



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

اضطراب الوظيفة الدرقية عند النساء قبل وبعد سن الضهي

Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women

بحث علمي أعدّ لنيل درجة الماجستير في الأمراض الباطنية

قسم أمراض الغدد الصم والاستقلاب

2017

إعداد: د. سراب محمود علي

رئاسة :

الأستاذ الدكتور رائد أبو حرب
رئيس قسم الأمراض الباطنة

إشراف :

الأستاذة الدكتورة زينب العرفي
أستاذ مساعد في قسم أمراض الغدد الصم والاستقلاب

الإهداء

إلى النجم الساري في سما أفقي
إلى الغالي الذي سكن في أعماقي
إلى منبع الخير الدافق والحنان الوافر
إلى المربي الفاضل الذي نسج لي طريق النجاح في حياتي

والدي الغالي

.....

إلى ملاكي في الحياة
إلى من أعطتنا من دمها و روحها وعمرها حباً وتصميماً ودفعاً لغد أجمل
إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي
الغالية التي لا نرى الأمل إلا من عينيها

والدتي الغالية

.....

إلى القلوب الطاهرة الرقيقة
إلى من شاركني حزن الأم وبهم استمد عزتي وإصراري
إلى من بوجودهم اكتسب قوة ومحبة لا حدود لها
إلى رياحين حياتي

إخوتي - أخواتي الغوالي

.....

إلى من أخذ بيدي وكان سنداً لي
ورسم الأمل في كل خطوة مشيتها
إلى إحساسي بالأمان وموطن الحب
الروح التي سكنت روحي

زوجي الغالي د. محمد سعيد

.....

إلى نبض قلبي وفرحة حياتي وهدية الله من السماء
أرجو من الله أن يحفظك لي ويبعد عنك كل مكروه
فراشتي الجميلة وأملني بالحياة

ولدي الغالي سميان و

.....

إلى من تذوقت معهم أجمل اللحظات وكان لي معهم أجمل الذكريات
وستظل تسكنني إلى الأبد
إلى من أحببتهم وأحبوني

أصدقائي

كلمة شكر

الشكر الجزيل للدكتورة زينب العرفي لتفضلها بالإشراف على هذا البحث، ولما بذلته من جهود لإظهاره بالصورة الأمثل.

خالص الشكر للجنة الحكم ممثلة بالأستاذ الدكتور يونس قبلان،
الدكتورة تغريد حمود، الدكتورة زينب العرفي، لتفضلهم بتصويب
هذا البحث ولما يقدمونه من توجيهات وملاحظات قيّمة.

أقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين
حملوا أقدس رسالة في الحياة، إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم
والمعرفة، إلى جميع أساتذتنا الأفاضل.

الشكر لله تعالى أولاً وأخيراً.

قائمة المحتويات

الصفحة	العنوان
6	تمهيد
7	الدراسة النظرية
8	أولاً: الضهي
8	1-لمحة عن الوظيفة الطبيعية للمبيضين
12	2-الضهي
14	التظاهرات السريرية للضهي
14	العلامات السريرية للضهي
15	تشخيص الضهي
15	التشخيص التفريقي للضهي
15	العلامات المخبرية للضهي
16	ثانياً: الغدة الدرقية واضطراباتهما
16	1-مقدمة عن الغدة الدرقية
20	2-قصور الغدة الدرقية
20	قصور الدرق السريري
22	قصور الدرق تحت السريري
23	3-فرط نشاط الغدة الدرقية
23	فرط نشاط الدرق السريري
25	فرط نشاط الدرق تحت السريري
27	ثالثاً: اضطراب الوظيفة الدرقية والضهي
29	الدراسة العملية
33	أولاً: وصف العينة:
33	1- المتوسط الحسابي للعمر
33	2- تقسيم العينة حسب الفئات العمرية
35	ثانياً: الدراسة الإحصائية التحليلية:
35	1- دراسة قيم TSH لدى عينة الدراسة
37	2- دراسة قيم TSH حسب المجال المخبري المعتمد لكامل العينة
37	3- مقارنة قيم TSH بين المجموعتين
38	4- دراسة قيم TSH لدى الفئة العمرية 40 – 55 سنة
40	مناقشة النتائج

43	المقارنة مع الدراسات العالمية
49	محددات الدراسة
49	الاستنتاجات
50	المقترحات والتوصيات
51	المراجع
58	ملحق

قائمة الأشكال

الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
	الدراسة النظرية	
9	مراحل تطور الجريبات أثناء الدورة الطمثية الطبيعية	1
11	مستويات الهرمونات المختلفة خلال الدورة الطمثية الطبيعية	2
17	شكل الغدة الدرقية وتوضعها	3
19	آلية اصطناع الهرمونات الدرقية	4
	الدراسة العملية	
34	تقسيم العينة حسب الفئات العمرية	1
35	توزيع الفئات العمرية للمجموعتين	2
37	توزيع قيم TSH حسب المجال المخبري المعتمد	3
38	مقارنة توزيع قيم TSH بين المجموعتين	4
39	توزيع قيم TSH للفئة العمرية 40 – 55 سنة	5

قائمة الجداول

الصفحة	عنوان الجدول	رقم الجدول
33	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للعمر	1
33	تقسيم العينة حسب الفئات العمرية	2
34	الفئات العمرية للمجموعتين A و b	3
35	دراسة قيم TSH لدى عينة الدراسة	4
36	دراسة قيم TSH لدى عينة الدراسة بعد التعديل	5
36	دراسة قيم TSH حسب المجال المخبري المعتمد	6
37	مقارنة قيم TSH بين المجموعتين A و b	7
38	دراسة قيم TSH للفئة العمرية 40 – 55 سنة	8
44	مقارنة الدراسة مع بعض الدراسات العالمية بالنسبة لمجموعة بعد الضهي	9
46	مقارنة الدراسة مع بعض الدراسات العالمية بالنسبة للفئة العمرية 40 – 55 سنة	10

تمهيد:

الاضطرابات الدرقية شائعة خاصة عند النساء بعد سن الخمسين. والعناية بالنساء قبل وبعد سن الضهي تتطلب معرفة التغيرات السريرية للأمراض الدرقية مع التقدم بالعمر. وقد بينت دراسات عديدة أن قصور الدرق السريري وتحت السريري يترافق مع اضطراب مستويات شحوم الدم والتعب والاكتئاب وزيادة الوزن وكلها عوامل هامة في مرحلة الضهي.

تزداد عند النساء بعد سن الضهي خطورة حدوث هشاشة العظام والأمراض القلبية، تزداد هذه الخطورة بوجود مرض درقي غير معالج.

تكمن أهمية هذا البحث في أن العديد من الأعراض والتظاهرات السريرية التي تحدث في مرحلة الضهي تشابه أعراض اضطراب الوظيفة الدرقية. هناك زيادة في حدوث أعراض قصور الدرق في هذا العمر (فترة ماحول الضهي) وتفسر بشكل خاطئ على أنها أعراض للضهي ويبقى قصور الدرق غير مكتشف، بالإضافة إلى أن الضهي يمكن أن يغير التظاهر السريري لبعض أمراض الدرق خاصة المناعية.

اضطراب الوظيفة الدرقية مشكلة شائعة لكن دراسات قليلة تربط بين مستويات TSH المصل ومرحلة حدوث الضهي.

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد نسبة انتشار الاضطرابات الدرقية عند النساء بعد سن الضهي مقارنة بالنساء قبل الضهي وذلك لكشف الاضطراب الدرقي لديهن والذي يمكن أن يزيد من الخطر القلبي الوعائي واضطراب الشحوم والكوليسترول ونقص الكثافة العظمية وغيرها من عوامل الخطر الهامة في مرحلة ما بعد الضهي.

الدراسة النظرية

أولاً: الضهي Menopause:

1- لمحة عن الوظيفة الطبيعية للمبيضين :

يتوضع المبيضان على طرفي الرحم بين الحالب والوريد الحرقفي الظاهر ضمن الحوض، يقيس كل منهما 5-2.5 سم طولاً و 2.5 سم عرضاً و 1 سم سماكة، ويزن 3-8 غ (1)

يقسم النسيج السدوي للمبيض إلى طبقة خارجية هي القشر وطبقة داخلية هي اللب. وهما ينتجان ويفرزان الهرمونات الأساسية اللازمة لعملية التكاثر وتطور الصفات الجنسية الثانوية.

يحتوي القشر الجريبات أما اللب فيتألف من اللحمية والنقيير (السرة). النقيير هو نقطة اتصال المبيض مع مسراق المبيض ويحتوي الأعصاب والأوعية الدموية والخلايا النقيرية. (2-1)

يتكون الجريب من الخلايا القرابية وخلايا الطبقة المحببة والخلية البيضية البدئية، ويعتبر الجريب الناضج المصدر الأساسي لإفراز الهرمونات.

تنتج الخلايا القرابية الأندروجينات وتنتج الخلايا الحبيبية الاستروجينات. باقي خلايا النسيج السدوي التي تسهم في إنتاج الأندروجينات يمكن أن تقسم إلى نوعين من الخلايا:

خلايا خلالية ثانوية (تشتق من القرابية) والخلايا النقيرية (السرية). هذه الخلايا هي الخلايا الرئيسية في إنتاج الهرمونات المبيضية خلال مرحلة الضهي. (1)

تتنظم الدورة الطمثية لدى الأنثى عبر محور الوطاء -نخامى- المبيض والرحم.

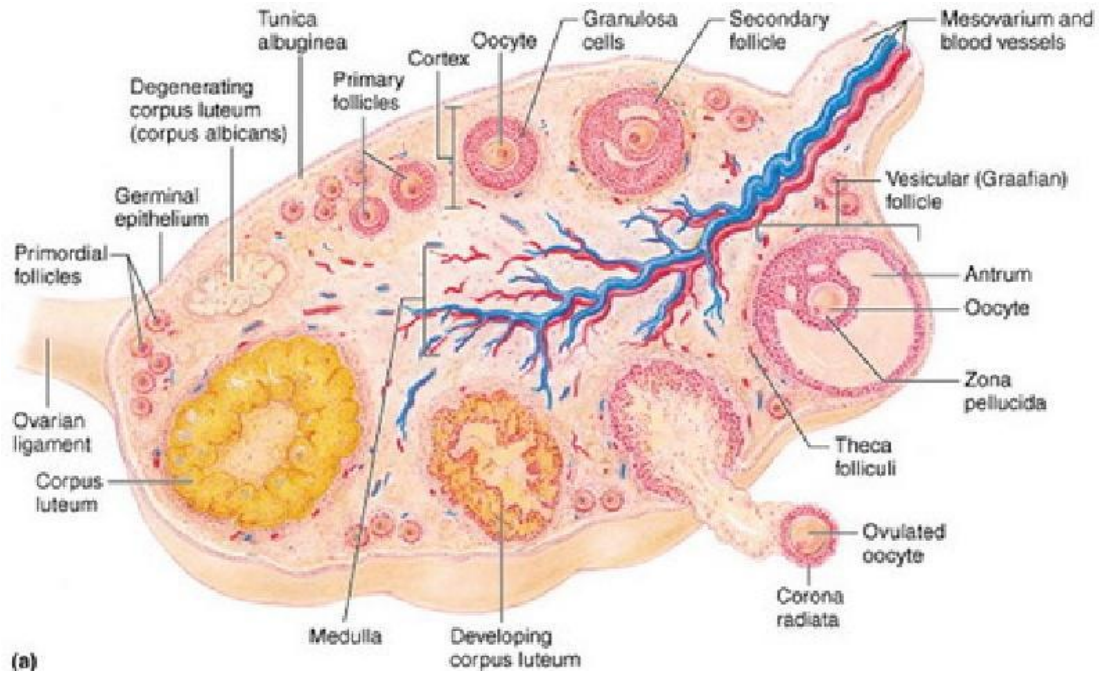
يقوم الوطاء بإفراز الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية -Gonadotropin

releasing hormone (GNRH) بشكل نبضي الذي ينبه الخلايا النخامية

لإفراز الهرمون المنبه للجريب Follicle stimulating

hormone (FSH) والهرمون الملوتن Luteinizing hormone (LH) حيث

يؤثر كل منهما على الجريبات في قشرة المبيض لتتطور الجريبات وفق المراحل الموضحة في الشكل (1) معطية البويضة (2-1)



الشكل 1 : مراحل تطوّر الجريبات أثناء الدورة الطمثية الطبيعية

(مقتبس من Backmann et al, 2009) (3)

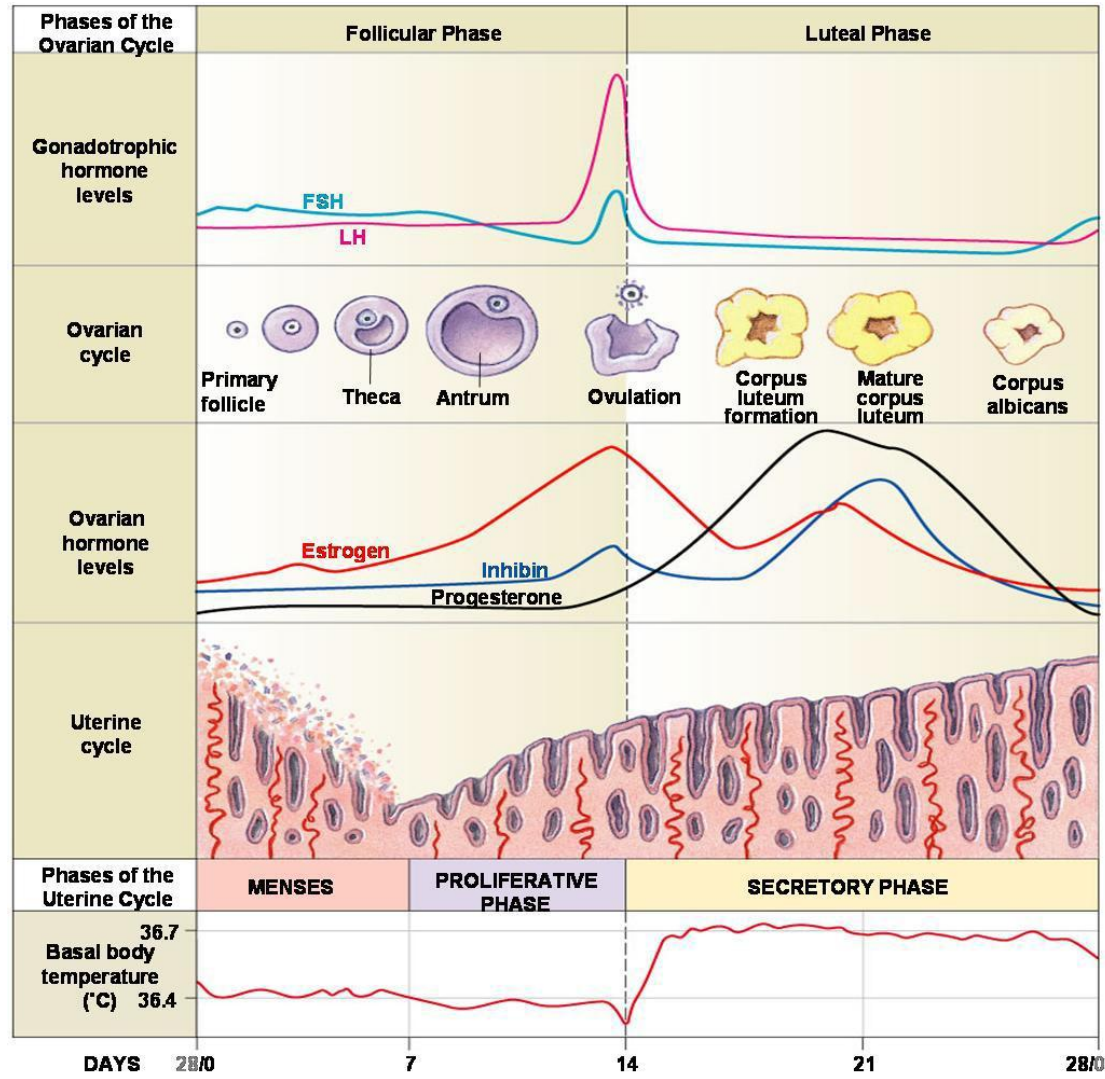
تحدث الدورة الطمثية كل 24 – 35 يوم. (2)

تنمو في بداية الطور الجريبي عدة جريبات بتأثير FSH لكن جريباً واحداً يتطور لينضج متحولاً إلى الجريب السائد أو جريب دوغراف، فيما تتنكس بقية الجريبات وتحدث الإباضة بتأثير دفقة ال LH في منتصف الدورة الطمثية، وبعد حدوثها يتحول الجريب إلى الجسم الأصفر الذي يقوم بإفراز الأستروجين والبروجسترون اعتماداً على FSH و LH. (2)

يتم تنظيم إفراز ال FSH و ال LH بألية التلقيم الراجع السلبي والإيجابي بتأثير الاستراديول والانهيبيين والبروجسترون، ويتفاوت التأثير المتبادل بين الهرمونات كمنبه أو مثبط باختلاف مستوياتها تبعاً لأيام الدورة الطمثية وفق مايلي (4):

- خلال الطور الجريبي ينبه GnRH إفراز FSH و LH مما يحرض نمو الجريب ويؤدي إلى إفراز كميات قليلة من الاستروجين، يؤدي هذا الازدياد الضئيل في مستويات الاستروجين وازدياد الانهيبيين في الطور الجريبي الباكر إلى تثبيط إفراز FSH و LH بآلية التلقيم الراجع السلبي ، إلا أن استمرار ارتفاع مستويات الاستروجين حتى نهاية الطور الجريبي المتأخر تؤدي إلى إفراز FSH و LH بآلية التلقيم الراجع الإيجابي.
- في اليوم الرابع عشر من الدورة الطمثية تحرض دفقة LH على انفجار الجريب وحدث الإباضة، ليتحول الجريب المتمزق إلى جسم أصفر يفرز الاستروجين والانهيبيين مما يثبط إفراز FSH و LH من جديد.
- في نهاية الطور اللوتيني يتنكس الجسم الأصفر وتراجع مستويات الهرمونات المبيضية، فيزال التثبيط عن FSH و LH لتبدأ دورة طمثية جديدة.

يوضح الشكل (2) تبدل مستويات الهرمونات المختلفة خلال مراحل الدورة الطمثية.



الشكل 2 : مستويات الهرمونات المختلفة خلال الدورة الطمثية الطبيعية.

(مقتبس من <http://www.austincc.edu>)⁴

2-الضهي:

الضهي الطبيعي هو توقف تام ومستمر للدورة الطمثية، ويعرف سريرياً بأنه انقطاع الطمث أكثر من 12 شهراً، بدون وجود حالة فيزيولوجية أو مرضية واضحة (5-6-7) وهو يعكس نضوب الجريبات المبيضية التام أو شبه التام، مما ينتج عنه نقص استروجين الدم وارتفاع تركيز الحاثثة المنبهة للجريب FSH (5-7).

يحدث الضهي وسطياً في عمر 52 سنة عند النساء الطبيعيات (8-9)، لكن العمر الذي يحدث فيه الضهي متفاوت بشكل كبير ويتراوح من 40 – 58 سنة (8)، وحدوثه قبل سن 40 سنة يعتبر غير طبيعي ويعود إلى قصور مبيض باكر (5-8).

التغيرات النموذجية للدورة الطمثية والتغيرات الهرمونية التي تمر بها المرأة عند انتقالها من فترة ما قبل حدوث الضهي إلى مابعد الضهي تتضمن مايلي:

- السنوات الأخيرة من فترة النشاط التناسلي: (5)

ينخفض مستوى انهيبيين B المصل (inhibinB) الذي يفرز من الخلايا الجريبية في المبيض، كما تنخفض مستويات البروجسترون، بينما يرتفع تركيز FSH بشكل طفيف، في حين تبقى مستويات الاستراديول ثابتة.

الدورات إباضية ولكن يقصر الطور الجريبي وهذا يبدأ عادة بعمر 40 سنة .

- التحول الإياسي | قبل الضهي: (5-9)

يحدث زيادة في المدة بين الدورتين الطمثيتين (تباعد طموث)، حيث تكون المدة الطبيعية هي 24 - 35 يوم، تزداد هنا إلى 40 – 50 يوم.

يتميز بتكرر الدورات اللاإباضية ويمكن أن تحدث فترات من انقطاع الطمث.

تحدث تغيرات بالمزاج مع أعراض وشكايات مهبلية ووعائية حركية.

إن التغيرات الغدية الحاصلة هي انخفاض مستويات انهيبيين B في المصل وانخفاض مستويات الهرمون المضاد لقناة مولر AMH

(anti-mullerian hormone) الذي يفرز من الخلايا الحبيبية في المبيض.

لا يعتبر قياس مستويات ال FSH مفيداً بسبب التغيرات في قيمه والتي لا يمكن التنبؤ بها. (5-11)

• الضهي (الإياس):

تمتد مرحلة ما قبل الإياس من 1-3 سنوات تتخللها فترات من انقطاع الطمث ثم يحدث في نهاية الأمر انقطاع تام للدورة الطمثية. ويعرف انقطاع الطمث الإياعي بأنه انقطاع الطمث مدة 12 شهراً. (5-6-7)

الارتفاع الحاصل في مستويات FSH يبقى قريباً من مستوياته في آخر دورة طمثية، ثم يرتفع خلال عدة سنوات إلى 70 – 100 IU/L، ثم يحدث تراجع في مستوياته مع التقدم بالعمر.

هناك عدة عوامل يعتقد أنها تلعب دوراً في حدوث الضهي عند النساء وتتضمن: العوامل الوراثية (الجينية) والتدخين وعوامل أخرى. (5)

الضهي الباكر: (9-12)

هو توقف وظائف المبيض والذي يحدث عادة بعمر 40-45 سنة بغياب الأسباب الأخرى لانقطاع الطمث الثانوي مثل الحمل وارتفاع البرولاكتين واضطرابات الغدة الدرقية.

قصور المبيض البدئي: (9-12)

هو توقف وظائف المبيض قبل عمر 40 سنة. نسبة حدوثه 1%.

أسباب قصور المبيض البدئي تقسم إلى: مناعي ذاتي – اضطرابات استقلابية و شذوذات صبغية.

التظاهرات السريرية للضهي:

تحدث الأعراض السريرية للضهي خلال الفترة التي تسبق انقطاع الطمث والفترة التي تلي انقطاع الطمث مباشرة، ويمكن أن تستمر لعدة سنوات بعد انقطاع الطمث.⁽⁶⁾

يحدث لدى النساء العديد من الأعراض والتغيرات في الجسم في منتصف العمر، يعود بعضها إلى انخفاض مستويات الاستروجين:⁽¹⁰⁾

-الجلد: تجفاف وفقد المرونة و ترقق الجلد وتجعده مما يؤدي إلى تأخر ونقص التئام الجروح و تساقط الشعر ونقص تصبغ الأشعار.

-الشعر: شعرانية خاصة على الوجه و فقد شعر الفروة و شعر العانة والإبط والساق.

-الأسنان: يسبب الضهي العديد من مشاكل الفم والأسنان تتضمن جفاف الفم والتهاب اللثة التوسفي.

-الفرج والمهبل: السبيل التناسلي يعتمد على الاستروجين وتغيرات الجسم خلال التحول الإيلاسي وبعد الضهي يمكن أن تتضمن: جفاف الفرج والمهبل وعسر الجماع والنزف بعد الجماع وترقق الأشفار.

-المثانة: تعدد البيلات و التهاب المثانة و السلس البولي هي أعراض شائعة في فترة ماحول الضهي.

-المفاصل والعضلات: ألم المفاصل والعضلات هي أعراض شائعة في فترة الضهي وكذلك الفصال العظمي شائع.

بالإضافة إلى بعض الأعراض الأخرى مثل تغيرات الوزن والهبات الساخنة واضطرابات النوم(الأرق) و تغيرات المزاج والاكتئاب والصداع وألم الثدي.⁽⁶⁻⁷⁻⁸⁾

العلامات السريرية للضهي:⁽⁶⁾

تصبح ظهارة المهبل أكثر احمراراً وتقل الطبقة الظهارية مع فقدان هرمون الاستروجين.

يقل حجم المبيضين والرحم.

التشخيص:

يتم تشخيص الضهي اعتماداً على المعايير السريرية للدورة الطمثية. في الحالات الأخرى غير الواضحة يعتمد على الأعراض الوعائية الحركية وعند الضرورة يتم قياس مستويات ال FSH و الاستراديول⁽⁹⁾.

- النساء بأعمار أكبر من 45 سنة: وجود اضطراب طمث مع أعراض سريرية للضهي (الهبات الساخنة ، تغيرات المزاج، اضطرابات النوم ...) وليس من الضروري إجراء FSH لتأكيد التشخيص.

- النساء أقل من 45 سنة مع دورات طمثية غير منتظمة يجب نفي الحمل و إجراء تقييم مخبري كامل لاضطراب الطمث لنفي أي اضطراب من منشأ غدي آخر⁽⁵⁾.

التشخيص التفريقي للضهي:⁽⁹⁾

الحالات التي تتشابه مع الضهي بالأعراض هي:

فرط نشاط الدرق، الكارسينويد، ورم القواتم، بعض الأدوية، الانتانات المزمنة، بعض الخباثات و القلق.

ويتم التفريق بينها بالقصة السريرية والفحص السريري بالإضافة لإجراء التحاليل المخبرية.

العلامات المخبرية للضهي:⁽⁶⁾

تشمل العلامات المخبرية للضهي مايلي:

ارتفاع مستويات ال FSH مع نقص مستويات الاستراديول والانهيبيين بالمصل.

تكون مستويات FSH أكثر ارتفاعاً من مستويات LH وكلاهما أعلى من الحد الطبيعي، كما ويسبق ارتفاع FSH ارتفاع LH.

FSH هو علامة تشخيصية لقصور المبيض لكن LH ليس من الضروري أن يضع التشخيص.

ثانياً: الغدة الدرقية واضطراباتها:

1- مقدمة عن الغدة الدرقية:

الغدة الدرقية هي غدة على شكل فراشة تقع في الجزء الأمامي لأسفل العنق أمام القصبة الهوائية. لونها أحمر بني وهي غنية بالأوعية الدموية. تمتد من مستوى الفقرة الرقبية الخامسة حتى الصدرية الأولى.

تختلف الغدة بالشكل ممكن أن تكون على شكل حرف H أو U.

تتكون من فصين جانبيين مستطيلي الشكل لكل منهما قطب علوي وقطب سفلي يتصلان بواسطة البرزخ. (13-14)

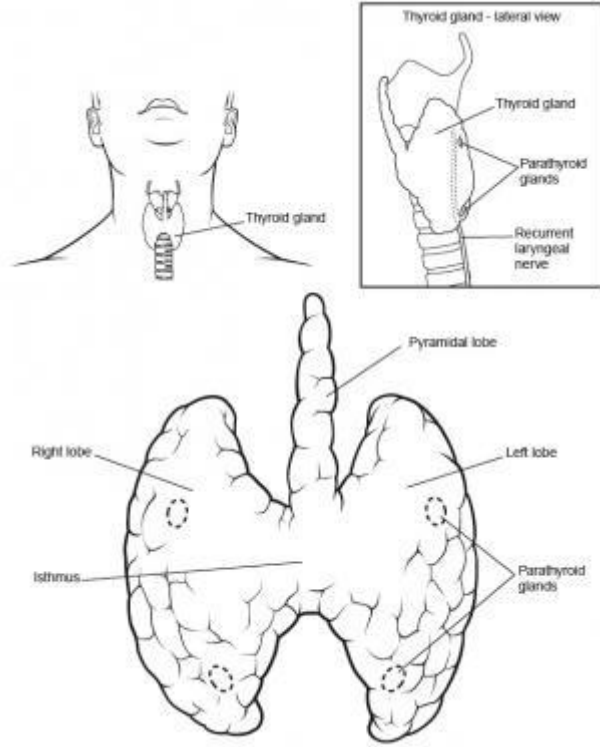
يبلغ طول كل فص 50-60مم وتزن الدرق 25-30 غ في البالغين، وهي أثقل قليلاً في النساء. تتضخم الغدة الدرقية أثناء الطمث والحمل.

الفص الهرمي مخروطي الشكل، يمتد من البرزخ أو الجزء المجاور من كل فص (غالباً من الفص الأيسر) باتجاه العظم اللامي. (13)

يخضع حجم وشكل الغدة الدرقية للكثير من الاختلاف مثل وجود أو عدم وجود الفص الهرمي وغياب البرزخ، كما وصفت بعض الحالات الشاذة النادرة.

هناك عوامل تساهم في هذا الاختلاف مثل العمر والجنس والعرق. (15-16)

يوضح الشكل (3) شكل وتوضع الغدة الدرقية.



الشكل (3): شكل الغدة الدرقية وتوضعها

(مقتبس من Thyroid Anatomy. Medscape) (13)

هناك نوعان من الخلايا الظهارية في الغدة الدرقية: الخلايا الرئيسية (الجريبية) والخلايا المجاورة للجريب (أو الخلايا C).

الخلايا الرئيسية هي المسؤولة عن تشكيل الغراء (يودوثيروغلوبيولين)، أما الخلايا المجاورة للجريب تنتج هرمون الكالسيتونين الأساسي لتوازن الكالسيوم. (13)

تنتج الغدة الدرقية الهرمونات التالية: ثلاثي يودالتيرونين Triiodothyronine (T3) والتيروكسين Thyroxine (T4) وهو الهرمون الرئيسي.

الهرمونات الدرقية ضرورية لتنظيم الاستقلاب الأساسي وتنظيم درجة حرارة الجسم وهي ضرورية للنمو والتطور لاسيما تطور الدماغ خلال المرحلة الجنينية والطفولة المبكرة. (14)

يخضع اصطناع الهرمونات الدرقية للهرمون المحرض للغدة الدرقية Thyroid stimulating hormone (TSH) والذي يخضع بدوره للهرمون المطلق للموجهة الدرقية الوطائي Thyrotropin releasing hormone (TRH). (17)

تكون 90% من مفرزات الغدة الدرقية بشكل T4، و 10% بشكل T3.

كل T4 الموجود بالدوران هو من إفراز الدرق، في المقابل 20% من T3 هو من إفراز الدرق فقط و 80% من T3 الموجود بالمصل ينتج من نزع اليود من T4، ويعتبر T3 هو الشكل الفعال للهرمون الدرق. (18)

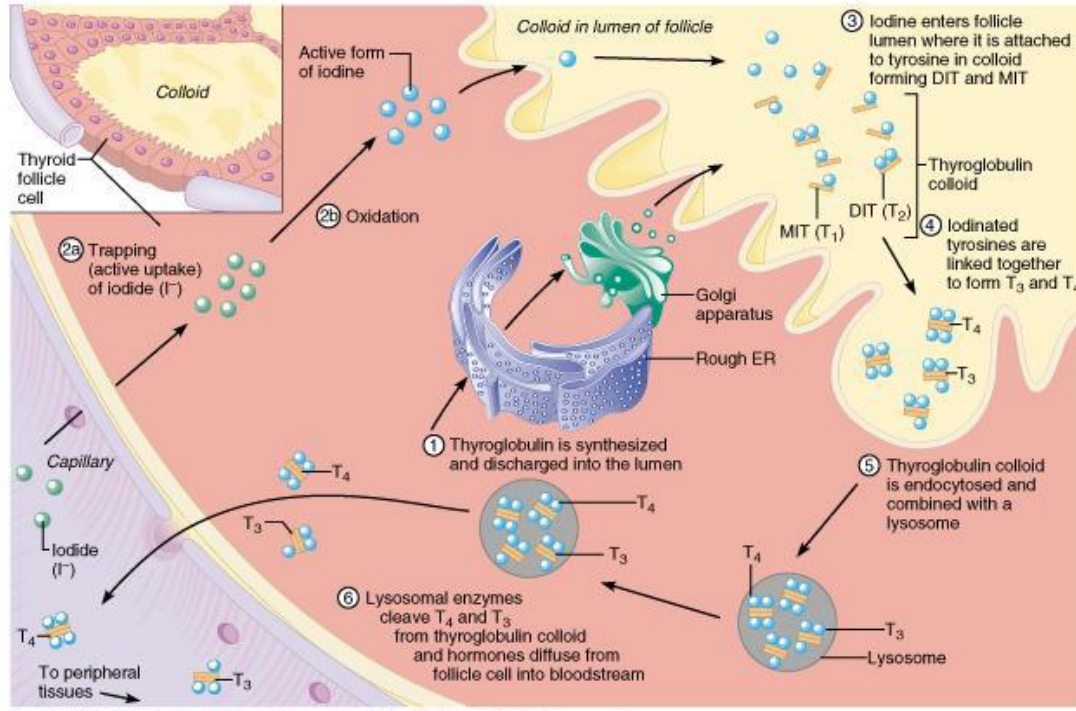
التيروكسين (T4) هو الهرمون الأساسي الجوال بالدوران، يملك نصف عمر طويل يتراوح عند الكهل بين 5-9 أيام ويتحول في النسيج المحيطية إلى T3 الذي يملك فعالية استقلابية أكبر ب 3-4 مرات من T4 إلا أن نصف عمره لا يتجاوز 24 ساعة.

99.9% من T4 الموجود بالدوران يكون مرتبطاً ببروتينات المصل (75% بالغلوبيولين الرابط للتيروكسين، 10% بالترانسفيريتين Transthyretin (TTR)، 12% بالألومين و 3% بالليوبروتين) وعياره في الدم يعبر عن كلا الجزئين الحر والمرتبطة.

يرتبط T3 بالغلوبيولين الرابط للتيروكسين بنسبة 80% وب TTR بنسبة 5% وبشكل أقوى بالألومين والليوبروتين بنسبة 15%. (17)

لا تدخل الهرمونات المرتبطة بالبروتين الخلايا وبالتالي فهي تعتبر من الناحية البيولوجية خاملة وظيفياً وتعتبر مخازن للهرمون الدرق. (18)

يوضح الشكل (4) آلية اصطناع الهرمونات الدرقية (19)



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

الشكل 4: آلية اصطناع الهرمونات الدرقية

(مقتبس من Stanfield et al, 2011) (19)

التقييم المخبري للغدة الدرقية:

تقيم وظيفة الغدة الدرقية بإجراء عدة تحاليل مخبرية وهي:

1-TSH: هو اختبار المسح للاضطرابات الدرقية وهو الخطوة الأولى في تقييم وظائف الدرق وله حساسية ونوعية عالية وهو المعتمد من قبل الأكاديمية الوطنية للكيمياء الحيوية السريرية The National Academy of Clinical Biochemistry (21-20-18).

هناك اتفاق تقريباً على الحد الأدنى الذي يساوي 0.4 ميلي وحدة بالليتر، بينما تختلف الدراسات على قيمة الحد الأعلى حيث تعتبر بعض الدراسات أن الحد الأعلى هو بين 4.5-5 ميلي وحدة بالليتر، بينما تشير دراسات أخرى أن الحد الأعلى يجب أن يكون 2.5 ميلي وحدة بالليتر. (21)

2- التيروكسين الكلي T4 والجزء الحر من التيروكسين FT4.

3-ثلاثي يود التيرونين الكلي T3 والجزء الحر من ثلاثي يود التيرونين FT3.

ويجرى عيار FT4 و FT3 في الأشخاص الذين لديهم مستويات TSH غير طبيعية للتفريق بين الاضطرابات تحت السريرية والاضطرابات السريرية. (20)

2- قصور الغدة الدرقية:

- قصور الغدة الدرقية السريري:

تبلغ نسبة انتشاره 0.1-2% (22). قصور الغدة الدرقية أكثر شيوعاً عند النساء منه عند الرجال وفي بعض المجموعات الأثنية والعرقية، كما يزداد مع التقدم بالعمر ويشكل قصور الدرق البدئي 99% من حالات قصور الدرق، ويترافق مع زيادة في معدل المراضة والوفيات. (25-24-23)

ويعرف قصور الدرق السريري بحسب المعطيات المخبرية بارتفاع قيم ال TSH وانخفاض قيم ال FT4 في المصل. (24-18)

أعراض قصور الغدة الدرقية:

تعب ووهن عام وعدم تحمل البرد و زيادة الوزن و إمساك و جفاف الجلد و خشونة الصوت و وذمات و نقص سمع و اكتئاب و آلام عضلية ومفصلية واضطراب طمث بالإضافة إلى تأخر النمو والتخلف العقلي عند الولدان. (24-25)

اضطراب الطمث الذي يحدث هنا يمكن أن يكون قلة أو انقطاع أو غزارة طمث وقد يترافق مع نقص الرغبة الجنسية وفشل الإباضة. (23)

علامات قصور الغدة الدرقية:

بطء قلب و بطء حركية و تسمك الجلد و لون كاروتيني وانتفاخ الوجه ووذمة حول الأنف والأرجل و ضخامة لسان و ارتفاع توتر شرياني انبساطي وانصباب جنب وتامور. (26)

يترافق قصور الدرق مع العديد من الاضطرابات الاستقلابية مثل ارتفاع كولسترول وشحوم الدم والبدانة والأمراض القلبية الوعائية. (27-28-29)

كما أن لقصور الدرق تأثيرات هامة على العضلة القلبية فهو يؤدي إلى مايلي: (30)

-نقص النتاج القلبي

- انخفاض معدل ضربات القلب (بطء قلب جيبي)

- انخفاض حجم النبضة

- زيادة المقاومة الوعائية المحيطية

- انصباب تامور

- تصلب الشرايين التاجية

علاج قصور الغدة الدرقية:

يعالج قصور الغدة الدرقية السريري بالتثريدوكسين الفموي (ليفوتثريدوكسين الصوديوم).⁽²⁴⁾

- قصور الدرق تحت السريري:

يعرف بارتفاع مستويات TSH فوق الحد الأعلى للطبيعي مع بقاء مستويات ال FT4 ضمن الحدود الطبيعية.⁽³¹⁾

تبلغ نسبة انتشاره 4-10% في البالغين ويزداد مع التقدم بالعمر.⁽³²⁾

يتطور قصور الغدة الدرقية تحت السريري إلى قصور الغدة الدرقية السريري في نسبة كبيرة من المرضى.

قد تغيب الأعراض في القصور تحت السريري أو في حال وجودها تكون خفيفة إلى معتدلة الشدة عادة.

يسبب قصور الغدة الدرقية تحت السريري تغيرات في وظيفة القلب والأوعية الدموية مماثلة لما يحدث في قصور الغدة الدرقية السريري ولكنها أقل وضوحاً.⁽³³⁾

يعتبر قصور الدرق تحت السريري عامل خطر مستقل لحدوث الأمراض القلبية الوعائية والتصلب العصيدي.⁽³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁾

في دراسة أجريت في هولندا على 1149 امرأة بعد سن الضهي ممن لديهن قصور درق تحت سريري كانت لديهن قصة احتشاءات قلبية وتكلس الابهر بنسبة أكبر.⁽³³⁾

كما يوجد ترافق بين قصور الدرق تحت السريري ونقص في بنية وقوة العظام.⁽³⁷⁾

استطبابات علاج قصور الغدة الدرقية تحت السريري:⁽²⁴⁾

- المرضى الذين لديهم أعراض لقصور الغدة الدرقية

- إيجابية أضداد البيروكسيداز

- وجود مرض قلبي وعائي تصليبي وقصور القلب أو عوامل خطورة لذلك

- النساء الحوامل أو التخطيط للحمل وحالات العقم وفشل المبيض

- الأطفال في طور النمو.

3- فرط نشاط الغدة الدرقية:

- فرط نشاط الغدة الدرقية السريري:

فرط نشاط الغدة الدرقية السريري هو شائع عند النساء أكثر من الرجال بنسبة 5 أضعاف، تبلغ نسبة انتشاره 1.3% من عموم السكان، وترتفع النسبة إلى 4-5% عند النساء المسنات. (32)

فرط النشاط السريري يدل على ارتفاع مستويات الهرمون الدرقي في المصل، ويعرف بأنه انخفاض مستويات TSH المصل أو تكون غير قابلة للقياس مع قيم FT4 و/ أو FT3 مرتفعة. (38)

تتضمن الأسباب الشائعة لفرط نشاط الدرق: داء غريف و السلعة متعددة العقد السمية والعقدة الوحيدة السامة.

داء غريف هو اضطراب مناعي تتواجد فيه أضداد لمستقبلات TSH والتي تقوم بتفعيل مستقبلات TSH وبالتالي زيادة إنتاج الهرمون الدرقي من الغدة الدرقية، وهو السبب الأكثر شيوعاً لفرط نشاط الدرق.

السلعة متعددة العقد السمية أقل شيوعاً من داء غريف وتزداد مع التقدم بالعمر وبوجود عوز اليود، لذلك عند المسنين ممكن أن تكون شائعة أكثر من داء غريف في مناطق عوز اليود. (38)

أعراض وعلامات فرط نشاط الغدة الدرقية: (39)

- الجهاز القلبي الوعائي:

تنقص المقاومة الوعائية المحيطية ويزداد النتاج القلبي ويزداد عدد ضربات القلب ويزداد حجم النبضة ويرتفع الضغط الانقباضي وينخفض الضغط الانبساطي وتحدث ضخامة بطينات ويحدث رجفان أذيني في 2-20% من المرضى ووذمة محيطية خفيفة بغياب قصور القلب.

- يزداد معدل الاستقلاب القاعدي ويزداد إنتاج الحرارة وينقص الوزن.

- تزداد الحموض الدسمة الحرة والغليسيرول وينقص الكولسترول مع انخفاض خفيف بالشحوم الثلاثية و يحدث اضطراب بتحمل السكر.

- الجهاز العصبي:

عصبية وقلق وفرط حركية ورجفان ناعم في اليدين واللسان.

- النفسية:

اضطرابات عقلية وهوس اكتئابي وفصام.

- العضلات:

ضعف بالعضلات الدانية والتعب لأقل جهد.

- العين:

حملة و تلكؤ الجفن و اعتلال الحجاج المناعي الارتشاحي والذي يحدث في داء غريف.

- الجلد والشعر:

رطوبة ودفء الجلد و التعرق المفرط واحمرار الجلد بسهولة و الحمامي الراحية وشعر ناعم وسهل التفتت و تساقط الشعر وأظافر سهلة التكسر و أظافر بلومر وانفكاك الظفر الرابع والخامس.

- الجهاز التنفسي:

الزلة التنفسية عرض شائع.

- الجهاز الهضمي:

زيادة الشهية والإسهال ونقص بروتينات الدم وارتفاع خمائر الكبد واضطراب الوظيفة الكبدية وضخامة الكبد واليرقان في الاضطراب الدرقي الشديد.

- الجهاز الهيكلي:

نقص تمعدن العظم وكسور مرضية خاصة عند النساء المسنات والتهاب العظم اليفي وتلين أو تخلخل العظام وفرط كالسيوم الدم.

- الجهاز الدموي:

زيادة إنتاج الاريثروبيوتين وزيادة الكريات الدموية الحمراء و نقص الكريات الدموية البيضاء بسبب نقص العدلات وضخامة طحالية.

- الجهاز التناسلي:

فرط نشاط الدرق يؤثر على الوظيفة التناسلية خاصة عند النساء، الفاصل بين الدورتين الطمثيتين قد يطول أو يقصر ودم الحيض ينقص ثم ينقطع، والدورة غالباً لا إباضية مع ندرة طموث ونقص الخصوبة وزيادة خطر الإجهاض العفوي و تندي واضطراب الانتصاب لدى الرجال.

علاج فرط نشاط الغدة الدرقية: (38)

علاج فرط نشاط الغدة الدرقية يتم بثلاثة طرق حسب حالة كل مريض وهي:

- الأدوية المضادة للدرق

- العلاج بجرعة يود مشع ^{131}I

- استئصال الغدة الدرقية

- فرط نشاط الدرق تحت السريري:

نسبة شيوعه 1% من عموم السكان، يعرف بمستويات TSH مثبطة أو غير قابلة للقياس مع بقاء مستويات T4 و T3 ضمن الحدود الطبيعية. (38)

نسبة تطور فرط النشاط تحت السريري إلى فرط نشاط درق صريح في السلعة متعددة العقد السمية هو 5% سنوياً، قد تزداد النسبة بشكل واضح بإضافة اليود كمكمل غذائي في مناطق شيوع العقد الدرقية، أو باستخدام دواء اللانظميات الأميودارون الحاوي على اليود، أما نسبة التطور إلى فرط نشاط في داء غريف هي أقل. (40)

هناك حالات أخرى تسبب تثبيط مستويات TSH مع بقاء مستويات T4 و T3 ضمن الطبيعي وتتضمن: العلاج بالستيروئيدات القشرية، قصور الدرق المركزي والمرض الغير الدرق.

يجب إعادة تحليل TSH كل 3-6 أشهر لتأكيد الحالة لأنه ممكن أن يزول تثبيط TSH عفويًا وخاصة إذا كانت مستوياته أكبر من 0.05 ميلي وحدة بالليتر. (38)

يمكن أن تظهر أعراض وعلامات فرط نشاط الدرق في حالة فرط النشاط تحت السريري.

بينت الدراسات أنه لدى النساء بعد سن اليأس زيادة بمعدل الكسور حتى مع مستويات TSH مثبطة قليلاً. (41)

وهناك بعض البيانات الأولية تشير إلى ارتفاع تقلب العظم ونقص الكثافة العظمية عند النساء قبل سن الضهي مع فرط نشاط درق تحت سريري. (42-43)

استطبابات علاج فرط النشاط تحت السريري: (38)

- في حال TSH أقل من 0.1 ميلي وحدة بالليتر: يستطب العلاج لدى المرضى بأعمار أكبر من 65 سنة ولدى النساء بعد سن الضهي اللاتي لا يتناولن الاستروجين أو البيسفوسفونات ولديهن مرض قلبي أو تداخل عظام وفي حال وجود أعراض لفرط نشاط الغدة الدرقية.

- في حال كانت قيم ال TSH بين 0.1 و 0.5 ميلي وحدة بالليتر: يستطب العلاج لدى المرضى بأعمار أكبر من 65 سنة ولدى المرضى الذين لديهم مرض قلبي أو أعراض لفرط نشاط الدرق.

ثالثاً: اضطراب الوظيفة الدرقية والضعف:

إن اضطراب الوظيفة الدرقية شائع خاصة عند النساء بعد سن الخمسين،
من الضروري في رعاية النساء ما قبل وما بعد الضعف تمييز تغير المظاهر
السريرية للمرض الدرق مع العمر.

توجد أصداد البيروكسيداز و الثيروغلوبولين في 25% من النساء بأعمار أكبر من
60 سنة. (32)

تشيع أمراض الدرق المناعية عند النساء أكثر من الرجال ب 8 إلى 9 مرات وتزداد
مع التقدم بالعمر. (44)

وجد **Whickham** في دراسته درجة من قصور الدرق لدى 7.5 % من النساء (45)،
أما دراسة **Framingham Heart Study** فقد وجد 12% تقريباً من النساء اللاتي
أعمارهن أكبر من 60 سنة لديهن قصور درق على الأقل بدرجة خفيفة و 4% لديهن
قيم TSH أقل من 0.1 ميلي وحدة بالليتر. (46)

وفي دراسة **Colorado Thyroid Disease Prevalence Study** كانت نسبة
قصور الدرق السريري وتحت السريري تقريباً 16% لدى النساء بعمر

65-74 سنة و 21% لدى النساء بعمر أكبر من 74 سنة، أما فرط نشاط الدرق
تحت السريري فقد وجد لدى 2.1% من النساء. (47)

تسبب حالات فرط أو قصور الوظيفة الدرقية تبدلات ملحوظة في استقلاب
الهرمونات الجنسية (23-39)، وبالتالي فإن اضطراب الوظيفة الدرقية هو جزء من
التشخيص التفريقي الأساسي لدى المريضات اللاتي يعانين من اضطراب الدورة
الطمثية (48-49)، والنساء في منتصف العمر مع أعراض تتضمن هبات ساخنة
ودورات غير منتظمة و كسب وزن و اكتئاب يجب أن يتم تحري اضطراب
الوظيفة الدرقية لديهن بقياس مستويات TSH المصل. (8)

هناك زيادة في حدوث أعراض قصور الدرق في هذا العمر (فترة ماحول الضعف)
وتفسر بشكل خاطئ على أنها أعراض للضعف يبقى قصور الدرق غير مكتشف. (25)

في دراسة **Sulabha** وزملائه التي أجريت في الهند على 200 امرأة أعمارهن بين
40 و 55 سنة كانت النتائج أن 25 امرأة من أصل 200 امرأة لديهن ارتفاع في قيم
TSH المصل (3 حالات قصور درق سريري و 22 حالة قصور درق تحت

سريري) أي نسبة حدوث قصور الدرق هو أعلى في فترة ماحول الضهي حيث بلغت 12.5%.⁽⁵⁰⁾

أما في دراسة **Sower** وزملائها التي أجريت على 3242 امرأة بأعمار بين 42 و52 سنة فقد بيّنت أنه لدى النساء في منتصف العمر لديهن نسبة وجود TSH خارج مجال القيم الطبيعية 9.6%.⁽⁵¹⁾

إن العديد من الأعراض والتظاهرات السريرية التي تحدث في مرحلة الضهي التي تم ذكرها تشابه أعراض اضطراب الوظيفة الدرقية ومن الصعب التفريق بينها⁽⁸⁾،⁽⁵²⁾ كما أن أعراض الضهي تكون شديدة وحادة أكثر لدى المريضات اللاتي لديهن قصور درق.⁽⁵⁰⁾

بيّنت دراسات عديدة أن قصور الدرق السريري وتحت السريري يترافق مع اضطراب مستويات شحوم الدم والتعب والاكتئاب وزيادة الوزن والأمراض القلبية الوعائية وكلها عوامل هامة في مرحلة الضهي وإذا لم يشخص قصور الدرق ولم يعالج كان مصدر خطر على الصحة.⁽²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³³⁾

لدى النساء بعد سن الضهي زيادة خطر لحدوث هشاشة العظام وزيادة بمعدل الكسور حتى مع مستويات TSH مثبتة قليلاً، والمرض الدرقي غير المعالج يمكن أن يزيد هذا الخطر.⁽⁴¹⁾

إن اضطراب الوظيفة الدرقية مشكلة شائعة لكن دراسات قليلة تربط بين مستويات TSH المصل ومرحلة حدوث الضهي.

لذلك قمنا بهذه الدراسة لمعرفة نسبة اضطراب الوظيفة الدرقية في عينة من النساء قبل وبعد الضهي.

الدراسة العملية

هدف البحث:

لدراسة انتشار اضطرابات الغدة الدرقية عند النساء قبل وبعد سن الضهي في عينة من النساء السوريات.

المواد والطرق:

1-نمط الدراسة: دراسة مقطعية عرضية Pilot study -cross-sectional

2-مكان الدراسة: مستشفى الأسد الجامعي بدمشق.

3-زمن الدراسة: بين عامي 2015-2016.

4-مجموعة الدراسة: 200 مريضة على الأقل أعمارهن بين 35 – 65 سنة.

5-معايير الاشتمال:

نساء أعمارهن بين 35 – 65 سنة.

سواء المراجعات لعيادة الغدد أو المقبولات في المستشفى أو مرافقات المرضى.

6-معايير الاستبعاد:

مريضات معروف لديهن مشكلة درقية سواء كان المرض الدرقي معالجاً أو غير معالج.

النساء الحوامل أو النساء خلال السنة التي تلي الولادة أو اللاتي يتناولن موانع الحمل الفموية.

مريضات العنايةات.

المريضات المعروف لديهن مشكلة في النخامى والوطاء.

المريضات اللاتي يتناولن أدوية تؤثر على وظيفة الغدة الدرقية مثل: شادات ومضادات الدوبامين - جرعات عالية من الكورتيزون -سوماتوستاتين- أميودارون.

-الطرائق:

تم جمع 230 عينة من النساء المراجعات لعيادة الغدد و المقبولات بمستشفى الأسد الجامعي اللاتي تتراوح أعمارهن بين 35-65 سنة وتم تقسيم العينة إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى هي النساء بعد سن الضهي والمجموعة الثانية هي النساء ما قبل سن الضهي.

تم تسجيل المعلومات التالية: رقم الإضبارة والاسم والعمر ومكان السكن ورقم الهاتف كما تم قياس الضغط الشرياني للمريضات.

تم سؤال المريضات عن القصة الطمثية وتم سحب دم للمريضات لإجراء تحليل TSH المصل.

تمت معايرة الهرمون في مستشفى الأسد الجامعي بطريقة اللعان المناعي الكهركيميائي:

automated electrochemiluminescence immunoassay (Elecsys 2010 analyzers, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim).

المجال الطبيعي لتحليل TSH المعتمد في مستشفى الأسد الجامعي هو:

TSH: 0.47 - 4.64 mIU/L

الدراسة الإحصائية:

- شملت هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفية (شرح وصفي) للـ (العمر/ الفئات العمرية) فيما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.22) وباستخدام اختبارات أخرى:

1. Normality Tests

2. Frequencies

3. Descriptive

4. Mann-Whitney

- كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى المعنوية /0.05/ حتى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها أم وجود الفروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من /0.05/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)، وفي حال كانت تساوي أو أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائية واضحة ومعنوية.

تم اعتماد النموذج التالي عند جمع معلومات المشاركات بالدراسة:

الاستبيان : رقم :

تاريخ :

اسم المشاركة :

عمر المشاركة :

مكان السكن :

رقم الهاتف :

أولاً : السوابق المرضية :

ثانياً : القصة الدوائية :

ثالثاً : القصة الطمئية :

رابعاً : الفحص السريري :

خامساً : التحاليل المخبرية :

: TSH

الدراسة الإحصائية:

أولاً: وصف العينة:

230 مريضة حقن معايير الدخول بالدراسة، تراوحت أعمارهن بين 35 و65 سنة.

تم تقسيم العينة إلى مجموعتين تتكون كل منها من 115 مريضة:

المجموعة الأولى (A): هي مجموعة الضهي.

المجموعة الثانية (B): هي مجموعة ما قبل الضهي.

1- المتوسط الحسابي للعمر:

تم حساب المتوسط الحسابي للعمر وحساب الانحراف المعياري وتحديد الحد الأدنى والأعلى كما هو مبين بالجدول (1):

العمر (بالسنوات)	المتوسط	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
كل العينة	49.15	9.26	35	65
الضهي	56.40	6.50	41	65
ما قبل الضهي	41.90	4.91	35	54

جدول (1): يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للعمر.

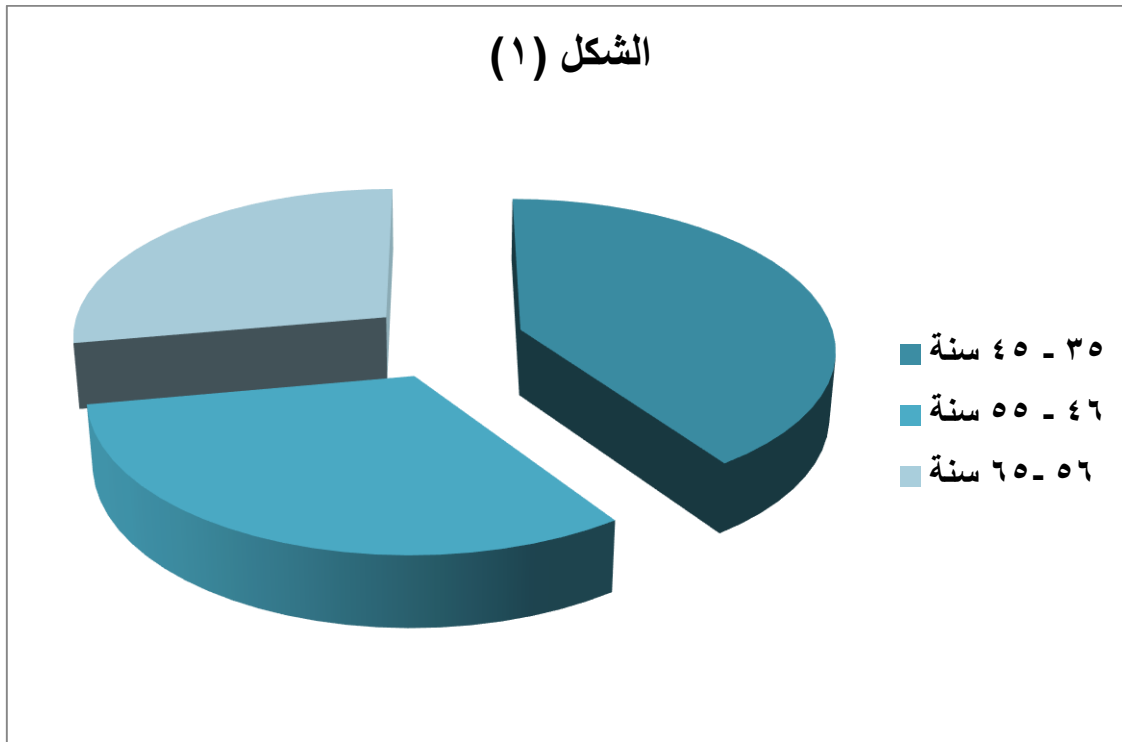
2- تقسيم العينة حسب الفئات العمرية:

تم تقسيم العينة حسب الفئات العمرية إلى ثلاثة فئات كما هو مبين بالجدول (2):

الفئات العمرية	العدد	النسبة المئوية
45—35	93	%40.5
55—46	73	%31.7
65--56	64	%27.8

جدول (2): يبين تقسيم العينة حسب الفئات العمرية.

يبين الشكل (1) تقسيم العينة حسب الفئات العمرية



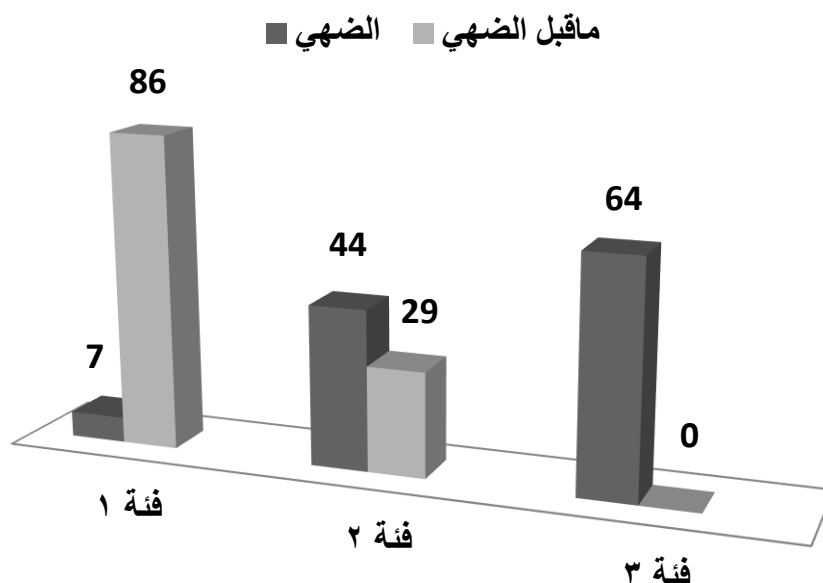
وتم دراسة المجموعتين حسب الفئات العمرية من حيث العدد والنسبة المئوية كما هو مبين بالجدول (3):

الفئات العمرية	ضهي		ما قبل الضهي	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
45—35	7	3%	86	37.4%
55—46	44	19.1%	29	12.6%
65—56	64	27.8%	0	0%

جدول (3): يبين الفئات العمرية للمجموعتين A و B

يبين الشكل (2) توزيع الفئات العمرية للمجموعتين A و B

الشكل (٢)



ثانياً: الدراسة الإحصائية التحليلية:

1- دراسة قيم TSH لدى عينة الدراسة:

تم دراسة قيم TSH لدى عينة الدراسة المؤلفة من 230 مريضة من حيث المتوسط والانحراف المعياري والحد الأدنى والأعلى وكانت النتائج كما هي مبينة بالجدول (4):

الحد الأعلى	الحد الأدنى	الانحراف المعياري	المتوسط	TSH
109.8	0.001	10.23	3.57	كل العينة
109.8	0.001	10.30	3.49	الضهي
75.10	0.006	10.22	3.65	ما قبل الضهي

جدول (4): يبين دراسة قيم TSH لدى عينة الدراسة.

يلاحظ من الجدول أن قيمة الانحراف المعياري عالية ويعود ذلك إلى تشتت العينة حيث كان هناك 4 مريضات لديهن قيم عالية ل TSH (48.6 – 68.7 – 75.1 – 109.8) لذلك قمنا بحذف هذه العينات وأصبح العدد الكلي 226 مريضة وتم إعادة الدراسة الإحصائية وكانت النتائج كما هي مبينة بالجدول (5):

TSH	المتوسط	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
كل العينة	2.30	2.07	0.001	14.24
ضهي	2.57	2.48	0.001	14.24
ما قبل الضهي	2.02	1.52	0.006	10.24

جدول (5): يبين دراسة قيم TSH لدى عينة الدراسة بعد التعديل.

2- دراسة قيم TSH حسب المجال المخبري المعتمد لكامل العينة:

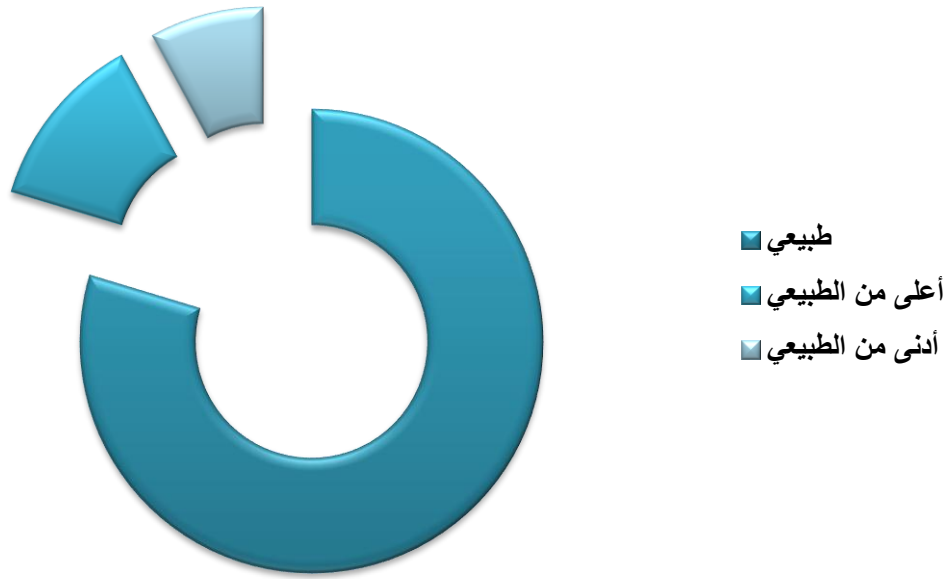
تم دراسة قيم TSH حسب المجال المخبري المعتمد (0.47 - 4.64)ميلي وحدة بالليتر وكانت النتائج كما هي مبينة بالجدول (6):

TSH	العدد	النسبة المئوية
طبيعي	180	%79.6
أعلى من الطبيعي	28	%12.4
أدنى من الطبيعي	18	%8
غير طبيعي		

جدول (6): يبين دراسة قيم TSH حسب المجال المخبري المعتمد.

يبين الشكل (3) توزيع قيم TSH حسب المجال المخبري المعتمد.

شكل (٣)



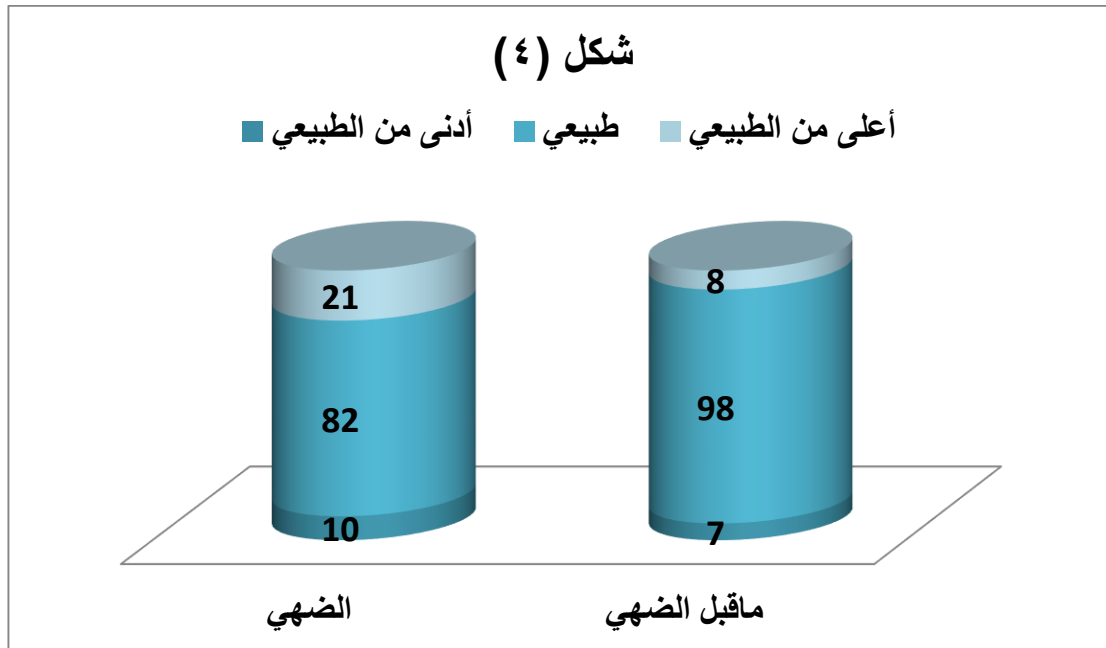
3- مقارنة قيم TSH بين المجموعتين:

تم دراسة قيم TSH في كل مجموعة من حيث العدد والنسبة المئوية وكانت النتائج كما هي مبينة بالجدول (7):

ما قبل الضهي (B)			ضهي (A)			TSH
النسبة المئوية الكلية	النسبة المئوية B	العدد	النسبة المئوية الكلية	النسبة المئوية A	العدد	
%43.4	%86.8	98	%36.3	%72.6	82	طبيعي
%3.5	%7	8	%9.3	%18.6	21	أعلى من الطبيعي
%3.1	%6.2	7	%4.4	%8.8	10	أدنى من الطبيعي

جدول (7): يبين مقارنة قيم TSH بين المجموعتين A و B

يبين الشكل (4) مقارنة توزيع قيم TSH بين المجموعتين.



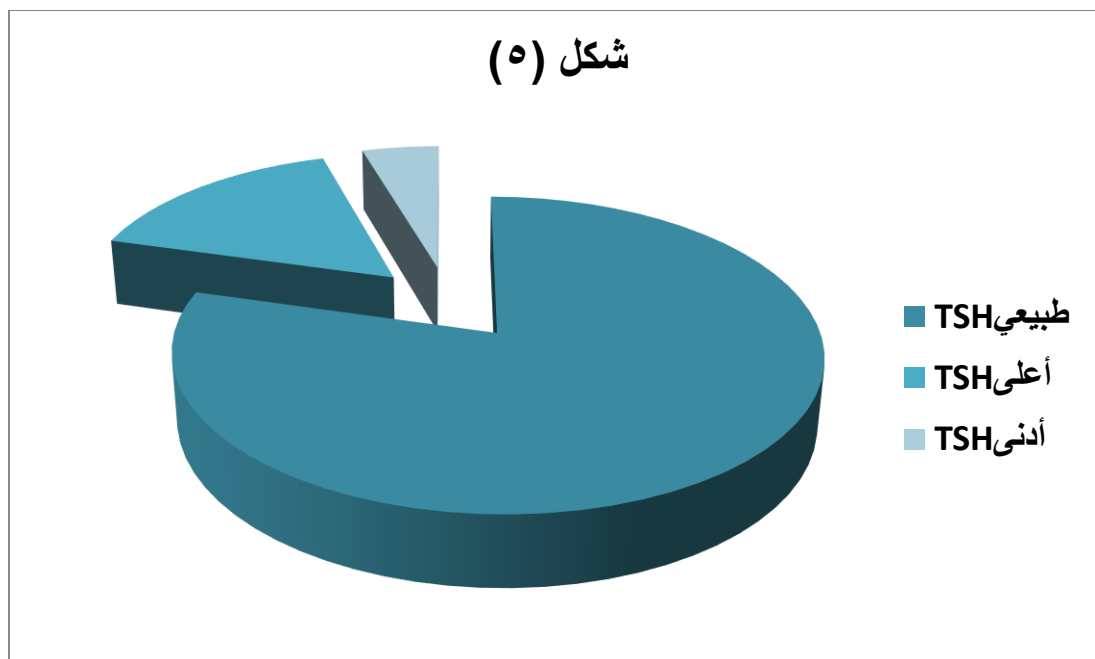
4- دراسة قيم TSH لدى الفئة العمرية 40 – 55 سنة:

تمت دراسة قيم TSH ضمن الفئة العمرية 40 – 55 سنة، و كانت مجموعها 131 مريضة، وذلك لمقارنة النتائج مع بعض الدراسات العالمية التي تعتمد هذه الفئة العمرية وكانت النتائج كما هي مبينة بالجدول (8):

المجموع	TSH أعلى من الطبيعي	TSH طبيعي	TSH أدنى من الطبيعي	
131	21	104	6	العدد
%100	%16	%79.4	%4.6	النسبة المئوية

الجدول (8): يبين دراسة قيم TSH للفئة العمرية 40 – 55 سنة.

يبين الشكل (5) توزيع قيم TSH للفئة العمرية 40 – 55 سنة حسب المجال المخبري المعتمد.



مناقشة النتائج

ملخص النتائج:

- كان متوسط TSH لدى عينة الضهي 2.48 ± 2.57
- كان متوسط TSH لدى عينة قبل الضهي 1.52 ± 2.02
- وجد اضطراب في قيم TSH المصل لدى 46 مريضة من مجمل العينة (أي ما نسبته 20.4%). وكانت القيم أعلى من الطبيعي لدى 28 مريضة (أي ما نسبته 12.4%) وأدنى من الطبيعي لدى 18 مريضة (أي ما نسبته 8%).
- وجد اضطراب في قيم TSH المصل لدى 15 مريضة من مجموعة ما قبل الضهي (أي ما نسبته 13.2%) وكانت القيم أعلى من الطبيعي لدى 8 مريضات (أي ما نسبته 7%) وأدنى من الطبيعي لدى 7 مريضات (أي ما نسبته 6.2%).
- وجد اضطراب في قيم TSH المصل لدى 31 مريضة من مجموعة الضهي (أي ما نسبته 27.4%) وكانت القيم أعلى من الطبيعي لدى 21 مريضة (أي ما نسبته 18.6%) وأدنى من الطبيعي لدى 10 مريضات (أي ما نسبته 8.8%).
- تم دراسة اضطراب الوظيفة الدرقية للفئة العمرية التي تراوحت أعمارهن بين 40 – 55 سنة. وذلك لمقارنتها مع بعض الدراسات العالمية التي درست هذه الفئة العمرية وكانت النتائج كما يلي: مجمل العينة 131 مريضة، كانت قيم TSH المصل أعلى من الطبيعي لدى 21 مريضة (أي ما نسبته 16%) وكانت القيم أدنى من الطبيعي لدى 6 مريضات (أي ما نسبته 4.6%)، أي أن نسبة وجود TSH خارج المجال كانت 20.6%.
- بالمقارنة بين المجموعتين: مجموعة النساء قبل سن الضهي ومجموعة النساء بعد سن الضهي تبين أن نسبة اضطراب الوظيفة الدرقية هو أعلى لدى مجموعة الضهي ولكن بفارق إحصائي غير هام حيث أن اضطراب قيم TSH لدى مجموعة

الضهي لا يختلف كثيراً عن اضطراب قيم TSH لدى مجموعة ما قبل الضهي وذلك بحسب (P-Value=0.476) وذلك بتطبيق اختبار Mann-Whitney.

- تم تطبيق اختبار بيرسون بالنسبة لعينة **الضهي** وذلك لمعرفة هل يوجد علاقة بين العمر وبين قيمة TSH، أي هل من الممكن أن ترتبط قيمة TSH مع العمر، فكانت النتيجة هي عدم وجود علاقة بين العمر وقيمة TSH أي لا يوجد تأثير متبادل بينهما وذلك بقيمة احتمالية بلغت (P-Value=0.635) وهي أكبر من مستوى المعنوية /0.05/.

- تم تطبيق اختبار بيرسون بالنسبة لعينة **ما قبل الضهي** وذلك لمعرفة هل يوجد علاقة بين العمر وبين قيمة TSH وكانت النتيجة هي عدم وجود علاقة بين العمر وقيمة TSH وذلك بقيمة احتمالية قدرها (P-Value=0.362).

المقارنة مع الدراسات العالمية:

1-مقارنة نتائج الدراسة مع نتائج الدراسات العالمية بالنسبة لمجموعة بعد الضهي:

بالمقارنة مع دراسة **Schindler AE** وزملائه التي أجريت في ألمانيا عام 2003، والتي تبين فيها أن نسبة انتشار اضطراب الوظيفة الدرقية لدى مجموعة النساء بعد سن الضهي كانت 25.6% (2.4% اضطراب صريح – 23.2% اضطراب تحت سريري)⁽⁵³⁾، وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا (27.4%).

وبالمقارنة مع دراسة **Loida A** وزملائها والتي أجريت في بورتوريكو عام 2013 على عينة مكونة من 400 امرأة بعد سن الضهي وتم الاعتماد فيها على TSH فقط، كانت نسبة قيم TSH الأعلى من الطبيعي 24.2% ونسبة قيم TSH الأدنى من الطبيعي 0.0043%.⁽⁵⁴⁾

وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا من حيث نسبة شيوع قيم TSH الأعلى من الطبيعي والتي بلغت 18.6%، ولا يتوافق معها من حيث نسبة شيوع قيم TSH الأدنى من الطبيعي والتي بلغت 8.8%.

وبالمقارنة مع دراسة **Sieminska L** وزملائها التي أجريت في بولندا على 372 امرأة بعد سن الضهي كانت نسبة ارتفاع قيم TSH الأعلى من الطبيعي 30.6%، أما باقي العينة كانت في حالة سواء درقي ولم توجد قيم TSH أدنى من الطبيعي⁽⁵⁵⁾. وهذا يتوافق مع دراستنا من حيث شيوع قيم TSH الأعلى من الطبيعي (والتي كانت نسبتها في دراستنا 18.6%).

- جدول (9) يبين مقارنة الدراسة مع بعض الدراسات العالمية
بالنسبة لمجموعة بعد الضهي:

الدراسة	المرجع	عدد المريضا	مكان و زمان الدراسة	النتائج اضطراب TSH
الدراسة الحالية		113 امرأة بعد سن الضهي	سوريا 2016	-أعلى من الطبيعي %18.6 -أدنى من الطبيعي %8.8 -نسبة الاضطراب الكلي %27.4
Loida et al	54	400 امرأة بعد سن الضهي	بورتوريكو 2013	-أعلى من الطبيعي %24.2 -أدنى من الطبيعي %0.0043
Schindler et al	53	مجموعة من النساء بعد سن الضهي	المانيا 2003	نسبة اضطراب الوظيفة الدرقية %25.6 (اضطراب صريح +تحت سريري)
Sieminska et al	55	372 امرأة بعد سن الضهي	بولندا 2015	-أعلى من الطبيعي %30.6 -الباقى سواء درقي

جدول (9)

2-مقارنة نتائج الدراسة مع نتائج الدراسات العالمية بالنسبة للفئة العمرية 40 – 55 سنة:

بالمقارنة مع دراسة **Sulabha** وزملائه والتي أجريت في الهند عام 2010 على 200 امرأة تراوحت أعمارهن بين 40 – 55 سنة، والتي وجدت أن قيم TSH الأعلى من الطبيعي شائعة في هذه الفئة وتبلغ 12.5% لديهم.⁽⁵⁰⁾ وهي نسبة مقارنة لنتائج دراستنا (16%).

و بالمقارنة مع دراسة **Sower M** وزملائه التي أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2003 على 3242 امرأة بأعمار تراوحت بين 42 – 52 سنة، تبين أن 6.2% لديهم قيم TSH أعلى من الطبيعي و 3.2% لديهم قيم TSH أدنى من الطبيعي. أي نسبة وجود TSH خارج المجال كانت 9.6%.⁽⁵¹⁾

حيث أن قيم TSH الأعلى من الطبيعي هي أشيع من قيم TSH الأدنى من الطبيعي بحوالي الضعف وهذا يتوافق مع دراستنا، إلا أن النسب المئوية في دراستنا أعلى (قيم TSH الأعلى من الطبيعي كانت 16% - الأدنى من الطبيعي 4.6% - خارج المجال 20.6%).

**- جدول (10) يبين مقارنة الدراسة مع بعض الدراسات العالمية
بالنسبة للفئة العمرية 40 – 55 سنة:**

الدراسة	المرجع	مكان وزمان الدراسة	الفئة العمرية	عدد المريضات	النتائج
الدراسة الحالية		سوريا 2016	40 – 55 سنة	131	-أعلى من الطبيعي %16 -أدنى من الطبيعي %4.6 -نسبة الاضطراب الكلي %20.6
Sulabh a et al	50	الهند 2010	40 – 55 سنة	200	-أعلى من الطبيعي %12.5 -لم تذكر بقية النتائج
Sower et al	51	الولايات المتحدة الأمريكية	42 – 52 سنة	3242	-أعلى من الطبيعي %6.2 -أدنى من الطبيعي %3.2 -نسبة الاضطراب الكلي %9.6

جدول (10)

**3-مقارنة نتائج الدراسة مع نتائج الدراسات العالمية بالنسبة للمقارنة بين
المجموعتين قبل وبعد الضهي:**

بالمقارنة مع نتائج دراسة **Rojas LV** وزملائه التي أجريت عام 2008 على
199 امرأة تراوحت أعمارهن بين 30 – 84 سنة، والتي لم تلاحظ اختلاف بين
المجموعتين قبل وبعد سن الضهي⁽⁵⁶⁾ وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا.

وبالمقارنة مع نتائج دراسة **Chetana K** وزملائه التي أجريت في الهند عام 2016 على عينة مؤلفة من 60 امرأة (30 امرأة قبل الضهي بأعمار 20 - 30 سنة و 30 امرأة بعد الضهي بأعمار 50 - 60 سنة) وكانت نتيجتها أن متوسط TSH لمجموعة الضهي أعلى من متوسط TSH لمجموعة ما قبل الضهي لكن الفارق ليس هام إحصائياً⁽⁵⁷⁾ وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا.

بالمقارنة مع نتائج دراسة **Bottiglioni** وزملائه التي أجريت عام 1983 على 382 امرأة (140 امرأة قبل الضهي و 262 امرأة بعد الضهي) وكانت نتيجتها لا يوجد فرق إحصائي هام بين المجموعتين بالنسبة لوظائف الغدة الدرقية⁽⁵⁸⁾ وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا.

في دراسة **Elizabeth N Pearce** التي أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2007 والتي كانت نتيجتها أن مستويات قيم TSH المصل تزداد في النساء بعد سن الضهي⁽⁵²⁾ وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا.

4- مقارنة نتائج الدراسة مع نتائج الدراسات العالمية بالنسبة للعلاقة بين TSH والتقدم بالعمر:

بالمقارنة مع دراسة **NHANES** التي أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2002 على عينة كبيرة حيث وجدت أن مستويات TSH المصل ترتفع بمجموعة الأعمار الكبيرة⁽³²⁾، وهذا لا يتوافق مع دراستنا.

إن التظاهرات السريرية لاضطرابات الدرق ليست نوعية، والتقدم بالعمر يترافق مع عدد من التغيرات الفيزيولوجية والتي من الممكن أن تؤثر على نتيجة اختبارات وظائف الغدة الدرقية. بالإضافة إلى وجود الأمراض الحادة والمزمنة غير الدرقية لدى كبار السن، كما أن استخدام الأدوية التي تتداخل مع اختبارات وظائف الغدة الدرقية شائعة وتسبب إرباكاً في تشخيص أمراض الدرق لدى كبار السن.

كما يلاحظ وجود اختلاف وتناقض بالدراسات العالمية بالنسبة لهذه النقطة وقد يعود ذلك إلى الاختلافات العرقية والجغرافية ومناطق عوز اليهود بالنسبة لمكان إجراء الدراسة.

فهناك دراسات أظهرت انخفاض قيم TSH لدى النساء بعد سن الضهي والكبار بالعمر نسبة للنساء قبل سن الضهي مثل:

دراسة **Mariotti** وزملائه التي أجريت في إيطاليا عام 1993 والتي وجدت ارتفاع قيم TSH المصل لدى النساء الشابات، وعلل ذلك بانخفاض إفراز TSH من النخامى مع التقدم بالعمر. (59)

ودراسة **Hershman** وزملائه التي أجريت عام 1993 والتي وجدت أن قيم TSH المصل لدى النساء بأعمار كبيرة منخفضة نسبة للنساء بمنتصف العمر. (60)

تزداد الاضطرابات المناعية لدى الأعمار أكبر من 60 سنة بما فيها الاضطرابات الدرقية المناعية، وفي دراستنا تراوحت أعمار النساء بين 35 – 65 سنة. أي لم تتم دراسة الأعمار الأكبر من 65 سنة وقد يكون ذلك سبب من الأسباب في عدم وجود علاقة بين ارتفاع قيم TSH المصل والتقدم بالعمر حيث أن أغلب الدراسات العالمية التي وجدت علاقة بين TSH و العمر كانت الأعمار فيها أكبر من 60 سنة مثل:

دراسة **Framingham Heart Study** التي وجدت أن 12% تقريباً من النساء اللاتي أعمارهن أكبر من 60 سنة لديهن قصور درق على الأقل بدرجة خفيفة. (46)

ودراسة **Disease Prevalence Study Colorado Thyroid** التي كانت نسبة قصور الدرق السريري و تحت السريري تقريباً 16% لدى النساء بعمر 65 - 74 سنة و 21% لدى النساء بعمر أكبر من 74 سنة. (47)

محددات الدراسة :

-كانت للدراسة مجموعة من المحددات حيث كانت العينة صغيرة نسبياً وذلك بسبب التكلفة المادية فلم تجر التحاليل الهرمونية الأخرى (FT3-FT4) لتفريق الاضطرابات الدرقية السريرية عن الاضطرابات تحت السريرية، بالإضافة إلى أضداد الدرق المناعية (أضداد البيروكسيداز الدرقى - أضداد الثيروغلوبولين- أضداد مستقبلات TSH) وإجراء ايكو للغدة الدرقية لدى المرضى مع اضطراب الوظيفة الدرقية.

-هناك مكملات غذائية وعشبية تؤثر على وظيفة الغدة الدرقية لسنا متأكدين تماماً من عدم استخدام نساء العينة لها مثل الجينسينغ و الاشنيات و الزنجبيل والمكملات العشبية لإنقاص الوزن والتي يمكن أن تؤثر على وظيفة الغدة الدرقية، بالإضافة إلى عوامل أخرى تؤثر مثل نقص اليود أو زيادته والأدوية النفسية والمخدرات مثل الليثيوم وأمور أخرى، وكثيراً ما نستخدم في مجتمعنا مثل هذه الأمور والتأثيرات الدوائية غير معروفة تماماً.

الاستنتاجات:

- ازدادت في العينة المدروسة نسبة اضطرابات الوظيفة الدرقية لدى النساء في فترة مابعد الضهي دون وجود فارق إحصائي هام.

المقترحات والتوصيات:

- إعادة الدراسة مع عينة أكبر تشمل مرضى الشعب والعيادات الخارجية مأخوذة من عدة مراكز.
- توسيع الدراسة لتشمل مظاهر أخرى مهمة في الفترة بعد الضهي مثل اضطرابات الشحوم والكوليسترول ونقص الكثافة العظمية والأمراض القلبية الوعائية بالإضافة إلى إجراء أيكو للغدة الدرقية ودراسة انتشار العقد الدرقية فيها.
- تقييم الوظيفة الدرقية خلال التحول الإيلاسي لم يتم دراسته بشكل واسع لذا نقترح إجراء دراسة واسعة النطاق لتوضيح العلاقة بين TSH وحالة الضهي لدى النساء ودراسة تأثير الاضطرابات الدرقية على أعراض الضهي.
- إجراء تحليل TSH لدى النساء بعد سن الضهي لكشف وجود اضطراب درقي وعلاجه لتشابه الأعراض بين الضهي وبين اضطراب الوظيفة الدرقية، بالإضافة إلى أن تشخيص الأمراض الدرقية في هذا العمر أمر بالغ الأهمية بسبب تأثير اضطراب هرمونات الغدة الدرقية على العديد من الأجهزة والأعضاء مثل القلب والجهاز الهيكلي والعصبي. يأتي هذا تطبيقاً للالتزام بتوصيات بعض الجمعيات العالمية وما لها من أهمية بكشف اضطراب الوظيفة الدرقية بشكل مبكر وبالتالي علاجها والوقاية من التأثيرات السلبية التي ممكن أن تؤثر على العديد من أجهزة الجسم، مثل: (24)

توصيات جمعية أمراض الدرق الأمريكية (American Thyroid Association): مسح كل البالغين يبدأ بعمر 35 سنة ويعاد كل 5 سنوات.

توصيات الكلية الأمريكية للأطباء (American College of Physicians): مسح كل النساء بأعمار أكبر من 50 سنة.

توصيات الجمعية الأمريكية لأطباء الغدد السريريين (American Association of Clinical Endocrinologists): ضرورة إجراء قياس TSH المصل بشكل روتيني عند المرضى كبار السن خاصة النساء دون تحديد العمر.

توصيات الأكاديمية الأمريكية لأطباء الأسرة (American Academy of Family Physicians): مسح روتيني للمرضى غير العرضيين بأعمار أكبر من 60 سنة.

- 1. Mitchell P. Rosen, Marcelle I. Cedars. Female Reproductive Endocrinology and Infertility. GREENSPAN's Basic and Clinical Endocrinology. 9th Edition, 2011.**
- 2. Serdar E. Physiology and Pathology of the female reproductive axis in William's textbook of endocrinology. 12th edition, 2011.**
- 3. Beckmann C, Ling F, Smith R, et al. Reproductive Cycles. Obstetric and Gynecology Lippincott Williams & Wilkins . 6th ed, 2009; Figure 33-3.**
- 4. <http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Reproductive.html#female>.**
- 5. Robert F Casper, Robert L Barbieri, William F Crowley, et al . Clinical manifestations and diagnosis of menopause. UpToDate 21.2.**
- 6. PonJola Coney, Richard Scott Lucidi. . Menopause. Medscape. Jun 29, 2016.**
- 7. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice For The Diagnosis And Treatment Of Menopause. EndocrPract. 2011;17(Suppl 6).**
- 8. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women 2014.**
- 9. Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, Anne Gompel, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society**

Clinical Practice Guideline. J ClinEndocrinolMetab, November 2015, 100(11):3975–4011.

10. Menopause and Body Changes. Australasian Menopause Society. November 2014.

11. Henry G Burger. Unpredictable endocrinology of the menopause transition: clinical, diagnostic and management implications. Menopause Int, December 2011 17: 153-154.(Abstract)

12. <http://www.hormone.org/diseases-and-conditions/womens-health/menopause>.

13. Dominique Dorion. Thyroid Anatomy. Medscape. Aug 24, 2015.

14. <http://www.webmd.com/women/picture-of-the-thyroid#1>.

15. Joshi SD, Joshi SS, Daimi SR, et al. The thyroid gland and its variations: a cadaveric study. Folia Morphol (Warsz). 2010 Feb;69(1):47-50. Abstract.

16. Prakash, Rajini T, Ramachandran A, et al. Variations in the anatomy of the thyroid gland: clinical implications of a cadaver study. AnatSci Int. 2012 Mar;87(1):45-9. Abstract.

17. Douglas S. Thyroid hormone synthesis and physiology. Uptodate 21,2.2013. last update Jul 30,2012.

18. Laurence M, Carole A. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. Volume 13/2002.

19. Stanfield C, Germann W, Niles M, et al. Regulation of Energy Metabolism and Growth. Principles of human physiology. 4th ed. Benjamin Cummings; 2011.
20. Michael L. Screening for Thyroid Dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement Screening for Thyroid Dysfunction. Ann Intern Med. 2015;162(9):641-650.
21. Baloch Z, Carayon P, Conte B. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003 Jan;13(1):3-126.
22. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002) Thyroid. 2007;17(12):1211–1223.
23. Gregory A, Terry F. Chapter Hypothyroidism and Thyroiditis .William 's textbook of endocrinology. 12th edition,2011.
24. Clinical Practice Guidelines For Hypothyroidism In Adults: Cosponsored By The American Association of Clinical Endocrinologists And The American Thyroid Association. EndocrPract. 2012;18(No. 6).
25. Hypothyroidism. The American Thyroid Association. 2013.
26. Martin I, Douglas S, Jean E. Clinical manifestation of hypothyroidism. Uptodate21,2. 2013. last update May 17,2012.
27. Tagami T, Kimura H, Ohtani S, et al. Multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia. 2011;58(6):449–457.

28. Willard DL, Leung AM, Pearce EN. Thyroid function testing in patient with newly diagnosed hyperlipidemia. *JAMA Intern Med.* 2014 Feb 1;174(2):287-9.
29. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: Not a one way-interaction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):344–346.
30. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart.* 2000 Oct;84(4):455-60.
31. J. Bruin Rugge. Screening and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):35-45.
32. Hollowell I, Steahling N, Flanders W . Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 -1994) : NHANES III. *J Clin Endocrinal Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99.
33. Klien I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15;344(7):501-9.
34. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2467–2472.
35. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132(4):270–278.

36. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, et al. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J ClinEndocrinolMetab*. 2010;95(4):1734–1740.
37. Nagata M, Suzuki A, Sekiguchi S, et al. Subclinical hypothyroidism is related to lower heel QUS in postmenopausal women. *Endocr J*. 2007;54(4):625–630.
38. Hyperthyroidism And Other Causes Of Thyrotoxicosis: Management Guidelines Of The American Thyroid Association And American Association of Clinical Endocrinologists. *EndocrPract*. 2011;17(No. 3).
39. SUSAN J. MANDEL, P. REED LARSEN, TERRY F. DAVIES. Chapter Thyrotoxicosis. William 's textbook of endocrinology. 12th edition,2011.
40. Anthony D. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:512-516.August 16, 2001.
41. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. (Study of Osteoporotic Fractures Research Group). Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med*. 2001;134:561-568.
42. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, et al. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J ClinEndocrinolMetab*. 2000;85:4157-4161.
43. Tauchmanovà L, Nuzzo V, Del Puente A, et al. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas*.2004;48:299-306.

44. Pearce EN, Farwell A, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646–55.
45. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481–93.
46. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, et al. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985;145:1386–8.
47. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160:526–34.
48. Redmond G. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid*. 2004; 14.
49. Krassas G, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702-55.
50. SulabhaAvinash Joshi, AnujaBhalerao, SavitaSomalwar, et al. screening of pre and postmenopausal women for hypothyroidism. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, January–April 2011;3(1):14-16 .
51. Sower M, Luborsky J, Perdue C, et al. Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at the mid-life: SWAN. *ClinEndocrinol* . 2003 Mar;58(3):340-7.
52. Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int* . 2007 Mar;13(1):8-13.

- 53. . Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. GynecolEndocrinol. 2003 Feb;17(1):79-85.**
- 54. Loida A. González-Rodríguez, Marcos E Felici-Giovanini, Lillian Haddock. Thyroid Dysfunction in an Adult Female Population: A population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) - Puerto Rico Site Hypothyroidism in LAVOS-Puerto Rico site. P R Health Sci J. Jun 2013; 32(2): 57–62.**
- 55. Sieminska L, Wojciechowska C, Walczak K, et al. Associations between metabolic syndrome, serum thyrotropin, and thyroid antibodies status in postmenopausal women, and the role of interleukin-6. Endokrynol Pol. 2015;66(5):394-403.**
- 56. Rojas LV, Nieves K, Suarez E, et al. Thyroid-stimulating hormone and follicle-stimulating hormone status in Hispanic women during the menopause transition. Ethnicity & Disease .2008 Spring;18(2 Suppl 2):S2-230-4.**
- 57. Chetana K. Patwa, S.T. Khan, Anjali Shete, et al. Study of Serum TSH Level in Premenopausal Women and Postmenopausal Women. IOSR-JDMS. Volume 15, Issue 4 Ver. III (Apr. 2016), PP 01-03.**
- 58. -Bottiglionni F, de Aloysio D, Nicoletti G, et al. A study of thyroid function in the pre and postmenopause. Maturitas. 1983;5(2):105-114.**
- 59. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 77(5):1130-4.**
- 60. Hershman JM, Pekary AE, Berg L, et al. Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. J Am Geriatr Soc. 1993; 41(8):823-8.**

ملحق

ملحق لنتائج الدراسة الإحصائية التي أجريت على العينة الأساسية (230 عينة)
قبل حذف القيم العالية ل TSH المصل:

1- دراسة قيم TSH لدى عينة الدراسة من حيث المتوسط والانحراف المعياري
والحد الأدنى والأعلى:

TSH	المتوسط	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
كل العينة	3.57	10.23	0.001	109.8
ضهي	3.49	10.30	0.001	109.8
غير ضهي	3.65	10.22	0.006	75.10

2-دراسة قيم TSH حسب المجال المخبري المعتمد لكامل العينة:

TSH		العدد	النسبة المئوية
طبيعي		180	%78.3
غير طبيعي	أعلى من الطبيعي	32	%13.9
	أدنى من الطبيعي	18	%7.8

3-مقارنة قيم TSH بين المجموعتين:

غير ضهي		ضهي		TSH
النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
%42.2	97	%36.1	83	طبيعي
%4.3	10	%9.6	22	أعلى من الطبيعي
%3.6	8	%4.3	10	أدنى من الطبيعي

تبيّن عدم وجود فروق معنوية بقيمة TSH بين عينة الضهي وعينة ما قبل الضهي أي كان متوسط TSH عند عينة الضهي لا يختلف كثيراً عن TSH عند عينة ما قبل الضهي وذلك بحسب ($P\text{-Value}=0.705$) وذلك بتطبيق اختبار Mann-Whitney.