الحالة الوحيدة التي وجدنا فيها FT4 طبيعية كانت قيمة FT3عالية.

2-12-3-قيمة TSH:

في دراسة قيمة TSHعند التشخيص، وجدنا أنّها مثبّطة لدى جميع المرضى ولكن بدرجات متفاوتة، وقُسمت القيم المخبرية إلى مجالين: من 0.05-0.5 ميلي وحدة/مل والمجال الآخر أقل من 0.05 ميلي وحدة/مل. وكانت نسبة المرضى في المجال الأول 17.6% بينما كانت 82.4% في المجال الثاني.

المجال الطبيعي[32] لعمر 2-5 سنة (0.54-4.52)، ولعمر 6-10 سنة (0.66-4.14)، ولعمر أكبر من 10 سنة (0.45-4.50 ميلي وحدة/مل).

نلاحظ أنّ معظم المرضى كان لديهم تثبط شديد بال TSH. وكما ذكرنا بالقسم النظري؛ فإنّ أي ارتفاع بسيط في قيمة FT4 يرافقه انخفاض كبير في قيمة TSH.

2-12-4-أضداد TPO:

تمّ إجراء تحليل لأضداد TPO لدى أربعة مرضى فقط.

وكانت النتيجة إيجابية لدى ثلاثة مرضى، بينما كانت سلبية لدى مريض واحد فقط.

أنّ أضداد TPO تكون موجودة لدى مرضى فرط نشاط الدرق، كما أنّ غيابها لا ينفي الإصابة.

نقوم بمعايرة الأضداد لتأكيد السبب المناعي للمرض.

2-12-5-أضداد TSI:

أُجريت لدى سبعة مرضى فقط.

وكانت النتيجة إيجابية تلك الأضداد لدى جميع المرضى.

2-12-6-دراسة الدرق بالايكو:

2-12-6-1-حجم الدرق:

تمّت مقارنة حجم الغدّة لدى المرضى مع الحجم الوسطي للغدة الدرقية للأطفال بسن المدرسة والذي كان

R [22] : 0.53* 0.73* 0.72 سم

L:0.51* 0.72* 0.76 سم

جدول (12) حجم السلعة عند المرضى.

الحجم	عدد المرضى	النسبة المئوية
من ضعف إلى ضعفين من الحجم الطبيعي	0	-
من ضعفين إلى ثلاثة أضعاف الحجم الطبيعي	4	%23.5
أكبر من ثلاثة -+أضعاف الحجم الطبيعي	13	%76.5

مما سبق نلاحظ أنّ حجم السلعة لدى 76.5% من الأطفال كان كبيراً، مما أدى لملاحظته من قبل الأهل ومراجعة الطبيب. كما أنّها أدت لظهور بحة صوت لدى طفل بسبب الضخامة الشديدة.

2-12-6-2-شكل الدرق صدوياً:

وُجدت الدرق متضخمة بشكل متجانس لدى 41.2%، وبشكل غير متجانس لدى53%، وبشكل سلعة عديدة العقيدات بنسبة 5.8%.

2-12-7-ومضان الدرق:

أجري لدى أربعة مرضى فقط.

وكانت النتيجة زيادة تثبيت اليود المشع بشكل منتشر لدى ثلاثة مرضى، بينما أبدى زيادة تثبيت بشكل عقيدات لدى مريض واحد.

2-13-المعالجة:

دُرس عدد العلاجات التي خضع لها المرضى، وكانت كالتالي:

94.2% من المرضى احتاجوا معالجة واحدة وهي المعالجة الدوائية، بينما 5.8% فقط من المرضى احتاجوا معالجة أخرى وهي المعالجة الجراحية وهذا بعد فشل المعالجة الدوائية، كما أنّ حجم السلعة كان كبيراً (المريض كان لديه داء غريف).

جدول (13) عدد المعالجات المستخدمة.

عدد العلاجات المستخدمة	عدد المرضى	النسبة المئوية
معالجة واحدة	16	%94.2
أكثر من معالجة	1	%5.8

مما سبق نلاحظ أنّ الخيار رقم واحد في معالجة فرط نشاط الدرق هو العلاج الدوائي (بالميتمازول بجرعة 0.5 مغ/كغ/اليوم)، يليه المعالجة الجراحية، أمّا المعالجة باليود المشع فهي غير مرغوبة من قبل الأهل.

2-14-المتابعة:

إنّ عدد المرضى الذين استطعنا متابعتهم خلال هذه الدراسة كانوا 12 حالة فقط. حيث فقدت5 حالات ولم نتمكّن من متابعتهم.

2-14-1- مدّة المعالجة الدوائية:

قمنا بدراسة مدّة العلاج من التشخيص وحتى انتهاء مدّة الدراسة فكانت 24.1±28.6 شهراً (ضمن المجال من 2-84 شهراً).

كما قمنا بدراسة مدّة المتابعة بعد البدء بالعلاج فكانت 23.5±30.2 شهراً (ضمن المجال السابق نفسه).

2-14-2-التحسن السريري:

تم تقسيم الفترة من بدء المعالجة الدوائية وحتى التحسُّن السريري إلى عدّة مجالات وهي كالتالي:

أقل من شهر: وكانت نسبة المرضى 16.6% فقط.

من شهر وحتى شهرين: نسبة المرضى50 %.

أكثر من شهرين: نسبة المرضى 33.3%. ووصلت المدة حتى 4 أشهر عند بعض المرضى.

وإنّ متوسط الفترة اللازمة لحدوث التحسن السريري 1.7±1 شهر. ضمن المجال (0.7–4 شهر).

جدول(14) مدة حدوث التحسن السريري.

الفترة من بدء المعالجة وحتى حدوث التحسن السريري	عدد المرضى	النسبة المئوية
أقل من شهر	2	%16.6
من شهر حتى شهرين	6	%50
أكثر من شهرين	4	%33.3

نلاحظ من الجدول السابق بأنّ حدوث التحسن السريري يحصل بسرعة من خلال المعالجة المناسبة عند أغلب المرضى (66.6%).

2-14-3-التحسّن المخبري:

قمنا بدراسة الفترة اللازمة للوصول إلى التحسّن المخبري، انخفاضFT4, FT3 للطبيعي ، وقمنا بتقسيم المرضى ضمن ثلاث مجموعات كالتالي:

المجموعة الأولى: حدوث التحسّن المخبري بعد شهر33.3%.

المجموعة الثانية: حدوث التحسّن المخبري بعد شهرين 16.6%.

المجموعة الثالثة: حدوث التحسّن المخبري في مدة أكبر من شهرين50%.

وكان متوسط الفترة اللازمة لذلك 2.5±1.38 شهراً (ضمن المجال من1–5 أشهر).

جدول(15) المدّة حتى حدوث التحسّن المخبري.

المدة حتى حدوث التحسّن المخبري	عدد المرضى	النسبة المئوية
شهر	4	%33.3
شهرين	2	%16.6
>شهرين	6	%50

من الجدول السابق نلاحظ أنّ التحسّن المخبري يحتاج فترة أطول للحدوث من التحسّن السريري.

2-14-4-نتائج المعالجة:

قمنا بمتابعة ودراسة نتائج العلاج حتى الآن وكانت النتائج كالتالي:

حدثت الهدأة لدى مريض واحد فقط بنسبة 5.8%، بالمعالجة الدوائية بالميتمازول لمدة سنة ونصف. ومازال بحالة سواء درقي من حوالي سنة وثلاثة أشهر، ولم يُسجّل حدوث نكس.

و10 مرضى بنسبة 58.8% استمروا بالعلاج حتى الآن. وهناك مريض واحد أوقفت المعالجة لديه من حوالي أربعة أشهر ومازال بحالة سواء درقي ولم تحصل الهدأة لديه.

وهناك خمس حالات انقطعوا عن المتابعة بعد التشخيص والبدء بالعلاج ولم نتمكن من متابعتهم.

جدول (16) يبين نتائج المعالجة.

نتائج المعالجة	عدد المرضى	النسبة المئوية
حدوث هدأة	1	%5.8
الاستمرار بالمعالجة	10	%58.8
انقطعوا عن المتابعة	5	%29.4
إيقاف المعالجة	1	%5.8

من الجدول السابق نلاحظ أنّ الهدأة تحدث بنسبة قليلة لدى المرضى، وأغلب المرضى بحاجة للعلاج المطوّل.

2-14-5-اختلاطات المعالجة:

سُجل حدوث اختلاطات للمعالجة (والتي كانت دوائية) والتي كانت بواسطة الميتمازول؛ حيث حدث تحسّس من الميتمازول عند طفل واحد بنسبة 8.3%، واستبدلت المعالجة بالPTU، وحدث قصور درق لدى 4 مرضى بنسبة 33.3% وتم وضع المرضى على معالجة معيضة بالتيروكسين.

ولم يُسجّل حدوث أيّ اختلاط دموي أو كبدي. كما أنّ المريض الذي عولج جراحياً لم يحدث لديه أيّ اختلاط باكر، إلا أنّنا لم نستطع متابعته لفترة أطول بعد العمل الجراحي لمعرفة حدوث اختلاطات متأخرة، حيث انقطع عن المتابعة.

جدول (17) اختلاطات المعالجة الدوائية.

اختلاطات المعالجة	عدد المرضى	النسبة المئوية
قصور درق	4	%33.3
تحسس	1	%8.3

من الجدول السابق نلاحظ أنّ أشيع اختلاط هو حدوث قصور درق تالٍ للمعالجة الدوائية بنسبة لا بأس بها.

أما باقي الاختلاطات فهي نادرة.

الفصل الثالث: مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية

مناقشة النتائج:

3-1-شملت عينة الدراسة 17 حالة فرط نشاط درق بدئي مُشخصة سريرياً ومخبرياً.

3-2-كان عدد المرضى الذكور 4 بنسبة 23.5% بينما عدد الإناث13 بنسبة 76.5%، أي أن نسبة الذكور للإناث 1:3.2وتساوي 0.31 وبالمقارنة مع دراسة أجراها .Djibril Boiro et al والتي تمت بين عامي 2002-2017في مستشفى Dakar الجامعي بالسنغال والتي شملت 239 مريضاً: كانت نسبة الذكور للإناث0.36.

وفي دراسة أخرى والتي قام بها .S.Bhadada et al في مشفى Nehru في الهند والتي شملت 84 مريضاً بين عامي (1986-2002)، كانت نسبة الذكور للإناث1:2.1.

3-3-في دراستنا وجدنا أنّ العمر الوسطي للحدوث (SD±) 3±10.8 سنة بينما في دراسة S.Bhadada كان العمر الوسطي 3.4±14.9 سنة. بينما في دراسة Djibril السابقة كان العمر الوسطي هو 10.8سنة.

3-4-بدراسة الأعراض والعلامات عند التشخيص كان أشيعها وجود السلعة بنسبة 58.8% يليها الجحوظ بنسبة 41.1% ثمّ نقص الوزن بنسبة 41.1%، والأعراض الأقل شيوعاً من السابقة كانت الخفقان والتعرّق وصعوبة التركيز.

أما في دراسة S.Bhadada فكان أشيعها وجود السلعة أيضاً ولكن بنسبة 98.2% يليها فقدان الوزن بنسبة 82.1% ثمّ تسرّع قلب بنسبة 80% ثمّ تعرّق زائد ورجفان بنسبة 78.6%، يليها عدم تحمّل حرارة وخفقان.

3-5-أشيع أسباب فرط نشاط الدرق في دراستنا كان داء غريف بنسبة 94.2%، يليه السلعة متعددة العقد بنسبة 5.8%. كذلك في دراسة S.Bhadada كان السبب الأشيع هو داء غريف بنسبة 94.5 %، والسبب الثاني من حيث الشيوع هو السلعة عديدة العقد بنسبة 4.8%.

وفي دراسة Djibrilكان داء غريف يشكل 90.5% من الأسباب.

3-6-لدى دراسة القصة العائلية للمرضى تبيّن وجود قصة إيجابية عند 29% من المرضى (4حالات داء غريف وحالة واحدة لقصور درق)، بينما في دراسة S.Bhadada كانت إيجابية عند 8.9% من المرضى (حالتا داء غريف وحالة واحدة قصور درق).

3-7-بدراسة ترافقه مع أمراض مناعية وجينية وجدنا أنّه مترافق مع الداء السكري بنسبة 11.7%، بينما في دراسة Marie Simon et al. التي أجريت في فرنسا عام 2015 والتي شملت 760 مريضاً؛ كان 3% من المرضى لديهم داء سكري نمط أول أو تناذر داون مترافق مع فرط نشاط الدرق.

3-8-بدراسة التحاليل المخبرية كانت قيمة FT4 (SD±) 3.68±2.08نانوغرام/دل وكذلك FT3 5.6±0.86 بيكوغرام/مل. بينما في دراسة S.Bhadada كانت قيمة FT4 2.18±0.98 نانوغرام/دل و FT3 4.8±3.4 بيكوغرام/مل.

3-9- استخدم الميتمازول كخط أول بالمعالجة لدى جميع المرضى في دراستنا وكان الخط الثاني هو المعالجة الجراحية لدى 5.8% من المرضى، بينما في دراسة S.Bhadada فكان الكاربيمازول هو الخط الأول أيضاً، بينما الذين احتاجوا الجراحة كخط ثانٍ فكانوا بنسبة 7.1% و1.7% لليود المشع.

3-10-سُجّلت التأثيرات الجانبية للمعالجة في دراستنا بنسبة 33.3% لقصور الدرق وبنسبة 8.3% للتحسس الدوائي، بينما في دراسة S.Bhadada فكان قصور الدرق بنسبة 6.9% والتأثيرات الجانبية الأخرى بنسبة 1.8% فقط.

3-11-في دراستنا كان متوسط مدّة المعالجة 28.6±24.1 شهراً (من 2-84 شهر) ومتوسط مدّة المتابعة 30.2±23.5 شهراً، بينما في دراسة S.Bhadada فكان متوسط مدّة المعالجة 34.4±22.6 شهراً (ضمن المجال 12-120شهراً)، بينما متوسط مدّة المتابعة كانت 4.9±3 سنة.

3-12-بدراسة نتائج العلاج سُجّل حدوث هدأة لدى 5.8% من المرضى، وأوقف العلاج عند 5.8% أيضاً، وانقطع 29.4% عن المتابعة، بينما النسبة الباقية وهي 58.8% فقد استمروا بالعلاج.

في دراسة S.Bhadada حدثت الهدأة بنسبة 47.6% بينما حدث النكس عند 9%، أمّا البقيّة فهم الذين لم يحصل لديهم سواء درقي كذلك الذين انقطعوا عن المتابعة.

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات

4-1- الاستنتاجات:

4-1-1-إنّ فرط نشاط الدرق مرض نادر لكنّه اضطراب خطير في الطفولة إذا لم يُعالج، قد يقود لمجموعة واسعة من الاختلاطات (مُؤثراً على النمو والتطور).

4-1-2-إنّ معدل حدوثه يزداد مع التقدم بالعمر وبشكل أوضح لدى الإناث، ويحدث بعمر وسطي 10.8 ±3 سنة.

4-1-3-نسبة إصابة الإناث للذكور 3.2:1.

4-1-4-داء غريف أشيع سبب لفرط الدرق عند الأطفال بنسبة 94.2%من الحالات، يتسبب بتحريض من أضداد ضد مستقبلات الهرمون المحرض للدرق TSH.

4-1-5-يتشخص فرط نشاط الدرق من خلال القصة السريرية المفصّلة، والفحص الفيزيائي الدقيق، بالإضافة للفحوص المتمّمة المخبرية والشعاعية.

4-1-6-القصّة العائلية الإيجابية شكلت نسبة 29% لذلك فإن العامل الوراثي يؤدي دوراً هاماً بالمرض.

4-1-7-أشيع أعراضه هي الجحوظ ووجود السلعة ونقص الوزن.

4-1-8-يتظاهر المرض بتثبّط الهرمون المنشط للدرق thyrotropin وارتفاع FT3 و FT4.

4-1-9-قبط اليود المشع وقياس أضداد الدرق تساعد في تشخيص سبب فرط النشاط.

4-1-10-خيارات العلاج لدى الأطفال: تشمل العلاج الدوائي (ضد الدرق)، والعلاج باليود المشع، والعلاج الجراحي، إن العلاج الدوائي هو الأشيع بالخط الأول لدى الأطفال.

4-1-11-إن الهدأة العفوية نادرة، لذلك يحتاج معظم الأطفال علاجاً لفترة طويلة مع يود مشع أو جراحة.

4-1-12-التوصيات الحديثة بالعلاج الدوائي تتطلب استخدام ميتمازول وليس PTU بسبب السمية الكبدية بواسطة PTU. لذلك فإن جميع المرضى خضعوا للمعالجة به كخط أول، وكانت اختلاطاته قليلة وهي ليست خطيرة.

4-2-التوصيات:

4-2-1-إنّ الميتمازول دواء فعّال وغير مكلف ورخيص ومتوفر؛ ونادراً ما يترافق مع تأثيرات جانبية خطيرة، لذلك نوصي به كخط أول بالعلاج عند الأطفال. بالرغم من أنه يحتاج متابعة ومراقبة طويلة.

4-2-2-يجب تحري وجود أمراض مناعية أخرى مرافقة عند كل مريض لديه داء غريف (كالداء السكري).

4-2-3-ضرورة الدعم النفسي للطفل والأهل، والتأكيد على الالتزام بالدواء، لأن المعالجة قد تستمر فترة طويلة، كما أنّ بعض الأعراض كالجحوظ العيني قد لا تتراجع.

4-2-4-المعالجة الهجومية الباكرة مستطبة للسيطرة على الأعراض والوقاية من الاختلاطات.

4-2-5-التأكيد على أهميّة اختبار TSH كاختبار بدئي في التشخيص. إلا أنّه لا يفيد بالمتابعة.

المراجع:

1-Carrascon: Thyroid synthesis and secretion.In Baverman LE, Cooper DS, editors: Werner et Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, ed 10, Philadelphia, 2013, Lipprin cott Williams & wilkins, pp 32-47.

2-Santisteban P: Development and anatomy of the hypothalamic pituitary – thyroid axis. In Braverman LE, Cooper DS , editors :werner ę Ingbar's the thyroid afundamental and clinical text , ed 10 , Philadelphia , 2013 , Lippin cott Williams & Wilkins , PP 4 – 23 .

3-Pearce EN: Iodine nutrition in the UK: what went wrong? Lancet 377: 1979 – 1984, 2011.

4-Kopp P: Thyroid hormone synthesies. In Braverman LF Cooper DS, editors.Werner ę' Inghar's the thyroid: a fundamental and clinical text, ed 10. Philadelphia, 2013, Lippincott Williams & Wilkins, app 48-73.

5-Heuer H, Visser TJ: Minireview: Pathophysiological importance of thyroid hormone transports, Endocrinology 150: 1078-1083, 2009.

6-Caldwell KL, Pan Y, Mortensen ME, et al: Iodine status in pregnant women in the United States: National Children's Study and National Health and Nutrition Examination Survey, Thyroid 23(8): 927-937, 2013.

7-Lem AJ, de Rijke YB, van Toor H, et al: Serum thyroid hormone Levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age, J Clin Endocrinol Metab 97: 3170 – 3178, 2012.

8-Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. Trends Endocrinol Metab 21: 166-173, 2010.

9-Singer PA, Cooper Ds, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Green span FS, McDougall IR, Nikolai TF 1995 Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. JAMA 273: 808-812.

10 –Akamizu T. Thyroidstorm: A Japanese Perspective. Thyroid. 2018 Jan. (1): 32-40.

11-Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of clinical Endocrinologists. Endocr Praet. 2011 May- Jun. 17(3): 456-520.

12- Corvilain B, Dumont JF, Vassart G. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. In: Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2000: 564-72.

13-Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ 2003 clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted Country, Minnesota, study. J Clin Endocrinol Metab 88: 2100-2015.

14-Fitzgerald PA. Endocrinology. In: Tierny LM, McPh SJ, Papadokis MA, eds. Current medical diagnosis and treatment. 44th ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 1102-10.

15-Brent GA: Graves' disease, N Engl J Med 358: 2594-2605, 2008.

16-Onnestam L, Berinter K, Burman P, Dahlqvist P, Engstrom BE Wahlberg J, Nystorm HF 2013 National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Swedwn. J Clin Endocrinol Metab 98: 626-635.

17-Barbara J arzab, Daria Handkiewicz-Junak, Jolanta Krajewska. Thyroid and Irradiation 539-544.

18-Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndrome: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosic and disease prediction. Endocr Rev. 2002 Jun. 23(3): 327-64.

19-Bahn RS: Graves' ophtalmopathy, N Engl J Med 362: 726, 2010.

20-Burch HB, Wartofsky L 1993 Life-threating hyperthyroidism: thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am 22: 263-277.

21-World Health Organization. *Indicators for assessing iodine deficiency disorders and the control through salt iodization.* Geneva: WHO/NUT/94.6, World Health Organization; 1994. United Nation Children's Fun & International Council for control of Iodine Deficiency disorders; pp.1-55.

22-Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannors WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002 Feb. 87(2): 489-99.

23-Pederson IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P 2001 TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goiter a comparison of two competitive binding assay. Clin Endocrinol (Oxf) 55: 381-390.

24-Hess SY, Zimmerman MB. Thyroid volumes in a national sample of iodine-sufficient Swiss school children: Comparison with the world health organization

/ international council for the centrol of iodine deficiency disorders normative thyroid volume criteria. Eur J Endocrinol 2000; 142: 599- 603.

25-Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT (2004). Subcliniccal thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society.Endocr Pract. 10 (6): 497-501.

26-Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Arch Intern Med. 2000; 160: 1067-71.

27-Alsanea O, Clark OH. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009. 29: 321-37.

28-Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radio-iodine treatment of hyperthyroidism prognostic factors for outcome. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 3611-7.

29-Jansson S, Lie-karlsen K, Stenqrist O, Korner U, Lundholm K, Tisell LE, Oxygen Consumption in patients with hyperthyroidism before and after treatment with beta-blockade versus thyrostatic treatment: a prospective randomized study. Am Surg. 2001; 233: 60- 11.

30-Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, et al. Prevalence and natural history of graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at single center. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1443.

31-Glaser NS, Study DM; Organization of Pediatric Endocrinologist of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group Zoo & Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. Pediatrics 121: e481-e488.

32-Shiki Y, A study on the changes with age in thyroid function during infancy, childhood and adolescence. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1986; 62: 169-187.

ملحق1

استمارة بحث:	دراسة فرط نشاط الدرق عند الأطفال	
الاسم:		رقم الإضبارة:
العمر:		رقم الاستمارة:
الجنس:	• ذكر • أنثى	
المحافظة:		
ظروف كشف المرض:	▪ ملاحظ من قبل الأهل	▪ مراجعة الطبيب لسبب آخر
الأعراض والعلامات		
ضخامة الغدة	الجحوظ	نقص وزن
عصبية	قلق	أرق
خفقان	تعرق	صعوبة تركيز
عدم تحمل حرارة	رجفان باليد	فرط حركية
إسهال	اضطراب سلوكي	خمول
الأسباب:		
وجود قصة عائلية:	▪ نعم ▪ لا	
وجود أمراض أخرى:	▪ نعم	▪ لا
التحاليل المخبرية:	FT4	TSH
	FT3	ATPO
TSI		
إيكو الدرق:		
ومضان الدرق:		
نوع العلاج	▪ دوائي ▪ يود مشع ▪ جراحي	
الأعراض الجانبية	▪ نعم ▪ لا	▪ ماهي الأعراض
التحسن السريري:	▪ أقل من شهر ▪ من شهر-شهرين ▪ أكثر من شهرين	
التحسن المخبري:	▪ أقل من شهر ▪ من شهر –شهرين ▪ أكثر من شهرين	
مدة العلاج		

ملحق(2) نموذج الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث.

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

دراسة فرط نشاط الدرق عند الأطفال

أنا الطبيبة أحلام مرعي الطوالبة في قسم الأطفال في كلية الطب البشري- جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى دراسة فرط نشاط الدرق عند الأطفال ويتضمن هذا البحث إجراء ما يلي:

1- أخذ قصة مرضية مفصلة.
2- إجراء فحص سريري كامل للطفل،
3- إجراء الفحوص المخبرية والاستقصاءات الشعاعية المشخصة.

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات هامة عن تظاهرات فرط نشاط الدرق وتحديد العلاجات الفعالة للمرض عند الأطفال

وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء) كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها،

ويحق لكم الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستمارة مشكوراً.

المخاطر والفوائد:

1-التعرف على طريقة كشف المرض وتظاهراته السريرية.

2-تحديد الأسباب وعوامل الخطر.

3-دراسة نتائج المرض وفعالية المعالجة.

المخاطر: لا يوجد

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلل للطفل المشارك

توقيع ولي الأمر:

التاريخ: / / /

ملاحظة: بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلته.

Abstract

Introduction: hyperthyroidism is a very rare disease in children. Although it is life_threatening, with proper diagnosis and management it is a completely treatable disease. It leads to a wide range of symptoms due to increased metabolism in all cells of the body.

Aim: study of hyperthyroidism in children in terms of prevalence, as well as studying the causes, symptoms, signs, diagnostic methods and treatment, and then follow up and prognosis.

Methods: a descriptive study reviewed between 1/7/2009 and 1/7/2019, and a prospective study from 2/7/2019 to 1/7/2020, for patients admitted to the University Children's hospital, as well as those who attended the endocrinology clinic.

Results: the study included 17 cases diagnosed with clinically and laboratory with primary hyperthyroidism. The number of males was 4 and females were 13, so the ratio of males to females was 1:3.2. Mean age of patients 10.8 years. The most common causes is Graves' disease with a ratio of 94.2%. The most common clinical manifestations were the presence of the goiter by 58.8%, followed by exophthalmos and weight loss by 41.1% for each. For laboratory finding; TSH was inhibited in all patients and FT3, FT4 were elevated. The average value of FT4 3.68±2.08 ng/dl, and the average value of FT3 4.54±1.64 pg/ml. Metamazol was used at a dose of 0.5 mg/kg/day as the initial treatment in all patients. The results of the treatment were remission in 5.8%, and 5.8% who were discontinued treatment and 29.4% were lost from follow up, either the remaining 58.8% are those who continued the treatment.

Conclusion: Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism in children. Metamazol is a cheap, effective and available drug that has few side effects so it is used as a first line treatment in children, despite the need for long term follow up. Surgery is used as a second line of treatment.

Key words: remission, Graves' disease, hyperthyroidism, relapse.