



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دراسة وظائف الرئة لدى مرضى قصور الدرق

Study of pulmonary function in patients with hypothyroidism

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في أمراض الجهاز التنفسي

برئاسة
الأستاذ الدكتور
محمد شحادة آغا

بإشراف
المدرس الدكتور
عمار الزين

إعداد طالب الدراسات العليا
د. محمود خلف كياص

2021 م - 1442 هـ

فهرس المحتويات

<u>رقم الصفحة :</u>	<u>العنوان :</u>
7	الملخص.....
8	Abstract.....
9	<u>الفصل الأول: المقدمة النظرية</u>
10	مقدمة عن الغدة الدرقية.....
12	مقدمة عن قصور الغدة الدرقية.....
13	الفيزيولوجيا المرضية لقصور الدرق.....
15	أسباب قصور الدرق.....
17	وبائيات قصور الدرق.....
18	المظاهر السريرية لقصور الدرق.....
22	التظاهرات الرئوية لقصور الدرق.....
26	اختبارات وظائف الرئة (PFTs).....
27	قياس السعات والحجوم الرئوية (Spirometry).....
34	<u>الفصل الثاني: الدراسة العملية</u>
35	خلفية البحث وأهميته.....
35	هدف البحث.....
36	عينة البحث.....
37	مواد وطرق إجراء البحث.....
42	النتائج.....
59	المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية.....
63	الاستنتاجات.....
64	التوصيات.....
65	المراجع.....

فهرس الجداول

رقم الصفحة :

رقم الجدول :

- الجدول (1): توزع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية..... 43
- الجدول (2): توزع مرضى البحث وفقاً للجنس 44
- الجدول (3): متوسط نتائج قياس الطول والوزن و BMI لمرضى البحث..... 45
- الجدول (4): توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف مشعر كتلة الجسم (BMI)..... 45
- الجدول (5): مقارنة المتوسط بين FVC المقاسة و FVC المتوقعة لدى مرضى البحث..... 46
- الجدول (6): نتائج قياس FVC لدى مرضى البحث..... 47
- الجدول (7): مقارنة المتوسط بين FEV₁ المقاسة و FEV₁ المتوقعة لدى مرضى البحث..... 48
- الجدول (8): نتائج قياس FEV₁ لدى مرضى البحث..... 49
- الجدول (9): مقارنة المتوسط بين نسبة FEV₁/FVC المقاسة و FEV₁/FVC المتوقعة لدى مرضى البحث..... 50
- الجدول (10): نتائج قياس FEV₁/FVC لدى مرضى البحث..... 51
- الجدول (11): مقارنة المتوسط بين PEFR المقاسة و PEFR المتوقعة لدى مرضى البحث..... 52
- الجدول (12): نتائج قياس PEFR لدى مرضى البحث..... 53
- الجدول (13): نمط الوظيفة الرئوية لدى مرضى قصور الدرق في البحث..... 54
- الجدول (14): نتائج توزع مرضى البحث وفقاً لقيمة TSH..... 55
- الجدول (15): علاقة الارتباط بين قيم TSH وقيم اختبار spirometry..... 56
- الجدول (16): علاقة الارتباط بين العمر ونتائج اختبار spirometry 57
- الجدول (17): علاقة الارتباط بين قيم BMI ونتائج اختبار spirometry..... 58
- الجدول (18) مقارنة نتائج الدراسة مع بعض الدراسات العالمية..... 62
- الجدول (19) مقارنة نتائج دراستنا مع بعض الدراسات العالمية التي تناولت علاقة وظائف الرئة مع TSH و BMI والعمر..... 62

فهرس الأشكال

رقم الشكل :

رقم الصفحة

:

- الشكل (1): رسم توضيحي للغدة الدرقية ومجاوراتها التشريحية . 10
- الشكل (2): منظر ترسمي للتشريح النسيجي للغدة الدرقية 11
- الشكل (3): محور الوطاء – النخامى – الدرق 13
- الشكل (4): استجابة التهوية لنقص الأوكسجة لدى مرضى قصور الدرق (الخفيف والشديد) 22
- الشكل (5): استجابة التهوية لفرط كربون الدم لدى مرضى قصور الدرق (الخفيف والشديد) 23
- الشكل (6): الية حدوث انقطاع التنفس الانسدادي اثناء النوم..... 25
- الشكل (7): جهاز قياس السعات والحجوم الرئوية (Spirometry) المستخدم في العيادات 28
- الشكل (8): تقنية إجراء Spirometry 29
- الشكل (9): مثال على نتيجة اختبار Spirometry مقبولة 30
- الشكل (10): منحنيات الحجم – الجريان..... 31
- الشكل (11): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث..... 40
- الشكل (12): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث..... 41
- الشكل (13): توزع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية 43
- الشكل (14): توزع مرضى قصور الدرق في البحث وفقاً لجنس المريض..... 44
- الشكل (15): توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف مؤشر كتلة الجسم (BMI)..... 45
- الشكل (16): مقارنة بين متوسط FVC المقاسة ومتوسط FVC المتوقعة..... 46
- الشكل (17): نتائج قياس FVC لدى مرضى البحث..... 47
- الشكل (18): مقارنة بين متوسط FEV₁ المقاسة ومتوسط FEV₁ المتوقعة..... 48
- الشكل (19): نتائج قياس FEV₁ لدى مرضى البحث 49
- الشكل (20): مقارنة بين متوسط FEV₁/FVC% المقاسة ومتوسط FEV₁/FVC% المتوقعة..... 50
- الشكل (21): نتائج قياس FEV₁/FVC% لدى مرضى البحث 51
- الشكل (22): مقارنة بين متوسط PEFr المقاسة ومتوسط PEFr المتوقعة..... 52
- الشكل (23): نتائج قياس PEFr لدى مرضى البحث..... 53
- الشكل (24): نمط الوظيفة الرئوية لدى مرضى قصور الدرق في البحث..... 54
- الشكل (25): نتائج توزع مرضى البحث وفقاً لقيمة TSH..... 55
- الشكل (26): علاقة الارتباط بين TSH ونتائج Spirometry..... 56
- الشكل (27): علاقة الارتباط بين العمر ونتائج Spirometry 57
- الشكل (28): علاقة الارتباط بين BMI ونتائج Spirometry..... 58

جدول الإختصارات

anti-TPO	Anti-thyroid peroxidase الاجسام المضادة للبيروكسيداز الدرقي
CK	Creatine kinase الكرياتين كيناز
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease الداء الرئوي الانسدادي المزمن
DLCO	The diffusing capacity for carbon monoxide سعة الانتشار الرئوي لغاز اول أكسيد الكربون
ERV	Expiratory reserve volume الحجم الزفيري المتبقي
ESR	Erythrocyte sedimentation rate معدل سرعة التثفل
FEF(25 – 75%)	Forced expiratory flow at 25–75% of the vital capacity حجم الزفير القسري خلال ٢٥-٧٥٪ من السعة الحيوية
FEV ₁	The forced expiratory volume in one second حجم الزفير القسري بالثانية الأولى
FRC	Functional reserve capacity السعة الوظيفية المتبقية
FT4	Free thyroxin التيروكسين الحر
FVC	Forced vital capacity السعة الحيوية القسرية
IC	Inspiratory capacity السعة الشهيقية
IRV	Inspiratory reserve volume الحجم الشهيق المتبقي
LT4	Levothyroxine الليفوثيروكسين
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey المسح الوطني لفحص الصحة والتغذية
NLHEP	The National Lung Health Education Program البرنامج الوطني للتثقيف الصحي للرئة
OSA	Obstructive sleep apnea انقطاع التنفس الانسدادي اثناء النوم
PEFR	Peak expiratory flow rate الجريان الزفيري الاعظمي
PFTs	Pulmonary function tests اختبارات وظائف الرئة

RV	Reserve volume الحجم المتبقي
SIADH	The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (ADH) secretion متلازمة الافراز غير الملائم للهرمون المضاد للإبالة
T3	Triiodothyronine ثلاثي يود الثيرونين
TLC	Total lung Capacity السعة الرئوية الكلية
TRH	Thyrotropin-releasing hormone الهرمون المطلق لموجهة الدرق
TRHR	Thyrotropin-releasing hormone receptor مستقبل الهرمون المطلق لموجهة الدرق
TSH	Thyroid stimulating hormone الهرمون المنبه للدرق
TSHB	Thyroid Stimulating Hormone Subunit الوحيدة بيتا للهرمون المطلق لموجهة الدرق
VC	Vital capacity السعة الحيوية
WHO	The World Health Organization منظمة الصحة العالمية

الملخص

الخلفية: إن قصور الغدة الدرقية مرضٌ شائعٌ يصيبُ جميع أجهزة الجسم. تركّزُ هذه الدراسة على تقييم آثار قصور الدرق على وظائف الرئة للأفراد المصابين.

الهدف: دراسة وظائف الرئة لمرضى قصور الدرق البدئي عن طريق إجراء قياس السعات والحجوم (Spirometry)، وتقييم ارتباط وظائف الرئة بمستويات الهرمون المنبّه للدرق (TSH) وعمر المريض ومشعر كتلة الجسم (BMI).

المواد والطرق: أجريت هذه الدراسة المقطعية المستعرضة في مستشفى الأسد الجامعي بدمشق، خلال الفترة ما بين آب 2018 – آب 2019. شملت الدراسة ما مجملهُ 200 حالة قصور درق مشخّص حديثاً في قسم العيادات الخارجية. تمّ استبعاد المرضى الذين يعانون من أمراض تنفسية سابقة والمدخنين. تم إجراء Spirometry باستخدام جهاز "Cosmed" المحوسب. تمّ تحليل البيانات عن طريق اختبار ت – ستودنت واختبار ارتباط بيرسون.

النتائج: وجد انخفاض في متوسط قيم FVC و FEV₁ و PEFr المقاسة مقارنة بمتوسط القيم المتوقعة. وجد زيادة في متوسط FEV₁/FVC المقاسة مقارنة بمتوسط القيمة المتوقعة. عانى 69% من المرضى من نمط حاصرٍ للوظيفة التنفسية. أظهرت FVC و FEV و PEFr ارتباطاً سلبياً قوياً هاماً إحصائياً مع TSH و BMI .

الخلاصة: يعاني معظم مرضى قصور الدرق من اضطراب وظيفة تنفسية من النمط الحاصر. يُؤثر قصور الدرق على الوظيفة الرئوية للفرد المصاب بدرجاتٍ متفاوتة اعتماداً على المستويات الأعلى من TSH ومشعر كتلة الجسم. يجب مسح جميع مرضى قصور الدرق بحثاً عن وجود خلل في وظائف الرئة، ويجب مسح جميع المرضى مع وظائف رئة مضطربة باختبار وظائف الدرق للكشف والوقاية من النتائج السلبية.

كلمات مفتاحية: قصور الغدة الدرقية، السعة الحيوية القسرية، اختبار وظائف الرئة، TSH، مشعر كتلة الجسم.

Abstract

Background: Hypothyroidism is a common disease that affects all organ systems in the body. This study is focused on estimating effects of hypothyroidism on pulmonary function of affected individual.

Aim: To study the pulmonary functions of individuals with primary hypothyroidism by performing spirometry, and to assess correlation of pulmonary function with thyroid stimulating hormone (TSH) levels, age of patient and body mass index (BMI).

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted at Al-Assad University Hospital, Damascus, Syria during the period between August 2018 – August 2019. Total number of 200 newly detected cases of both sexes attending outpatient department were enrolled. Patients with previous respiratory diseases and history of smoking were excluded. Spirometry was performed using a computerized spirometer (Cosmed) The data was analysed by paired t-test and Pearson correlation test.

Results: The mean measured FVC, FEV₁, and PEFr values were decreased compared to mean expected values. The mean measured FEV₁/FVC was increased compared to mean expected value. 69% of patients were having restrictive type of lung disease. FVC, FEV₁, and PEFr showed strong negative correlation with TSH, and BMI.

Conclusion: Findings of this study showed restrictive type of lung disease in hypothyroid patients. Hypothyroidism compromises the pulmonary function of affected individual to variable degree depending upon higher levels of TSH and BMI. All hypothyroid patients must be screened for abnormalities of pulmonary function and all patients with impaired pulmonary function must be screened for thyroid function test to detect and prevent adverse outcomes.

Keywords: Hypothyroidism, Forced vital capacity, Pulmonary function test, TSH, BMI.

أولاً - المُقدِّمة النظرية

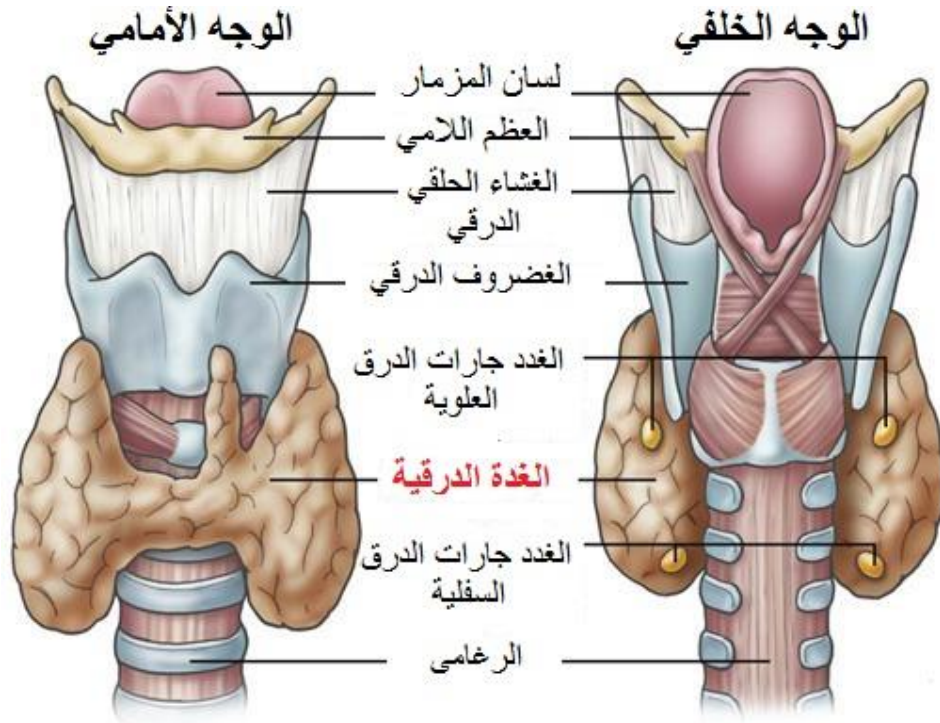
1-مقدمة عن الغدة الدرقية

1-1-التشريح الوصفي للغدة الدرقية:

الغدة الدرقية هي غدة صمّاوية موعاةً بشدة، ذات لون بني مُحمرّ تقع في الجزء السفلي من الوجه الأمامي للعنق أمام الرغامى، وتمتدُّ من مستوى الفقرة الرقبية الخامسة وصولاً إلى مستوى الفقرة الظهرية الأولى.

يتراوحُ شكل الغدة الدرقية من شكل حرف (H) إلى شكل حرف (U)، وتتكوّن من فصين جانبيين ممدودين يتراوح طولهما ما بين 50 – 60 ملم، يملك كلُّ منهما قطباً علوياً وسفلياً يصلُ بينهما برزخٌ متوسط (isthmus). في بعض الأحيان هنالك فصٌ ثالثٌ هو الفص الهرمي يمتدُّ صعوداً من البرزخ باتجاه العظم اللامي. يقع زوجان من الغدد جارات الدرق (parathyroid) بجوار الغدة الدرقية (الشكل 1) [1].

يتفاوتُ وزن الغدة الدرقية ويبلغ وسطياً 25-30 غرام عند البالغين. يزدادُ حجم الغدة في فترة الطمث والحمل.



الشكل (1): رسم توضيحي للغدة الدرقية ومجاوراتها التشريحية [1]

1-2-التشريح النسيجي للغدة الدرقية:

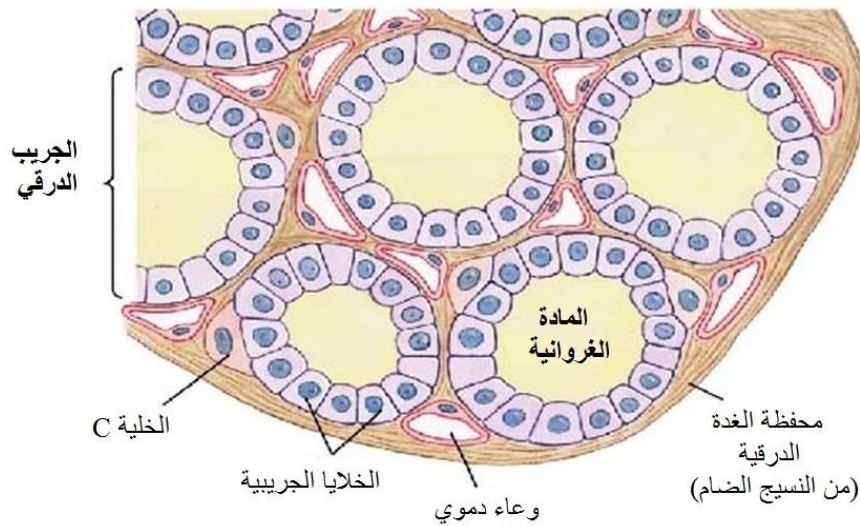
تملك الغدة الدرقية محفظةً داخليةً رقيقةً تلتصقُ بشكلٍ وثيقٍ بالغدة. تشكّل امتداداتُ هذه المحفظة ضمن الغدة الدرقية حواجز متعددة تقسمها إلى فصوص وفصيصات.

تتكوّن الفصيصات من جريبات - وهي الوحدات الوظيفية الفعّالة في الغدة الدرقية - وتتألف من طبقةٍ من ظهارةٍ بسيطةٍ تغلّفُ تجويفاً مليئاً بالمادة الغروانية، حيث تقومُ الجريبات بامتصاص اليود من الدم، ويتخزن اليود في الغدة الدرقية مع التيروغلوبولين (Thyroglobulin) على شكل مادة غروانية (Colloid). هنالك نوعان من الخلايا الظهارية في الغدة الدرقية [2] (الشكل 2):

- **الخلايا الجريبية (follicular cells):** التي تشكّل الجريبات، وهي تقوم بامتصاص اليود والاحتفاظ به على شكل مادة غروانية، كما أنها تقوم بإنتاج الهرمونات الدرقية وإفرازها إلى الدم.

- **الخلايا نظير الجريبية (parafollicular cells):** مثل الخلايا C والخلايا الرائقة، تقع بالقرب من الجريبات ضمن الطبقة القاعدية وتقوم بإنتاج هرمون الكالسيتونين.

تقع الغدة الدرقية تحت تأثير المحور الوطائي - النخامي، حيث يُفرز الوطاء الهرمون المطلق لموجّهة الدرق Thyrotropin-releasing hormone (TRH) ويؤثر هذا الهرمون على الغدة النخامية التي بدورها تفرز الهرمون المنبه للدرق Thyroid stimulating hormone (TSH). يصل الهرمون الأخير إلى الغدة الدرقية وينظّم عملية إنتاج الهرمونات الدرقية [2] [3].



الشكل (2): منظر ترسيمي للتشريح النسيجي للغدة الدرقية [2]

2- مقدمة عن قصور الغدة الدرقية

قصور الغدة الدرقية (Hypothyroidism) هو اضطرابٌ صمّويٌّ شائعٌ ينتج عن نقص الهرمون الدرقي. عادةً ما يكونُ حديثاً بدئياً تكونُ فيها الغدة الدرقية غير قادرةٍ على إنتاج كمياتٍ كافيةٍ من الهرمون الدرقي.

يمكن أيضاً أن يكون قصور الغدة الدرقية ثانوياً، أي أنّ الغدة الدرقية نفسها طبيعية، ولكنها تتلقى تحفيزاً غير كافٍ بسبب انخفاض إفراز هرمون TSH من الغدة النخامية. في حالة قصور الغدة الدرقية الثالثي، يؤدي عدم كفاية إفراز TRH من الوطاء إلى إفراز غير كافٍ من TSH، ممّا يؤدي بدوره إلى تحفيز غير كافٍ للغدة الدرقية

في جميع أنحاء العالم، يبقى عوز اليود السبب الرئيسي لقصور الغدة الدرقية. في الولايات المتحدة الأمريكية وبعض المناطق من العالم التي يكون فيها تناولُ اليود كافياً، يعدُّ المرض الدرقي المناعي الذاتي (داء هاشيموتو) السبب الأكثر شيوعاً. قد يكون قصور الغدة الدرقية ناتجاً عن الأدوية أو علاجي المنشأ [4] [5].

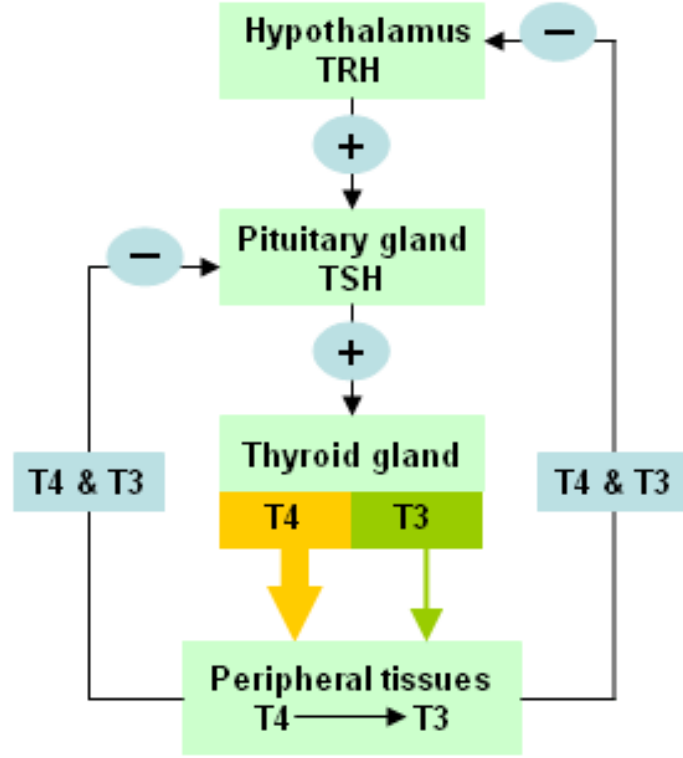
قد يتباين تظاهر المرض من غير العرضي إلى سيات الوذمة المخاطية مع قصور أعضاء متعدّد. نظراً لأنّ جميع الخلايا الفعّالة استقلابياً تقريباً تتطلّب هرمون الدرق، فإنّ نقص هذا الهرمون له مجموعة واسعة من التأثيرات. قد لا تظهر العلامات والأعراض التقليدية، مثل عدم تحمل البرد و الانتفاخ (puffiness) و نقص التعرق والجلد الخشن، خاصةً في المرضى الأصغر سناً. [5].

تتوفّر اختبارات TSH من الجيل الثالث بسهولةٍ وهي بشكلٍ عامٍّ أداة الفحص الأكثر حساسيةً لقصور الدرق البدئي. إنّ المجال المرجعي المصلي المقبول عموماً لـ TSH الطبيعي هو ما بين 0.4 – 4.2 ميلي وحدة دولية/لتر. إذا كانت مستويات TSH أعلى من المجال الطبيعي، فستكون الخطوة التالية هي قياس التيروكسين الحر (FT4). يُعرّف قصور الدرق تحت السريري على أنّه مستويات مصلية طبيعية من التيروكسين (T4) وثلاثي يودو التيرونين Triiodothyronin (T3) مع تركيزٍ مرتفعٍ قليلاً لـ TSH في الدم [3].

بالنسبة لقصور الدرق، يتمّ إعطاء هرمون الغدة الدرقية لتكملة أو استبدال الإنتاج الداخلي. بشكلٍ عامٍّ، يُمكن علاج قصور الدرق بشكلٍ كافٍ بجرعةٍ يوميةٍ ثابتةٍ من ليفوثيروكسين (LT4) [5].

3-الفيزيولوجيا المرضية لقصور الدرق

يتحكّم محور الوطاء - النخامى - الدرق في إفراز هرمون الغدة الدرقية (الشكل 3).



الشكل (3): محور الوطاء - النخامى - الدرق. يتمّ تنظيم مستويات الهرمونات الدرقية في الدوران من خلال نظام تلقيم راجع معقّد يشمل الوطاء والغدة النخامية [5].

(Hypothalamus:الوطاء, pituitary gland:الغدة النخامية, thyroid gland:الغدة الدرقية

Peripheral tissue:الانسجة المحيطة)

على الرغم من أنّ اضطرابات الوطاء أو الغدة النخامية يمكن أن تؤثر على وظيفة الغدة الدرقية، فإنّ أشيع سبب لقصور الدرق هو المرض الموضّع في الغدة الدرقية الذي يؤدي إلى انخفاض إنتاج الهرمون الدرقي. في الظروف العادية، تُطلّق الغدة الدرقية 100-125 نانومول من T4 يومياً وكمياتٍ صغيرةٍ فقط من T3. يبلغ العمر النصفى لـ T4 حوالي 7-10 أيام. يتمّ تحويل T4، وهو طليعة الهرمون، إلى T3 وهو الشكل الفعّال للهرمون الدرقي، في الأنسجة المحيطة عن طريق إزالة اليود (5'-deiodination) [5].

في وقت مبكر من الحديثة المرضية، تُحافظ آليات المعاوضة على مستويات T3. يؤدي انخفاض إنتاج T4 إلى زيادة إفراز الغدة النخامية لـ TSH، حيث يُحفز TSH تضخم وفرط تنسج الغدة الدرقية ونشاط إنزيم 5'-deiodinase، وبالتالي زيادة إنتاج T3.

ينجم عن نقص الهرمون الدرقي مجموعة واسعة من التأثيرات. تنتج التأثيرات الجهازية إما عن الاضطرابات في العمليات الاستقلابية أو التأثيرات المباشرة من خلال الارتشاح بالوذمة المخاطية (أي تراكم الجلوكوزامينوجليكان في الأنسجة). [17].

كما يحدث اعتلال عضلي هيكلية مما يؤدي إلى الضعف العضلي وعدم تحمل الجهد [28]

تؤدي تغيرات قصور الغدة الدرقية في القلب إلى انخفاض القلوصية وضخامة قلبية وانصباب تامور وانخفاض معدل ضربات القلب وانخفاض النتاج القلبي. وجدت دراسة في السويد أجراها Mourtzinis et al، أنّ معدلات قصور الغدة الدرقية لدى مرضى الرجفان الأذيني بلغت 5.9%، مقارنة بـ 3.7% في مجموعة الشواهد [6].

في الجهاز الهضمي، يمكن أن يسبب قصور الغدة الدرقية لاهيدروكلورية (achlorhydria) وتطاول وقت العبور المعوي مع ركودة في المعدة. [29].

إنّ تأخر البلوغ وانقطاع الإباضة وعدم انتظام الدورة الشهرية والعقم شائعة في قصور الدرق. يجب أن يكون فحص TSH جزءاً روتينياً من أيّ استقصاء لعدم انتظام الدورة الشهرية أو العقم. [32]

4-أسباب قصور الدرق

4-1-1-4-قصور الدرق البدئي

تشمل أنواع قصور الدرق البدئي ما يلي:

4-1-1-4-1-التهاب الدرق اللمفاوي المزمن (المناعي الذاتي) (هاشيموتو)

هو السبب الأشيع لقصور الدرق المكتسب. يُعتبرُ الجسم أنّ المستضدات الدرقية غريبةً، ويحدث تفاعل مناعي مزمن، ممّا يؤدي إلى ارتشاح لمفاوي في الغدة وتدمير تدريجي للنسيج الدرقي الوظيفي. لدى أغلب المصابين أضداداً، في الدوران الدموي ضدّ أنسجة الغدة الدرقية. تعتبر أضداد البيروكسيداز الدرقي Anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) السمة المميزة لهذا المرض. وتجدر الإشارة إلى أنّ مستويات الأضداد يمكن أن تختلف بمرور الوقت، وقد لا تكون موجودةً في وقتٍ مبكّرٍ من الحثية المرضية، وعادةً ما تختفي بمرور الوقت [7].

4-1-1-4-2- التهاب الدرق التالي للولادة

قد يُصاب ما يصل إلى 10% من النساء بعد الولادة بالتهاب الدرق اللمفاوي (التهاب الدرق بعد الولادة) في غضون 2-12 شهراً بعد الولادة. قد يصل معدل الإصابة إلى 25% عند النساء المصابات بالنمط الأول من الداء السكري. على الرغم من أنّ شوطاً علاجياً قصيراً باستخدام ليفوتيروكسين LT4 قد يكون ضرورياً، فإن الحالة عادةً ما تكونُ عابرةً (2-4 أشهر). ومع ذلك، فإن مريضات التهاب الدرق بعد الولادة (إيجابية anti-TPO) معرضاتٌ لخطرٍ متزايدٍ لقصور الدرق الدائم أو نكس التهاب الدرق بعد الولادة مع الحمل في المستقبل [8].

4-1-1-4-3-التهاب الدرق تحت الحاد الحبيبيومي

يُعرف أيضاً باسم داء دي كيرفان (de Quervain's)، هو مرضٌ غيرٌ شائعٍ نسبياً ويحدث غالباً لدى النساء في منتصف العمر. تشمل سمات المرض حمى منخفضة الدرجة وألم في الغدة الدرقية وعسرة بلع وارتفاع سرعة تثقل كريات الدم الحمراء Erythrocyte sedimentation rate (ESR)، عادةً ما يكون المرض محدداً لذاته ولا يؤدي إلى خلل وظيفي طويل الأمد في الغدة الدرقية. [5]

4-1-1-4-4-قصور الدرق الدوائي

يعتقد أنّ الأدوية التالية لديها القدرة على التسبب في قصور الغدة الدرقية [9] [10]: أميودارون وإنترفيرون ألفا و ثاليديومايد و الليثيوم و ستافودين و مثبطات تيروزين كيناز الفموية (imatinib, Sunitinib) و Bexarotene و إنترلوكين2 و إيثيوناميد و ريفامبين و فينيتوين و كاربامازيبين و فينوباربيتال و سلفيسوكسازول و حمض أمينوساليسيليك و إبيليموماب.

4-1-5- قصور الدرق علاجي المنشأ

يؤدّي استخدام اليود المشع (I-131) لعلاج داء جريفز عموماً إلى قصور دائم في نشاط الغدة الدرقية في غضون 3-6 أشهر بعد العلاج. يكون تواتر قصور الدرق بعد العلاج باليود المشع أقل بكثير في مرضى الدراق العقيدي السام ومرضى العقيدات الدرقية التي تعمل بشكل مستقل. قد يؤدي تشعيع العنق الخارجي (لأورام الرأس والعنق أو سرطان الثدي أو داء هودجكين) إلى قصور الغدة الدرقية. يؤدي استئصال الغدة الدرقية إلى الإصابة بقصور الدرق , يصاب المرضى الذين خضعوا لاستئصال فص درقي بالقصور الدرقي باحتمال يقارب 15-30% [11].

4-2- عوز أو فرط اليود

يعدّ عوز اليود السبب الأكثر شيوعاً لقصور الدرق في جميع أنحاء العالم. يمكن لفرط اليود, كما هو الحال في الأصبغة المشعة وأمبودارون والمقويّات الصحية (المكمّلات العشبية والغذائية) والأعشاب البحرية، أن يثبط بشكلٍ عابرٍ تنظيم اليود واصطناع الهرمون الدرقي (تأثير وولف-تشيالكوف). لا يتأثر معظم الأفراد الأصحاء فزيولوجياً بهذه الآلية . إنّ تأثير وولف – تشياكوف قصير الأمد, ومع ذلك، فإنّ التعرّض لليود الزائد يمكن أن يؤدي إلى قصور درقي أكثر عمقاً واستدامةً لدى الأفراد مع غدة درقية غير طبيعية (كالتهاب الدرق المناعي الذاتي، أو استئصال الدرق شبه التام, أو العلاج باليود المشع سابقاً) [11]

4-3- قصور الدرق المركزي

ينتج قصور الدرق المركزي (الثانوي أو الثالثي) عن تحزّب المحور الوطائي – النخامي. ينبغي التفكير في الأسباب المحتملة التالية [12]:

الورم الغدي (adenoma) النخامي والأورام التي تصيب الوطاء و التهاب النخامي اللمفاوي و متلازمة شيهان وسوابق تشعيع الدماغ أو الغدة النخامية و الأدوية (مثل الدوبامين او البريدنيزون, أو الأفيونيات) وقصور الدرق الخلقي غير الدراقي من النوع 4 ومقاومة TRH وعوز TRH.

تسبّب الأورام الموجودة في النخامى أو حولها ضعفاً في وظيفة الغدة النخامية عن طريق ممارسة الضغط على خلايا الغدة النخامية الطبيعية وبالتالي تؤثر على إفراز TRH و TSH, أو كليهما. يسبب كل من الإشعاع و التهاب النخامى و متلازمة شيهان موت هذه الخلايا. تؤدّي الأدوية مثل الدوبامين والستيروئيدات القشرية إلى انخفاض إفراز TSH. يحدث قصور الدرق الخلقي غير الدراقي من النوع 4 بسبب طفرة في جين Thyroid Stimulating Hormone Subunit Beta (TSHB) ويتمّ توريتها في نمطٍ جسدي متّخّ. تحدث مقاومة TRH بسبب طفرة في جين Thyrotropin-releasing hormone receptor (TRHR) ويتمّ توريتها بطريقة وراثية متنحية. ينتج نقص هرمون TRH عن طفرة في جين TRH ويتمّ توريتها بطريقة وراثية متنحية.

5-وبائيات قصور الدرق

5-1-الانتشار

أفاد المسح الوطني لفحص الصحّة والتغذية National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 (NHANES) لـ 4392 فرداً من سكان الولايات المتحدة عن انتشار قصور الدرق (المعرّف بمستويات TSH تتجاوز 4.5 ميلي وحدة دولية/لتر) لدى 3.7% من السكان [14]. إنّ قصور الدرق أكثر شيوعاً عند النساء ذوات حجم الجسم الصغير عند الولادة ومشعر كتلة الجسم المنخفض أثناء الطفولة [15]. يعتبر عوز اليود - كسببٍ لقصور الغدة الدرقية - أكثر شيوعاً في البلدان النامية. أدى التزويد الروتيني للملح والدقيق والمواد الغذائية الأخرى باليود إلى خفض معدلات عوز اليود. وجدت بيانات منظمة الصحة العالمية The World Health Organization (WHO) من 130 دولة مأخوذة من كانون الثاني 1994 حتى كانون الأول 2006 أن التغذية باليود غير كافية في 30.6% من السكان. توصي منظمة الصحة العالمية بتراكيث يود بولي بين 100-199 ميكروغرام/لتر في عموم السكان، وما بين 150-249 ميكروغرام/لتر في النساء الحوامل. في البلدان المتقدمة [13].

5-2-الوبائيات المتعلقة بالعمر

يزداد تواتر قصور الغدة الدرقية و الدراق (goiters) والعقيدات الدرقية مع تقدّم العمر. يعتبر قصور الغدة الدرقية أكثر انتشاراً بين كبار السن، حيث يعاني 2-20% من الفئات العمرية الأكبر سناً من أحد أشكال قصور الدرق. وجدت دراسة فرامنغهام أن قصور الغدة الدرقية (المعرّف بمستويات $TSH < 10$ ميلي وحدة دولية/لتر) موجودٌ لدى 5.9% من النساء و 2.3% من الرجال الذين تزيد أعمارهم عن 60 سنة [16]. في المسح الوطني لفحص الصحّة والتغذية (NHANES 1999-2002)، كانت احتمالات الإصابة بقصور الدرق أكبر بخمس مرات لدى الأشخاص بعمر 80 سنة وما فوق مقارنةً بالأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 12-49 سنة [14].

5-3-الوبائيات المتعلقة بالجنس

تستخدم الدراسات المجتمعية معايير مختلفة قليلاً لتحديد قصور الغدة الدرقية. لذلك، تختلف النسب من الإناث إلى الذكور. بشكلٍ عام، يُعدُّ مرض الغدة الدرقية أكثر شيوعاً عند الإناث منه عند الذكور، حيث تتراوح معدلات الانتشار المبلغ عنها بين 2 إلى 8 مرات أعلى في الإناث [14].

3-المظاهر السريرية لقصور الدرق

تعكس العديد من تظاهرات قصور الدرق أحد تغييرين ناتجين عن نقص هرمون الغدة الدرقية:
[17]

1- تباطؤ عام في عمليات الاستقلاب، يُمكن أن يؤدي ذلك إلى شذوذاتٍ مثل التعب والحركة البطيئة والكلام البطيء و عدم تحمّل البرد والإمساك وزيادة الوزن (ولكن ليس البدانة المرضية) وتأخر استرخاء منعكسات الأوتار العميقة وبطء القلب.

2-تراكم غليكو ز أمينوغليكان المطرقية في المسافات الخلالية للعديد من الأنسجة. يمكن أن يؤدي ذلك إلى خشونة الشعر والجلد وانتفاخ الوجه و تضخم اللسان, وبحة في الصوت. غالباً ما يتم التعرف على هذه التغييرات بسهولة أكبر لدى المرضى الصغار وقد تُعزى إلى الشيخوخة لدى المرضى الأكبر سناً.

6-1-الجلد .

يكونُ الجلد بارداً وشاحباً لدى مرضى قصور الدرق بسبب انخفاض جريان الدم. تحتوي البشرة على طبقةٍ خلويةٍ ضامرةٍ وفرط تقرنٍ ينتج عنه خشونة وجفاف في الجلد. قد تحدث التغييرات الجلدية التالية أيضاً [18]:

- يقلُّ التعرّق بسبب الانخفاض في تكوّن السعرات الحرارية وإفراز الغدد العنابية.
- قد يحدث تغييرٌ في لون الجلد. يمكن أن تظهر مسحة صفراء إذا كان المريض يُعاني من وجود الكاروتين في الدم (carotenemia)، بينما يُشاهد فرط تصبغٍ عندما يترافق قصور الدرق البدئي مع قصور كظر بدئي.
- قد يكون الشعر خشناً وتصبح الأظافر هشّةً ومن الشائع تساقط الشعر.
- تحدث الوذمة غير الانطباعية (الوذمة المخاطية) في قصور الدرق الشديد وقد تكون معمّمةً. تنتج عن ارتشاح الجلد بالغليكو ز أمينوغليكان المترافق باحتباس الماء.
- قد يترافق قصور الدرق مع البهاق والحاصة البقعية (اللية مناعية)

6-2-العيون

غالبًا ما تظهر الوذمة حول الحجاج كتظاهرٍ للوذمة غير الانطباعية المعمّمة. بالإضافة إلى ذلك، قد يستمرُّ الاعتلال العيني لداء جريفز عندما يتطوّر قصور الدرق بعد العلاج. وبالتالي، قد تكون الوذمة حول الحجاج أيضاً مظهراً من مظاهر الاعتلال العيني، وفي هذه الحالة قد يكون لدى المريض أيضاً درجات متفاوتة من الحملقة وجحوظ العينين اوضعف العضلات خارج العين
[19]

3-6-التظاهرات الدموية

أفادت مراجعة منهجية لـ 36 دراسة أنّ مرضى قصور الدرق معرضون لخطرٍ متزايدٍ للنزف بسبب حالة نقص تخثر الدم المرافقة لقصور الغدة الدرقية ، والناجمة عن متلازمة فون ويلبراند المكتسبة من النوع 1 [20].

يحدث في سياق قصور الدرق فقر دم سوي المناسب بينما يعتبر حدوث فقر الدم كبير أو صغير المناسب أقل شيوعاً [21] [22]

قد تصاب النساء في سنوات الإنجاب بفقر الدم بعوز الحديد، وهو ثانوي لغزارة الطمث. في مرضى فقر الدم بعوز الحديد و قصور الغدة الدرقية، يؤدي العلاج المشترك بالليفوتير وكسين ومكملات الحديد الفموية إلى تصحيح فقر الدم، والذي قد يكون مقاوماً للعلاج باستخدام الحديد وحده. تجدر الإشارة إلى أنه يجب تناول ليفوتير وكسين ومكملات الحديد في أوقاتٍ منفصلةٍ لأن الحديد الفموي قد يتداخل مع امتصاص هرمون الغدة الدرقية. [23]

4-6-الجهاز القلبي الوعائي

يؤدي نقص الاستقلاب الجهازى المرافق لقصور الدرق إلى انخفاضٍ في إنتاج القلب بسبب انخفاض معدل ضربات القلب والقلوصية، إنّ تنظيم الهرمون الدرقي للجينات التي ترمزُ أنزيماتٍ قلبية محددة مسؤولة عن انقباض واسترخاء عضلة القلب هو المسؤول عن انخفاض القلوصية [24]. كما ان نقص افراز الهرمون الدرقي يترافق مع ارتفاع معدل الوفاة لدى المصابين بأمراض قلبية [25].

من المحتمل أن يُساهم انخفاض النتاج القلبي في تقليل القدرة على ممارسة الرياضة والزلة التنفسية أثناء الجهد، وهما شكايتان شائعتان لدى مرضى قصور الدرق. ومع ذلك، فإن أعراض وعلامات قصور القلب الاحتقاني عادةً ما تكون غائبةً في المرضى الذين ليس لديهم أمراض قلبية أخرى. على النقيض من ذلك، قد يتفاقم قصور القلب أو خناق الصدر عندما يتطور قصور الدرق لدى مرضى القلب. في مثل هؤلاء المرضى، يجب إعطاء LT4 (ليفوتير وكسين) بحذر، بدءاً بجرعة أولية منخفضة (25 ميكروغرام) ثم زيادات صغيرة كل شهر أو شهرين. [26]

الشذوذات الأخرى التي تساهم في الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية والتي قد تحدث في قصور الدرق: [26]

- انصباب التامور، والذي نادراً ما يُضعف وظيفة البطين.
- ارتفاع ضغط الدم بسبب زيادة المقاومة الوعائية المحيطية.
- فرط كوليسترول الدم، والذي ينجم عن انخفاض معدل استقلاب الكوليسترول
- فرط هوموستئين الدم

5-6- الأعراض العضلية الهيكلية

إنّ إصابة العضلات لدى البالغين المصابين بقصور الدرق أمرٌ شائعٌ. قد تشملُ الأعراض الضعف والتشنجات والألم العضلي [28]. غالباً ما يرتفع الكرياتين كيناز Creatine kinase (CK) المصلي، ولا ترتبط درجة ارتفاع CK بوضوح مع شدة المظاهر السريرية الأخرى للمرض العضلي [27]. قد تحدث آلام مفصليّة وبيوضة مفصليّة أيضاً عند مرضى قصور الدرق، على الرغم من أنها ليست عرضاً شائعاً. تم الإبلاغ عن زيادة انتشار فرط حمض البول في الدم والنقرس لدى مرضى قصور الدرق مقارنة مع عموم الأفراد، وربما يكون ذلك ثانوياً لانخفاض الجريان الكلوي واضطراب الرشح الكبيبي. [34]

6-6- اضطرابات الجهاز الهضمي

تؤدّي قلة حركة الأمعاء إلى الإمساك، وهو أحد أشيع الشكايات لمرضى قصور الدرق [29]. قد يساهم فرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة أيضاً في ظهور أعراض الجهاز الهضمي [30]. اضطرابات الجهاز الهضمي الأخرى التي يمكن أن تحدث في قصور الدرق: [29][31].

- انخفاض حاسّة التذوق.
- ضمور المعدة بسبب وجود أضداد للخلايا الجدارية، يحدث فقر الدم الخبيث في 10% من مرضى قصور الدرق الناجم عن التهاب الدرق المناعي الذاتي المزمن.
- الداء الزلاقي أشيع بـ 4 مرات في مرضى قصور الدرق مقارنة بعموم السكان
- تعدُّ الزيادة الطفيفة في الوزن بسبب انخفاض معدّل الاستقلاب وتراكم السوائل (الوذمة غير الانطباعية) الغنية بالجليكوزأمينو غليكان من الموجودات المتكرّرة. ومع ذلك، فإنّ البدانة الواضحة ليست من سمات قصور الدرق.
- الحبن، وهو من الموجودات النادرة.

6-7- الشذوذات الإنجابية

قد تعاني النساء المصابات بقصور الدرق إمّا من قلة الطمث أو انقطاع طمث أو فرط الطمث وغازارة الطمث. في دراسة أجريت على 171 امرأة مصابة بقصور الدرق قبل سن اليأس، كان لدى 77% منهنّ دورات طبيعية، وكانت 16% مصابات بقلة أو انقطاع طمث، و7% مصابات بفرط الطمث وغازارة الطمث. بين النساء المصابات بقصور الدرق اللواتي عانين من دورات غير طبيعية، استمرت الشذوذات على الرغم من العلاج بـ LT4 لدى نصف المريضات. تؤدّي هذه التغيرات في الدورة الشهرية إلى قلة الخصوبة. إذا حدث الحمل، فهناك احتمال متزايد

للإجهاض المبكر. قد يحدث فرط بروتين الدم وأحياناً يكون شديداً بدرجة كافية لإحداث انقطاع الطمث أو ثر الحليب [32].

8-6- الخلل الوظيفي العصبي

إنّ التظاهرات العصبية لقصور الدرق شائعة ومتقلبة على حدٍ سواء، وتؤثر على كلّ من الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. بالرغم من أنّها تحدث عادةً في سياق التظاهرات السريرية الأخرى لقصور الدرق، فإنها قد تكون عرض التظاهر ويمكن أن تسبب مرضاً كبيراً. تستجيب معظم هذه المضاعفات جزئياً أو كلياً للعلاج الهرموني المعيش. وأهمها: [33]

- **اعتلال الدماغ هاشيموتو:** استخدم هذا المصطلح لوصف ترافق اعتلال الدماغ مع التهاب الدرق المناعي الذاتي. هو اضطرابٌ مثيرٌ للجدل إلى حدٍ ما، يُعتقد أن اعتلال الدماغ هاشيموتو هو اضطراب متواسط مناعياً أكثر من كونه ناجماً عن التأثير المباشر لحالة الغدة الدرقية المتغيرة على الجهاز العصبي المركزي.
- **سبات الوذمة المخاطية:** قد يحدث سبات الوذمة المخاطية عندما يختلط قصور الدرق الشديد بمرض أو خمج أو تعرّض للبرد أو تناول غير المقصود للمنومات أو المواد الأفيونية. يجب أن يُشتبه بالتشخيص لدى المرضى المسبوتين مع انخفاض حرارة الجسم وفرط كربون الدم ونقص صوديوم الدم.
- **متلازمة نفق الرسغ:** هي إحدى الاختلالات الشائعة لقصور الدرق وغالباً ما يمكن عكسها بالعلاج الهرموني الدرقي المعيش.

9-6- الشذوذات الاستقلابية

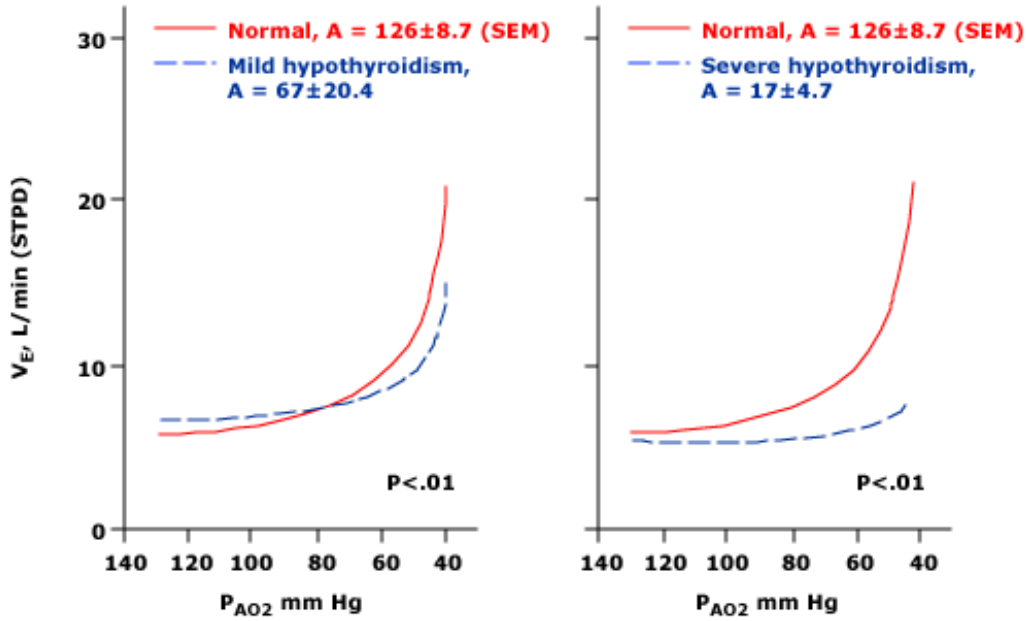
يمكن أن تحدث مجموعة متنوعة من الاضطرابات الاستقلابية في حالة قصور الغدة الدرقية: [35]

- قد ينتج نقص صوديوم الدم عن انخفاض تصفية الماء. يجب استبعاد قصور الدرق في أيّ مريضٍ يعاني من نقص صوديوم الدم قبل وضع تشخيص متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد لإدرار البول The syndrome of inappropriate (SIADH) antidiuretic hormone secretion
- تحدث الارتفاعات العكوسة في كرياتينين الدم لدى 20-90% من مرضى قصور الدرق
- يمكن أن تتناقص تصفية الدهون، مما يؤدي إلى ارتفاع التراكيز المصلية للأحماض الدهنية الحرة وكوليسترول البروتين الدهني الكلي ومنخفض الكثافة .
- يزداد تركيز هوموسيستين المصلي لدى بعض مرضى قصور الغدة الدرقية، بما في ذلك بعض المصابين بقصور الدرق حديث الظهور، ويعود إلى طبيعته بعد العلاج بـ LT4

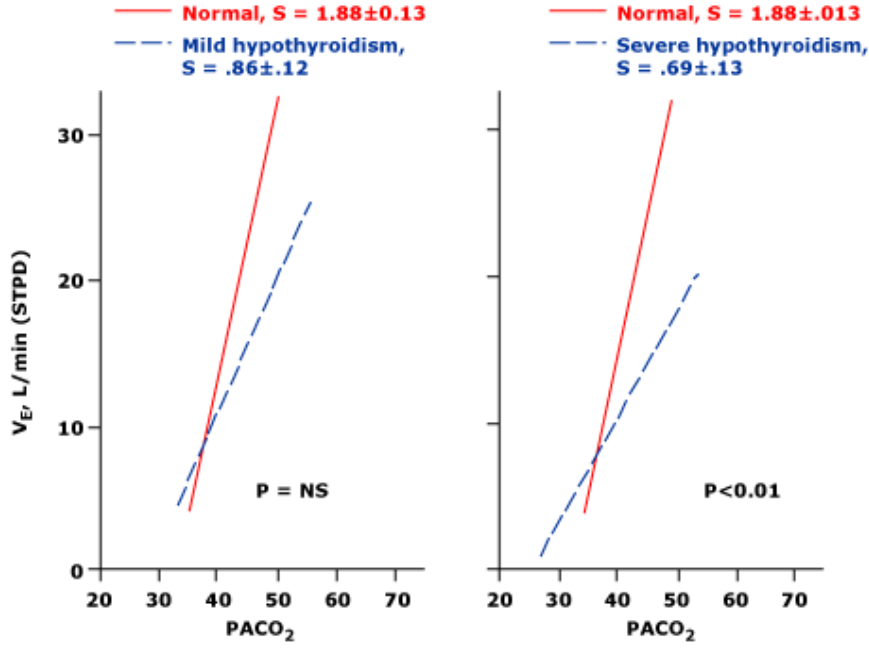
7-التظاهرات الرئوية لقصور الدرق

1-7-تثبيط محرك التنفس

يعاني بعض مرضى قصور الدرق من نقص تهوية سنخية [36]. في الحالة الشديدة لسبات الوذمة المخاطية، يمكن أن يكون هناك فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم [37]. يترافق قصور الدرق الشديد بتثبيط ملحوظ في محرك التهوية ناقص الأكسجة ومحرك التهوية مفرط الكربون (hypoxic ventilatory drive and hypercapnic ventilatory drive) في حين أن قصور الدرق الأقل شدةً (توقف العلاج الهرموني المعيب بليفوتيروكسين لمدة ثلاثة أسابيع) يسبب انخفاضاً متوسطاً في استجابة محرك التهوية لنقص الأكسجة (الشكل 4 والشكل [38] (5)



الشكل (4): استجابة التهوية لنقص الأكسجة لدى مرضى قصور الدرق (الخفيف والشديد) [38]



الشكل (5): استجابة التهوية لفرط كربون الدم لدى مرضى قصور الدرق (الخفيف والشديد) [38]

في إحدى الدراسات أدى العلاج بمعيضات هرمون الدرق إلى تحسّن استجابات التهوية لنقص الأوكسجة و فرط الكربون [39].

7-2- ضعف العضلات التنفسية

يحدث ضعف عضلي وعدم تحمل الجهد لدى مرضى قصور الغدة الدرقية في سياق اعتلال العضلات الهيكلية [40]. انخفضت في الدراسات التي أجريت على الحيوانات نسبة الألياف من النوع 1 في الحجاب الحاجز والعضلات الوربية بعد أربعة أسابيع من استئصال الدرق التام [41]. تنخفض قوة عضلات الجهاز التنفسي لدى مرضى قصور الدرق وتحسّن بالعلاج. يحدث الانخفاض بسبب كلٍ من الاعتلال العضلي والاعتلال العصبي. في دراسة أجريت على ستة مرضى، كانت ضغوط الزفير والشهيق القصوى منخفضةً وتحسّنت مع العلاج [42]. في دراسة أجريت على 43 مريض قصور درق، وُجِدَ أنّ ضعف عضلات الجهاز التنفسي مرتبطٌ بدرجة قصور الغدة الدرقية [43]. عادة ما تكون درجة الضعف خفيفةً إلى متوسطة، ولكن كانت هناك تقارير حالة لمرضى عانوا من ضعفٍ شديدٍ [44] ، تتحسن مع العلاج قوة عضلات الجهاز التنفسي [43] [44].

3-7-وظائف الرئة

تشمل التغيرات في قياس التنفس (Spirometry) في قصور الدرق انخفاضاً في السعة الحيوية القسرية (FVC) Forced vital capacity وانخفاضاً في الجريان الزفيري القسري [45]. تتحسن السعة الحيوية مع العلاج بـ LT4 [43] [44].

قد تكون سعة انتشار أول أكسيد الكربون (DLCO) monoxide منخفضة وتزداد أثناء العلاج. في إحدى الدراسات، كان متوسط (DLCO) هو 63% من القيمة المتوقعة قبل العلاج و93% خلال العلاج [36].

ينخفض أيضاً أداء الجهد القلبي الرئوي مع قصور الدرق [45] ويتحسنُ بالعلاج [46]. في دراسة أجريت على مرضى قصور الغدة الدرقية المشخصين حديثاً، إلى جانب انخفاض FVC وDLCO، كان لدى مرضى قصور الدرق مشعرات اختبار جهد قصوى منخفضة بما في ذلك استهلاك الأكسجين (62% مقابل 100%) وتهوية بالدقيقة (38.9 لتر مقابل 69.3 لتر)، وحجم جاري (1.05 لتر مقابل 2.18 لتر)، مع احتياطي تنفس أعلى (62.5% مقابل 39.3%) [45]. قد تساهم تأثيرات قصور الغدة الدرقية على استقلاب المتقدّرات والعضلات الهيكلية في عدم تحمّل الجهد [47].

4-7-القصور التنفسي

ان تطور قصور تنفسي لدى مرضى قصور الدرق هو امر نادر، تشمل آليات القصور التنفسي بسبب قصور الغدة الدرقية: ضعف استجابة محرك التهوية لنقص الأكسجة وفرط ثنائي أكسيد الكربون و نقص التهوية الناجم عن ضعف عضلات الجهاز التنفسي و متلازمة توقف التنفس أثناء النوم [48]

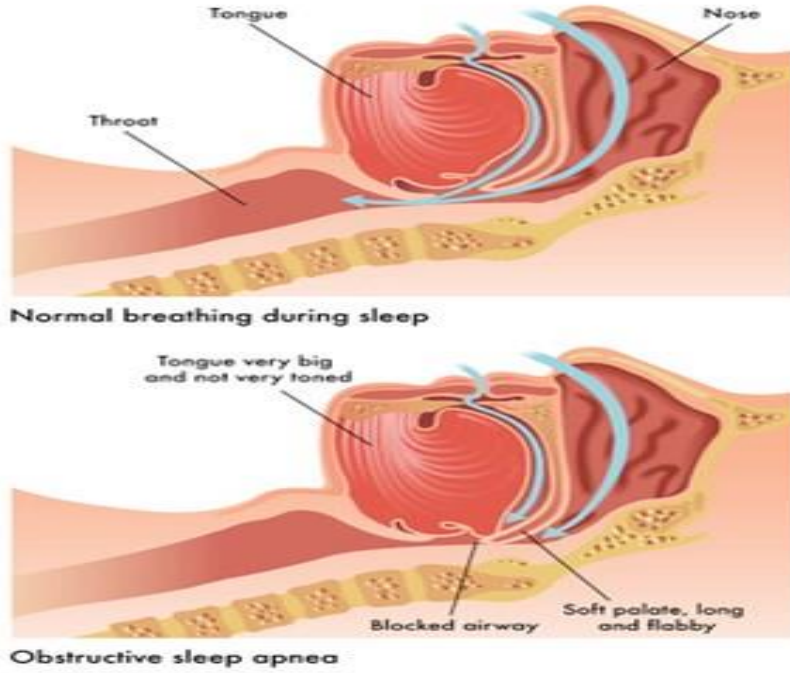
5-7-انصباب الجنب

يمكن أن يحدث انصباب الجنب، وكذلك انصباب التامور والحبث لدى مرضى قصور الدرق المزمن الشديد [49] [50]. تكونُ الانصبابات رشحيةً، ممّا يدلُّ على زيادة نفوذية الشعيرات الدموية [51]. ، معظم انصبابات الجنب في مرضى قصور الغدة الدرقية لها أسبابٌ أخرى غير قصور الدرق وحده [52].

7-6- انقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم

يُعدُّ قصور الدرق أحد أسباب حدوث انقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم. في دراسة سعودية أجريت على 271 مريضاً يعاني من انقطاع التنفس اثناء النوم Obstructive sleep apnea (OSA) خلصت الدراسة الى وجود قصور درق تحت سريري لدى (11.1%) من المرضى بينما كان انتشار قصور الدرق السريري اقل ضمن عينة الدراسة (0.4%) [53].

تشمل الآليات المحتملة لانقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم في مرضى قصور الدرق تثبيط محرك التهوية وتضييق الطريق الهوائي بسبب ضخامة اللسان او البلعوم, أو الحنجرة بسبب الوذمة المخاطية (myxedema) الشكل (6). [54]



الشكل (6): الية حدوث انقطاع التنفس الانسدادي اثناء النوم [53]

7-7- ارتفاع التوتر الرئوي

إنَّ سوء الوظيفة الدرقية, بشكل أساسي الارتفاع الطفيف في الهرمون المنبئة للدرق TSH المتوافق مع قصور الدرق تحت السريري, شائعٌ بين مرضى ارتفاع التوتر الرئوي مجهول السبب [55], ووُجِدَ ازدياد في المرض الدرقي المناعي الذاتي بين مرضى ارتفاع التوتر الرئوي [56].

8-اختبارات وظائف الرئة

تقيسُ اختبارات وظائف الرئة كيفية دخول وخروج الهواء من الرئتين، وكذلك مدى كفاءة نقل الأكسجين إلى الدم. هناك الكثير من الاختبارات المتضمنة في اختبارات وظائف الرئة (PFTs) Pulmonary function tests. يستخدم PFTs كمصطلح عام للإشارة إلى مجموعة من الدراسات أو المناورات التي يمكن إجراؤها باستخدام معدات معيارية لقياس وظائف الرئة [57].

تقيّم اختبارات وظائف الرئة جانباً واحداً أو أكثر من جوانب الجهاز التنفسي:

- ميكانيكية الجهاز التنفسي
- وظيفة البرانشيم الرئوي/ تبادل الغازات
- التفاعل القلبي الرئوي

يمكن تصنيف اختبارات وظائف الرئة إلى [57]:

1-Spirometry (قياس ساعات وحجوم الرئة الديناميكية): السعة الحيوية القسرية (FVC) وحجم الزفير القسري في الثانية الأولى The forced expiratory volume in one second (FEV₁) و الجريان الزفيري القسري ٢٥-٧٥٪ Forced expiratory flow at 25-75% of the vital capacity (FEF25-75%) و معدل الجريان الزفيري الأعظمي (PEFR) Peak expiratory flow rate

2- قياس الحجوم والسعات الثابتة: السعة الحيوية (VC) Vital capacity و السعة الشهيقية (IRV), والحجم الزفيري المتبقي (IC) Inspiratory capacity و الحجم الشهيق المتبقي (ERV) Expiratory reserve volume والحجم المتبقي (RV) Reserve volume و السعة الوظيفية المتبقية (FRC) Functional reserve capacity.

3-سعة الانتشار الرئوي لأول أكسيد الكربون (DLCO)

4-تقييم قوة عضلات الجهاز التنفسي

5-قياس الأكسجة النبضي (Pulse oximetry)

6-اختبارات التحدي بالميتاكلولين

7-اختبار المشي لـ 6 دقائق

8-اختبارات الجهد القلبي الرئوي

9-غازات الدم الشريانية

10-أكسيد النتريك الزفيري

9- قياس السعات والحجوم الرئوية (Spirometry)

يُستخدم قياس التنفس Spirometry لقياس معدّلات وحجوم جريان الزفير القسري. إنّه اختبار وظائف الرئة الأكثر شيوعاً وهو مفيدٌ في تقييم المرضى مع أعراض تنفسية (مثل الزلّة التنفسية والسعال والوزيز) أو عوامل الخطر للأمراض التنفسية (مثل التدخين والتعرض المهني والقصة العائلية)، في عيادة الطبيب يستخدم Spirometry عادة لكشف أو مراقبة أمراض الطرق الهوائية الانسدادية (مثل الربو والداء الرئوي الانسدادي المزمن) [58]. في هذا السياق، يجب أن يكون الطبيب على دراية بالمسائل المتعلقة بالاستطبابات ومضادات الاستطباب والمعدات وأداء مناورة الزفير القسري، وتفسير البيانات للحصول على معلومات موثوقة ومفيدة سريرياً [59].

9-1- الاستطبابات [60]:

يُستخدم Spirometry من أجل: معرفة وتوثيق القيمة القاعدية لوظائف الرئة وتقييم الزلّة التنفسية وكشف وتشخيص العديد من الأمراض الرئوية ومراقبة فعالية العلاج المستخدم لعلاج مرض تنفسي ما وتقييم القصور التنفسي وتقييم درجة الخطورة للعمل الجراحي وإجراء إحصائية للأمراض الرئوية المهنية.

9-2- مضادات الاستطباب [60]:

لا يوجد مضادات استطباب مطلقة، تتضمن مضادات استطباب Spirometry النسبية ما يلي:

- الحالات التي قد تتأثر سلباً بالزيادة في جهد العضلة القلبية أو التغيرات في ضغط الدم المرتبطة بـ Spirometry: وتشمل هذه الحالات احتشاء العضلة القلبية الحديث (أقل من أسبوع) وانخفاض ضغط الدم الجهازى أو ارتفاع ضغط الدم الشديد واضطرابات النظم القلبية الأذينية/البطيني الهامة وقصور القلب غير المعاوز وارتفاع التوتر الرئوي غير المضبوط والقلب الرئوي الحاد والصمة الرئوية غير المستقرة سريرياً وسوابق غشي مترافق مع الزفير القسري.
- الحالات التي قد تتأثر سلباً بالزيادة في الضغط داخل القحف/داخل العين المرتبطة بـ Spirometry: وتشمل أم الدم الدماغية و جراحة دماغ حديثة (أقل من ٤ أسابيع) وارتجاج دماغ حديث مع استمرار الأعراض و جراحة عين حديثة (في غضون أسبوع).
- الحالات التي قد تتأثر سلباً بزيادة ضغط الجيوب الأنفية والأذن الوسطى: تشمل الأمثلة جراحة أو خمج حديث (أقل من أسبوع) في الجيوب الأنفية أو الأذن الوسطى.

- الحالات التي قد تتأثر سلباً بزيادة الضغوط داخل الصدر وداخل البطن: تشمل الأمثلة وجود ريح صدرية و جراحة صدرية أو بطنية حديثة (أقل من ٤ أسابيع) والمراحل الأخيرة من الحمل.
- قضايا ضبط العدوى، بما في ذلك الأحماج التنفسية أو الجهازية المعدية النشطة أو المشتبه بها مثل السل أو الحالات الجسدية التي تؤهب لانتقال العدوى مثل نفث الدم او المفرزات الكبيرة أو الآفات أو النزوف الفموية.

9-3-المعدات

إنّ غالبية أجهزة Spirometry التي تمّ تصنيعها منذ عام 1990 دقيقة، على الرغم من أنّ بعض أجهزة Spirometry الحساسة للجريان المستخدمة في العيادات يمكن أن تعطي نتائج خاطئة [61]. قام البرنامج الوطني للتنقيف الصحي للرئة The National Lung Health Education Program (NLHEP) بنشر إرشادات لأجهزة Spirometry المستخدمة في العيادات ولديه قائمة من الميزات (على سبيل المثال، إخراج الرسم) التي يجب أن تكون متاحة (الشكل 7) [62].

لتجنّب التلوث المتبادل بين المرضى عند استخدام مستشعرات الجريان الدائمة، من الأفضل استخدام مستشعرات الجريان التي تستخدم لمرة واحدة والتي تقضي عملياً على مخاطر التلوث المتبادل بالاستنشاق. يمكن أيضاً استخدام القطع الفموية أحادية الاتجاه التي يمكن التخلص منها. خلاف ذلك، يجب توجيه المرضى بعدم الاستنشاق من Spirometry قبل مناورات الزفير القسري. تحافظ أجهزة Spirometry الحساسة للحجوم على الدقة على مدى سنوات عديدة، ولكن يصعب تنظيفها ونادراً ما تستخدم في أجهزة Spirometry المستخدمة في العيادات [62].

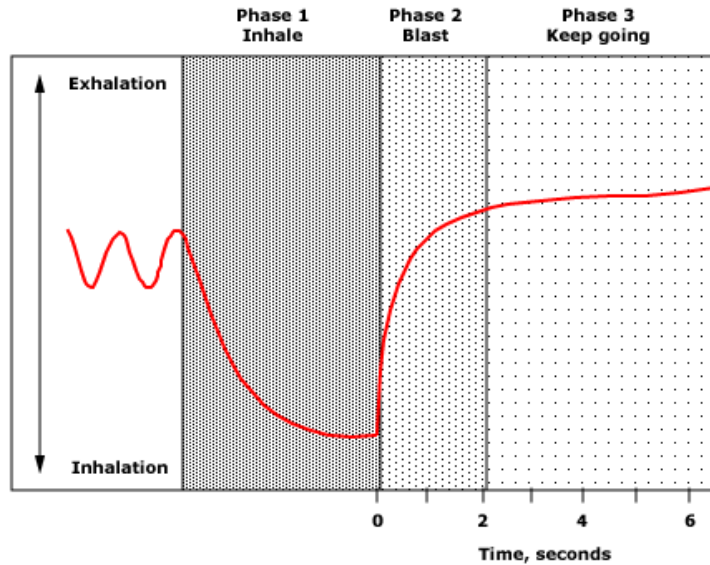


الشكل (7): جهاز قياس السعات والحجوم الرئوية (Spirometry) المستخدم في العيادات [62].

يجلس المرضى عادةً أثناء إجراء Spirometry، ما لم يُذكر خلاف ذلك. تُساعد ملاقط الأنف أو الإغلاق اليدوي لفتحتي الأنف على منع تسرب الهواء عبر الممرات الأنفية، على الرغم من إمكانية إجراء Spirometry دون إغلاق الأنف. يجب أن يحدث الشهيق العميق قبل وضع القطعة الفموية في الفم. مباشرةً بعد الشهيق العميق، يتم وضع القطعة الفموية داخل الفم بين الأسنان. يجب غلق الشفاه بإحكام حول القطعة الفموية لمنع تسرب الهواء أثناء الزفير القسري الأعظمي. يجب أن يستمر الزفير 6 ثوانٍ على الأقل. يُسمح للمريض بالراحة لعدة ثوانٍ وتكرر العملية. عادةً، يتم إجراء ثلاث مناورات، على الرغم من أنه قد تكون هناك حاجة لاختبارات إضافية إذا كان واحد أو أكثر من المنحنيات غير مقبول.

تدريب المريض: إنَّ أهمَّ مهمّةٍ للممرضة أو الفني هي الحصول على أقصى قدرٍ من الجهود القابلة للتكرار من المريض. حتى مع استخدام أدواتٍ دقيقةٍ، قد تكون نتائج Spirometry المستخدمة في العيادات مضللةً إذا كانت جهود المريض دون الحد الأقصى. على عكس معظم الفحوصات الطبية الأخرى التي يبقى فيها المريض سلبياً، تتطلب نتائج قياس Spirometry الدقيقة مجهوداً كبيراً من جانب المريض. يجب على الفني إرشاد المريض وتشجيعه على إجراء مناورات التنفس على ثلاث مراحل (الشكل 8):

- المرحلة الأولى: يُطلب من المريض أن يأخذ نفساً عميقاً قدر الإمكان.
- المرحلة الثانية: يجب حبس المريض بصوت عالٍ على دفع الهواء إلى جهاز Spirometry.
- المرحلة الثالثة: يُشجّع المريض على مواصلة الزفير لمدة ست ثوانٍ على الأقل.



الشكل (8): تقنية إجراء Spirometry [63]

9-5- جودة الاختبار

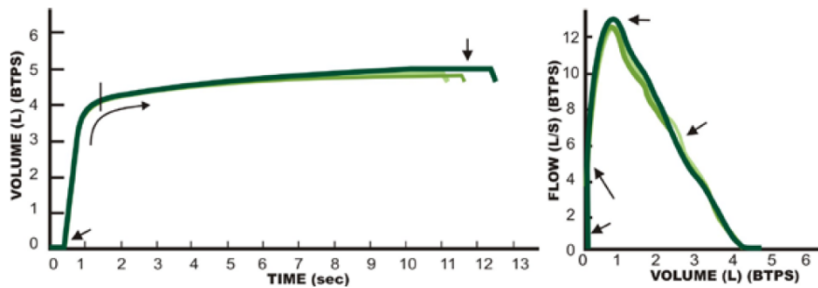
قد ينجّم عن الفشل في إنجاز الاختبار بشكلٍ معياريّ نتائجٍ غيرٍ موثوقةٍ للاختبار. عرّفت الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر اختبار Spirometry المقبول بأنّه الاختبار الذي يميّزُ الجهد الزفيرى فيه بالميزات التالية [63] الشكل (9):

- تتطلّب اختبارات وظائف الرئة أن يقوم المريض بإجراء المناورات التنفسية بنجاح وبطريقة معيارية للحصول على نتائج ذات معنى سريرياً. إنّ Spirometry هو من أكثر الاستقصاءات المرغوبة طبيياً وتقنياً. على المريض أن يأخذ شهيقاً أعظماً بأقصى ما يستطيع ثم يزفر بأقوى ما يستطيع ويستمرّ بهذا الجهد التنفسي حتى يفرغ كامل رئتيه من الهواء بالقدر الذي يستطيع أو حتى يصبح غير قادرٍ على الاستمرار.
- يجب أن يبدأ الاختبار بعد امتلاء الرئة بالهواء بشكلٍ كاملٍ.
- يُظهر المريض حدّاً أدنى من التردد عند بدء الزفير القسري (الحجم المستقرّاً – Extrapolated volume – أقل من 5% من السعة الحيوية القسرية).
- يجب أن يُظهر المريض بدايةً انفجاريةً (فعالة) عند إجراء الزفير القسري (لا يتجاوز الوقت للوصول للجريان الأعظمي أكثر من 0.12 ثانية).
- يجب ألا يحدث سعال عند المريض خلال الثانية الأولى من الزفير القسري.

Valid Normal Test

Trial	FVC (L)	FEV ₁ (L)	PEF (L/sec)
1	4.81	4.09	12.1
2	4.74	4.07	12.0
3	4.87	4.14	12.5
Repeatability	0.06	0.05	

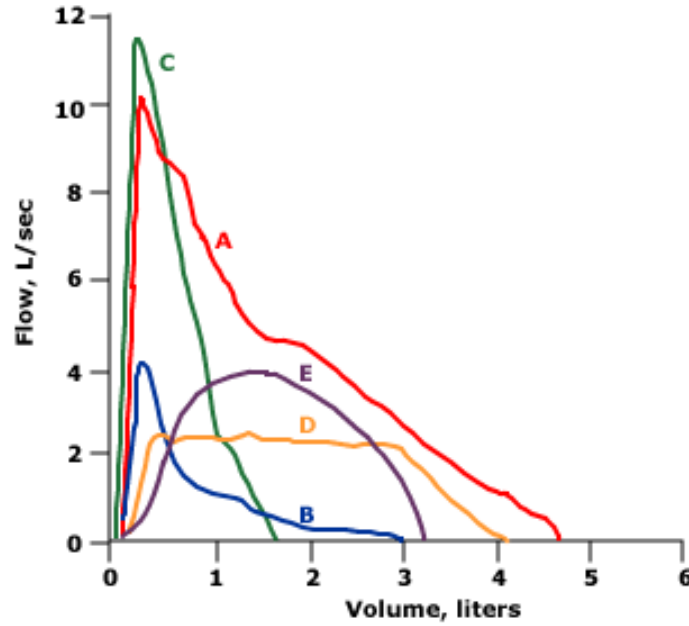
$$4.87-4.81 = 0.06 \quad 4.14-4.09 = 0.05$$



الشكل (9): مثال على نتيجة اختبار Spirometry مقبولة: تُظهر دليلاً على البداية الانفجارية للزفير القسري الذي يستمر حتى الإفراغ التام وتكراريةً جيدةً لـ FVC و FEV₁ ، والتي تشير عادةً إلى أن جميع الجهود بدأت من الشهيق الكامل [63]

9-6- التفسير

يجب فحص جميع مرئسمات مناورات الزفير القسرية من أجل المقبولية وقابلية التكرار، وفقاً للمعايير المذكورة سابقاً. يجب بعد ذلك تصنيف الدراسة على أنها عادية أو حدية أو غير طبيعية، حيث تظهر الأخيرة إما نمطاً انسدادياً أو نمطاً حاصراً (الشكل 10). يتم بعد ذلك تقييم شدة أي أدية انسدادية. [63]



الشكل (10): منحنيات الحجم – الجريان: A- طبيعي, B- انسداد شديد (نفاخ), C- حصار شديد من داء خلالي (تليف إشعاعي), D- انسداد طرق تنفسية علوية (تضييق رغامي), E- مجهود ضعيف [63]

- السعة الحيوية القسرية (FVC):

هي الحجم الأقصى للهواء الذي يتم زفره بجهد قسري أعظمي من موضع الشهيق الكامل ويتم التعبير عنه باللترات. يتم استخدام أعلى قيمة لـ FVC من المناورات الثلاثة للزفير القسري المقبولة. قد تتناقص FVC بسبب الجهد المنخفض للمريض أو تحدد الجريان الهوائي أو الآفات الحاصرة (كأمراض الرئة البرانشيمية أو أمراض الجنب أو القفص الصدري)، أو مزيج من هذه الآفات. تحتاج FVC المنخفضة إلى مزيد من التقييم باختبارات وظائف الرئة الكاملة [63][64].

- حجم الزفير القسري في ست ثوانٍ (FEV₆)

يستخدم FEV₆ أحياناً كبديل لـ FVC. يتميز FEV₆ بكونه أكثر قابليةً للتكرار من FVC وأقل تطلباً جسدياً للمريض [63].

- حجم الزفير القسري في الثانية الأولى (FEV₁)

هو الحجم الأقصى للهواء الذي يتم زفره في الثانية الأولى من الزفير القسري الذي يتبع شهيقاً كاملاً، ويتم التعبير عنه باللترات يعكس FEV₁ متوسط معدل الجريان خلال الثانية الأولى من مناورة FVC. يُعدُّ FEV₁ أهم متغير لـ Spirometry من أجل تقييم شدة انسداد الجريان الهوائي. يتم استخدام أعلى قيمة لـ FEV₁ من مناورات الزفير القسري الثلاث المقبولة، حتى لو لم تأت من المناورة ذات FVC الأعلى

في مرضى الربو، تتخفف نسبة FEV₁ في تناسبٍ مباشرٍ وخطيٍّ مع التدهور السريري لانسداد الطرق الهوائية، وتزدادُ مع العلاج الناجح لانسداد الطرق الهوائية. يجب استخدام FEV₁ لتحديد درجة الانسداد (خفيف أو متوسط أو شديد) وللمقارنات التسلسلية عند متابعة مرضى الربو أو مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [63]

عادةً ما يتم التعبير عن FEV₁ المقاسة كنسبة مئوية من القيمة المتوقعة لتحديد الحالة الطبيعية. (أكثر أو يساوي 80 % من القيمة المتوقعة) [65]. كدليلٍ تقريبيٍّ، تبلغ FEV₁ المتوقعة لشخص بعمر 50 سنة وبطولٍ متوسطٍ حوالي 4 لترات للرجل و3 لترات للمرأة. لدى مرضى COPD الشديد عموماً FEV₁ أقل من لتر واحد، في حين ان مرضى COPD المتوسط FEV₁ بين 1 و1.5 لتر. من غير المعتاد أن يعاني مرضى COPD من زلة تنفسية بسبب انسداد جريان الهواء عندما تكون FEV₁ أكبر من 50 % من القيمة المتوقعة [66].

- نسبة FEV₁/FVC

هي جزءٌ من السعة الحيوية القسرية التي يمكن زفرها في الثانية الأولى. إنها أهم مشعر للكشف عن تحدّد الجريان الهوائي في أمراضٍ عديدةٍ. ينعكسُ النقص في FEV₁ غير المتناسب مع النقص في FVC بوضوح في النسبة FEV₁/FVC والتي هي العلامة المميزة لأمراض الرئة الانسدادية. يتضمّن هذا النمط الفيزيولوجي من أمراض الرئة: الربو و التهاب القصبات الحاد والمزمن والتليف الكيسي والتهاب القصبيات. قد تكون الآلية المسؤولة عن نقص جريان الهواء في الرئتين ناجمةً عن التشنج القصبي أو الالتهاب في الطرق الهوائية أو ازدياد المفرزات داخل اللمعة القصبية أو النقص في تدعيم الطرق الهوائية بالبرانشيم بسبب وجود نقص النسيج المرن في الرئتين. [67]

تعتبر النسبة FEV₁/FVC مشخصةً لانسداد الجريان الهوائي في حال كانت النسبة > 70%. ومع ذلك، بمجرد تحديد أنّ المريض يعاني من انسداد في الطرق الهوائية، فإن نسبة FEV₁/FVC ليست مفيدةً لقياس شدة المرض، لأنّ FVC تميل أيضاً إلى الانخفاض مع زيادة الانسداد. يجب استخدام FEV₁، وليس نسبة FEV₁/FVC، لمراقبة مرضى الربو أو COPD. [67]

عندما يتم إيقاف مناورات FVC بشكل روتيني بعد ست ثوان، يجب أن تحل FEV_1/FEV_6 محل FEV_1/FVC [68]. تتضمن مزايا FEV_1/FEV_6 إحباطاً أقل للمريض والفني وفرصة أقل للغشي ووقت اختبار أقصر وتكرار أفضل، دون فقدان الحساسية أو النوعية [69] [64].

- مقاييس الجريان الأخرى

يكون الانتقال من الوظيفة الطبيعية إلى انسداد الجريان الهوائي المعتدل تدريجياً بشكلٍ عامٍ. بحث علماء الفزيولوجيا عن اختبارٍ أكثر حساسية من FEV_1 للكشف عن انسداد جريان الهواء في مراحل المبكرة. لم يثبت أيٌّ منها أنه موثوق به مثل نسبة FEV_1/FVC . لا ينبغي استخدام الجريان الزفير القسري بين 25 و 75 % من السعة الحيوية القسرية (FEF 25-75%) للكشف عن "مرض الطرق الهوائية الصغيرة" عند البالغين، بسبب ضعف التكرار [63].

معدل الجريان الزفيري الأعظمي (PEFR): هو الحد الأقصى لمعدل الجريان الناتج أثناء الزفير القوي، بدءاً من الشهيق الكامل. يعكس PEFR بشكل أساسي جريان الطرق الهوائية الكبيرة ويعتمد على الجهد الإرادي والقوة العضلية للمريض. يحدث الجريان الهوائي الأعظمي أثناء الجزء المعتمد على الجهد من مناورة الزفير، وبالتالي، قد تكون القيم المنخفضة ناتجةً عن جهد أقل من الحد الأقصى بدلاً من انسداد الطرق الهوائية. على الرغم من أن PEFR عادة ما يرتبط بشكل جيد مع FEV_1 ، فإن هذا الارتباط يتناقص في مرضى الربو مع انخفاض الجريان الهوائي [70].

ثانياً – الدراسة العمليّة

خلفية البحث وأهميته:

يُعدُّ قصور الدرق مرضاً شائعاً نسبياً في جميع أنحاء العالم. يُعرّف بأنه حالة سريرية ناتجة عن عدم كفاية إفراز هرمون الدرق من الغدة الدرقية بسبب خلل بنيوي و/أو وظيفي في إنتاج الهرمون الدرقي. يؤثر قصور الغدة الدرقية على معظم أجزاء الجسم. يتأثر الجهاز التنفسي مثل بقية أجهزة وأعضاء الجسم الأخرى بقصور الغدة الدرقية على الرغم من أنّ المظاهر التنفسية نادراً ما تكون التظاهرة الأولى للقصور الدرقي. يمكن أن يتراوح مجال الإصابة الرئوية من الزلة التنفسية الخفيفة إلى قصور الجهاز التنفسي الأكثر خطورة والذي يهدد الحياة.

عادة ما تكون حجوم الرئة طبيعية ولكن أظهرت بعض الدراسات نتائج توحى بوجود نمط حاصر من إصابة الرئة. يُعزى ذلك إلى انخفاض في كلٍّ من قوة عضلات الزفير والشهيق، ونقص التهوية السنخية الناجم عن تثبيط محرك التنفس، وانخفاض في سعة التنفس القصوى وسعة الانتشار في مرضى قصور الغدة الدرقية.

يشتكى العديد من مرضى قصور الدرق من التعب وعدم تحمل الجهد، يمكن أن تنشأ هذه الأحاسيس الذاتية من الاحتياطي الرئوي المحدود أو الاحتياطي القلبي المحدود العضلات، أو زيادة سهولة التعب العضلي.

لذلك، فإن تقييم وظيفة الرئة باستخدام قياس التنفس (Spirometry) لدى مرضى قصور الدرق مهمٌ بشكل خاص. وبالتالي، في هذه الدراسة، تم إجراء اختبار وظائف الرئة (Spirometry) على مرضى قصور الدرق المشخصين حديثاً لإظهار ما إذا كان هناك أي خلل في معايير وظائف الرئة.

أهداف البحث:

الهدف الرئيسي: تحديد وجود ضعف وظيفي رئوي في مرضى قصور الدرق عن طريق قياس التنفس (Spirometry).

الأهداف الثانوية:

1- دراسة العلاقة بين تركيز TSH المصلي وقيم Spirometry

2- دراسة العلاقة بين عمر مريض قصور الدرق ونتائج Spirometry

3- دراسة العلاقة بين مشعر كتلة الجسم ونتائج Spirometry

عينة البحث :

شملت الدراسة المرضى المشخص لهم قصور درق حديثاً من مراجعي قسم العيادات في مستشفى الأسد الجامعي بدمشق خلال الفترة ما بين شهري آب 2018 وآب 2019.

معايير الإدخال في الدراسة:

- المرضى من كلا الجنسين المشخصين حديثاً بقصور الدرق قبل تلقي العلاج الهرموني المعيب
- العمر أكبر من 18 سنة
- موافقة المريض

معايير الاستبعاد من الدراسة :

- المرضى المدخنين (حالياً أو لديهم سوابق تدخين)
- المرضى مع أمراض رئوية مزمنة معروفة مسبقاً
- المرضى مع سوابق داء سكري أو ارتفاع توتر شرياني
- المدمنون على الكحول
- البدانة ($BMI \geq 30$ كغ/م²)
- المرضى مع سلعة درقية (Goiter)
- الحوامل
- المرضى غير القادرين على إعطاء موافقة (مرضى نفسيين) أو غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة)

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 200 مريض مشخصين حديثاً بقصور درق حسب (OPEN EPI)

مواد وطرق البحث:

- تصميم البحث: دراسة مقطعية مستعرضة (cross - sectional study).
- مكان البحث: العيادات الخارجية في مستشفى الأسد الجامعي في دمشق.
- مدة البحث: آب 2018 – آب 2019.

تم إجراء الدراسة على المرضى المراجعين لقسم العيادات الخارجية في مستشفى الأسد الجامعي خلال فترة الدراسة. كان جميع المرضى في هذه الدراسة على دراية تامة بالإجراء، وقد تم أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية (الشكل 11).

تشخيص قصور الدرق:

تم قياس المستوى المصلي لهرمون الدرق (FT4)، والهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) بعد سحب عينة الدم الوريدي في مخبر الكيمياء بطريقة المقايسة المناعية المرتبطة بالإنزيم (ELISA).

تم تشخيص مرضى قصور الغدة الدرقية بناءً على وجود مستويات مرتفعة من TSH ، وقيم FT4 أقل من المجال الطبيعي المرجعي ($TSH \leq 6$ ميكرو وحدة/مل، $FT4 \geq 0.8$ نانوغرام/دل [71]).

جمع المعلومات:

بعد الحصول على الموافقة المستنيرة من المرضى للمشاركة في الدراسة، تم إجراء تقييم سريري للمرضى وفق استمارة البحث (الشكل 12) تضمن ما يلي:

- 1- قصة مرضية وتوثيق المعلومات المتعلقة بالعمر والجنس والعادات الشخصية والسوابق المرضية والسوابق الجراحية والسوابق الدوائية.
- 2- فحص سريري مع توثيق موجودات الطول والوزن ومشعر كتلة الجسم (BMI) الذي يتم حسابه بتقسيم الوزن (بالكغ) على مربع الطول (بالمتر) ويعبر عنه بوحدة كغ/م²، وتم استبعاد المرضى مع $BMI \leq 30$ كغ/م² (المصابين بالبدانة) من الدراسة لتفادي تأثير البدانة على وظائف الرئة.

إجراء قياس التنفس (Spirometry): [72] [73]

بعد إدخال بيانات المريض إلى جهاز قياس التنفس ماركة "Cosmed", يتم الاختبار في وضعية الجلوس. يُطلب من المريض أخذ شهيق عميق ليصل بذلك إلى السعة الرئوية الكلية Total lung Capacity (TLC) ثم يقوم بإجراء زفير فموي بأقوى ما يمكن و بأسرع ما يمكن لمدة 6 ثوانٍ على الأقل وصولاً إلى الحجم المتبقي (RV). ويتم تسجيل القياسات التالية:

❖ **السعة الحيوية القسرية (FVC) (لتر):** تعتبر نسبة $\leq 80\%$ من القيمة المتوقعة هي القيمة الطبيعية.

❖ **الحجم الزفيري الأقصى في الثانية الأولى (FEV₁) (لتر):** تعتبر نسبة $\leq 80\%$ من القيمة المتوقعة هي القيمة الطبيعية.

❖ **علاقة تفنو (FEV₁/FVC):** تعتبر مشخصةً لانسداد الجريان الهوائي في حال كانت النسبة $> 70\%$.

❖ **معدل الجريان الزفيري الأعظمي (PEFR):** تعتبر نسبة $\leq 80\%$ من القيمة المتوقعة هي القيمة الطبيعية.

بعد أن يُجري المريض الاختبار السابق ثلاث مرات على الأقل يتم اختيار النتيجة الأفضل لكل مشعرٍ من بينها وتسجيلها في الاستمارة.
تمّ تصنيف وظيفة الرئة كما يلي:

وظيفة رئوية طبيعية: $FVC \leq 80\%$ من القيمة المتوقعة و $FEV_1/FVC \leq 70\%$ من القيمة المتوقعة

وظيفة رئوية حاصرة: $FVC > 80\%$ من القيمة المتوقع و $FEV_1/FVC \leq 70\%$ من القيمة المتوقعة

وظيفة رئوية انسدادية: $FVC \leq 80\%$ من القيمة المتوقعة و $FEV_1/FVC > 70\%$ من القيمة المتوقعة

وظيفة رئوية مختلطة: $FVC > 80\%$ من القيمة المتوقعة و $FEV_1/FVC > 70\%$ من القيمة المتوقعة

الطرق الإحصائية المتبعة :

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية ($P \text{ value} < 0.05$) هامة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية : قمنا بالاعتماد على التكرار والنسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).
- للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والمجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

تم اختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات باستخدام اختبارات - ستودنت (t-test) للمقارنة بين المتوسطات.

تمت دراسة علاقة الارتباط بين TSH والعمر و BMI من جهةٍ وكلٍ من FEV1 و FVC من جهةٍ أخرى باستخدام معامل ارتباط بيرسون (r).

الاعتبارات الأخلاقية: تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتبني مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الإعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث وفي بحثنا هذا تم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

ونعرض فيما يلي نموذجاً للموافقة المستنيرة وللاستمارة التي استُخدمت في البحث.

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن دراسة وظائف الرئة لدى مرضى قصور الدرق، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- في حال الموافقة على الاشتراك، سيتم إجراء اختبار قياس التنفس (Spirometry) كجزء من الاستقصاءات الضرورية لتشخيص وظيفة الرئة لديك.
- سوف يساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسب لعلاجك.
- سيتم الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة .

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك أو من ينوب عنه:

توقيع المشارك أو من ينوب عنه:

اسم الباحث: د. محمود كياص

توقيع الباحث :

الشكل (11): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

دراسة وظائف الرئة لدى مرضى قصور الدرق

د.محمود كياص

الاسم :	العمر :	المهنة :	
الجنس :	رقم الإضبارة :	رقم الهاتف :	
التدخين:			
الكحول:			
السوابق المرضية:			
السوابق الدوائية:			
القياسات			
الطول:			
الوزن:			
BMI:			
تركيز TSH:			
وظيفة الرئة عبر Spirometry			
القياس	القيم المقاسة	القيم المتوقعة	نسبة القيم المقاسة من القيم المتوقعة
FVC:			
FEV ₁ :			
FEV ₁ /FVC:			
PEFR:			
حالة الوظيفة الرئوية:			
طبيعية:			
حاصرة:			
سادة:			
مختلطة:			

الشكل (12): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

النتائج

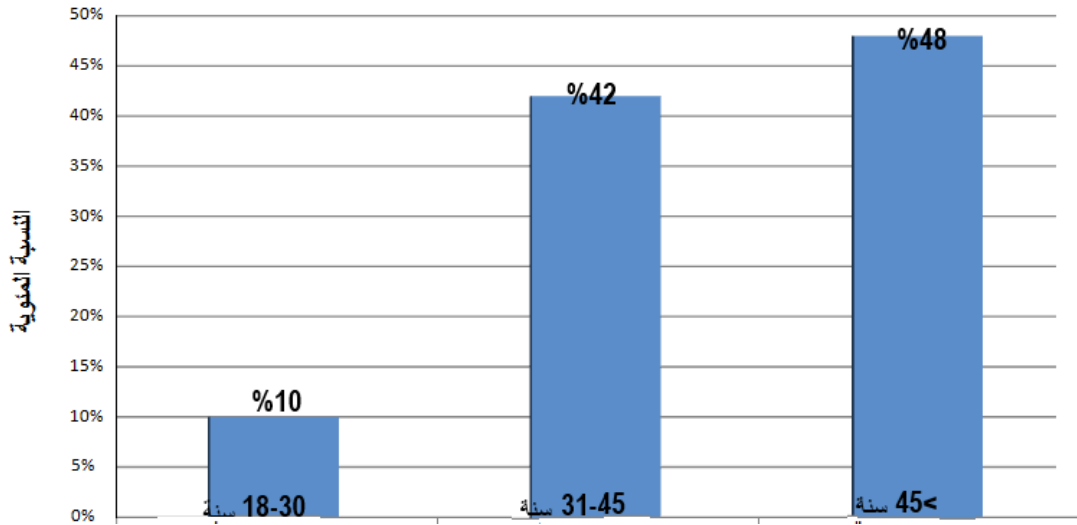
❖ توزع مرضى البحث حسب العمر

بلغ متوسط عمر مرضى قصور الدرق في البحث 42.8 سنة بانحراف معياري 6.9 وبمجالٍ تراوح ما بين 18 – 60 سنة.

يوضح الجدول (1) والشكل (13) توزع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية.

الجدول (1): توزع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية

النسبة المئوية	العدد	الفئة العمرية
%10	20	18 – 30 سنة
%42	84	31 – 45 سنة
%48	96	< 45 سنة



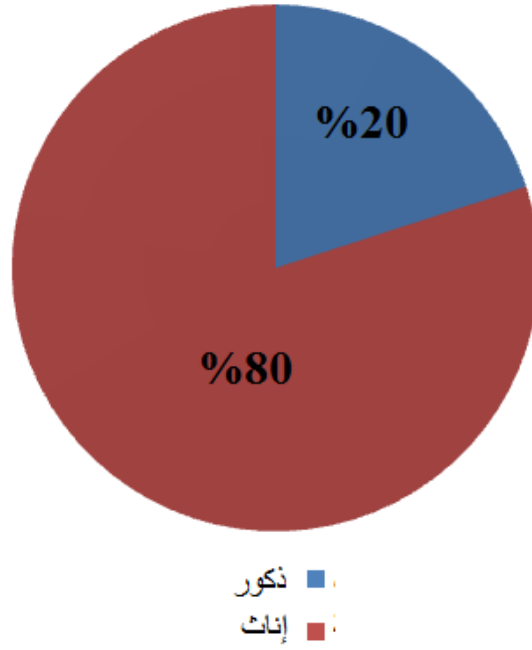
الشكل (13): توزع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية

❖ توزّع مرضى البحث حسب الجنس

يوضّح الجدول (2) والشكل (14) توزّع مرضى قصور الدرق في البحث وفقاً لجنس المريض.

الجدول (2): توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	40	%20
إناث	160	%80



الشكل (14): توزّع مرضى قصور الدرق في البحث وفقاً لجنس المريض

❖ توزع مرضى البحث حسب نتائج القياسات الجسدية

يوضح الجدول (3) متوسط نتائج قياس الطول والوزن ومشعر كتلة الجسم (BMI) لمرضى البحث.

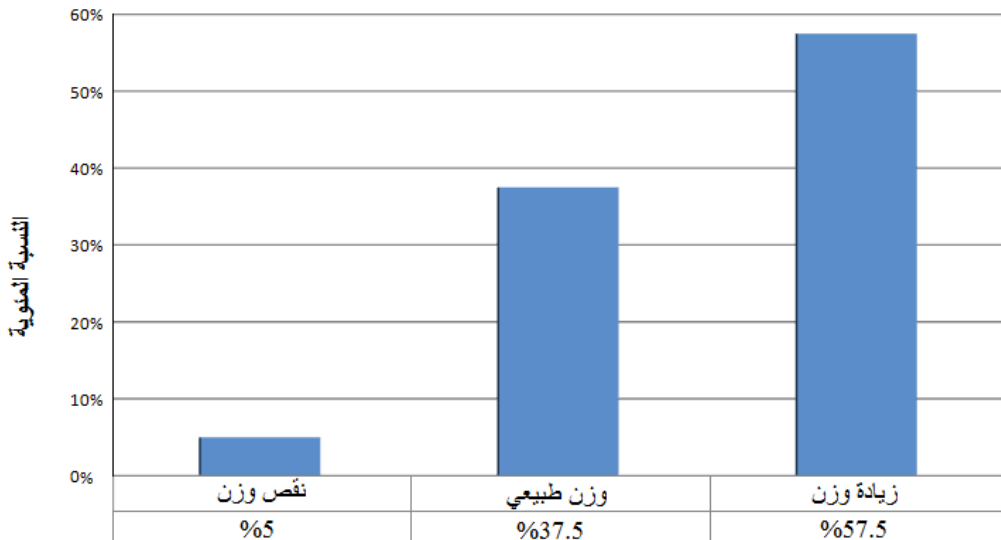
الجدول (3): متوسط نتائج قياس الطول، الوزن، و BMI لمرضى البحث

الانحراف المعياري	المتوسط	القياس
0.17	1.60	الطول (متر)
15.2	71.1	الوزن (كغ)
4.9	26.9	BMI (كغ/م ²)

يوضح الجدول (4) والشكل (15) توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف مشعر كتلة الجسم (BMI).

الجدول (4): توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف مشعر كتلة الجسم (BMI)

النسبة المئوية	العدد	تصنيف BMI
%5	10	ناقص الوزن (> 18) كغ/م ²
%37.5	75	طبيعي الوزن (18 – 24.9) كغ/م ²
%57.5	115	زائد الوزن (25 – 29.9) كغ/م ²



الشكل (15): توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف مشعر كتلة الجسم (BMI)

❖ توزع مرضى البحث حسب نتائج قياس وظائف الرئة

:FVC-1

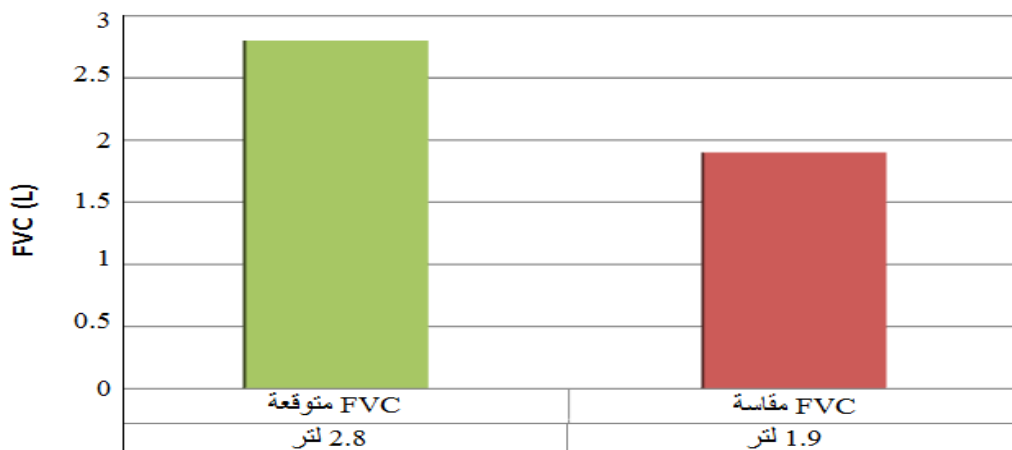
بلغ متوسط FVC المقاسة لدى مرضى البحث (0.4 ± 1.9) لتر، في حين كان متوسط القيمة المتوقعة لـ FVC هو (0.3 ± 2.8) لتر، وكان متوسط نسبة FVC المقاسة من FVC المتوقعة هو (10 ± 68.8) %.

يوضح الجدول (5) والشكل (16) مقارنةً بين متوسط FVC المقاسة ومتوسط FVC المتوقعة لدى مرضى قصور الدرق في البحث.

الجدول (5): مقارنة المتوسط بين FVC المقاسة و FVC المتوقعة لدى مرضى البحث

P-value	الانحراف المعياري	المتوسط	المتغير
<0.0001	0,3	2.8	FVC المتوقعة (لتر)
	0,4	1.9	FVC المقاسة (لتر)
	10	67.8	FVC% (المقاسة/المتوقعة)

لدى مرضى قصور الدرق في عينة الدراسة متوسط FVC مقاسة أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمتوسط FVC المتوقعة.

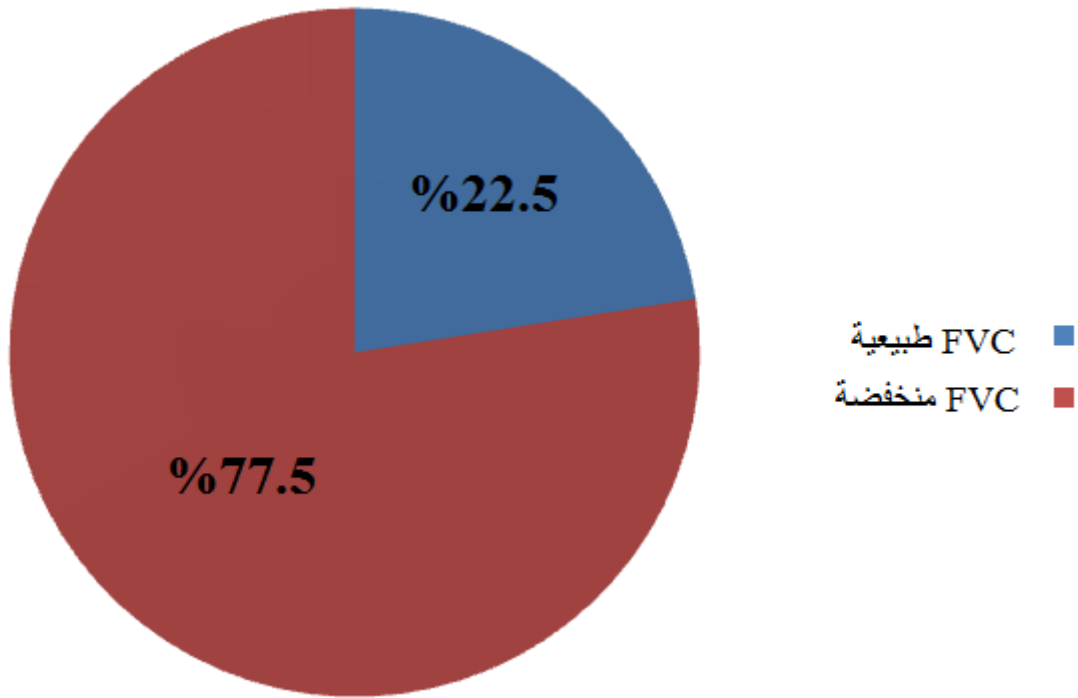


الشكل (16): مقارنة بين متوسط FVC المقاسة ومتوسط FVC المتوقعة

يوضّح الجدول (6) والشكل (17) نتائج قياس FVC لدى مرضى البحث.

الجدول (6): نتائج قياس FVC لدى مرضى البحث		
النسبة المئوية	العدد	نتيجة FVC
%22.5	45	طبيعية
%77.5	155	منخفضة

حيث كان عدد المرضى الذين كان لديهم قيمة FVC طبيعية 45 مريضاً بنسبة %22.5 وعدد المرضى الذين كان لديهم قيمة FVC منخفضة 155 مريضاً بنسبة %77.5, أي انه اغلب المرضى كان لديهم FVC منخفضة



الشكل (17): نتائج قياس FVC لدى مرضى البحث

: FEV₁-2

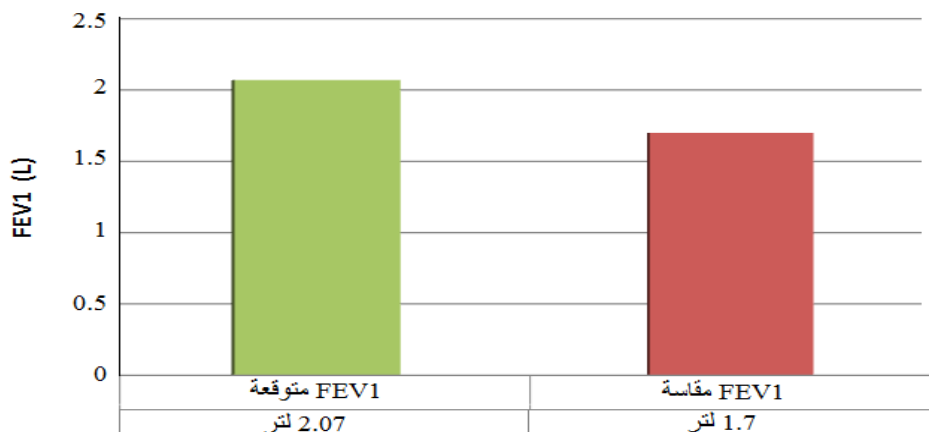
بلغ متوسط FEV₁ المقاسة لدى مرضى البحث (0.25 ± 1.72) لتراً، في حين كان متوسط القيمة المتوقعة لـ FEV₁ هو (0.3 ± 2.07) لتراً، وكان متوسط نسبة FEV₁ المقاسة من FEV₁ المتوقعة هو (6.1 ± 79.52) %.

يوضح الجدول (7) والشكل (18) مقارنةً بين متوسط FEV₁ المقاسة ومتوسط FEV₁ المتوقعة لدى مرضى قصور الدرق في البحث.

الجدول (7): مقارنة المتوسط بين FEV₁ المقاسة و FEV₁ المتوقعة لدى مرضى البحث

P-value	الانحراف المعياري	المتوسط	المتغير
<0.0001	0.3	2.07	FEV ₁ المتوقعة (لتر)
	0.25	1.72	FEV ₁ المقاسة (لتر)
	6.1	79.52	FEV ₁ % (المقاسة/المتوقعة)

لدى مرضى قصور الدرق متوسط FEV₁ مقاسة أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمتوسط FEV₁ المتوقعة.

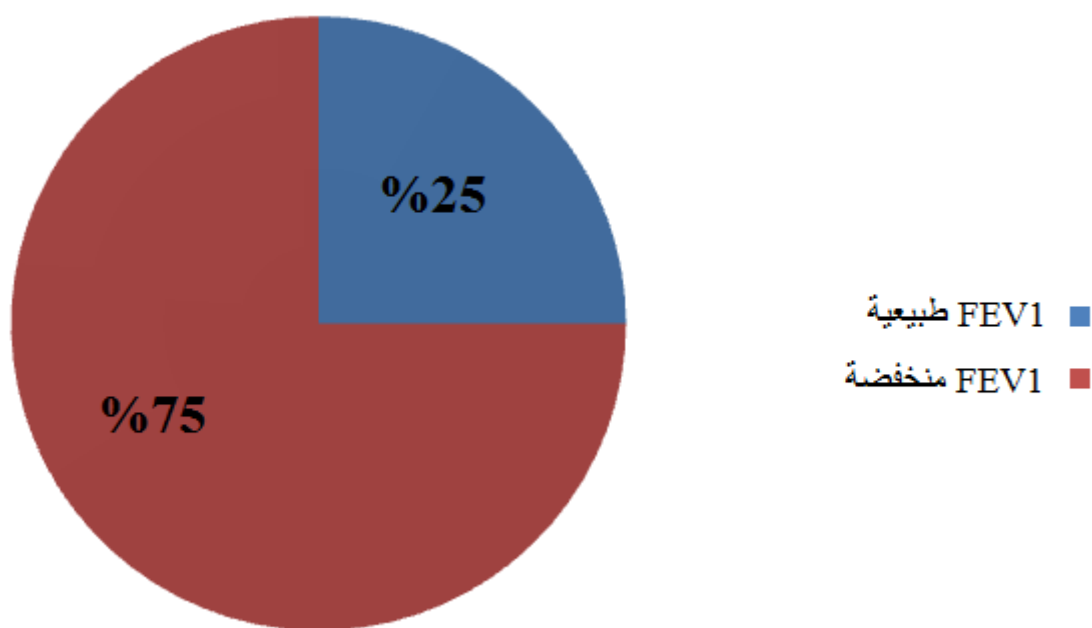


الشكل (18): مقارنة بين متوسط FEV₁ المقاسة ومتوسط FEV₁ المتوقعة

يوضّح الجدول (8) والشكل (19) نتائج قياس FEV_1 لدى مرضى البحث.

الجدول (8): نتائج قياس FEV_1 لدى مرضى البحث		
النسبة المئوية	العدد	نتيجة FEV_1
%25	50	طبيعية
%75	150	منخفضة

حيث كان عدد المرضى الذي كان لديهم قيمة FEV_1 طبيعية 50 مريضاً بنسبة %25، وعدد المرضى الذين كان لديهم قيمة FEV_1 منخفضة 150 مريضاً بنسبة %75، أي انه اغلب المرضى كان لديهم قيم FEV_1 منخفضة



الشكل (19): نتائج قياس FEV_1 لدى مرضى البحث

3-نسبة FEV₁ من FVC

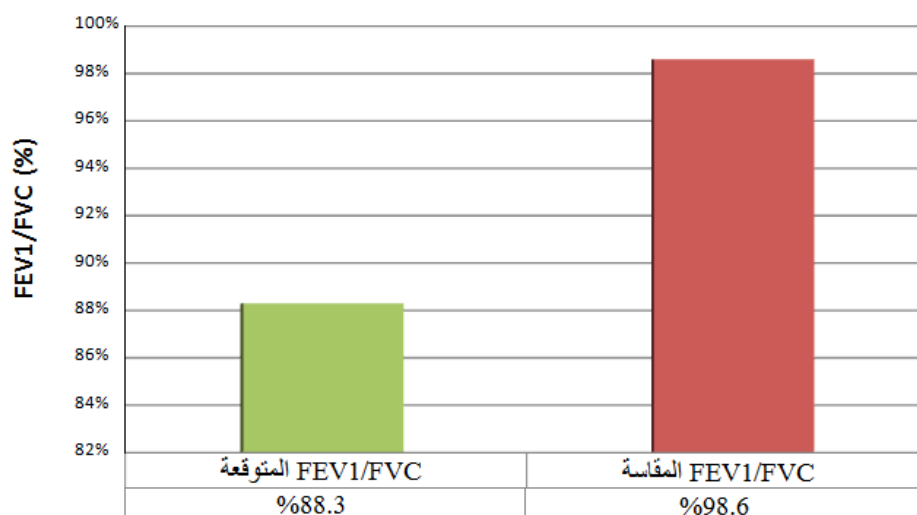
بلغ متوسط نسبة FEV₁/FVC المقاسة لدى مرضى البحث (10 ± 98.6)%, في حين كان متوسط القيمة المتوقعة لـ FEV₁/FVC هو (6.7 ± 88.3)%.

يوضح الجدول (9) والشكل (20) مقارنةً بين متوسط FEV₁/FVC% المقاسة ومتوسط FEV₁/FVC% المتوقعة لدى مرضى قصور الدرق في البحث.

الجدول (9): مقارنة المتوسط بين FEV₁/FVC المقاسة و FEV₁/FVC المتوقعة لدى مرضى البحث

المتغير	المتوسط	الانحراف المعياري	P-value
FEV ₁ /FVC% المتوقعة	88.3	6.7	<0.0001
FEV ₁ /FVC% المقاسة	98.6	10	

لدى مرضى قصور الدرق متوسط FEV₁/FVC% مقاسة أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمتوسط FEV₁/FVC% المتوقعة .

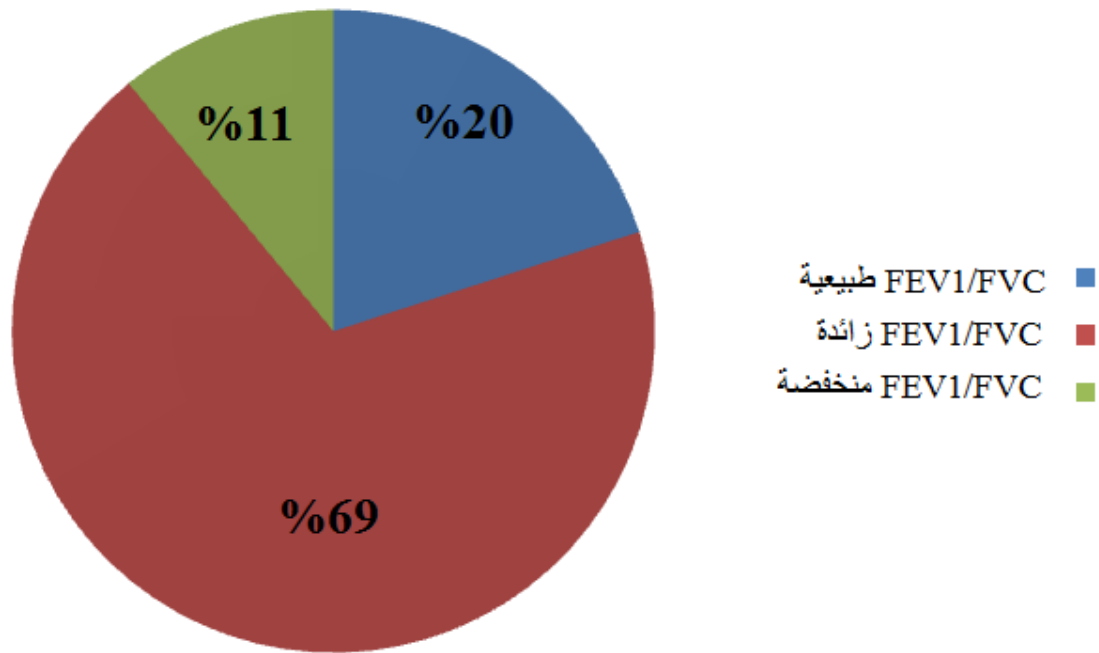


الشكل (20): مقارنة بين متوسط FEV₁/FVC% المقاسة ومتوسط FEV₁/FVC% المتوقعة

يوضّح الجدول (10) والشكل (21) نتائج قياس $FEV_1/FVC\%$ لدى مرضى البحث:

الجدول (10): نتائج قياس $FEV_1/FVC\%$ لدى مرضى البحث		
النسبة المئوية	العدد	نتيجة $FEV_1/FVC\%$
20%	40	طبيعية
69%	138	زائدة
11%	22	منخفضة

حيث كان عدد المرضى الذين كان لديهم $FEV_1/FVC\%$ طبيعية 40 مريضاً بنسبة 20% و عدد المرضى الذين كان لديهم $FEV_1/FVC\%$ زائدة 138 مريضاً بنسبة 69%، و عدد المرضى الذين كان لديهم $FEV_1/FVC\%$ منخفضة 22 مريضاً بنسبة 11%، أي انه اغلب المرضى كان لديهم قيم $FEV_1/FVC\%$ مرتفعة



الشكل (21): نتائج قياس $FEV_1/FVC\%$ لدى مرضى البحث

: PEFr-4

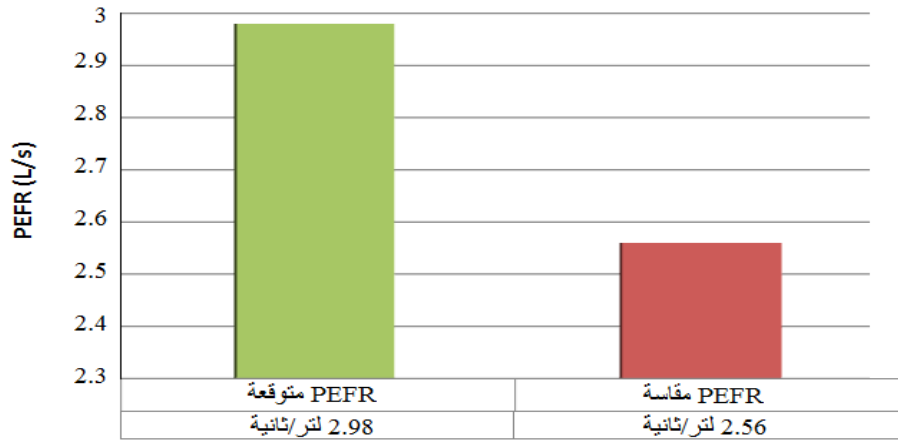
بلغ متوسط PEFr المقاسة لدى مرضى البحث (0.8 ± 2.56) لتر/ثانية, في حين كان متوسط القيمة المتوقعة لـ PEFr هو (0.6 ± 2.98) لتر/ثانية, وكان متوسط نسبة PEFr المقاسة من PEFr المتوقعة هو (9.7 ± 85.3) %.

يوضح الجدول (11) والشكل (22) مقارنةً بين متوسط PEFr المقاسة ومتوسط PEFr المتوقعة لدى مرضى قصور الدرق في البحث.

الجدول (11): مقارنة المتوسط بين PEFr المقاسة و PEFr المتوقعة لدى مرضى البحث

المتغير	المتوسط	الانحراف المعياري	P-value
PEFr المتوقعة (لتر/ثا)	2.98	0.6	<0.0001
PEFr المقاسة (لتر/ثا)	2.56	0.8	
PEFr% (المقاسة/المتوقعة)	85.3	9.7	

كان لدى مرضى قصور الدرق متوسط PEFr مقاسة أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمتوسط PEFr المتوقعة.

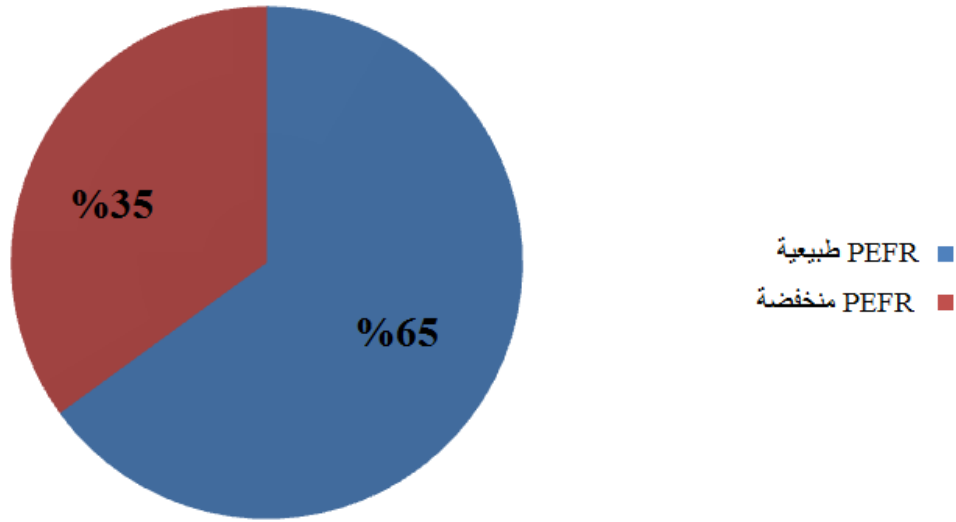


الشكل (22): مقارنةً بين متوسط PEFr المقاسة ومتوسط PEFr المتوقعة

يوضّح الجدول (12) والشكل (23) نتائج قياس PEFR لدى مرضى البحث.

الجدول (12): نتائج قياس PEFR لدى مرضى البحث		
نتيجة PEFR	العدد	النسبة المئوية
طبيعية	130	65%
منخفضة	70	35%

حيث كان عدد المرضى الذين لديهم PEFR طبيعية 130 مريضاً بنسبة 65% ,وعدد المرضى الذين لديهم PEFR منخفضة 70 مريضاً بنسبة 35%



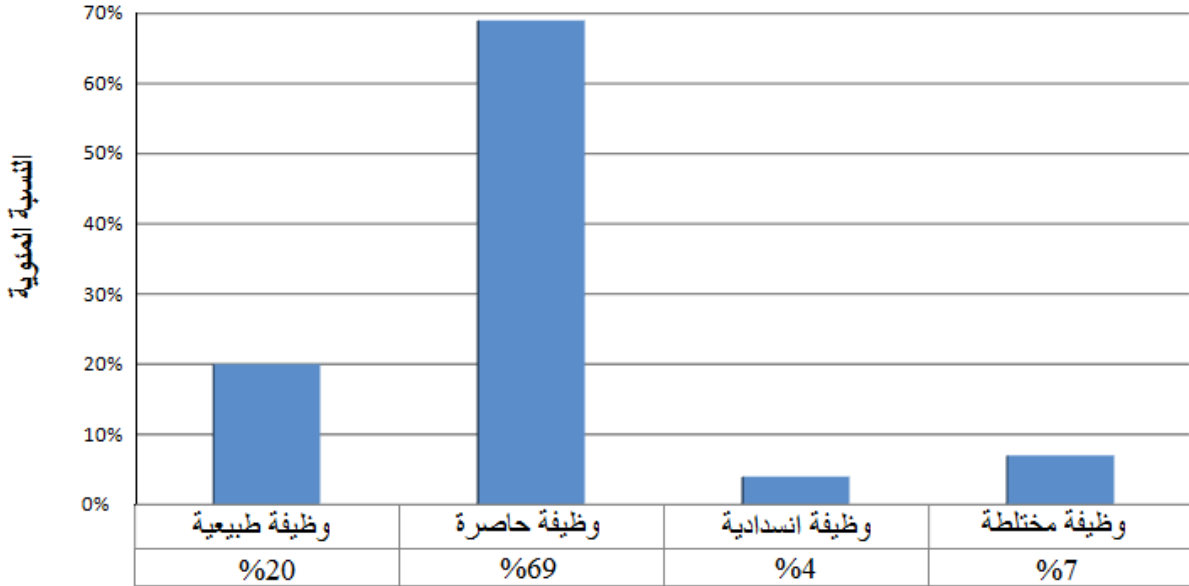
الشكل (23): نتائج قياس PEFR لدى مرضى البحث

❖ توزع مرضى البحث حسب طبيعة وظيفة الرئة

في التحليل النهائي لنتائج اختبار spirometry كانت نتيجة الوظيفة الرئوية لمرضى قصور الدرق في البحث : وظيفة رئوية طبيعية لدى 20% و اضطراب وظيفي حاصر لدى 69% و اضطراب وظيفي انسدادى لدى 4%, و اضطراب وظيفي مختلط لدى 7%. كما هو موضح في الجدول (13) والشكل (24).

الجدول (13): نمط الوظيفة الرئوية لدى مرضى قصور الدرق في البحث

النسبة المئوية	العدد	نمط الوظيفة الرئوية
20%	40	طبيعية
69%	138	حاصرة
4%	8	سادة
7%	14	مختلطة



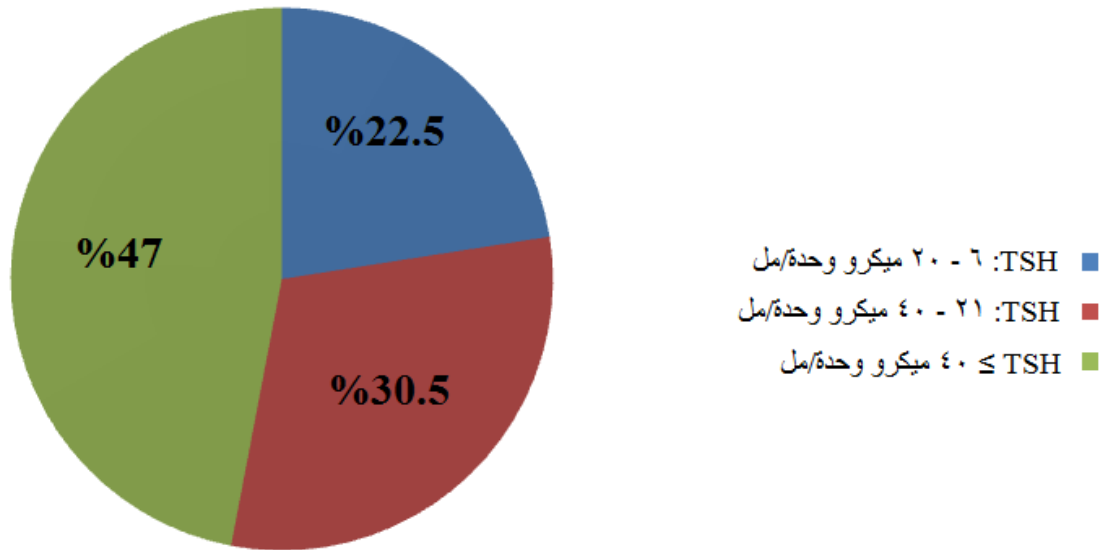
الشكل (24): نمط الوظيفة الرئوية لدى مرضى قصور الدرق في البحث

❖ توزع مرضى البحث حسب نتائج قياس TSH

بلغ متوسط قياس TSH لجميع مرضى البحث 35.72 ميكرووحدة/مل بانحراف معياري قدره 20 وبمجال تراوح ما بين 6 – 103 ميكرووحدة/مل.

يوضح الجدول (14) والشكل (25) نتائج توزع مرضى البحث وفقاً لقيمة TSH.

الجدول (14): نتائج توزع مرضى البحث وفقاً لقيمة TSH		
النسبة المئوية	العدد	قيمة TSH (ميكرو وحدة/مل)
%22.5	45	20 – 6
%30.5	61	40 – 21
%47	94	40 ≤



الشكل (25): نتائج توزع مرضى البحث وفقاً لقيمة TSH

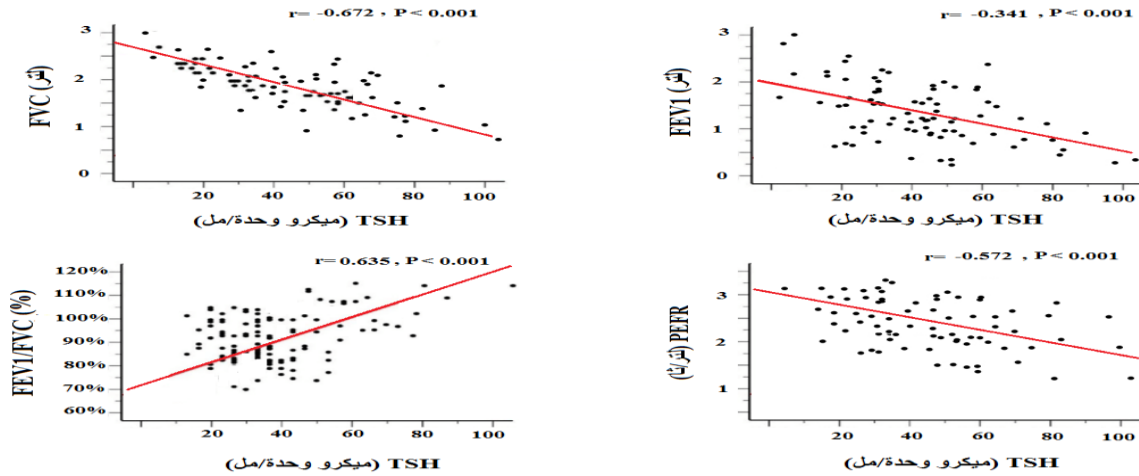
❖ العلاقة بين TSH ونتائج Spirometry

قمنا بدراسة علاقة الارتباط (ارتباط بيرسون) بين قيم TSH ومشعرات Spirometry كما هو موضح في الجدول (15) والشكل (26).

الجدول (15): علاقة الارتباط بين قيم TSH وقيم اختبار spirometry			
المتغير	ارتباط بيرسون (r)	P-value	الدلالة الإحصائية
FVC	-0.762	<0.001	توجد علاقة ارتباط عكسية هامة إحصائياً
FEV ₁	-0.341	<0.001	توجد علاقة ارتباط عكسية هامة إحصائياً
FEV ₁ /FVC%	0.635	<0.001	توجد علاقة ارتباط طردية هامة إحصائياً
PEFR	-0.572	<0.001	توجد علاقة ارتباط عكسية هامة إحصائياً

وُجدت علاقة ارتباط عكسية (سالبة) هامة إحصائياً بين قيم TSH المصلي وكلّ من FVC و FEV₁ و PEFR. أيّ أنّه كلما ارتفعت قيم TSH في المصل (زادت شدة القصور الدرقي) انخفضت قيم كلّ من FVC و FEV₁ و PEFR.

وُجدت علاقة ارتباط طردية (موجبة) هامة إحصائياً بين قيم TSH المصلي والنسبة FEV₁/FVC. أيّ أنّه كلما ارتفعت قيمة TSH في المصل (زادت شدة القصور الدرقي) ارتفعت أيضاً قيمة FEV₁/FVC%.



الشكل (26): علاقة الارتباط بين TSH ونتائج Spirometry

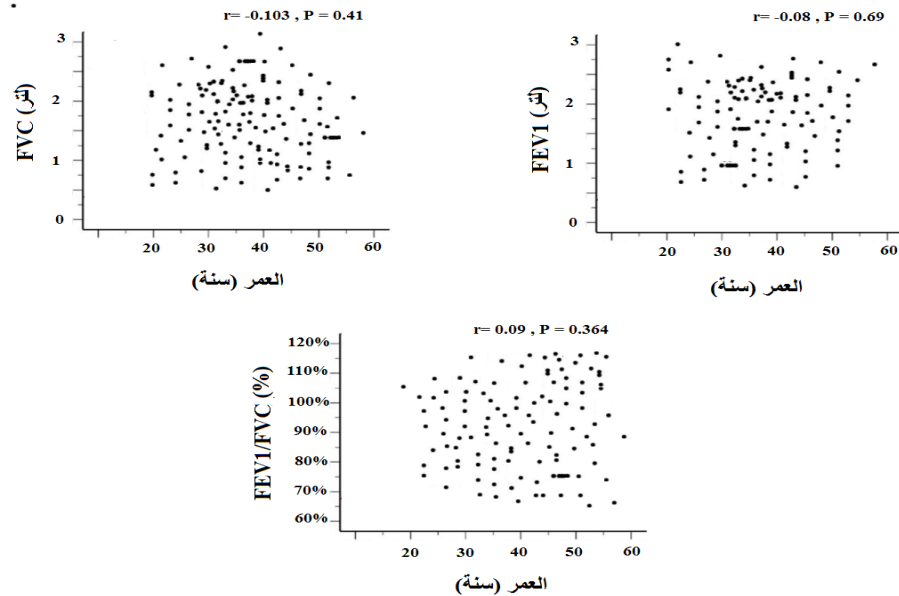
العلاقة بين العمر ونتائج Spirometry

يوضّح الجدول (16) والشكل (27) وعلاقة الارتباط بين العمر ونتائج Spirometry.

الجدول (16): العلاقة الخطية بين العمر ونتائج اختبار spirometry			
المتغير	ارتباط بيرسون (r)	P-value	الدلالة الإحصائية
FVC	-0.103	0.41	توجد علاقة ارتباط عكسية ضعيفة غير هامة إحصائياً
FEV ₁	-0.08	0.69	توجد علاقة ارتباط عكسية ضعيفة غير هامة إحصائياً
FEV ₁ /FVC%	0.09	0.364	توجد علاقة ارتباط طردية ضعيفة غير هامة إحصائياً

يلاحظ من الجدول (16): عدم وجود علاقة ذات دلالة هامة إحصائياً بين العمر وقيم

FEV₁ و FVC و FEV₁/FVC%



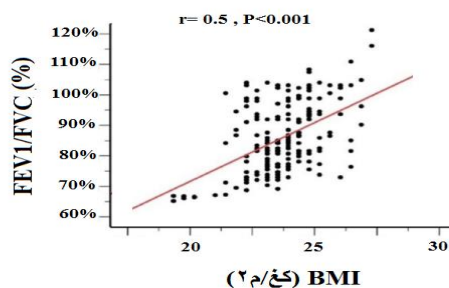
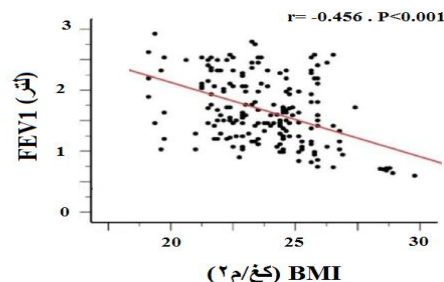
الشكل (27): علاقة الارتباط بين العمر ونتائج Spirometry

❖ العلاقة بين BMI ونتائج Spirometry

يوضح الجدول (17) والشكل (28) العلاقة بين BMI ونتائج Spirometry .

الجدول (17): علاقة الارتباط بين قيم BMI ونتائج اختبار spirometry			
المتغير	ارتباط بيرسون (r)	P-value	الدلالة الإحصائية
FVC	-0.81	<0.001	توجد علاقة ارتباط عكسية هامة إحصائياً
FEV ₁	-0.456	<0.001	توجد علاقة ارتباط عكسية هامة إحصائياً
FEV ₁ /FVC%	0.5	<0.001	توجد علاقة ارتباط طردية هامة إحصائياً

يلاحظ من الجدول (17) وجود ارتباط عكسي هام إحصائياً بين BMI وكل من FVC و FEV₁ أي انه كلما ارتفعت قيمة BMI انخفضت قيم FVC و FEV₁ , وكذلك نلاحظ وجود ارتباط طردي هام إحصائياً بين BMI و FEV₁/FVC% أي انه كلما ارتفعت قيمة BMI ارتفعت أيضاً قيمة FEV₁/FVC%



الشكل (28): علاقة الارتباط بين BMI ونتائج Spirometry

المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية

يعملُ هرمون الدرق على مختلف أجهزة الجسم، وبالتالي يمكن أن يتسبب قصور الغدة الدرقية في حدوث اضطراباتٍ متنوعةٍ في أداء الأعضاء بما في ذلك الجهاز التنفسي. تؤثر اضطرابات الغدة الدرقية في الغالب على الإناث حيث ان الأستروجين يؤثر بشكل مباشر على الخلايا الجريبية للغدة الدرقية ويزيد من مستويات الغلوبولين الرابط الدرقي [174]. في دراستنا التي شملت 200 مريض قصور درق، كان 80% من المرضى من الإناث و 20% من الذكور.

يمكنُ لقصور الغدة الدرقية أن يسبب تأثيراتٍ عديدةً على الجهاز التنفسي. إنَّ التعب والزلّة التنفسية عند الجهد هي من الأعراض المتكررة. ولكن في حال عدم وجود أمراض تنفسية بدئية، لا يكون ضعف الوظيفة التنفسية لدى مرضى قصور الغدة الدرقية مهماً في معظم الحالات. ومع ذلك، يتأثر الجهاز التنفسي بما في ذلك ضعف عضلات الجهاز التنفسي ونقص التهوية السنخية بسبب تثبيط محرك التهوية ناقص الأكسجة ومحرك التهوية مُفرط الكربون وانسداد الطرق الهوائية العلوية وتوقف التنفس أثناء النوم الانسدادي والمركزي وحتى انصباب الجنب.

عادةً ما تكون حجوم الرئة طبيعيةً أو منخفضةً بشكلٍ طفيفٍ، ولكن غالباً ما تتناقص السعة التنفسية الأعظمية وسعة الانتشار [39] [40] [45].

في دراستنا هذه لمرضى قصور الدرق المشخصين حديثاً، تمت دراسة التغيرات في نتائج قياس Spirometry.

قد تكون الشذوذات المنسوبة في الأدب الطبي إلى قصور الغدة الدرقية ناتجةً عن البدانة، ولكن في دراستنا، تم استبعاد المرضى البدينين، وبالتالي تم استبعاد التأثيرات الإضافية للبدانة على نتائج Spirometry.

في هذه الدراسة، كان متوسط قيمة FVC المقاسة عند مرضى قصور الدرق أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمتوسط قيمة FVC المتوقعة، كذلك كان متوسط قيمة FEV₁ المقاسة أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمتوسط قيمة FEV₁ المتوقعة، وكان متوسط قيمة PEFR المقاسة أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمتوسط قيمة PEFR المتوقعة، في حين كان متوسط قيمة FEV₁/FVC المقاسة أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمتوسط قيمة FEV₁/FVC المتوقعة لدى مرضى قصور الدرق في البحث.

عند تقييم طبيعة وظيفة الرئة الديناميكية لدى مرضى قصور الدرق في البحث، وجدنا أنّ الوظيفة الرئوية كانت طبيعيةً لدى 20% من المرضى، في حين كان الاضطراب الوظيفي الحاصر في

69% والاضطراب الوظيفي الانسدادي في 4% والنمط المختلط من اضطراب الوظيفة الرئوية لدى 7%.

تتوافق نتائج دراستنا مع العديد من الدراسات حول العالم، كدراسة (Eman et al) [75] في مصر عام 2016، وهي دراسة حالة شاهد شملت 90 شخصاً (30 مريض فرط نشاط درق و 30 مريض قصور درق و30 شاهداً طبيعياً دون اضطرابات درقية). كان هناك انخفاض هام إحصائياً في المعالم الوظيفية الرئوية فيما يتعلق بـ FEV₁ و FVC و PEFr بين مرضى قصور الغدة الدرقية مقارنة بمجموعة السواء الدرقي (P<0.0001)، بينما كان هنالك انخفاض غير هام إحصائياً في النسبة FEV₁/FVC في مجموعة قصور الدرقي مقارنة مع مجموعة الشاهد (P = 0.543). هذه النتائج تشير إلى نمط اضطراب وظيفي حاصر للرئة في مرضى قصور الغدة الدرقية.

في دراسة (Krishna et al) [76] في الهند عام 2017، وهي دراسة مقطعية مستعرضة شملت 60 مريضاً مشخّصاً حديثاً بقصور الدرقي، وجد انخفاض في متوسط قيم FEV₁ و FVC و PEFr والنسبة FEV₁/FVC المقاسة مقارنة بمتوسط القيم المتوقعة. وقد اقترحت الموجودات اضطراباً في الوظيفة الرئوية من النمط المختلط.

في دراسة (Yakub et al) [77] في الهند عام 2018، وهي دراسة مقطعية مستعرضة شملت 67 مريضاً مشخّصاً حديثاً بقصور الدرقي، وجد انخفاض في متوسط قيم FEV₁ و FVC المقاسة مقارنة بمتوسط القيم المتوقعة. في حين كان متوسط FEV₁/FVC المقاسة أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنة بمتوسط FEV₁/FVC المتوقعة. في تلك الدراسة وجد نمط الاضطراب الوظيفي الحاصر للرئة لدى 44% من مرضى قصور الدرقي.

في دراسة (Cakmak et al) [78] في تركيا عام 2007، والتي شملت 87 مريضاً مشخّصاً حديثاً بقصور الدرقي و60 من الشواهد الأصحاء، أظهرت المقارنة بين مرضى قصور الدرقي ومجموعة الشاهد أنّ جميع متغيرات Spirometry كانت أعلى في مجموعة الشاهد. لكن فقط الفروق بين المجموعتين في FEV₁ و FVC و FEF₂₅₋₇₅ وصلت إلى دلالة إحصائية (p < 0.05)؛ لم يكن للبقية دلالة إحصائية (FEV₁/FVC أو PEFr).

بما يختلف عن دراستنا، في دراسة (Sivaranjani H et al) [79] في عام 2019، والتي شملت 50 مريضاً مشخّصاً حديثاً بقصور الدرقي و50 شاهداً، كانت الوظيفة الرئوية طبيعياً لدى 18% من المرضى، وكان الاضطراب الوظيفي الأبرز هو الاضطراب الانسدادي لدى 32% والنمط المختلط من اضطراب الوظيفة التنفسية لدى 28%، في حين وجد الاضطراب الوظيفي الحاصر في 22%.

أظهرت دراستنا وجود علاقة ارتباط هامة إحصائياً بين مستوى TSH المصلي ومشعرات Spirometry، حيث أنّه كلما زاد مستوى TSH (زادت شدة القصور الدرقي) يزداد التراجع في FEV₁ و FVC و PEFr في حين تزداد FEV₁/FVC. تتوافق نتائج دراستنا بذلك مع العديد من الدراسات، مثل دراسة (Yakub et al) [77] التي اظهرت أنّ المستويات الأعلى من

TSH تترافق بزيادة النقص في FVC و FEV1, وارتفاع النسبة FEV1/FVC. بما يخالف نتائج دراستنا, أظهرت دراسة (Sivaranjani H et al) [79] وجود علاقة عكسية غير هامة إحصائياً بين مستوى TSH المصلي ومشعرات Spirometry.

يُسببُ قصور الدرق البدانة والتي تزيد من مشعر كتلة الجسم. في دراستنا هذه, قمنا باستبعاد المرضى البدينين لتجنب تأثير البدانة على وظائف الرئة, من بين 200 مريضاً شملتهم الدراسة, كانت زيادة الوزن لدى 57.5% (115 مريضاً), في حين 42.5% (85 مريضاً) كان لديهم BMI > 25 كغ/م². تم تحليل متغيرات Spirometry مع مشعر كتلة الجسم وأظهرت دراستنا وجود علاقة ارتباط هامة إحصائياً بين مشعر كتلة الجسم (BMI) ومشعرات Spirometry, حيث أنه كلما زاد BMI يزداد التراجع في FEV₁ و FVC في حين تزداد FEV₁/FVC. تتوافق نتائج دراستنا بذلك مع العديد من الدراسات, مثل دراسة (Yakub et al) [77] ودراسة (Krishna et al) [76]. تُسببُ زيادة الوزن انخفاضاً في مطاوعة جدار الصدر وتقليل الحركة الهبوطية للحجاب الحاجز. كذلك تتناقص السعة الوظيفية المتبقية (FRC) [80].

أظهرت دراستنا وجود علاقة ارتباط عكسية بين العمر و FEV1 و FVC عند مرضى قصور الدرق لكنها لم تكن هامة إحصائياً. تتوافق بذلك مع دراسة (Yakub et al) [77] في حين أظهرت دراسة (Krishna et al) [76] أنّ وظائف الرئة تتراجع عند مرضى قصور الدرق مع تقدّم العمر.

يُمكن تفسير التغيرات التي لوحظت في نتائج Spirometry لدينا على أساس الأبحاث التي أجراها بعض الباحثين والتي تُشير إلى أن [44]:

- تثبيط مركز التنفس والتداخل في التوصيل العصبي أو النقل العصبي العضلي إلى عضلات الجهاز التنفسي وضعف عضلات الجهاز التنفسي في قصور الغدة الدرقية قد يسبب نقص التهوية السنخية الذي قد يؤثر على الضبط المركزي للتهوية ويمكن أن يضعف التهوية.
- بالإضافة إلى ذلك, في حالة قصور الغدة الدرقية, قد يؤدي انخفاض فسفوليبيدات السورفكتانت, وحمض الفوسفاتيد إلى جانب زيادة فعالية lipidsphosphatidylserine وفسفاتيديل إينوزيتول في الظهارة السنخية, إلى تقليل الانقباض السنخي وتقليل مطاوعة الرئة وامتصاص السورفكتانت.
- علاوةً على ذلك, قد يتسبب ترسب عديدات السكاريد المخاطية في الرئتين في حدوث تليف وسماكة في الجدار السنخي مع فقدان الأنسجة المرنة وقد يزيد من عمل التنفس.
- انخفاض قوة عضلات الجهاز التنفسي حيث تتغير نسبة الألياف من النوع 1 في الحجاب الحاجز والعضلات الوريبية.
- يمكن أن يكون هناك أيضاً ترسب للجليكوزأمينوغليكان في النسيج الخلالي الرئوي مما يسبب وذمة تناضحية واحتباس السوائل.

جدول (18) مقارنة نتائج دراستنا مع بعض الدراسات العالمية

الدراسة	العام	المكان	حجم العينة	تأثير قصور الدرق على وظائف الرئة
الدراسة الحالية (مقارنة مع قيم الجهاز)	2018	سوريا	200 مريضاً	انخفاض FVC,FEV1,PEFR ارتفاع FEV1/ FVC
EMAN ET AL (حالة شاهد)	2016	مصر	90 شخصاً (30 قصور درق فرط نشاط 30 شهاداً)	انخفاض FVC,FEV1,PEFR البقية بدون دلالة إحصائية هامة
YAKUB ET AL (مقارنة مع قيم الجهاز)	2018	الهند	67 مريضاً (قصور درق فقط)	انخفاض FVC,FEV1 ارتفاع FEV1/ FVC
CAKMAK ET AL (حالة شاهد)	2007	تركيا	207 مريضاً (قصور درق سريري وتحت سريري) 60 شهاداً	انخفاض FVC,FEV1 لم يكن للبقية دلالة إحصائية هامة
SIVARANJANI H ET AL (حالة شاهد)	2019	الهند	50 مريضاً (قصور درق فقط) 50 شهاداً	انخفاض FEV1, FEV1/FVC لم يكن للبقية دلالة إحصائية هامة

الجدول (19) مقارنة نتائج دراستنا مع بعض الدراسات العالمية التي تناولت علاقة وظائف الرئة مع TSH و BMI, والعمر

الدراسة	مكان وزمان اجرائها	حجم العينة	العلاقة مع TSH	العلاقة مع BMI	العلاقة مع العمر
الدراسة الحالية	سوريا 2018	200 مريضاً (قصور درق فقط)	يوجد علاقة	يوجد علاقة	لا يوجد علاقة
YAKUB ET AL (مقارنة مع قيم الجهاز)	الهند 2018	67 مريضاً (قصور درق فقط)	يوجد علاقة	يوجد علاقة	لا يوجد علاقة
SIVARANJANI H ET AL (حالة شاهد)	الهند 2019	50 مريضاً (قصور درق فقط) 50 شهاداً	لا يوجد علاقة	لم تدرس	لم تدرس
KRISHNA (مقارنة مع قيم الجهاز)	الهند 2017	60 مريضاً (قصور درق فقط)	لم تدرس	يوجد علاقة	يوجد علاقة

الاستنتاجات

نستنتج من خلال نتائج دراستنا الى ما يلي :

1- تعتبر الرئة تعتبر عضواً هدفيماً لقصور الدرق
يسبب قصور الدرق اضطراباً هاماً في وظائف الرئة من النمط الحاصر بشكل رئيسي
حيث كانت نتيجة الوظيفة الرئوية لمرضى قصور الدرق في البحث : اضطراب وظيفي
حاصر لدى 69%، ووظيفة رئوية طبيعية لدى 20%، واضطراب وظيفي انسدادى لدى
4%، واضطراب وظيفي مختلط لدى 7%.

2- توجد علاقة هامة بين كل من TSH وBMI والاضطراب الحاصل في وظائف
الرئة، أي انه كلما ارتفعت قيم TSH او BMI كلما كان التأثير على وظائف الرئة اكبر.

3- لا توجد علاقة بين العمر والاضطراب الحاصل في وظائف الرئة.

التوصيات

- 1- ضرورة إجراء Spirometry لجميع مرضى قصور الدرق المشخصين حديثاً لتحديد الوظيفة التنفسية.
- 2- إجراء دراسات في المستقبل حول شيوع اضطراب وظائف الدرق لدى المرضى مع وظائف رئة مضطربة.
- 3- ضرورة التوعية من مخاطر زيادة الوزن على تدهور وظيفة الرئة عند مرضى قصور الدرق واتخاذ التدابير الوقائية.
- 4- لم ندرس في هذا البحث تأثير العلاج الهرموني المعيب على تحسن نتائج وظائف الرئة، لذلك من منطلق البحث العلمي نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تتناول هذا الجانب.
- 5- ضرورة إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية حول تأثير قصور الدرق على غازات الدم الشرياني وبقية وظائف الرئة كالحجوم الساكنة وسعة انتشار غاز أول أكسيد الكربون

1. Braun EM , Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat.* 2007 Feb;29(1):21-7. Epub 2006 Dec 5.
2. Mullur, Rashmi et al. "Thyroid hormone regulation of metabolism." *Physiological reviews* vol. 94,2 (2014): 355-82.
3. Baloch Z , Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003 Jan;13(1):3-126.
4. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30:376.
5. Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism: causes, killers, and life-saving treatments. *Emerg Med Clin North Am.* 2014 May. 32 (2):303-17
6. Mourtzinis G, Adamsson Eryd S, Rosengren A, et al. Primary aldosteronism and thyroid disorders in atrial fibrillation: A Swedish nationwide case-control study. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 Jan 1. 2047487318759853.
7. Bothra N, Shah N, Goroshi M, et al. Hashimoto's thyroiditis: Relative recurrence risk ratio and implications for screening of first degree relatives. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Mar 8
8. Stuckey BG, Kent GN, Ward LC, Brown SJ, Walsh JP. Postpartum thyroid dysfunction and the long-term risk of hypothyroidism: results from a 12-year follow-up study of women with and without postpartum thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Sep. 73(3):389-95.
9. Wolter P, Dumez H, Schoffski P. Sunitinib and hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2007 Apr 12. 356(15):1580; author reply 1580-1.
10. Smit JW, Stokkel MP, Pereira AM, Romijn JA, Visser TJ. Bexarotene-induced hypothyroidism: bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul. 92(7):2496-9.
11. Woeber KA. Iodine and thyroid disease. *Med Clin North Am.* 1991 Jan. 75(1):169-78.
12. Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Dec. 4(12):683-94.
13. WHO. Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Geneva: World Health Organization; 2014.
14. 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 Dec. 17 (12):1211-23.
15. Kajantie E, Phillips DI, Osmond C, Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG. Spontaneous hypothyroidism in adult women is predicted by small body size at birth and during childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec. 91(12):4953-6.

16. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985 Aug. 145(8):1386-8.
17. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10:366. .
18. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(5):315–31.
19. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: Implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol* 2006;142:147-53.
20. Manfredi E, van Zaane B, Gerdes VE, et al. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: a systematic review. *Haemophilia* 2008; 14:423.
21. Das C, Sahana PK, Sengupta N, et al. Etiology of anemia in primary hypothyroid subjects in a tertiary care center in Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16: S361-S363.
22. Schindhelm RK, ten Boekel E, Heima NE, et al. Thyroid hormones and erythrocyte indices in a cohort of euthyroid older subjects. *Eur J Intern Med.* 2013; 24: 241-244.
23. Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:151.
24. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005. August; 26 5: 704– 28.
25. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, . et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 2003. February 11; 107 5: 708– 13
26. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007. October 9; 116 15: 1725– 35..
27. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve.* 2002 Jul. 26(1):141-4.
28. Fariduddin MM, Bansal N. Hypothyroid Myopathy. *StatPearls.* 2020 Jan.
29. Kim D, Ryan J. Gastrointestinal manifestations of systemic diseases. In: M Feldman, L Friedman, M Sleisenger., Editors. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology / Diagnosis / Management.* 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2002.
30. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4180.
31. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, et al. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3915.
32. Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(3):309–21.
33. Misra UK, Kalita J. *Clinical Neurophysiology.* 3rd ed. India Elsevier Publications; 2014

34. Giordano N, Santacroce C, Mattii G, et al. Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:661.
35. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1999; 159:79.
36. Valtin H, Tenney S. Respiratory adaptation to hyperthyroidism. *J Appl Physiol* 2009; 15:1107–1112
37. Simsek G, Yelmen NK, Guner I, Sahin G, Oruc T, Karter Y. The role of peripheral chemoreceptor activity on the respiratory responses to hypoxia and hypercapnia in anaesthetised rabbits with induced hypothyroidism. *Chin J Physiol* 2004; 47:153–159
38. Zwillich CW, Pierson DJ, Hofeldt FD, et al. Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1975; 292:662.
39. Sharifi F, Amari A. The effect of levothyroxine on pulmonary function tests of hypothyroid patients. *Int J Endocrinol Metab* 2005; 1:48–51.
40. . Brent GA, Davies T. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: Melmed S Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, Editors. *Williams Text book of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia WB.Saunders Co; 2011:409
41. Johnson MA, Olmo JL, Mastaglia FL. Changes in histochemical profile of rat respiratory muscles in hypo- and hyperthyroidism. *Q J Exp Physiol* 1983; 68:1.
42. Ashtyani H, Hochstein M, Bhatia G, Zawislak W. Respiratory muscle force in patients with hypothyroidism (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:A191.
43. Goswami R, Guleria R, Gupta AK, Gupta N, Marwaha RK, Pande JN, Kochupillai N. Prevalence of diaphragmatic muscle weakness and dyspnoea in Graves' disease and their reversibility with carbimazole therapy. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:299–303.
44. Caraccio N, Natali A, Sironi A, Baldi S, Frascerra S, Dardano A, et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: A controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4057-62.
45. Sadek SH, Khalifa WA, Azoz AM. Pulmonary consequences of hypothyroidism. *Ann Thorac Med* 2017; 12:204.
46. Mainenti MR, Vigário PS, Teixeira PF, et al. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009; 32:470.
47. Khushu S, Rana P, Sekhri T, et al. Bio-energetic impairment in human calf muscle in thyroid disorders: a 31P MRS study. *Magn Reson Imaging* 2010; 28:683.
48. Behnia M, Clay AS, Farber MO. Management of myxedematous respiratory failure: review of ventilation and weaning principles. *Am. J. Med. Sci.* 2000;320:368–373
49. Sachdev Y, Hall R. Effusions into body cavities in hypothyroidism. *Lancet* 1975; 1:564.
50. Manolis AS, Varriale P, Ostrowski RM. Hypothyroid cardiac tamponade. *Arch Intern Med* 1987; 147:1167.

51. Lange K. Capillary permeability in myxedema. *Am J Med Sci* 1944; 208:5.
52. Gottehrer A, Roa J, Stanford GG, et al. Hypothyroidism and pleural effusions. *Chest* 1990; 98:1130.
53. Bahammam SA, Sharif MM, Jammah AA, Bahammam AS. Prevalence of thyroid disease in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med*; 2011;105:1755-60.
54. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136–143.
55. Li JH, Safford RE, Aduen JF, et al. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest* 2007; 132:793.
56. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 122:1668.
57. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:1463.
58. US Preventive Services Task Force (USPSTF), Siu AL, Bibbins-Domingo K, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 315:1372.
59. Walters JA, Hansen EC, Johns DP, et al. A mixed methods study to compare models of spirometry delivery in primary care for patients at risk of COPD. *Thorax* 2008; 63:408.
60. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG)¹ document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP)² and Education for Health³ 1 www.gpiag.org 2 www.artp.org 3 www.educationforhealth.org.uk. *Prim Care Respir J* 2009; 18:130.
61. Schermer TR, Verweij EH, Cretier R, et al. Accuracy and precision of desktop spirometers in general practices. *Respiration* 2012; 83:344.
62. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 2000; 117:1146.
63. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319.
64. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, et al. Forced vital capacity and forced expiratory volume in six seconds as predictors of reduced total lung capacity. *Eur Respir J* 2008; 31:391.
65. CHUPP GL (ed): Pulmonary function testing. *Clin Chest Med* 2001; 22:599.
66. O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. *Chest* 1994; 106:904.
67. PELLEGRINO R et al: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005 26:948.

68. Jing JY, Huang TC, Cui W, et al. Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis. *Chest* 2009; 135:991.
69. Vollmer WM, Gíslason T, Burney P, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34:588.
70. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma?. *Pediatrics* . 2000 Feb. 105 (2):354-8.
71. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, *et al.* Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200-35.
72. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007 [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1330]. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5 suppl):S94-S138.
73. Vesbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(4):347-365.
74. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2001; 86 (3): 1072—1077.
75. Eman R. Ali. Assessment of functional lung impairment in patients with thyroid disorders. *Egyptian Journal of Bronchology* 2016 10:337–347.
76. SEETHALAKSHMI KRISHNA IYER, SUNIL K MENON, BIJU BAHULEYAN. An Analysis of Dynamic Pulmonary Functions of Hypothyroid Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017 Mar, Vol-11(3): CC10-CC12
77. Bemat Ilyas Yaqub, Mohammed Suhail , Amarnath Baswantrao Solepure, Badar Azhar Daimi, Bemat Ishrat Fatima. Study of pulmonary function test in hypothyroidism. *Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology*, July-September, 2018;5(3):394-396
78. Gülfidan CKMAK, Tayyibe SALER, Zuhail Aydan SAĞLAM, Mustafa YENİG-N, Tunçalp DEMİR. Spirometry in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(3): 266-270.
79. Sivaranjani H., Chaitra K. R. The study of pulmonary function tests in patients with hypothyroidism. *Int J Adv Med.* 2019 Dec;6(6):1774-1778
80. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol.* 2010;108:206–11.

