

نکاتی چند درباره بیماری باز دو و معالجه آن با مشتقات تیوره و مواد مشابه آن

دکتر احمد عاطفی

پیدایش روز افزون انواع مشتقات تیوره و مواد مشابه آن در بازار ایران و مصرف زیاده از حد این داروها با توجه به عوارضیکه از این مواد متوجه بیمار میگردد پزشکان را موظف میکند که در تشخیص بیماری باز دو دقت کافی بعمل آورند و در نظر داشته باشند همانطور که مصرف بمورد این داروها بسیار نافع و برای مبتلایان به باز دو سودمند است برعکس مصرف بیمورد آن متضمن عوارض نامطلوب بوده و به زبان بیمار میباشد .

گرچه در سالهای اخیر در مراکز مجهز کشورهای پیشرفته جهت معالجه بیماری باز دو از رادیو آکتیو استفاده مینمایند ولی با توجه به پیدایش عوارض سرطانی نزد بیماران معالجه شده باید رادیو آکتیو اینسکه داروی مزبور فعلاً سهل الوصول نبوده و شاید تا چندین سال دیگر هم در شهرستانهای کشور ما مصرف آن ممکن نگردد لذا به اهمیت مشتقات تیوره جهت معالجه بیماران در کشور ایران پی میبریم . از مطالب مذکور اینطور نتیجه گرفته میشود که :

اولاً - مصرف صحیح و بمورد مشتقات تیوره نتایج مفیدی عاید بیمار مینماید و برعکس مصرف بی مورد آن برای بیمار ضرر روزیان خواهد داشت .
ثانیاً - مصرف داروهای مزبور فعلاً در مملکت ما الزام آور بوده باید بخوبی آنرا شناخت و مورد استفاده قرار داد .

لذا ابتدا به تعریف بیماری باز دو و فیزیوپاتولوژی غده تیروئید ورلی که داروی مزبور در جلوگیری از پیدایش هر مونهای تیروئید دارد پرداخته و بعداً به شناسایی مشتقات تیوره - طریقه

وموارد مصرف وعوارض ناشی از آن میپردازیم .

الف - بیماری باز دو

مدتها تصور میکردند که بیماری باز دو فقط در نتیجهٔ پرکاری غده تیروئید و ازدیاد ترشح تیروکسین میباشد . بعداً معلوم شد که خود غدهٔ تیروئید توسط هیپوفیز و هیپوتالاموس تحت کنترل بوده و کوچکترین اختلال در هیپوتالاموس و هیپوفیز مؤثر بر روی کار غدهٔ تیروئید میباشد . لذا میتوان گفت که بیماری باز دو عبارتست از اختلال در روابط فیزیولوژیک بین دستگاه تیروئیدی (تیروئید . هیپوفیز . هیپوتالاموس) که نتیجهٔ آن ازدیاد هرمن های تیروئید (تیروکسین وتری بدو تیروئین) در سلولهای تیروئید و ترشح آن در جریان خون میباشد .

ب- فیزیوپاتولوژی تیروئید و چگونگی تأثیر مشتقات تیوره در متابولیسم ید.

بطور متوسط انسان بالغ روزانه در حدود ۱۵۰ میکروگرم بدبوسیلهٔ اغذیه از راه دستگاه گوارش مخصوصاً روده ها جذب مینماید . ید مزبور از راه خون در غدهٔ تیروئید متمرکز میگردد . دفع ید از سه راه انجام میگردد .

۱ - از راه کلیه ها در حدود روزانه ۱۰۰ میکروگرم .

۲ - از راه کبد و صفرا در حدود روزانه ۴۰ میکروگرم .

۳ - وبقیه از راههای مختلف مانند عرق . بزاق و غیره .

اگر روزانه کمتر از ۲۰ میکروگرم ید مصرف کنیم بر حجم غدهٔ تیروئید اضافه شده و یک گواتر بعلت کم بود ید پیدا میشود (گواتر ساده) که بعضی در یافت ید مورد احتیاج حجم تیروئید طبیعی شده و گواتر از بین میرود .

نکته مهم - در این موارد است که تجویز مشتقات تیوره بسیار ناصحیح بوده و این دارد بیماری را تشدید مینماید .

ید در کلیه سلولهای اعضای مختلف وجود دارد . در کلیولهای قرمز ید معدنی بمقدار زیاد موجود میباشد .

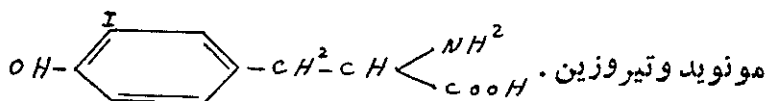
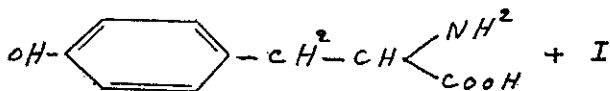
عدد مترشحه نیز دارای مقداری ید میباشد که بعد از غدهٔ تیروئید ، غدهٔ سورنال را میتوان نام برد .

همچنین غدد ترشعی گوارش ، کبد . عضلات نیز دارای ید میباشد . با کشف یدرادیوآکتیو و تهیهٔ رادیو کروماتو گرام پی در پی مسلم گردید که ترشح هرمنهای تیروئید در جریان خون پس از فعل و انفعالات مختلف شیمیائی که در داخل سلولهای تیروئید صورت میگردد حاصل میشود و از زمانیکه تیروئید ید موجود در خون را جذب مینماید تا مرحلهٔ پیدایش هرمن قابل ترشح تیروئید یک سری تغییرات انجام میگردد که در هر یک از آنان آنزیمهای مخصوصی رل عمده را بازی میکنند بطریق ذیل .

۱ - یدی که از طریق جهاز هاضمه وارد در جریان خون شد بصورت یدوردو پتاسیم وارد سلولهای تیروئید میگردد که TSH (تیرواستیمولین هیپوفیزر) محرک این عمل میباشد .
 ۲ - نحت تأثیر یک آنزیم ید یونیزه که دارای شارژ منفی بوده و بسیار ناپایدار میباشد به ید متالوئید یک تبدیل میگردد .
 $2I^- \rightarrow I_2$

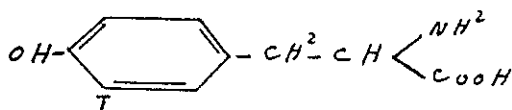
تیرواستیمولین در پیدایش ید متالوئید یک نیز رل عمده دارد .
نکته مهم - در اینجا باید متذکر شد که یکی از خواص مواد آنتی تیروئیدین (مشتقات نیوره) - جلوگیری از همین تبدیل ید یونیزه به ید متالوئید یک میباشد از راه خنثی نمودن عمل آنزیم مذکور .

۳ - ید وقتی بصورت ید متالوئید یک در آمد بر احتی میتواند بر روی یک ملکول تیروزین (اسید آمینه موجود در تیروئید) ثابت شده تولید مونوئید و تیروزین را بنماید .



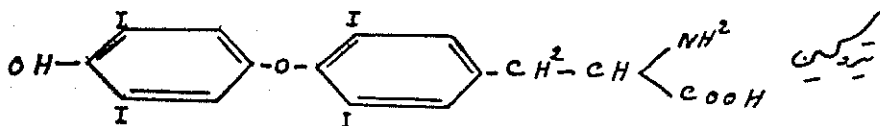
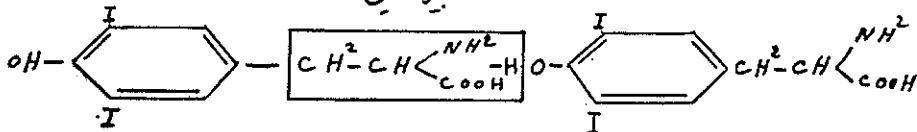
۴ - در اثر ازدیاد مقدار ید متالوئید یک مونوئید و تیروزین تبدیل به دی ید و تیروزین میگردد بفرمول ذیل .

دی ید و تیروزین . I



۵ - دو ملکول دی ید و تیروزین باهم ترکیب شده و زنجیر آلانین که مابین آنها بوجود میآید از بین رفته تمراید و تیروئین (تیروکسین) بوجود میآید .

زنجیر آلانین



نکته مهم - باید دانست عمل فوق نیز تحت تأثیر تیرواستیمولین هیپوفیز بوده و آنتی تیروئیدنها به سختی از پیدایش تیروکسین جلوگیری مینمایند .

۶ - در سال ۱۹۵۲ توجه متخصصین به تری یدوتیروئین جلب گردید و با استفاده از طریقه کروماتوگرافی بر روی کاغذ پی بوجود آن بردند ابتدا آنرا یک تیروکسین ناقص تصور مینمودند بعداً معلوم شد که تری یدوتیروئین نیز یکی از هرمنهای فعال تیروئید میباشد که ازدیاد آن در پیدایش بیماری بازده دارای اهمیت فراوان است .

۷ - باید دانست در اثر اختلال در تبدیل ید به هرمنهای فعال تیروئید (تری یدو تیروئین و تیروکسین) و با فقدان آنزیم مربوطه غده تیروئید در اثر ازدیاد هرمنهای غیر فعال بزرگ شده و گواتر در اثر Dysthyroidie ایجاد میگردد .

۸ - دی یدو تیروزین - تری یدو تیروئین و تترا یدو تیروئین (تیروکسین) براحتی با ملکولهای کلوبولین ترکیب شده . تیروکلوبولین را بوجود میآورد . که بیوسته مقدار قابل توجهی از آن بصورت ذخیره در داخل تیروئید موجود میباشد .

۹ - در موارد احتیاج بدن به هرمنهای فعال تیروئید (تیروئین ها) تحت تأثیر آنزیم مخصوص بنام Protease و تحریک تیرواستیمولین تیروکسین از تیروکلوبولین جدا شده و مورد استفاده نسوج بدن قرار میگیرد .

نکته مهم - باید دانست تجویز یدورها از عمل فوق جلوگیری میکند . زیرا غلظت ید موجود در خون بالا رفته و احتیاج یدی بدن کاهش مییابد .

۱۰ - تیروئین های یده براحتی میتوانند از جدار سلولهای نسوج عبور کرده و داخل سلولها گردند بنظر میرسد که تیروکسین در داخل سلول یک ملکول ید خود را از دست داده و بصورت تری یدو تیروئین درمیآید . تری یدو تیروئین مزبور پس از تحمل یک سری تحولات شیمیائی بصورت یکی از ترکیبات ذیل درمیآید .

Glycuronides

Piruvates

Acetates

ج - کشف مشتقات تیوره .

غالباً مشاهده میشد که مصرف Thiocyanate de K نزد بیماران مبتلا به فشار خون ایجاد گواتر مینماید . یا خر کوشائیکه غذای آنان برک کلم میباشد بعلت تیوسیاناتی که در کلم موجود است مبتلا به گواتر میشوند و با بالاخره حیوانات آزمایشگاه که غذای آنان برای مدت مدیدی کلزا (منداب) میباشد بعلت تیوراسیلی که در داخل این نبات وجود دارد مبتلا به

کواتر میگردند پس از مطالعات دقیق معلوم شد که پیدایش این کواتر نزد موجودات سالم بعلت آنست که مصرف تیوره از پیدایش هورمهای غده تیروئید جلوگیری بعمل میآورد و در نتیجه کم شدن تیروکسین در داخل خون ترشح هرمن تحریکی هیپوفیز (TSH) ازدیاد یافته کواتر ظاهر میگردد لذا از این خاصیت مشتقات تیوره یعنی جلوگیری از پیدایش هورمهای تیروئیدی این استفاده بعمل آمد که آنها نزد بیمارانی که تیروئید آنان پرکاری داشت جهت معالجه بکار بردند .

۵- **ترکیب شیمیائی** . خواص و مقدار استعمال مشتقات تیوره و مواد مشابه آن .



این دارو از قدیمترین ترکیبات مورد مصرف در بیماری بازدو میباشد داروئی است بد طعم ، سمی و تحمل بیماران در مقابل آن بسیار کم است و در حین معالجه اغلب کهنر ، یرقان و حتی آکرا نولوسیتوز دیده میشود .

Tetramethylthiourec این دارو کمتر سمی است و بعقیده بعضی اثر آن شدید و خوب است و اغلب در انواع سخت بیماری مصرف میشود .
مقدار استعمال آن در شروع معالجه ۳۰۰-۲۵۰ میلی گرم و برای ادامه معالجه ۱۰۰-۵۰ میلی گرم در روز کافی است .

از عوارض شایع این دارو آستنی و عوارض جلدی است .

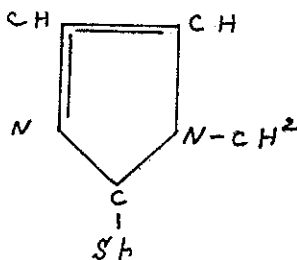
۲- Thiouracil اولین مرتبه در امریکا جهت معالجه بازدو آنها بکار بردند اثر آن خیلی شدید نیست و اغلب با وجود معالجات طولانی عود بیماری دیده میشود . بعلاوه دارای عوارض شدید مانند کهنر ، اریتم پلی مرف ، پوزپورا - یرقان - همتوری و بالاخره آکرا نولوسیتوز میباشد لذا امروزه مشتقات این ماده را که دارای عوارضی سمی نمیباشند بکار میبرند بشرح ذیل
الف Methyl-Thiouracil M T U اثر آن خوب است و در هفته های اول معالجه مقدار ۷۵۰-۳۰۰ میلی گرم در روز مصرف میشود . عوارض شدید مخصوصاً آکرا نولوسیتوز در طول معالجه دیده نمیشود ولی عوارض ضعیف مانند سردرد و کهنر دیده میشود . دوز نگاهدارنده این دارو ۱۰۰-۵۰ میلی گرم است .

ب- P-T-U Propyl Thiouracil در صورتیکه مدت طولانی مصرف شود از بهترین داروهای مورد مصرف میباشد . اثر آن ثابت و رجحان آن با مقایسه به مشتقات دیگر در عمل بخوبی حس میگردد . عوارض آن خیلی کم و بندرت آکرا نولوسیتوز دیده میشود همین علت بعضی از

منخصین آنرا بمقدار زیاد مصرف میکنند مقدار استعمال آن در شروع معالجه ۴۰۰-۲۰۰ میلی گرم و دوز نگاهدارنده معمولاً ۱۰۰-۱۵۰ میلی گرم میباشد.

ج - Benzylthiouracil اثر آن کمی ضعیفتر است لذا آنرا نبایستی در موارد سخت بیماری بکار برد. در شروع معالجه ۲۵۰-۲۰۰ میلی گرم و دوز نگاهدارنده ۱۵۰-۱۰۰ میلی گرم در روز میباشد.

۳- Methimazole یا 1-Methyl 2-mercapto-imidazol



از جدیدترین ترکیبات برای معالجه تیروتوکسیکوز میباشد که عمل آن مشابه مشتقات تیوره و جلوگیری از ایجاد هرمنهای تیروئید میباشد. بعلاوه در مواردیکه مشتقات تیوره در تسکین بیماران تأثیر ندارند میتوان بخوبی از آن استفاده کرد. میزان مصرف آن در ابتدای معالجه چهار میلی گرم در روز میباشد در موارد گواترهای سخت و ۲۰ میلی گرم در مورد گواترهای ضعیف که بایستی آنرا چندین مرتبه در روز تجویز نمود این دارو دارای عوارض شدید نمیشد از عوارض ضعیف آن سردرد، سرگیجه، صدای گوش حتی از بین رفتن حس شامه و حس ذائقه دیده میشود. موارد یرقان و آکرا نولوسیتوز استثنائاً گزارش شده است. بعلت عوارض موجود در Methimazole اخیراً یکی از مواد مشابه آنرا بنام:

2-Carboxy - thio - 1 Methyl glyoxaline

که در انگلستان بنام Neomercazol نامیده میشود بکار میبرند که بهیچوجه دارای عوارضی نیست ولی چون داروی جدیدی است قضاوت بر روی آن بهسوت مقدور نمیشد. میزان آن و شروع معالجه ۴۵-۱۵ میلی گرم در روز و دوز نگاهدارنده ۵ میلی گرم در روز میباشد.

۵- موارد استعمال مشتقات تیوره.

مهمترین مورد استعمال مشتقات تیوره در بیماری بازو تیروتوکسیکوز میباشد که بچگونگی تأثیر آن در متابولیسم ید قبلاً اشاره شد در موارد ذیل بایستی از تجویز آن خودداری نمود.

۱- نزد افراد جوان کمتر از ۲۰ سال بعلت شیوع عوارض خونی. در این موارد بایستی

بیشتر از درمان جراحی استفاده نمود .

- ۲- نزد اشخاصی که به بیماریهای پیش رفته قلبی ، کایوی ، کبدی ، ریوی مبتلا میباشند .
 - ۳- نزد زنهای حامله بعد از سه ماهگی چون ساختمان تیروئید نوزاد کامل گردیده است .
- بایستی از مصرف این داروها خودداری کرده در غیر اینصورت نوزاد مبتلا به هیپرتروفی تیروئید میگردد (بعلت ازدیاد ترشح تیرواستیمولین مادر) .
- ۴- نزد افرادی که پس از یکماه معالجه با تیوره هیچگونه بهبودی حاصل نشده باشد .
 - ۵- در مواردی که نزد بیماران عوارض ثانوی این داروها ظاهر شده باشد مانند آگرانولوسیتوز، ایکتر و غیره .

Bibliographie

- I. Examen clinique et Traitement d' un endocrinien par A . Lichtwitz & R. Parber.
- II- Comment traiter les hyperthyroïdien par Henri Bricaire (1954)
- III- La thyroïde (Monographie) par Gilbert Dreyfus et Marcel Zara (1955)
- IV- Maladies des glandes endocrines par Lucien de gennes.