الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة

قصور الغدة الدرقية

Hypothyroidism

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية :

إعداد الطلاب :

هوفسيب هاكوب غازار أحمد حميدي حميدي

إشراف الدكتورة :

رهام سعود

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1_مقدمة	1
1.1_تشريحياً	1
1.2 البنية	2
1.3 وظائف الغدة الدرقية:	3
1.4 فيزيولوجياً	4
2- قصور الغدة الدرقية	6
3-الفيزيولوجيا المرضية	7
4- أنواع قصور الغدة الدرقية:	9
4.1 قصور الغدة الدرقية الأولي:	9
4.1.1 التهاب الغدة الدرقية الليمفاوي المزمن	9
4.1.2 التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة	10
4.1.3-التهاب الغدة الدرقية الحبيبي تحت الحاد	11
4.1.4-التهاب الغدة الدرقية- ريدل	11
4.1.5-الذئبة الحمامية الجهازية	12
4.1.6-قصور الغدة الدرقية الناجم عن الأدوية	12
5- الانتشار	14
6- الإنذارات وبعض الدراسات المنشورة	15
7- تثقيف المريض	17

الفهرس:

8- التظاهرات السريرية	**18**
8.1 التاريخ المرضي	18
8.2 الفحص السريري	20
9- التشخيص	21
9.1 الدراسات المخبرية	21
9.2 دراسات التصوير	24
9.3 الاختبارات المسحية	25
9.4 الخزعة بالإبرة الدقيقة والموجودات النسيجية	26
10- التدبير و العلاج	27
10.1 الاعتبارات	27
10.2 علاج قصور الغدة الدرقية في الحمل	30
10.3 علاج قصور الغدة الدرقية تحت السريري	33
10.4 غيبوبة الوذمة المخاطية Myxedema Coma	35
10.5 مضاعفات العلاج	36
11- علاقة الغذاء بقصور الغدة الدرقية	38
القسم العملي	40
المراجع	55

جدول الأشكال:

الشكل	رقم الصفحة
الشكل (1): الغدة الدرقية تشريحياً	2
الشكل (2): بنية الغدة الدرقية	3
الشكل (3): هرمونات الغدة الدرقية وآلية استتبابها	5
الشكل (4): محور الوطاء– الغدة النخامية والغدة الدرقية	7
الشكل (5): توزع النسبة المئوية لجنس الأفراد المشاركين في الاستبيان	44
الشكل (6): توزع النسبة المئوية بحسب الفئات العمرية	45
الشكل (7): نسبة الإصابة بقصور الغدة الدرقية ضمن عينات الاستبيان	45
الشكل (8): النسب المئوية لكيفية تشخيص الإصابة بحسب الاستبيان	46
الشكل (9) :ترافق الإصابة بقصور الدرق مع أمراض أخرى	46
الشكل (10) : توزع النسب المئوية حول زيادة الوزن المرافقة لقصور الدرق	47
الشكل (11) توزع النسب المئوية فيما يخص تغيرات الشهية عند مرضى قصور الدرق	48
الشكل (12): توزع النسب المئوية بحسب الأعراض المرافقة لقصور الدرق	48
الشكل (13) : توزع النسب المئوية فيما يخص ترافق أمراض أخرى مع الإصابة بقصور الدرق	49
الشكل (14) : العلاج المتبع في قصور الدرق	50
الشكل (15): الفترة الزمنية التي شعر فيها المريض بالتحسن بعد بدء العلاج	50
الشكل (16) : توزع النسبة المئوية فيما إذا تم اتباع حمية غذائية أو لا	51
الشكل (17) الأغذية التي تم التركيز عل تناولها من قبل المرضى	51
الشكل (18) : الأغذية التي تم الابتعاد عنها من قبل المرضى	52
الشكل (19) استبيان حول تحسن الأعراض بعد اتباع حمية غذائية	52
الشكل (20) توزع النسب المئوية فيما يتعلق بنسب الإصابة بداء هاشيموتو	53
الشكل (21) نسب مئوية فيما يتعلق بأعراض داء هاشيموتو	53
الشكل (22) النسب المئوية لتشخيص داء هاشيموتو	54

جدول الاختصارات والمصطلحات:

بالإنكليزي	الاختصار	بالعربي
basal metabolic rate	BMR	معدل الاستقلاب الأساسي
Tetraiodothyronine	T4	رباعي يودوثيرونين
triiodothyronine	T3	ثلاثي يودوثيرونين
red blood cell	RBC	كريات الدم الحمراء
Thyrotropin-releasing hormone	TRH	الهرمون المطلق للثيروتروبين
thyroid stimulating hormone	TSH	هرمون تحفيز الغدة الدرقية
Cyclic adenosine monophosphate	cAMP	أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي
Sodium iodide symporter	NIS	ناقل الصوديوم/يود
mono-iodotyrosine	MIT	أحادي يودوتيروزين
diiodotyrosine	DIT	ديودوتيروسين
Gastrointestinal	GI	الجهاز الهضمي
Nonalcoholic fatty liver	NAFLD	مرض الكبد الدهني غير الكحولي
low-density lipoprotein	LDL	البروتين الدهني منخفض الكثافة
high-density lipoprotein	HDL	البروتين الدهني عالي الكثافة
Postpartum thyroid dysfunction	PPTD	خلل الغدة الدرقية بعد الولادة
erythrocyte sedimentation rate	ESR	ترسيب كرات الدم الحمراء
Systemic lupus erythematosus	SLE	الذئبة الحمامية الجهازية
hormone replacement therapy	HRT	العلاج المعاوض للهرمونات
Hypoactive sexual desire	HSD	نقص الرغبة الجنسية
Thyroxine-binding globulin	TBG	الجلوبيولين المرتبط بالتيروكسين
Free thyroxine index	FTI	مؤشر الحر T4

جدول الاختصارات والمصطلحات

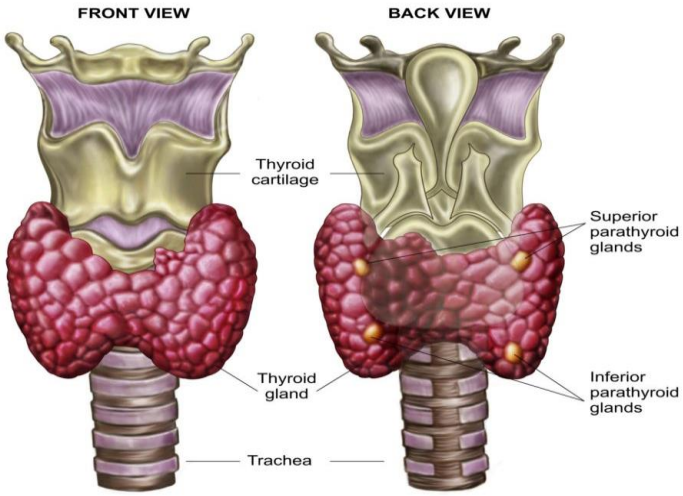
fine needle aspiration	FNA	الشفط بالإبرة الدقيقة
Radioactive Iodine Uptake	RAIU	امتصاص اليود المشع
Computed tomography	CT	التصوير المقطعي المحوسب
Magnetic resonance imaging	MRI	التصوير بالرنين المغناطيسي
American Thyroid Association	ATA	الجمعية الغدة الدرقية الأمريكية
Attention-deficit/hyperactivity disorder	ADHD	اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط

1_مقدمة

1.1_تشريحياً:

تعد الغدة الدرقية غدة صماء حيوية على شكل فراشة تقع في الجزء السفلي من الرقبة. وتوجد أسفل الحنجرة على مقدمة وجوانب القصبة الهوائية و تلعب دوراً أساسياً في تنظيم معدل الاستقلاب الأساسي (BMR) وتحفز النمو الجسدي والنفسي، إلى جانب دورها الحيوي في استقلاب الكالسيوم. وهي غدة تتكون من فصين – فص أيمن وأيسر – مرتبطان معًا ببنية وسيطة هي البرزخ. في بعض الأحيان يبرز فص ثالث يسمى الفص الهرمي من البرزخ. يحتوي على شريط ليفي أو عضلي ليفي، بالإضافة للعضلة الرافعة للغدة الدرقية التي تمتد من جسم اللامي إلى البرزخ. تتراوح أبعاد فصوص الغدة الدرقية 5 × 2.5 × 2.5 سم وتزن حوالي 25 غرام. وتمتد من الفقرة العنقية الخامسة إلى الفقرة الصدرية الأولى. وتمتد الفصوص من منتصف غضروف الغدة الدرقية إلى الحلقة الرغامية الخامسة [1]. تبلغ أبعاد البرزخ 1.2 × 1.2 سم ويمتد من حلقات القصبة الهوائية الثانية إلى الثالثة. وينمو بشكل أكبر عند الإناث خلال فترة الحيض والحمل. ترتبط الفصوص من الأمام بالجلد . أما من الخلف، ترتبط الفصوص بصفائح الغضروف الدرقي وحلقات القصبة الهوائية، وأفقياً بالشريان السباتي الخارجي والوريد الوداجي الداخلي. تعد الغدة الدرقية عضواً غنياً بالأوعية الدموية يتم تزويدها بالدم من خلال الشرايين الدرقية العلوية والسفلية وأحيانًا عن طريق شريان يعرف باسم الشريان الدرقي الإضافي [2] , ويتم التصريف الوريدي عن طريق الأوردة الدرقية العلوية والمتوسطة والسفلى. في بعض الأحيان قد يكون هناك وريد درقي رابع، يُسمى وريد كوشر. يأتي الإمداد العصبي بشكل رئيسي من العقدة العنقية الوسطى ولكن أيضًا جزئيًا من العقدة العنقية العلوية والسفلية. يوجد كبسولتان تغطيان الغدة الدرقية بالكامل. تتكون الكبسولة الحقيقية من نسيج ضام ليفي مرن . الغدة الدرقية قريبة من عصبين مهمين: الفرع الخارجي للعصب الحنجري العلوي والعصب الحنجري الراجع. وكلاهما فرعان من العصب المبهم. أثناء استئصال الغدة الدرقية، يؤدي تلف هذه الأعصاب إلى إعاقة في النطق و/أو صعوبة في التنفس. تؤدي إصابة أحد فروع العصب

الحنجري العلوي إلى صعوبة كبيرة في إخراج الصوت. إصابة العصب الحنجري الراجع من جانب واحد قد تؤدي إلى بحة في الصوت وصعوبة في التنفس [3][4] .

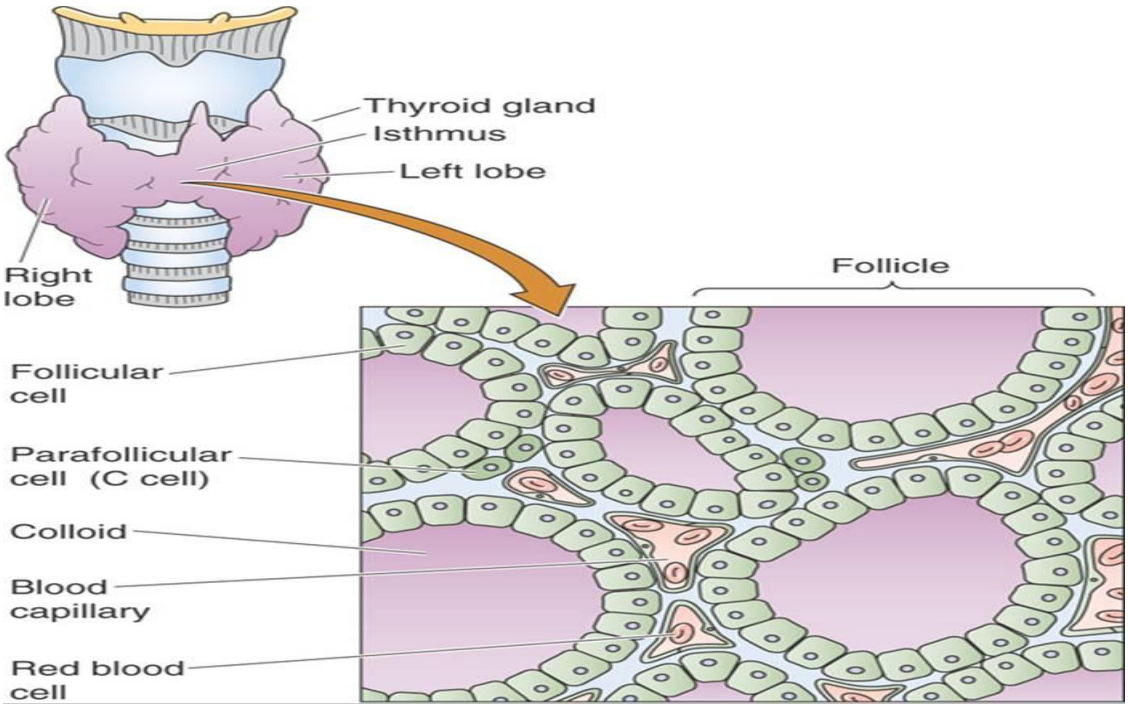


الشكل (1): الغدة الدرقية تشريحياً

1.2 البنية:

تنقسم الغدة الدرقية إلى فصوص [5] وهي الوحدات الهيكلية والوظيفية للغدة الدرقية. تكون كروية، ويتألف جدارها من عدد كبير من الخلايا المكعبة، وهي الخلايا الجريبية. هذه الخلايا الجريبية مشتقة من الأديم الباطن وتفرز هرمون الغدة الدرقية. هرمونات الغدة الدرقية، هي رباعي يودوثيرونين (T4) مع كمية صغيرة من ثلاثي يودوثيرونين (T3). على الرغم من أن معظم T4 يتحول لاحقًا إلى الشكل الأكثر نشاطًا T3، إلا أن كلاهما يؤثر على الخلايا المستهدفة بدرجات متفاوتة يوجد داخل جدار بصيلات الغدة الدرقية، خلايا C الصغيرة، والمعروفة أيضًا باسم الخلايا المجاورة للجريب (جارات الدرق). وهي مشتقة من خلايا العرف العصبي وتفرز عديد متعدد الببتيد المعروف باسم الكالسيتونين. يساعد الكالسيتونين على ترسيب الكالسيوم والفوسفات في الأنسجة الهيكلية مما يؤدي إلى نقص كلس الدم. هذه الوظيفة هي معاكسة لوظيفة الباراثورمون.

تعمل بصيلات الغدة الدرقية كحجرات تخزين مملوءة بمادة غروانية هي الثيروغلوبولين، وهو بروتين سكري إفرازي محب للحموضة و يتم ربط هذه البصيلات معًا بإحكام داخل شبكة دقيقة من الألياف الشبكية مع سرير شعري واسع النطاق.



الشكل (2): بنية الغدة الدرقية

1.3 وظائف الغدة الدرقية:

تعمل هرمونات الغدة الدرقية على جميع خلايا الجسم و تلعب دورًا حيويًا هاماً في تطور ونمو وعمل معظم أنسجة وأعضاء الجسم. وبالتالي فإن هرمونات الغدة الدرقية ضرورية للنشاط الاستقلابي الطبيعي لجميع خلايا الجسم . ومن أهم الوظائف الأساسية لهرمونات الغدة الدرقية:

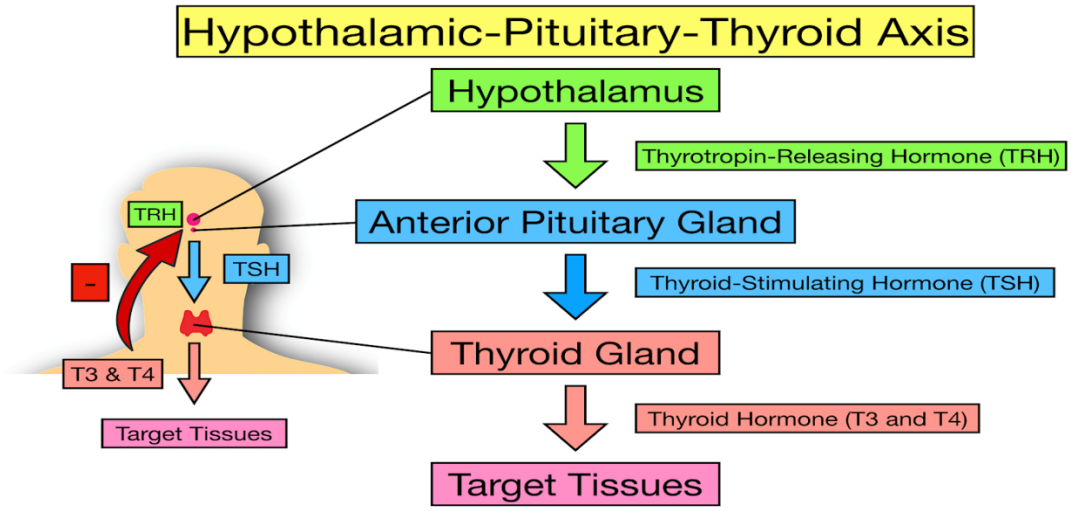
- تساعد في النمو الشامل والتطور والتمايز لجميع خلايا الجسم.[6][7]
- تنظم معدل الاستقلاب الأساسي (BMR:Basal metabolic rate).
- تلعب دورا أساسيا في استتباب الكالسيوم في الدم .
- لها دور في وظائف الجهاز العصبي المركزي لدى الأطفال. [8]

- تحفز النمو الجسدي والعقلي.
- تزيد معدل ضربات القلب والانقباض.[9]
- تساعد في ترسيب الكالسيوم والفوسفات في العظام وتقوية العظام.
- تنظم استقلاب الكربوهيدرات والدهون والبروتين والفيتامينات.
- ضبط درجة حرارة الجسم و تساعد على تحلل الكولسترول والدهون الثلاثية.
- تحافظ على توازن الشوارد المنحلة بالماء و تدعم عملية تشكيل (RBC: red blood cell)
- تؤثر على مزاج الشخص وسلوكه.[10]
- تحفز حركة الأمعاء.[11]
- تعزز حساسية مستقبلات بيتا الأدرينالية للكاتيكولامينات.

1.4 فيزيولوجياً:

يفرز الوطاء هرمون الغدة الدرقية (TRH: Thyrotropin-releasing hormone)، الذي يحفز الغدة النخامية الأمامية لإفراز هرمون (TSH: thyroid stimulating hormone) تطلق الغدة النخامية الأمامية هرمون TSH الذي يحفز الخلايا الجريبية الدرقية لإفراز هرمون الغدة الدرقية،T4 80٪، ثلاثي يودوثيرونين، أو T3 20٪ [12]. TSH يرتبط وينشط الغدة الدرقية. يرتبط هرمون TSH بالمستقبل الغشائي الموجود على سطح الخلية الظهارية، مما ينشط الأدينيل سيكلاز الموجودة في الغشاء البلازمي، مما يؤدي إلى زيادة مستويات أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP), وهذا يؤدي إلى تحفيز إشارات إضافية داخل الخلايا مما يؤدي إلى تكوين هرمون الغدة الدرقية. [13] يتم امتصاص اليود من البلازما بواسطة خلايا الغدة الدرقية من خلال ناقل الصوديوم/يود (NIS: Sodium iodide symporter) الموجود على الغشاء القاعدي للخلايا الدرقية (الخلايا الجريبية). عندما يحفز TSH جريب الغدة الدرقية، يقوم بيروكسيداز الغدة الدرقية بعد ذلك بربط التيروزين مع اليود الموجود في جزيء الثيروغلوبولين داخل المادة الغروانية. إذا ارتبطت ذرة يود واحد تساهميًا مع التيروزين على الثيروغلوبولين، يتشكل أحادي يودوتيروزين (mono-MIT:iodotyrosine).

إذا ارتبطت ذرتان من اليود مع الثايروغلوبولين تساهميًا، يتشكل ديودوتيروسين (DIT: diiodotyrosine). بعد ذلك، يقوم بيروكسيداز الغدة الدرقية بربط MIT مع DIT لتكوين ثلاثي يودوثيرونين (T3) أو اقتران جزيء من DIT مع DIT آخر لتكوين هرمون الغدة الدرقية (T4). بعد حدوث الاقتران، يتم أخذ ال (TG:Thyroglobulin) بواسطة الغدة الدرقية من أجل التحلل الليزوزومي وإطلاق T4 وT3. يتم إزالة اليود من DIT وMIT غير المنفصلين بواسطة ديهالوجيناز لإعادة التدوير والحفاظ على اليود وبالتالي تفرز الغدة الدرقية هرمون الغدة الدرقية (T4) والذي يمكن أن يتحول إلى T3 النشط في الأطراف أو T3 العكوس غير النشط. ينظم محور الغدة النخامية إطلاق هرمون TSH. عندما يتم إطلاق T4 في الدم، يمكن أن يتحول إلى T3 من خلال عملية إزالة ذرة يود. يمكن لـ T4 وT3 بعد ذلك القيام بالتلقيم الراجع السلبي على مستويات TSH، حيث أن المستويات العالية من T3/T4 تقلل من تركيز TSH والمستويات المنخفضة من T3/T4 تزيد من مستويات TSH من الغدة النخامية الأمامية. T3 هو المانع السائد لإفراز TSH. نظرًا لأن إفراز TSH حساس للغاية للتغيرات الطفيفة في T4 في المصل من خلال حلقة التلقيم الراجع السلبي ، يتم اكتشاف مستويات TSH غير الطبيعية في وقت أبكر من خلال مستويات T4 الحرة في قصور الغدة الدرقية وفرط نشاط الغدة الدرقية. هناك علاقة خطية لوغاريتمية بين T3/T4 وTSH، وبالتالي فإن التغييرات الطفيفة في TH تؤدي إلى تغييرات كبيرة في TSH [14].



الشكل (3): هرمونات الغدة الدرقية وآلية استتبابها

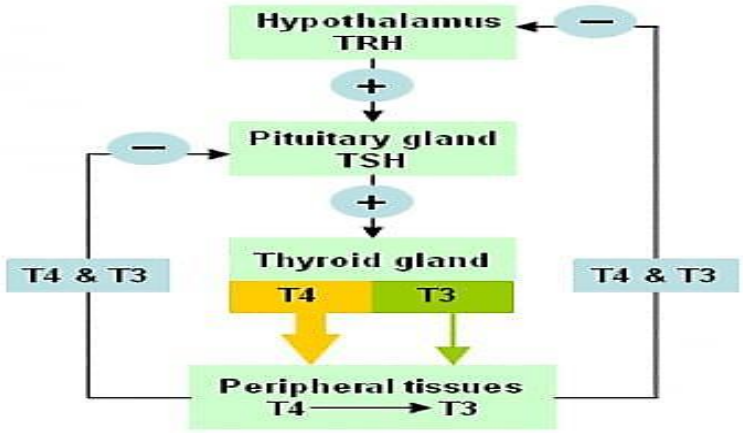
2- قصور الغدة الدرقية:

يعد قصور الغدة الدرقية اضطراباً شائعاً ينتج عن نقص هرمونات الغدة الدرقية. عادة يكون قصور الغدة الدرقية ناتج عن اضطراب أولي تكون فيها الغدة الدرقية غير قادرة على إنتاج كميات كافية من هرمون الغدة الدرقية و يمكن أن يكون ثانويًا أيضًا، أي أن الغدة الدرقية نفسها طبيعية، ولكنها لا تتلقى تحفيزًا كافيًا بسبب انخفاض إفراز الثيروتروبين (أي الهرمون المنبه للغدة الدرقية [TSH]) من الغدة النخامية. ويحدث هذا عمومًا في حالة وجود نقص آخر في هرمونات الغدة النخامية. في قصور الغدة الدرقية الثالثي، يؤدي الإفراز غير الكافي للهرمون المطلق للثيروتروبين (TRH) من منطقة الوطاء إلى عدم كفاية إطلاق هرمون TSH، والذي بدوره يؤدي لعدم حدوث تحفيز كافي للغدة الدرقية. ومع ذلك، هذا أمر نادر الحدوث. يظل نقص اليود هو السبب الرئيسي لقصور الغدة الدرقية في جميع أنحاء العالم. يعد مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي (مرض هاشيموتو) هو السبب الأكثر شيوعًا للإصابة بقصور الغدة الدرقية في الولايات المتحدة وغيرها من المناطق التي يتم يتناول اليود فيها بشكل كافي. قد يكون قصور الغدة الدرقية أيضًا ناتجًا عن تناول أدوية معينة أو بسبب خطأ علاجي, فقد أشارت بعض الدراسات ، إلى أن انخفاض مستويات فيتامين د يمكن أن يرتبط بأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية، مثل التهاب الغدة الدرقية (هاشيموتو) ومرض جريفز, لم يتم العثور على ارتباط بين مستويات فيتامين د وسرطان الغدة الدرقية. ولا تزال هذه العلاقة قيد البحث والدراسة [12]. تتوفر فحوصات لهرمون TSH بسهولة وهي بشكل عام أداة الفحص الأكثر حساسية لقصور الغدة الدرقية الأولي. المجال المرجعي الطبيعي لـ TSH في المصل هو 0.40- 4.2 mIU / L. إذا كانت مستويات TSH أعلى من الحد الأعلى في المجال الطبيعي، فإن الخطوة التالية ستكون قياس هرمون الغدة الدرقية الحر (T4:free T4). يتم تعريف قصور الغدة الدرقية تحت السريري، والذي يشار إليه أيضًا باسم قصور الغدة الدرقية الخفيف، على أن مستويات المصل من T4 وثلاثي يودوثيرونين (T3) طبيعية مع ارتفاع بسيط في تركيز ال TSH في المصل. يعد التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو هو السبب الأكثر شيوعًا لقصور الغدة الدرقية تحت السريري في الولايات المتحدة [13، 14].

بشكل عام، يمكن علاج قصور الغدة الدرقية بشكل مناسب بجرعة يومية ثابتة من الليفوثيروكسين (LT4). بينما قصور الغدة الدرقية الخلقي، الذي يصيب واحدًا من كل 4000 مولود جديد، يرجع إلى خلل خلقي في الغدة الدرقية . يتم تضمين هذا الاضطراب في قائمة فحص حديثي الولادة الروتيني في الولايات المتحدة والعديد من البلدان الأخرى، ويمكن علاجه بسهولة بمجرد اكتشافه. تشير القزامة إلى قصور الغدة الدرقية الشديد عند الرضيع أو الطفل. وهذا عادة ما يكون نتيجة لنقص اليود عند الأمهات، ولحسن الحظ فهو نادر الحدوث.

3-الفيزيولوجيا المرضية :

يتحكم محور الوطاء- الغدة النخامية والغدة الدرقية في إفراز هرمونات الغدة الدرقية .



الشكل (4): محور الوطاء- الغدة النخامية والغدة الدرقية. يتم تنظيم مستويات هرمونات الغدة الدرقية من خلال نظام التلقيم الراجع الذي يشمل منطقة الوطاء والغدة النخامية.

بالإضافة إلى أن اضطرابات الوطاء أو الغدة النخامية يمكن أن تؤثر على وظيفة الغدة الدرقية، إلا أن الأمراض الموضعية التي قد تصيب الغدة الدرقية تؤدي إلى انخفاض إنتاج هرمونات الغدة الدرقية وهي السبب الأكثر شيوعًا لقصورها. في الحالة العادية، تطلق الغدة الدرقية 100-125 نانومول من T4 يوميًا وكميات صغيرة من T3, تتراوح نسبة إنتاج T4:T3 بين حوالي 14:1 و4:1، اعتمادًا على كفاية اليود وتحفيز TSH.

يبلغ العمر النصفي لـ T4 حوالي 7–10 أيام، بينما يبلغ عمر النصف لـ T3 حوالي 24 ساعة. يتم تحويل T4، وهو طليعة الهرمون، عن طريق إنزيم دي ايوديناز إلى T3، وهو الشكل النشط لهرمون الغدة الدرقية. في المرحلة الأولية من عملية المرض، تحافظ الآليات التعويضية على مستويات T3. يؤدي انخفاض إنتاج T4 إلى زيادة إفراز هرمون TSH من الغدة النخامية , حيث يحفز TSH تضخم وفرط تنسج الغدة الدرقية ويزداد نشاط إنزيم دي ايوديناز وبالتالي يزداد إنتاج ال T3. يسبب نقص هرمون الغدة الدرقية مجموعة واسعة من الأعراض في الجسم وتشمل التأثيرات الجهازية التي تنتج إما عن نشوء خلل في العمليات الاستقلابية أو بسبب التأثيرات المباشرة عن طريق عدم تصفية المواد المخاطية myxedematous (أي تراكم الغليكوزامينوجليكان في الأنسجة). تؤدي التغيرات في الغدة الدرقية إلى انخفاض الانقباض وتضخم القلب وانصباب التامور وانخفاض النبض وانخفاض النتاج القلبي , في الجهاز الهضمي (GI: Gastrointestinal) , يمكن أن يحدث انخفاض في مستويات حمض المعدة و زيادة وقت العبور المعوي مع ركود المعدة. كما ورد في بعض الدراسات ارتباط مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease) بشكل كبير بقصور الغدة الدرقية، كنتيجة لتحاليل 44,140 فردًا تم تشخيصهم بقصور الغدة الدرقية. [15] من الشائع حدوث تأخر البلوغ، وانقطاع الإباضة واضطرابات الدورة الشهرية والعقم. يجب أن يكون فحص TSH اختباراً روتينيًا عند تشخيص أي اضطراب بالدورة الشهرية أو العقم , كما يمكن أن يؤدي انخفاض هرمون الغدة الدرقية إلى زيادة مستويات الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL: low–density lipoprotein) وتغيير محتمل في كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL:high–density lipoprotein) بسبب تغير في التصفية والاستقلاب. بالإضافة إلى ذلك , قد يؤدي قصور الغدة الدرقية إلى زيادة مقاومة الأنسولين. ورد في إحدى الدراسات وجود علاقة بين قصور الغدة الدرقية والإصابة بفقر الدم مع عدم وجود دليل واضح لتفسير ذلك حيث كانت نسبة الخطر تتراوح بين 1.18–1.38 بين المرضى المصابين بقصور الغدة الدرقية تحت السريري والقصور الوظيفي على التوالي وبالتالي تلعب هرمونات T3,T4,TSH دوراً مباشراً في تكوين الكريات الحمراء [16–17]

4- أنواع قصور الغدة الدرقية:

4.1 قصور الغدة الدرقية الأولي:

تشمل أنواع قصور الغدة الدرقية الأولي ما يلي:

- التهاب الغدة الدرقية الليمفاوي المزمن (المناعة الذاتية).
- التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة
- التهاب الغدة الدرقية تحت الحاد (الورم الحبيبي).
- قصور الغدة الدرقية الناجم عن الأدوية
- قصور الغدة الدرقية علاجي المنشأ (بعد الجراحة)

4.1.1 التهاب الغدة الدرقية الليمفاوي المزمن (المناعي الذاتيي):

التهاب الغدة الدرقية الليمفاوي المزمن (المناعي الذاتيي أو التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو) هو السبب الأكثر شيوعًا لقصور الغدة الدرقية المكتسب حيث يعامل الجسم مستضدات الغدة الدرقية على أنها مستضدات غريبة ، ويحدث رد فعل مناعي مزمن، مما يؤدي إلى تسلل الخلايا الليمفاوية للغدة وتدمير تدريجي لأنسجة الغدة الدرقية الوظيفية حيث يكون لدى غالبية المرضى أجساماً مضادة منتشرة في أنسجة الغدة الدرقية , وتعد الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقية (anti-TPO) هي السمة المميزة لهذا المرض و تجدر الإشارة إلى أن مستويات الأجسام المضادة يمكن أن تختلف بمرور الوقت وقد لا تكون موجودة في وقت مبكر من المرض، وعادةً ما تختفي بمرور الوقت. وبالنظر إلى هذا التغيير في تركيز الأجسام المضادة، ينبغي أن يكون مفهوما أن غياب الأجسام المضادة لا يستبعد تشخيص التهاب الغدة الدرقية الليمفاوي المزمن . أفادت دراسة أجراها بوترا وزملاؤه أنه بالمقارنة مع عامة السكان، فإن أقارب الدرجة الأولى للأشخاص المصابين بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو لديهم خطر أكبر بمقدار تسعة أضعاف للإصابة, [18] كما أن العلاقة بين التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو وسرطان الغدة الدرقية ما تزال قيد البحث.

غالبًا ما توجد التغيرات الخلوية لالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو بالمكان المحيط بسرطانات الغدة الدرقية التي تمت إزالتها، ولكن من غير المعروف ما إذا كان التهاب الغدة الدرقية الذي يميز التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو يؤدي إلى السرطان أو العكس , وقد أشارت مراجعة الأدبيات التي أجراها لي وزملاؤه إلى أنه تم التعرف على التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو المؤكد من الناحية المرضية في حالات سرطان الغدة الدرقية الحليمي بشكل متكرر أكثر من اضطرابات الغدة الدرقية الحميدة أو حالات السرطان الأخرى، حيث تكون معدلات حدوثها أكبر بمقدار 2.8 و2.4 مرة على التوالي. [19، 20] يعد مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي (مرض هاشيموتو) في الولايات المتحدة وغيرها من المناطق التي تحتوي على كمية كافية من اليود، هو السبب الأكثر شيوعًا لقصور الغدة الدرقية, حيث تم ملاحظة انتشار الأجسام المضادة عند النساء ويزداد ذلك مع تقدم العمر, كما يوجد عادة استعداداً وراثياً للإصابة بمرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي عند 20–30٪ من أشقاء المرضى المصابين، [16] بالإضافة إلى ذلك، لوحظت معدلات توافق أعلى في أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية في التوائم أحادية اللواقح بنسبة (29–55%) مقارنة بالتوائم ثنائية اللواقح (0–7%)[17], وتعد الأسباب الخلقية لخلل الغدة الدرقية الأقل شيوعًا .

4.1.2 التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة:

قد يصاب ما يصل إلى 10٪ من النساء بعد الولادة بالتهاب الغدة الدرقية الليمفاوي (التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة) في غضون 2–12 شهرًا بعد الولادة , قد يصل معدل الإصابة إلى 25% عند النساء المصابات بداء السكري من النوع الأول. على الرغم من ضرورة البدء بدورة علاجية قصيرة باستخدام ليفوثيروكسين (LT4) إلا أن الحالة غالبًا ما تكون عابرة خلال (2–4 أشهر). ومع ذلك، بعد البدء بالعلاج يمكن أن يستمر قصور الغدة الدرقية الناتج عن التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة لمدة تصل إلى عام قبل أن يتم شفاؤه من تلقاء نفسه، والمريضات اللاتي يعانين من التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة (مضاد TPO الإيجابي) معرضات بشكل متزايد لخطر قصور الغدة الدرقية الدائم أو تكرار التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة عند الحمل في المستقبل [21] .

يمكن أن تسبق حالة قصور الغدة الدرقية حالة تسمم درقي قصيرة. وقد تبين أن التركيز العالي من الأجسام المضادة لـ TPO أثناء الحمل يتمتع بحساسية عالية ونوعية لتشخيص مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي بعد الولادة. و في دراسة استمرت 12 عامًا، وجد ستوكي وزملاؤه أن قصور الغدة الدرقية قد تطور لدى 27 من 71 امرأة (38٪) لديهن تاريخ سابق من خلل الغدة الدرقية بعد الولادة (PPTD: Postpartum thyroid dysfunction) , بالمقارنة فقط 14 من 338 امرأة (4٪) ممن لم يكن لديهن PPTD وأصيبن بقصور الغدة الدرقية [22].

4.1.3-التهاب الغدة الدرقية الحبيبي تحت الحاد:

يُعرف أيضًا باسم دي كيرفان، أو التهاب الغدة الدرقية المؤلم ويعدالتهاب الغدة الدرقية الحبيبي تحت الحاد مرضاً غير شائع نسبيًا يحدث بشكل متكرر عند النساء (5:1) وهو نادر عند كبار السن. تشمل أعراض المرض حمى منخفضة الدرجة، وألم الغدة الدرقية، وصعوبة البلع، وارتفاع معدل ترسيب كرات الدم الحمراء (ESR). عادةً ما يكون المرض محدودًا ويشفى ذاتيًا ولا يؤدي عادةً إلى خلل في الغدة الدرقية لفترة طويلة. من المهم ملاحظة أن الحالات الالتهابية أو المتلازمات الفيروسية قد تترافق مع فرط نشاط الغدة الدرقية العابر يليه قصور الغدة الدرقية العابر (على سبيل المثال، التهاب الغدة الدرقية دي كيرفان والتهاب الغدة الدرقية تحت الحاد). كما أكدت العديد من الدراسات وجود علاقة بين مرض فيروس كورونا (كوفيد-19) وتطور التهاب الغدة الدرقية تحت الحاد [23].

4.1.4-التهاب الغدة الدرقية- ريدل:

يتميز هذا المرض بالتليف الكثيف للغدة الدرقية و يحدث عادةً بين سن 30-60 عامًا وهو أكثر انتشارًا عند النساء (3-4:1). يظهر مع تضخم الغدة الدرقية الصلب وغير المؤلم. ترتبط الأعراض عادةً بالتأثيرات الانضغاطية على الهياكل المحيطة أو قصور جارات الدرق بسبب امتداد التليف.وقد تم ربط المرض بالجلوبيولين المناعي (IgG4) حيث يرتبط بعملية تليف جهازية.

يكون معظم المرضى في البداية بحالة طبيعية ولكنهم يصابون لاحقًا بقصور الغدة الدرقية حيث يحدث تغير في أنسجة الغدة الدرقية الطبيعية و غالبًا ما تكون مستويات ESR طبيعية، ولكن توجد تراكيز عالية من الأجسام المضادة لـ TPO بشكل متكرر (حوالي 67٪ من المرضى). توفر الخزعة المفتوحة تشخيصًا نهائيًا، وغالبًا ما يكون العلاج جراحيًا، على الرغم من أن بعض الدراسات أظهرت أن العلاج المبكر بالغلوكوكورتيكويدات أو الميثوتريكسات أو عقار التاموكسيفين قد يكون مفيدًا. [24، 25]

4.1.5-الذئبة الحمامية الجهازية:

يعاني ما بين 15% إلى 19% من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus (SLE) من قصور الغدة الدرقية الأولي، ويعتبر قصور الغدة الدرقية الإصابة الأكثر شيوعًا في المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة الحمراء. على الرغم من أن جميع الفئات العمرية للأفراد المصابين بمرض الذئبة الحمراء لديهم تكرار أكبر لقصور الغدة الدرقية، فإن هذا ينطبق بشكل خاص على المرضى الذين تقل أعمارهم عن 20 عامًا، حيث تبلغ نسبة الأرجحية (8.38) كما أن، فإن الميل إلى الإصابة بقصور الغدة الدرقية السريري أو تحت السريري يكون أكبر لدى المرضى الإناث المصابات بمرض الذئبة الحمراء مقارنة بالذكور. [26]

4.1.6-قصور الغدة الدرقية الناجم عن الأدوية وعلاجي المنشأ:

من المعروف إن الأدوية التالية لديها القدرة على التسبب في قصور الغدة الدرقية:

- أميوداورون
- إنترفيرون ألفا/ تاليدومايد
- الليثيوم/ ستافودين

- مثبطات التيروزين كيناز عن طريق الفم مثل سونيتينيب، إيماتينيب [27]
- بيكساروتين [28]/ بيركلورات
- إيثيوناميد/ ريفامبين
- الفينيتوئين/ كاربامازيبين
- الفينوباربيتال/ أمينوغلوتيثيميد
- سلفاكسازول/ حمض أمينوساليسيليك
- المثبطات المناعية – إبيليموماب، بيمبروليزوماب، نيفولوماب

العديد من هذه الأدوية، مثل مضادات الاختلاج، هي محفزات للإنزيم الكبدي السيتوكروم P450 وقد تؤدي لحالة قصور الغدة الدرقية الكامنة بسبب تأثيرها على تركيز هرمون الغدة الدرقية أو عبر الارتباط به. يؤدي استخدام اليود المشع (131–I) في علاج مرض جريفز بشكل عام إلى قصور الغدة الدرقية الدائم خلال 3–6 أشهر بعد العلاج. يكون تواتر قصور الغدة الدرقية بعد العلاج بـ –I 131 أقل بكثير في المرضى الذين يعانون من تضخم الغدة الدرقية العقدي السام والذين يعانون من عقيدات درقية. يجب مراقبة المرضى الذين يتم علاجهم باليود المشع بحثًا عن أدلة سريرية وكيميائية حيوية على قصور الغدة الدرقية. عادةً ما يؤدي تشعيع الرقبة الخارجي (في حالة أورام الرأس والرقبة أو سرطان الثدي أو مرض هودجكين) بأكثر من 40 غراي إلى قصور الغدة الدرقية و يحتاج المرضى الذين تلقوا هذه العلاجات إلى مراقبة وظيفة الغدة الدرقية بشكل دائم كما يؤدي استئصال الغدة الدرقية إلى الإصابة بقصور الغدة الدرقية، على الرغم من أن هذا يعتمد على مدى الاستئصال والمرض الأساسي , كما أن المرضى الذين خضعوا لعملية استئصال أحد فصوص الغدة الدرقية، مع أو بدون استئصال البرزخ، لديهم فرصة بنسبة 15–30٪ تقريبًا للإصابة بقصور الغدة الدرقية .[27,28]

خلل الغدة الدرقية الناجم عن الأميودارون يمكن أن يظهر على شكل تسمم درقي أو قصور في الغدة الدرقية، وتكون الإصابة أكثر شيوعًا في السكان الذين لديهم ما يكفي من اليود مثل الولايات المتحدة (حوالي 20٪ من المرضى الذين عولجوا بالأميودارون).

قد يكون هناك أيضًا ارتباط بمرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي، حيث لوحظ ارتفاع معدل انتشار قصور الغدة الدرقية الناجم عن الأميودارون في المرضى الذين لديهم أجسام مضادة ذاتية للغدة الدرقية موجودة مسبقًا. ترجع آلية الإصابة جزئيًا إلى زيادة إطلاق اليود أثناء استقلاب الأميودارون (حيث يحتوي كل قرص 200 مجم على 75 مجم من اليود)، بالإضافة إلى موت الخلايا المبرمج لخلايا الغدة الدرقية من خلال آلية مستقلة عن اليود. [29] عادةً ما يكون امتصاص 123-I على مدار 24 ساعة منخفضًا، وتكون نتائج التصوير بالموجات فوق الصوتية دوبلر عند التصوير السوناري متغيرة. بسبب نصف عمر الأميودارون الطويل (حوالي 100 يوم)، يكون هناك فترة طويلة من أجل تعافي وظيفة الغدة الدرقية. يشمل علاج خلل الغدة الدرقية الناجم عن الأميودارون تناول مكملات الليفوثيروكسين، عادةً بجرعات أعلى بسبب انخفاض نشاط ديوديناز 5' في الأنسجة المحيطية، وهو تأثير يتوسطه الأميودارون [30-32].

5- الانتشار:

أفاد المسح الوطني الأمريكي لفحص الصحة والتغذية (NHANES 1999 2002) الذي شمل 4392 شخصًا في سكان الولايات المتحدة الأمريكية لتشخيص قصور الغدة الدرقية -تم التشخيص اعتماداً على مستويات الهرمون المنبه للدرقية TSH الأكثر من 4.5 مللي وحدة دولية/لتر- أن 3.7% من السكان مصابين بقصور الغدة الدرقية , ويعد [33] قصور الغدة الدرقية أكثر شيوعًا لدى النساء ذوات حجم الجسم الصغير عند الولادة وانخفاض مؤشر كتلة الجسم أثناء الطفولة كما يعد نقص اليود سبب قصور الغدة الدرقية الأكثر شيوعًا في البلدان الصناعية المتطورة. وقد قللت المكملات الغذائية الحاوية على اليود (الملح والدقيق والمواد الغذائية الأساسية الأخرى) من معدلات نقص اليود كما وجدت بيانات منظمة الصحة العالمية المأخوذة من 130 بلدًا في الفترة من يناير

1994 حتى ديسمبر 2006 أن 30.6% من الأشخاص يعانون من نقص اليود. وتوصي منظمة الصحة العالمية أن يكون تركيز اليود في البول بين 100 و199 ميكروغرام/لتر لدى عامة السكان، وبين 150 و249 ميكروغرام/لتر لدى النساء الحوامل. في البلدان المتقدمة، تعد الوفاة الناجمة عن قصور الغدة الدرقية غير شائعة حيث يزداد تواتر قصور الغدة الدرقية وتضخم الغدة الدرقية وتطور عقيدات الغدة الدرقية مع التقدم في العمر. ينتشر قصور الغدة الدرقية بشكل أكبر بين كبار السن، حيث يعاني 2–20% من الفئات العمرية الأكبر سناً من أحد أشكال قصور الغدة الدرقية. وقد لاحظت دراسة فرامنغهام التي تحدث عن قصور الغدة الدرقية (TSH > 10 مللي وحدة/لتر) وجود الاضطراب لدى 5.9% من النساء و2.4% من الرجال الذين تزيد أعمارهم عن 60 عامًا. [34] في دراسة NHANES 1999–2002، كانت احتمالات الإصابة بقصور الغدة الدرقية أكبر بخمس مرات لدى الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 80 عامًا فأكثر مقارنة بالأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 12–49 عامًا. [35] . تستخدم الدراسات المجتمعية معايير مختلفة قليلاً لتحديد الإصابة بقصور الغدة الدرقية؛ لذلك تختلف نسب الإناث إلى الذكور. بشكل عام، من المعروف علمياً إن معدل انتشار مرض الغدة الدرقية أعلى من 2–8 مرات لدى الإناث وذلك حسب المنطقة والعوامل الاقتصادية. أفادت هذه الدراسة أن معدل انتشار قصور الغدة الدرقية (بما في ذلك الشكل تحت السريري) كان أعلى لدى البيض (5.1%) والأمريكيين المكسيكيين مقارنة بالأمريكيين الأفارقة (1.7%). يميل الأمريكيون من أصل أفريقي إلى أن يكون متوسط قيم هرمون الغدة الدرقية TSH أقل. [49].

6- الإنذارات وبعض الدراسات المنشورة:

يؤدي عدم علاج قصور الغدة الدرقية إلى تفاقم المرض، مع تفاقم الأعراض تدريجيًا وحدوث المزيد من الاضطرابات الاستقلابية. في نهاية المطاف، يمكن أن يؤدي قصور الغدة الدرقية غير المعالج إلى غيبوبة عميقة أو حتى الموت، ويمكن أن يسبب إعاقة ذهنية لا يمكن علاجها عند الرضع. يحسن العلاج بهرمونات الغدة الدرقية علامات وأعراض قصور الغدة الدرقية. مع العلاج، يجب أن تتحسن القيم المخبرية الأخرى المتأثرة بشكل ثانوي (على سبيل المثال، مستويات الدهون في الدورة الدموية وارتفاع مستويات البرولاكتين) . اكتشف وينتر وزملاؤه أن العلاج بالليفوثيروكسين أدى إلى تحسن جودة الحياة المتعلقة بالصحة والنوعية لدى المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية

الناتج عن التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي [36] . ومع ذلك، وجدت دراسة أجراها سوهن وزملاؤه أنه في الأفراد الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية (الذي تم تعريفه في هذه الدراسة على أنه قصور الغدة الدرقية العلني في المرضى الذين يخضعون لعلاج ليفوثيروكسين طويل الأمد) كان هناك معدل وفيات أعلى بكثير لجميع الأسباب مقارنة بالأشخاص الذين لا يعانون من قصور الغدة الدرقية، حيث بلغت نسبة الخطر 1.14. على مدى 6 سنوات من المتابعة، كان معدل وفيات المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية 5.2%، مقارنة ب 3.9% للأشخاص من المجموعة الشاهدة [37] كما أشارت دراسة أجراها تشانغ وزملاؤه إلى أن قصور الغدة الدرقية مرتبط بانخفاض وظائف الكلى، حيث يزيد قصور الغدة الدرقية تحت السريري من خطر الإصابة بأمراض الكلى المزمنة (معدل الترشيح الكبيبي المقدر بأقل من 60 مل/دقيقة) بمقدار 2.03 ضعف كما يزيد قصور الغدة الدرقية المشخَّص والمتقدِّم من خطر الإصابة بنسبة 7.68 ضعف. وقد ، أشارت الدراسة أيضًا إلى أن قصور الغدة له تأثير أقل على خطر الإصابة بالبيلة البروتينية. [38] . وبالمثل، أشارت دراسة رصدية أجراها تسودا وزملاؤه إلى أن قصور الغدة الدرقية لدى مرضى الكلى المزمن هو عامل خطر يؤدي إلى تفاقم الحالة. حيث كانت نسبة الخطر 1.61 لزيادة الكرياتينين في المصل وفي الحالات المتقدمة تحصل الوفاة مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون من قصور الغدة الدرقية. [39] . كما تشير الأبحاث إلى أن قصور الغدة الدرقية قد يكون عامل خطر مستقل للإصابة بمرض الكبد الدهني غير الكحولي. لم تجد دراسة أجراها الموني وزملاؤه أن العلاج بهرمونات الغدة الدرقية يقلل من خطر الإصابة بهذا المرض بمقدار ذي دلالة إحصائية، على الرغم من أن تقارير أخرى أشارت إلى أن الوقاية من هذا الاضطراب أو عكسه ممكنة مع العلاج المعاوض للهرمونات. [40] اقترحت دراسة أجراها ساتو وزملاؤه أن المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية تحت السريري لديهم توقعات أسوأ في تشخيص المرض مقارنةً بالمرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية من الأنواع الأخرى. [41] اقترحت دراسة أجراها ساتو وزملاؤه أنه في المرضى الذين يعانون من قصور القلب، المترافق مع قصور الغدة الدرقية يكون لديهم تطور أسوأ للمرض، حيث وجدوا زيادة كبيرة في معدلات الأمراض القلبية والوفيات لدى مرضى قصور القلب مقارنة مع المرضى الذين لا يعانون من قصور الغدة الدرقية .

7- تثقيف المريض:

يجب أن يتم مناقشة طبيعة قصور الغدة الدرقية مع المريض بوضوح وأنه اضطراب يستمر مدى الحياة، والحاجة إلى العلاج بالليفوثيروكسين مدى الحياة، و توضيح الطريقة الصحيحة لتناول الدواء، والحاجة إلى إجراء اختبار TSH سنويًا على الأقل. يجب على المرضى تناول هرمون الغدة الدرقية كجرعة يومية واحدة. يتم امتصاص هرمون الغدة الدرقية بشكل أفضل في الأمعاء الدقيقة, لذلك، يمكن أن يتأثر الامتصاص بحالات سوء الامتصاص، وأمراض الأمعاء الدقيقة , وعمر المريض. كما يمكن أن تتداخل العديد من الأدوية (مثل الحديد وكربونات الكالسيوم وهيدروكسيد الألومنيوم وخلات الكالسيوم وسوكرالفات ورالوكسيفين ومثبطات مضخة البروتون) مع امتصاص الهرمون وبالتالي لا ينبغي تناولها خلال 2-4 ساعات من تناول LT4 [42] , تتداخل التغذية الأنبوبية المستمرة مع امتصاص هرمون الغدة الدرقية؛ يجب إيقاف التغذية الأنبوبية لمدة 30-60 دقيقة على الأقل قبل وبعد إعطاء الهرمون. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مشاكل سوء الامتصاص، مثل الأشخاص الذين يعانون من الاضطرابات الهضمية أو عدوى الملوية البوابية أو عدم تحمل اللاكتوز، أو التهاب الأمعاء أو التهاب المعدة الضموري قد تكون الأشكال الصيدلانية السائلة لل LT4 أكثر كفاءة من الأقراص من أجل العلاج المعاوض لهرمونات الغدة الدرقية. بالنسبة للأشخاص الذين لا يعانون من سوء الامتصاص، فإن الشكلين الصيدلانيين لهما نفس الفعالية. [43] قد يكون استخدام الكبسولات الطرية الحاوية على ال LT4 مفيدة أيضًا في حالات سوء الامتصاص، وقد وجد أن تأثيرها مماثل للأشكال السائلة. [44] بالنسبة لكل من أشكال ال LT4 السائلة والكبسولات الطرية، غالبًا ما تكون التكلفة عاملاً مقيدًا للاستخدام. على الرغم من أنه يوصى عموماً بتناول هرمون الغدة الدرقية في الصباح قبل الإفطار، فقد أظهرت دراسات الجرعات قبل النوم امتصاصًا مقبولًا إذا تم تناول الهرمون بعد 3 ساعات أو أكثر من وجبة المساء [45، 46] .ترتبط موانع الحمل الفموية الاستروجين / البروجستين والحمل بالتغيرات في الغلوبيولين الرابط لهرمونات الغدة الدرقية. قد تؤثر هذه التغييرات على جرعة هرمون الغدة الدرقية الواجب استخدامها.

8- التظاهرات السريرية:

8.1 التاريخ المرضي :

يظهر قصور الغدة الدرقية عادةً على شكل تباطؤ في النشاط البدني والعقلي ولكن قد يكون بدون أعراض. و غالباً ما تكون خفية وغير محددة. العلامات والأعراض الكلاسيكية (مثل عدم تحمل المرض للبرد، التورم، وانخفاض التعرق، وخشونة الجلد) قد لا تكون موجودة بشكل شائع كما كان يعتقد من قبل. حيث أن الإصابة بالعديد من الأعراض الشائعة تكون غير محددة ويصعب إرجاعها إلى سبب معين. يمكن للأفراد أيضًا أن يصابوا بانقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم (الثانوي لتضخم اللسان) أو متلازمة النفق الرسغي. قد تعاني النساء من ثر اللبن واضطرابات الدورة الشهرية, وبالتالي يعتمد تشخيص قصور الغدة الدرقية على الشك السريري ويتم تأكيده عن طريق الفحوص المخبرية. لم يتم بعد تحديد ما إذا كان قصور الغدة الدرقية له علاقة كيميائية حيوية مباشرة بالأرق، على الرغم من أن الأبحاث تشير إلى أن قصور الغدة الدرقية غير المعالج قد يرتبط بسوء نوعية النوم. ومن الممكن أيضًا أن تؤثر أعراض قصور الغدة الدرقية، بما في ذلك آلام العضلات والمفاصل، وعدم تحمل البرد، وزيادة القلق، سلبًا على النوم. [47] بالإضافة إلى ضعف الخصوبة، يمكن أن يؤدي قصور الغدة الدرقية لدى النساء إلى فترات حيض غزيرة أو غير منتظمة. [48] وتعد غيبوبة الوذمة المخاطية شكلاً حاداً من قصور الغدة الدرقية حيث تؤدي إلى تغير الحالة العقلية، وانخفاض حرارة الجسم، وبطء القلب، وفرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم، ونقص صوديوم الدم. قد يكون هناك تضخم في القلب وانصباب التامور والصدمة القلبية والاستسقاء. تحدث غيبوبة الوذمة المخاطية بشكل شائع عند الأفراد الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية غير المشخَّص أو غير المعالج والذين يتعرضون لضغوط خارجية، مثل انخفاض درجة الحرارة أو العدوى أو احتشاء عضلة القلب أو السكتة الدماغية أو التدخل الطبي (مثل الجراحة أو الأدوية المنومة).

فيما يلي أعراض قصور الغدة الدرقية:

- التعب، وفقدان الطاقة، والخمول
- زيادة الوزن
- قلة الشهية
- عدم تحمل البرد

- جفاف الجلد
- تساقط الشعر الذي يتحسن ويعود الشعر للنمو عند علاج قصور الغدة الدرقية[49]
- النعاس
- آلام العضلات، وآلام المفاصل، وضعف في الأطراف
- اكتئاب
- الضعف العقلي , النسيان، وضعف الذاكرة، وعدم القدرة على التركيز
- الإمساك
- اضطرابات الدورة الشهرية، وضعف الخصوبة
- انخفاض العرق
- تنمل ، متلازمات انحباس العصب
- عدم وضوح الرؤية و انخفاض السمع
- شعور الامتلاء في الحلق، وبحة في الصوت

يعاني حوالي ثلث الأفراد المصابين بقصور الغدة الدرقية من الصداع. ومع ذلك، فإن الارتباط الفعلي بين قصور الغدة الدرقية والصداع غير مؤكد، مع وجود دليل على وجود علاقة ثنائية الاتجاه محتملة بين الاثنين، خاصة في حالة الصداع النصفي. "ضباب الدماغ" ("Brain fog")، الذي يتميز بنقص الطاقة والنسيان والتعب، هو أحد أعراض قصور الغدة الدرقية. في إحدى الدراسات، أبلغ 905 من أصل 5282 شخصًا (17.1%) عن معاناتهم من أعراض ضباب الدماغ بعد وقت قصير من تشخيص إصابتهم بقصور الغدة الدرقية. [50] اقترحت دراسة أجراها تريكاريكو وزملاؤه أن المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية والذين يخضعون للعلاج المعاوض للهرمونات hormone replacement therapy (HRT) لديهم احتمالية أكبر لتكرار الدوار الموضعي الانتيابي الحميد، وخاصة الأفراد الذين يعانون من التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو أو عندما تكون الأجسام المضادة للغدة الدرقية إيجابية. وأشار الباحثون إلى أن هذا قد يشير إلى وجود صلة بين المناعة الذاتية والدوار المتكرر. [51] تشير الأبحاث إلى أن قصور الغدة الدرقية يرتبط بالخلل الجنسي لدى الذكور، بما في ذلك ضعف الانتصاب، وتأخر القذف، ونقص الرغبة الجنسية Hypoactive sexual desire (HSD). يقترح أيضًا أن العجز الجنسي لدى الذكور ينتج عن حالة قصور الغدة الدرقية نفسها وليس عن الأجسام المضادة التي تؤدي إلى قصور الغدة الدرقية.

[52، 53] يصعب تمييز التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو سريريًا، لكن الأعراض التالية أكثر تحديدًا لهذه الحالة:

- الشعور بالامتلاء في الحلق
- تضخم الغدة الدرقية بدون ألم
- الإنهاك
- ألم عابر في الرقبة، أو التهاب في الحلق، أو كليهما.

8.2 الفحص السريري:

يشمل ملاحظة تغيرات الوجه وجود تعابير باهتة، وتدلي الجفون، وانتفاخ العينين والوجه. [54] عادة ما تكون العلامات الموجودة في قصور الغدة الدرقية خفية، ويتطلب اكتشافها إجراء فحص بدني دقيق. علاوةً على ذلك، غالباً ما يتم تجاهل مثل هذه العلامات باعتبارها جزءا من الشيخوخة؛ ومع ذلك يجب على الأطباء أن يفكروا في تشخيص قصور الغدة الدرقية عند وجود هذه الأعراض.

تشمل العلامات الجسدية لقصور الغدة الدرقية ما يلي:

- زيادة الوزن وبطء الكلام والحركات
- جفاف الجلد (نادرا ما يكون أصفر اللون بسبب الكاروتين)
- اليرقان و الشحوب
- الشعر الخشن، الهش، الشبيه بالقش
- تساقط شعر فروة الرأس، أو شعر الإبط، أو شعر العانة، أو كليهما
- تعابير الوجه الباهتة
- خشونة ملامح الوجه
- الانتفاخ حول الحجاج
- ضخامة اللسان
- تضخم الغدة الدرقية (بسيط أو عقيدي)
- انخفاض ضغط الدم الانقباضي وزيادة ضغط الدم الانبساطي
- بطء القلب

- انصباب التامور
- انتفاخ البطن والاستسقاء (غير شائع)
- انخفاض حرارة الجسم (فقط في حالات قصور الغدة الدرقية الشديدة)
- الوذمة غير المؤلمة (الوذمة المخاطية)
- نقص المنعكسات مع تأخر الاسترخاء أو الرنح أو كليهما

يمكن أن تحدث علامات إضافية خاصة بأسباب مختلفة لقصور الغدة الدرقية، مثل تضخم الغدة الدرقية المنتشر أو العقدي وتضخم الغدة النخامية أو الورم. أشارت دراسة أجراها بيانتانيدا وزملاؤه إلى وجود خطر متزايد لارتفاع ضغط الدم الخفي المرتبط مع قصور الغدة الدرقية تحت السريري والمشخص. شملت الدراسة 64 مريضًا تم تشخيصهم حديثًا بقصور الغدة الدرقية، وكان ارتفاع ضغط الدم الخفي موجود في 26.3% من المصابين بقصور الغدة الدرقية تحت السريري و15.4% من المصابين بقصور الغدة الدرقية المشخَص مقارنةً بـ 10% من المجموعة الشاهدة. [55]

9- التشخيص:

9.1 الدراسات المخبرية:

تتوفر فحوص الهرمون المنبه للدرق (TSH) بسهولة وهي بشكل عام أداة الفحص الأكثر حساسية لقصور الغدة الدرقية الأولي. [3] المجال المرجعي الطبيعي لمستوى TSH في الدم هو 0.40-4.2 ميكرو وحدة دولية/لتر. في المسح الأمريكي الوطني الثالث لفحص الصحة والتغذية (NHANES III، 1988-1994)، من بين 17353 شخصًا تم تقييمهم، كان لدى 80.8% منهم مستوى TSH في المصل أقل من 2.5 ميكرو وحدة دولية/لتر؛ و ترتفع تراكيز TSH مع التقدم في العمر [75] . بعض الحالات الفيزيولوجية، مثل المرض، والاضطرابات النفسية، والإجهاد البدني الكبير (على سبيل المثال، الجري في الماراثون)، والتعرض لدرجات الحرارة الكبيرة، يمكن أن تنتج اختلافات ملحوظة في مستويات هرمون TSH. إذا كانت مستويات TSH أعلى من المجال الطبيعي، فإن الخطوة التالية هي قياس هرمون الغدة الدرقية الحر (FT4). والخيار الآخر هو قياس إجمالي T4

والبروتينات الرابطة له حيث يرتبط T4 بدرجة عالية بالبروتين بنسبة (99.97%)، حوالي 85% مرتبط بالغلوبيولين Thyroxine-binding globulin (TBG)، وحوالي 10% مرتبط بالترانسثيريتين أوطليعة الألبومين ، والباقي مرتبط مع الألبومين. يمكن أن تختلف مستويات هذه البروتينات الرابطة حسب الحالة الهرمونية والوراثة وفي الحالات المرضية المختلفة وبالتالي فإن فحص ال FT4 ، التي تقيس الهرمون غير المرتبط (أي الحر) هي المعيار المقبول في الحالات السابقة. ومع ذلك، يمكن أن تكون مقايسات T4 الحر غير موثوقة في حالة المرض الشديد أو الحمل. مع العلم أن هذا الاختبار أكثر تكلفة ويتطلب الخبرة. يمكن تقدير مستويات هرمون الغدة الدرقية الحرة عن طريق حساب النسبة المئوية لمواقع ربط هرمون الغدة الدرقية المتاحة (امتصاص راتنج ثلاثي يودوثيرونين [T3]، أو نسبة ربط هرمون الغدة الدرقية [THBR]) أو عن طريق قياس تركيز TBG. يعمل مؤشر T4 الحر Free thyroxine index (FTI) كبديل لقياس مستوى الهرمون الحر. FTI هو نتاج امتصاص راتنج T3 ومستويات T4 الإجمالية.في فترة الحمل، أدى الاختلاف في نتائج مقايسات T4 الحر إلى قيام جمعية الغدة الدرقية الأمريكية بالتوصية باعتماد المجالات المرجعية الخاصة لـ T4 الحر في المصل. إذا لم يكن هناك إمكانية فيمكن استخدام TSH وإجمالي T4 وFTI لمراقبة المريضة الحامل. المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية الأولي لديهم مستويات مرتفعة من هرمون TSH وانخفاض مستويات الهرمون الحر. المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من هرمون TSH (عادة 4.5-10.0 ميكرو وحدة دولية / لتر) ولكن مستويات الهرمونات الحرة طبيعية يتم تشخيص إصابتهم بقصور الغدة الدرقية الخفيف أو تحت السريري. قصور الغدة الدرقية الأولي هو المرض الوحيد الذي يتميز بارتفاع مستمر في مستويات TSH. مع زيادة مستوى TSH في وقت مبكر من المرض، يزداد تحويل T4 إلى T3، وبالتالي الحفاظ على مستويات T3. في قصور الغدة الدرقية المبكر، تكون مستويات TSH مرتفعة، وتكون مستويات T4 طبيعية إلى منخفضة، ومستويات T3 طبيعية. نظرًا لهذه الاستباب في مستوى T3 في بداية المرض، لا يوصى بالفحص الروتيني لـ T3 إذا كان هناك شك في أن المريض يعاني من قصور الغدة الدرقية.

قد تكون فحوص الأجسام المضادة لبيروكسيديز الغدة الدرقية (anti–TPO) والأجسام المضادة للغلوبولين الدرقي (anti–Tg) مفيدة في تحديد مسببات قصور الغدة الدرقية أو في التنبؤ بقصور الغدة الدرقية في المستقبل. ومع ذلك، بمجرد اكتشاف أن الأجسام المضادة لدى المريض إيجابية، فإن اختبار الأجسام المضادة المتكرر يضيف معلومات قليلة إلى الصورة السريرية، وبالتالي لا يوصى به. ارتبط وجود الأجسام المضادة لـ TPO بزيادة خطر العقم والإجهاض؛ وهناك جدل فيما إذا كان العلاج بالليفوثيروكسين (LT4) يمكن أن يقلل من هذا الخطر. [56، 57] في المرضى الذين يعانون من الأمراض غير المرتبطة بالغدة الدرقية، يكون إفراز TSH طبيعيًا أو منخفضًا، وتكون مستويات T4 الإجمالية طبيعية أو منخفضة، وتنخفض مستويات T3 الإجمالية بشكل ملحوظ . تشمل المشاكل الأخرى التي تظهر في المرضى المصابين بأمراض خطيرة انخفاض مستويات TBG والاضطرابات في محور الغدة النخامية. أثناء العلاج، يعاني بعض المرضى من ارتفاعات عابرة في تراكيز TSH في الدم (تصل إلى 20 ميكرو وحدة / لتر). وبالتالي لا ينبغي تقييم وظيفة الغدة الدرقية لدى شخص مصاب بمرض خطير إلا إذا كان هناك شك قوي في وجود خلل في الغدة الدرقية، وإذا كان التقييم مبررًا فإن الفحص باستخدام TSH وحده غير كافٍ. ومع ذلك عند الحاجة قد تساعد مقايسات هرمون الغدة الدرقية المتعددة مع مرور الوقت في التفسير. في المرضى الذين يعانون من خلل في الغدة النخامية أو تحت المهاد، لا تزيد مستويات TSH بشكل مناسب مع مستويات T4 الحرة المنخفضة. قد تكون المستويات المطلقة في المجال المرجعي مرتفعة قليلاً بينما لا تزال منخفضة بشكل غير مناسب لشدة حالة قصور الغدة الدرقية. وبالتالي، عند الاشتباه في قصور الغدة الدرقية الثانوي فإن قياس هرمون TSH في المصل وحده غير كافٍ؛ وينبغي أيضًا قياس T4 الحر. يعد اختبار تحفيز هرمون TRH اختبارًا قديمًا ونادراً ما تكون هناك حاجة إليه للمساعدة في تقييم خلل الغدة النخامية وتحت المهاد. قد يظهر تعداد الدم الكامل والملف الاستقلابي مشاكل لدى المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية, وتشمل فقر الدم ونقص صوديوم الدم وفرط شحميات الدم والزيادات القابلة للعكس في الكرياتينين في الدم [5] كما تم العثور على ارتفاعات في الترانساميناسات والكرياتينين كيناز. يسبب قصور الغدة الدرقية الأولي ارتفاع هرمون TRH، والذي يمكن أن يسبب ارتفاع البرولاكتين مع هرمون TSH.

تميل مستويات البرولاكتين لدى المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية إلى أن تكون أقل من تلك التي تظهر عادة مع الأورام البرولاكتينية (150–200 نانوغرام / مل أو أعلى).

9.2 دراسات التصوير:

يمكن استخدام التصوير بالموجات فوق الصوتية للرقبة والغدة الدرقية للكشف عن العقيدات والأمراض الارتشاحية. وليس له فائدة تذكر في قصور الغدة الدرقية في حد ذاته إلا إذا كانت هناك آفة تشريحية ثانوية في الغدة تثير قلقًا سريريًا. عادة ما يرتبط التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو بصورة الموجات فوق الصوتية غير المتجانسة أو غير الطبيعية. وفي حالات نادرة قد يترافق مع سرطان الغدد الليمفاوية في الغدة الدرقية. قد تكون الصور التسلسلية مع الشفط بالإبرة الدقيقة fine needle aspiration (FNA) للعقيدات المشبوهة مفيدة. يسمح استخدام المسح التصويري دوبلر بتقييم الأوعية الدموية، مما يمكن أن يساعد في التمييز بين التهاب الغدة الدرقية ومرض جريفز. يكون لدى الغدد التي التي تعاني من التهاب الغدة الدرقية تدفق منخفض، في حين أن الغدد التي تحتوي على مرض جريفز يكون لها تدفق متزايد. أي عقيدات في الغدة الدرقية تمت ملاحظتها في دراسات التصوير يجب أن تخضع لتقييم قياسي. إن امتصاص اليود المشع Radioactive Iodine Uptake (RAIU) وتصوير الغدة الدرقية ليسا مفيدين في تشخيص قصور الغدة الدرقية، لأن هذه الاختبارات تتطلب مستوى معينًا من وظيفة الغدة الدرقية الذاتية حتى يتم توفير معلومات مفيدة. المرضى الذين يعانون من التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو قد يكون لديهم امتصاص مبكر مرتفع نسبيًا (بعد 4 ساعات) ولكن ليس لديهم ارتفاع في الامتصاص بعد 24 ساعة بما يتوافق مع وجود خلل في العضو. غالبًا ما يُظهر المرضى الذين يخضعون للتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني F18–fluorodeoxyglucose لكامل الجسم في الأمراض غير المرتبطة بالغدة الدرقية امتصاصًا كبيرًا للغدة الدرقية كنتيجة عرضية. [58 –59]

9.3 الاختبارات المسحية:

تقوم الهيئات الحكومية في كثير من الأحيان بفحص الأطفال حديثي الولادة روتينياً للتحري عن قصور الغدة الدرقية وذلك لمنع التأخير في كشف الحالة و التعرف على القماءة وعلاجها. لا توجد توصيات فحص عالمية لأمراض الغدة الدرقية لدى البالغين. توصي جمعية الغدة الدرقية الأمريكية بالفحص عند سن 35 عامًا وكل 5 سنوات بعد ذلك، مع إيلاء اهتمام أكبر للمرضى المعرضين لخطر كبير، مثل [7]:

- النساء الحوامل
- النساء الأكبر من 60 عامًا
- المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع 1 أو أمراض المناعة الذاتية الأخرى
- المرضى الذين لديهم تاريخ من تشعيع الرقبة

توصي الكلية الأمريكية للأطباء بفحص جميع النساء الأكبر من 50 عامًا اللاتي لديهن سمة سريرية واحدة أو أكثر للمرض. [60، 61] و توصي الأكاديمية الأمريكية لأطباء الأسرة بفحص المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض والذين تزيد أعمارهم عن 60 عامًا. [62] توصي الجمعية الأمريكية لأطباء الغدد الصماء السريريين بقياسات هرمون TSH لدى جميع النساء في سن الإنجاب قبل الحمل أو خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. [63] خلص فريق العمل الوقائي الأمريكي إلى أن الأدلة غير كافية للتوصية أو ضد الفحص الروتيني لأمراض الغدة الدرقية لدى البالغين. [64] ومع ذلك، فإن الكلية الأمريكية لأطباء التوليد وأمراض النساء (ACOG) لا توصي بإجراء فحص شامل لأمراض الغدة الدرقية لدى النساء الحوامل. ومع ذلك، الأشخاص الذين هم في خطر متزايد يجب إخضاعهم للفحص. ويشمل ذلك النساء الحوامل اللاتي لديهن تاريخ شخصي أو عائلي لمرض الغدة الدرقية، أو مرض السكري من النوع الأول، أو أعراض توحي بمرض الغدة الدرقية. لا توجد فائدة مثبتة في فحص النساء الحوامل المصابات بتضخم الغدة الدرقية بشكل طفيف، في حين أن النساء اللاتي لديهن تضخم كبير في الغدة الدرقية أو عقيدات درقية متميزة يتطلبن الفحص. [8].

9.4 الخزعة بالإبرة الدقيقة والموجودات النسيجية:

غالبًا ما يتم العثور على عقيدات الغدة الدرقية بالصدفة أثناء الفحص البدني أو في التصوير الشعاعي للصدر أو التصوير المقطعي المحوسب Computed tomography (CT) أو التصوير بالرنين المغناطيسي Magnetic resonance imaging (MRI). يمكن العثور على عقيدات الغدة الدرقية في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية أو فرط نشاط الغدة الدرقية. خزعة FNA هي الإجراء المفضل لتقييم العقيدات المشبوهة، عادةً يتم توجيهها باستخدام الموجات فوق الصوتية. تشمل عوامل الخطر لعقيدات الغدة الدرقية : العمر أكبر من 60 عامًا وتاريخ تشعيع الرأس أو الرقبة والتاريخ العائلي لسرطان الغدة الدرقية. حوالي 5–15% من العقيدات الانفرادية تكون خبيثة. العقيدات المشبوهة هي تلك ذات السمات الصوتية مثل الهوامش غير المنتظمة أو ناقصة الصدى أو الحاوية على التكلسات الدقيقة . يؤدي التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي إلى انخفاض مخزون اليود داخل الغدة الدرقية، وزيادة معدل اليود في الدم، وخلل في تنظيمه. يؤدي الالتهاب المزمن للغدة إلى تدمير تدريجي للأنسجة الوظيفية مع تسلل كبير للخلايا الليمفاوية وخلايا البلازما مع تشوهات في الخلايا الظهارية. بمرور الوقت، يحل التليف الكثيف وبصيلات الغدة الدرقية الضامرة محل تضخم الخلايا اللمفاوية الأولي والفجوات [65].

تشمل الأسباب الأخرى لتدمير الأنسجة الوظيفية ما يلي:

- الإعطاء السابق لليود المشع
- الاستئصال جراحي
- الأورام الخبيثة و سرطان الغدد الليمفاوية
- الساركويد
- الداء النشواني
- الثلاسيميا
- التهاب الغدة الدرقية ريدل
- داء ترسب الأصبغة الدموية.

10- التدبير و العلاج:

10.1 الاعتبارات :

تتمثل أهداف علاج قصور الغدة الدرقية في عكس التقدم السريري للمرضى وتصحيح الاضطرابات الاستقلابية، ويتم مراقبة ذلك من خلال مستويات الهرمون المحفز للغدة الدرقية (TSH) والتيروكسين الحر (T4) الطبيعية في الدم , حيث يتم إعطاء هرمونات الغدة الدرقية لإتمام أو لتعويض الكلي للإنتاج الداخلي و بشكل عام يمكن علاج قصور الغدة الدرقية بشكل مناسب بجرعة يومية ثابتة من الليفوثيروكسين (LT4). يمكن البدء بإعطاء هرمون الغدة الدرقية للتعويض الكامل لدى الأفراد الصغار والبالغين (1.6 ميكروغرام / كغ / يوم) و ستحتاج النساء الحوامل إلى جرعات أعلى بحوالي 25٪. يجب أن يبدأ العلاج بربع إلى نصف الجرعة المتوقعة في المرضى المسنين والمصابين بأمراض القلب الإقفارية المعروفة، ويجب تعديل الجرعة بزيادات صغيرة بعد ما لا يقل عن 4–6 أسابيع. بالنسبة لمعظم حالات قصور الغدة الدرقية الخفيف إلى المعتدل، فإن جرعة الليفوثيروكسين البدئية من 50 إلى 75 ميكروغرام / يوم ستكون كافية. تبدأ الفوائد السريرية خلال 3–5 أيام وتكون ثابتة بعد 4–6 أسابيع. قد يستغرق الوصول إلى مستوى TSH ضمن المجال المرجعي عدة أشهر بسبب تأخر إعادة تكيف محور الغدة النخامية. في المرضى الذين يتلقون العلاج بـ LT4، كما يجب إجراء تغييرات في الجرعة كل 4–6 أسابيع حتى يصل هرمون TSH للمريض إلى النطاق المستهدف و في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية المركزي (الناتج عن خلل في الغدة النخامية أو تحت المهاد)، يتم استخدام مستويات T4 بدلاً من مستويات TSH لتعديل العلاج. في معظم الحالات، يجب الحفاظ على مستوى T4 الحر في الثلث الأعلى من المجال المرجعي , و بعد تثبيت الجرعة حيث يمكن مراقبة المرضى من خلال التقييمات السريرية السنوية أو نصف السنوية ومراقبة هرمون TSH. يجب مراقبة المرضى بحثًا عن أعراض وعلامات الإفراط في العلاج، والتي تشمل ما يلي:

- عدم انتظام دقات القلب
- الخفقان
- الرجفان الأذيني
- العصبية
- التعب
- الصداع
- زيادة الاستثارة
- الأرق
- الارتعاش

تحافظ الإرشادات المحدثة بشأن قصور الغدة الدرقية الصادرة عن جمعية الغدة الدرقية الأمريكية في عام 2014 على توصية الليفوثيروكسين باعتباره المستحضر المفضل لعلاج قصور الغدة الدرقية، مع الاعتبارات التالية [66، 67]:

- ❖ إذا كانت متطلبات جرعة ليفوثيروكسين أعلى بكثير من المتوقع، فيجب التفكير في تقييم اضطرابات الجهاز الهضمي مثل التهاب المعدة بسبب الملوية البوابية، أو التهاب المعدة الضموري ؛ إذا تم اكتشاف مثل هذه الاضطرابات وعلاجها بشكل فعال، يوصى بإعادة تقييم وظيفة الغدة الدرقية وجرعة الليفوثيروكسين
- ❖ يجب أن يتبع بدء أو إيقاف هرمون الاستروجين (أو انقطاع الطمث) والأندروجينات إعادة تقييم مستوى TSH في المصل ، لأن هذه الأدوية قد تغير من الحاجة إلى الليفوثيروكسين.
- ❖ يجب إعادة تقييم TSH في الدم عند بدء استخدام عوامل مثل مثبطات التيروزين كيناز التي تؤثر على استقلاب هرمون الغدة الدرقية أو ثلاثي يودوثيرونين.
- ❖ يُنصح بمراقبة هرمون TSH في الدم عند بدء تناول الأدوية مثل الفينوباربيتال والفينيتوين والكاربامازيبين والريفامبين والسيرترالين.

- ❖ عند اتخاذ قرار بشأن جرعة البدء من الليفوثيروكسين، ينبغي النظر في وزن المريض، وكتلة الجسم ، وحالة الحمل، ومسببات قصور الغدة الدرقية، ودرجة ارتفاع هرمون TSH، والعمر، والقصة السريرية العامة، بما في ذلك وجود أمراض في القلب .
- ❖ يجب أن يبدأ العلاج بهرمونات الغدة الدرقية كتعويض كامل أو كتعويض جزئي مع زيادات تدريجية في الجرعة باستخدام TSH في المصل كمشعر لتحديد الجرعة المثلى.
- ❖ ينبغي إجراء تعديلات الجرعة عند حدوث تغيرات كبيرة في وزن الجسم، مع التقدم في السن، ومع الحمل؛ يجب إجراء تقييم TSH بعد 4–6 أسابيع من أي تغيير في الجرعة
- ❖ المجالات المرجعية لمستويات TSH في المصل أعلى لدى السكان الأكبر سناً (على سبيل المثال،> 65 عامًا)، لذلك قد تكون أهداف TSH الأعلى في المصل مناسبة؛ وفقًا لجمعية الغدة الدرقية الأمريكية American Thyroid Association (ATA)، يمكن رفع مستوى TSH في المصل إلى 4–6 ميكرو وحدة / لتر في المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 70–80 عامًا.

بحسب إحدى الدراسات لم يجد التحليل التلوي للتجارب المعشاة ذات الشواهد للعلاج المركب T4–ثلاثي يودوثيرونين (T3) بالمقارنة مع العلاج الأحادي T4 لعلاج قصور الغدة الدرقية السريري أي اختلاف في الفعالية بين العلاج المركب والعلاج الأحادي فيما يتعلق بالآثار الجانبية مثل الألم الجسدي والاكتئاب والتعب. ووزن الجسم، والقلق، ونوعية الحياة، ومستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) والبروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) ومستويات الدهون الثلاثية [68] كما وجدت دراسة أجريت على مرضى قصور الغدة الدرقية وجود عدم تجانس في قدرة هؤلاء المرضى على إنتاج T3 عند علاجهم بالليفوثيروكسين. حوالي 20٪ من المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية لم يحافظوا على قيم T4 الحرة أو T3 الحرة الطبيعية على الرغم من وجود TSH طبيعي. [69] عند المرضى الذين لا يزال لديهم أعراض (على سبيل المثال، زيادة الوزن والتعب) على الرغم من عودة مستوى TSH إلى طبيعته، عليهم أن يأخذوا بعين الاعتبار أسبابًا أخرى غير قصور الغدة الدرقية بدلاً من مجرد زيادة جرعة هرمون الغدة الدرقية على أساس الأعراض وحدها .

ومع ذلك و في حالات نادرة يكون استمرار الأعراض نتيجة لتعدد أشكال إنزيم ديوديناز 2، الذي يحول T4 إلى T3 في الدماغ؛ و قد يستفيد هؤلاء المرضى من العلاج المشترك LT4–ليوثيرونين (LT3)، وذلك باستخدام نسبة LT4 إلى LT3 في حدود 10–14:1. [70] المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية الشديد الذين يحتاجون إلى دخول المستشفى (على سبيل المثال، الوذمة المخاطية) قد يحتاجون إلى علاج مكثف. الإفراط في إعطاء أي هرمون من هرمونات الغدة الدرقية قد يؤدي إلى حدوث اضطراب في ضربات القلب أو في حالات نادرة جدًا عاصفة الغدة الدرقية ويجب موازنته مع الحاجة للعلاج علماً أن الخطر أعلى عند العلاج بال T3 , و نادراً ما تكون هناك حاجة لعملية جراحية عند المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية , بينما تعد العملية الجراحية مطلوبة بشكل أكبر .

10.2 علاج قصور الغدة الدرقية في الحمل:

توصي الإرشادات المحدثة بشأن قصور الغدة الدرقية الصادرة عن ATA في عام 2014 فيما يتعلق بعلاج قصور الغدة الدرقية لدى النساء الحوامل ما يلي [67، 66]:

يجب أن تتلقى النساء الحوامل المصابات بقصور الغدة الدرقية العلاج المعاوض بالليفوثيروكسين مع معايرة الجرعة للوصول إلى تركيز هرمون TSH ضمن المجال المرجعي , و يجب تقييم مستويات TSH في المصل كل 4 أسابيع خلال النصف الأول من الحمل لضبط جرعات الليفوثيروكسين للحفاظ على TSH ضمن المجال المحدد في الأشهر الثلاثة الأخيرة. ويجب إعادة تقييم مستويات TSH في المصل خلال النصف الثاني من الحمل أما بالنسبة للنساء اللاتي يتناولن ليفوثيروكسين قبل الحمل، يمكن البدء بجرعتين إضافيتين أسبوعيًا بالإضافة إلى جرعة الليفوثيروكسين الحالية، والتي تُعطى كجرعة إضافية واحدة مرتين أسبوعيًا بفاصل عدة أيام، بمجرد تأكيد الحمل. يمكن أن يؤدي قصور الغدة الدرقية أثناء الحمل إلى مجموعة من المضاعفات أثناء الولادة. وحتى المرض

الخفيف قد يكون له آثاراً ضارة على النسل حيث تشمل الآثار الضارة لقصور الغدة الدرقية أثناء الحمل ما يلي:

- التسمم الحملي
- فقر دم
- نزيف ما بعد الولادة
- خلل وظيفة البطين القلبي
- زيادة خطر الإجهاض التلقائي
- انخفاض الوزن عند الولادة
- ضعف النمو المعرفي في النسل [71]
- اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط (ADHD) واضطراب طيف التوحد [72]
- وفاة الجنين

وجدت دراسة عند مراجعة سجلات النساء الحوامل اللواتي تم فحصهن بين يونيو 2005 ومايو 2008 أن 23٪ فقط من النساء تم فحصهم لمعرفة إذا كنُ يعانين من قصور الغدة الدرقية أو لا [92] كما وجدت مراجعة الأدبيات التي أجراها دونغ وستاجنارو جرين أن معدل انتشار قصور الغدة الدرقية العلني أثناء الحمل كان 0.50٪ [73] , و يجب توقع زيادة الحاجة لهرمون الغدة الدرقية أثناء الحمل، خاصة في الثلث الأول والثاني. تشير الدراسات إلى أنه في النساء الحوامل المصابات بقصور الغدة الدرقية يجب زيادة جرعة LT4 بنسبة 25٪ عند تأكيد الحمل ثم تعديلها وفقًا لمستويات TSH , وبالإضافة إلى ذلك فإن الحاجة إلى اليود تكون أعلى في حالة الحمل والرضاعة. ترتفع احتياجات اليود من حوالي 150 ميكروجرام/يوم لدى المرأة غير الحامل إلى 240-290 ميكروجرام/يوم أثناء الحمل والرضاعة كما توصي الإرشادات التوجيهية الصادرة عن الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية بأن تتناول جميع النساء الحوامل والمرضعات ما لا يقل عن 250 مكغ من اليود يوميًا، على شكل يوديد البوتاسيوم، لضمان استمرار الولادة. [74] بالنسبة للنساء الحوامل اللاتي تم تشخيصهن مسبقًا بقصور الغدة الدرقية، يجب قياس مستويات TSH في الدم كل 3-4

أسابيع خلال النصف الأول من الحمل وكل 6–10 أسابيع بعد ذلك. يجب تعديل جرعة LT4 بحيث يبقى مستوى TSH في الدم أقل من 2.5 ملي وحدة دولية / لتر. يجب قياس مستويات TSH و T4 الحر بعد 3–4 أسابيع من كل تعديل للجرعة. [75] يرتبط مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي مع اضطرابات الحمل المختلفة، كما هو الحال مع قصور الغدة الدرقية تحت السريري. في التحليل التلوي لـ 19 دراسة مستقلة (47045 امرأة)، كان خطر الولادة المبكرة أعلى عند وجود قصور الغدة الدرقية تحت السريري، ونقص هرمونات الغدة الدرقية (انخفاض تركيز T4 الحر مع تركيز TSH الطبيعي)، وإيجابية الأجسام المضادة لبيروكسيديز الغدة الدرقية. [76] بالإضافة إلى ذلك، أظهر نيغرو وزملاؤه أن النساء القوقازيات سويات الغدة الدرقية اللاتي لديهن أجسام مضادة إيجابية لبيروكسيداز الغدة الدرقية (anti–TPO) اللاتي عولجن بـ LT4 خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل كان لديهن معدلات إجهاض أقل من النساء اللاتي لم يتم علاجهن و كان لدى هؤلاء النساء أيضًا معدلات أقل للولادة المبكرة، مقارنةً بالمعدلات لدى النساء اللاتي ليس لديهن أجسام مضادة للغدة الدرقية. [78] ومن المثير للاهتمام أن العلاج بـ LT4 قبل الحمل لم يغير بشكل كبير معدل الولادات الحية، أو فقدان الحمل، أو الولادة المبكرة، أو نتائج حديثي الولادة في دراسة أجريت على 952 امرأة مصابة بالسواء الدرقي مع وجود أجسام مضادة إيجابية [77] في تحليل تلوي لثلاث دراسات شملت 220 امرأة مصابة بقصور الغدة الدرقية تحت السريري أو المصابات بأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية خلص فيلكنيرز وزملاؤه إلى أنه ينبغي التوصية بالعلاج باستخدام LT4 لتحسين نتائج الحمل. [79] في التحليلات المجمعة، أدى العلاج بال LT4 إلى معدل ولادة أعلى بكثير ومعدل إجهاض أقل بكثير. في هذا الوقت، تظل توصيات العلاج لفترة ما حول الحمل لدى النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري أو نقص هرمون الغدة الدرقية أو المناعة الذاتية للغدة الدرقية قيد البحث. لا ينبغي تناول LT4 مع مستحضرات فيتامين ما قبل الولادة التي تحتوي على الحديد والكالسيوم. بعد الولادة، يمكن تقليل جرعة LT4 إلى مستوى ما قبل الحمل، ويجب فحص TSH خلال 6 أسابيع. في دراسة أجريت على 77 امرأة حامل مصابات بقصور الغدة الدرقية الذي تم تشخيصه حديثًا (64 امرأة) أو قصور الغدة الدرقية العلني (13 امرأة)، حدد أبالوفيتش وزملاؤه جرعات الليفوثيروكسين (LT4) المطلوبة لإعادة هؤلاء المريضات إلى حالة

الغدة الدرقية السوية حيث وجد الباحثون أن الجرعات الأكثر نجاحًا ، تختلف وفقًا لمستويات خط الأساس لهرمون TSH [80,81]

- قصور الغدة الدرقية تحت السريري (TSH 4.2 mIU/L أو أقل): 1.2 ميكروجرام/كجم/يوم
- قصور الغدة الدرقية تحت السريري (TSH أكبر من 4.2–10 ميكرو وحدة دولية/لتر): 1.42 ميكروجرام/كجم/يوم
- · قصور الغدة الدرقية العلني: 2.33 ميكروجرام/كجم/يوم

أثبتت هذه الجرعات أنها مناسبة في 89% و77% من المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية تحت السريري أو العلني على التوالي، و أوصى بها مؤلفو الدراسة للمريضات الحوامل اللواتي يعانين من قصور الغدة الدرقية الذي تم تشخيصه حديثًا أثناء الحمل. نظرًا لانخفاض الحاجة إلى هرمون الغدة الدرقية بعد الولادة، يجب استئناف جرعات ما قبل الحمل من LT4 عند النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري. يجب تحليل مستوى TSH في الدم في الأسبوع السادس بعد الولادة. [82].

10.3 علاج قصور الغدة الدرقية تحت السريري:

لا يزال هناك جدل كبير بشأن علاج المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية الخفيف. [9] وجدت المراجعات التي أجرتها فرقة العمل المعنية بالخدمات الوقائية بالولايات المتحدة [10] ولجنة خبراء مستقلة [11] أدلة غير حاسمة للتوصية بالعلاج الهرموني للمرضى الذين لديهم مستويات TSH تبلغ 4.5–10 ميكرو وحدة دولية / لتر. بينما يرى بعض الباحثين أن علاج هؤلاء المرضى يحسن الأعراض، ويمنع التقدم إلى قصور الغدة الدرقية الصريح، وقد يكون له فوائد وقائية للقلب. ومع ذلك، وجدت تجربة عشوائية ضمت 95 مشاركًا أن العلاج بـ LT4 لم يؤد إلى تحسن كبير في الاحتشاء القذفي للبطين الأيسر بعد 52 أسبوعًا في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية تحت السريري واحتشاء عضلة القلب الحاد [83].

في النساء الحوامل المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري (TSH حوالي ≤4.0 mIU / L) والأجسام المضادة السلبية لـ TPO، قد يقلل علاج LT4 من خطر الولادة المبكرة توصي جمعية الغدد الصماء بالعلاج المعاوض لل T4 في النساء الحوامل المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري، [84] لكن American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) لا توصي به كإجراء روتيني. [85] قد يكون للتصوير بالموجات فوق الصوتية قيمة إنذارية في قصور الغدة الدرقية تحت السريري. في دراسة إيطالية، حدث تطور إلى قصور الغدة الدرقية العلني في كثير من الأحيان في المرضى الذين أظهر فحص الغدة الدرقية بالموجات فوق الصوتية لديهم نقص التنسج المنتشر (مؤشر على التهاب الغدة الدرقية المزمن). [86] في المرضى غير الحوامل، يعد متابعة قصور الغدة الدرقية تحت السريري والعلاج على أساس كل حالة على حدى أمرًا مطلوباً. ولقد ثبت أن علاج قصور الغدة الدرقية تحت السريري يقلل من مستويات الكوليسترول الكلي والكوليسترول غير الجيد ومستويات البروتين الدهني [87] B ويقلل من تصلب الشرايين وضغط الدم الانقباضي. [88] في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية تحت السريري المصاحب لفقر الدم الناجم عن نقص الحديد، قد تكون مكملات الحديد غير فعالة إذا لم يتم إعطاء LT4 [89] .توصي الارشادات التوجيهية الصادرة عن الجمعية الأمريكية لأطباء الغدد الصماء السريريين (AACE) بالعلاج في المرضى الذين لديهم مستويات TSH أعلى من 10 mIU / L وفي المرضى الذين لديهم مستويات TSH من 5–10 mIU / L بالتزامن مع تضخم الغدة الدرقية أو الأجسام المضادة الإيجابية لـ TPO ؛ هؤلاء المرضى لديهم أعلى معدلات لتطور الحالة لديهم إلى قصور الغدة الدرقية العلني و يمكن استخدام جرعة أولية من LT4 تبلغ 50–75 ميكروجرام/اليوم، والتي يمكن معايرتها كل 6–8 أسابيع لتحقيق مستوى TSH مستهدف يتراوح بين 0.3 و3 ملي وحدة دولية/لتر. [83] وجدت مراجعة الأدبيات التي أجراها آبيرو وزملاؤه أن العلاج بال LT4 يمكن أن يعيق تطور مرض الشريان التاجي في قصور الغدة الدرقية تحت السريري. وبتقييم التجارب العشوائية ذات الشواهد، أفاد الباحثون أن المرضى الذين يتلقون LT4 شهدوا انخفاضات كبيرة في هرمون TSH في الدم وفي الكوليسترول الكلي والمنخفض الكثافة مقارنة بالمرضى الذين يتلقون العلاج الوهمي (Placebo) [90].

في كبار السن (≤65 عامًا) المصابين بقصور الغدة الدرقية تحت السريري، تظل إرشادات العلاج غير حاسمة. بشكل عام، لا ينصح بالعلاج إذا كان مستوى TSH بين 4.5–6.9 ميكرو وحدة دولية / لتر، نظرًا لانخفاض خطر التقدم إلى قصور الغدة الدرقية. [91]. تجربة TRUST، وهي دراسة عشوائية ومضبوطة لعلاج قصور الغدة الدرقية تحت السريري باستخدام ال LT4 لدى كبار السن، تم اختيار 737 رجلاً وامرأة تتراوح أعمارهم بين 65 عامًا أو أكثر عشوائيًا من أجل الخضوع للعلاج بـ LT4 بالمقارنة مع الدواء الوهمي. أظهرت النتائج عدم وجود فائدة في النتائج الأولية لأعراض قصور الغدة الدرقية بعد 12 شهرًا من العلاج. لم تكن هناك أيضًا فوائد كبيرة ملحوظة فيما يتعلق بالنتائج الثانوية لنوعية الحياة، وقوة قبضة اليد، والوظيفة الإدراكية، وضغط الدم، والوزن، ومؤشر كتلة الجسم Body mass index (BMI)، ومحيط الخصر، وسمك الطبقة الداخلية السباتية ، واللويحات السباتية. [92] في دراسة فرعية لتجربة TRUST، لم يكن لدى المشاركين الذين عولجوا بـ LT4 لمدة 18 شهرًا أي اختلافات كبيرة في تصلب الشرايين السباتية مقارنة مع مجموعة الدواء الوهمي. [93] في دراسة متداخلة ضمن تجربة TRUST، لم يُلاحظ أي اختلاف كبير في وظيفة القلب الانقباضي أو الانبساطي لدى المشاركين الذين عولجوا بـ LT4 مقارنةً مع الدواء الوهمي. [94] بشكل عام، بالنسبة للمرضى الذين تزيد أعمارهم عن 70 عامًا والذين لديهم قيم TSH بمقدار 10 ميكرو وحدة / لتر أو أكثر، يجب أن يعتمد العلاج على عوامل المريض الفردية، بما في ذلك أعراض قصور الغدة الدرقية، ووجود الأجسام المضادة لـ TPO، وعوامل الخطر القلبية.

10.4 غيبوبة الوذمة المخاطية Myxedema Coma:

في المرضى الذين يعانون من غيبوبة الوذمة المخاطية، يكون العلاج كما يلي:

إعطاء 4 ميكروغرام من LT4 لكل كيلوغرام من وزن الجسم الخالي من الدهون (حوالي 200–250 ميكروغرام) كجرعة وريدية في جرعة واحدة أو مقسمة، اعتمادًا على خطر إصابة المريض بأمراض القلب وعمره , وبعد 24 ساعة يتم إعطاءه 100 ميكروغرام في الوريد , و بعد ذلك يتم إعطاؤه 50 ميكروغرام/يوم في الوريد، إلى جانب جرعات من الستيروئيدات السكرية في الوريد ويتم ضبط الجرعة على أساس النتائج السريرية والمخبرية ويتم توفير تغطية بالمضادات الحيوية للإنتان إذا كان هناك

شك في قصور الغدة الكظرية (على سبيل المثال، في مريض يعاني من قصور الغدة الدرقية الثانوي بسبب قصور الغدة النخامية)، فيجب التحقق من هذا التشخيص. إذا تم التأكد من قصور الغدة الكظرية، فيجب إعطاء جرعات من الستيروئيدات السكرية الوريدية قبل علاج قصور الغدة الدرقية. إذا كانت حالة المريض حرجة ولا يوجد وقت لإكمال فحص قصور الغدة الكظرية قبل الاستخدام الضروري للـ LT4 IV، فيجب إعطاء المريض جرعة من الستيروئيدات السكرية لمنع حدوث مضاعفات خطيرة ناجمة عن اضطراب الغدة الكظرية. ما يزال استخدام LT3 IV مثيراً للجدل ويعتمد على رأي الخبراء , ويرتبط بارتفاع في الأحداث القلبية الضارة ويتم استخدامه بشكل عام في المرضى الذين لا يبدوون تحسناً سريريًا عند العلاج بال LT4. يمكن إعطاء LT3 مبدئيًا على شكل جرعة 10 ميكروغرام في الوريد، والتي يتم تكرارها كل 8–12 ساعة حتى يتمكن المريض من تناول جرعات فموية وقائية من ال T4 [95].

10.5 مضاعفات العلاج:

يمكن أن يؤدي العلاج المعاوض لهرمون الغدة الدرقية إلى حدوث اضطرابات في الغدة الكظرية لدى المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الكظرية غير المعالج عن طريق تعزيز استقلاب الستيروئيدات السكرية في الكبد. إذا كان هناك شك في قصور الغدة الكظرية، فيجب تأكيده أو استبعاده , وفي حال إذا تم التأكد من ذلك فيجب علاجه قبل علاج قصور الغدة الدرقية. قد يؤدي العلاج المعاوض لهرمون الغدة الدرقية إلى الإضرار بوظيفة القلب لدى المرضى الذين يعانون من أمراض القلب الموجودة. في هؤلاء المرضى، يجب إعطاء جرعات أولية أصغر من LT4، والقيام بمعايرة الجرعة من أجل القيام بزيادات صغيرة. فرط نشاط الغدة الدرقية تحت السريري هو أحد المضاعفات الأكثر شيوعًا للعلاج بـ LT4، ويجب توخي الحذر عند إعطاء جرعات كاملة من LT4 عند كبار السن. و في دراسة أجراها سوين وزملاؤه، تمت متابعة 2007 من المرضى المسنين (الذين تزيد أعمارهم عن ≤60 عامًا) دون تاريخ سابق للرجفان الأذيني على مدى 10 سنوات لتقييم تكرار عدم انتظام ضربات القلب وفقًا لمستويات TSH.

وجد الباحثون أن خطر الرجفان الأذيني كان أعلى بثلاث مرات في المجموعة التي لديها مستويات منخفضة من هرمون ال TSH(0.1> ميكرو وحدة دولية / لتر)، و بنسبة 28٪ للرجفان الأذيني، مقارنةً بـ 11٪ في الأشخاص الذين لديهم مستويات طبيعية TSH(0.4–5.0 < ميكرو وحدة / لتر) [96] . أشارت إحدى الدراسات أنه من الأفضل دراسة العلاقة بين العلاج الزائد وهشاشة العظام والكسور عند كبار السن والنساء بعد انقطاع الطمث. أظهرت دراسة الحالات والشواهد المتداخلة القائمة على السكان زيادة بمقدار ضعفين إلى ثلاثة أضعاف في الكسور لدى مستخدمي LT4 الذين تزيد أعمارهم عن 70 عامًا؛ وكانت الزيادة مرتبطة بالجرعة [97]. أظهرت دراسة قامت بتقييم الارتباط بين مستوى هرمون TSH في الدم وخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، واضطراب النظم، والكسور لدى المرضى الذين يتلقون العلاج ببدائل T4، زيادة خطر جميع النتائج الثلاث مع ارتفاع مستويات ال TSH (> 4.0 ملي وحدة دولية / لتر). ومن المثير للاهتمام، أن المرضى الذين لديهم مستوى منخفض (0.04–0.4 ميكرو وحدة دولية / لتر)، لم يكن لديهم خطر متزايد لهذه النتائج [98]. ومع ذلك، تدعم هذه الدراسات المعايرة الدقيقة للجرعة وتجنب فرط تثبيط هرمون TSH، خاصة في المرضى المسنين. بشكل عام، يجب مراقبة المرضى المعرضين لخطر الإصابة بهشاشة العظام (على سبيل المثال، النساء الذين يعانون من نقص هرمون الاستروجين وكبار السن) والأفراد الذين يتلقون جرعات طويلة لتثبيط ال LT4 (على سبيل المثال، المرضى الذين يعانون من سرطان الغدة الدرقية المتمايز). كشف التحليل لـ 385 امرأة قبل انقطاع الطمث و 409 امرأة بعد انقطاع الطمث، جميعهن يخضعن للعلاج المثبط لل LT4، أن العلاج كان مرتبطًا بتأثير ضار كبير على كتلة العظام في الورك والعمود الفقري في مجموعة ما بعد انقطاع الطمث. [99] نظرًا لأن معظم المراحل التطورية تحدث في أول عامين من العمر، فإن قصور الغدة الدرقية غير المعالج عند الرضيع يمكن أن يسبب إعاقة ذهنية لا رجعة فيها. يتجنب الأطفال الأكبر سنًا تلف الجهاز العصبي ولكنهم يعانون من اضطرابات في نمو العظام. كما أنهم يعانون من تأخر في نمو الأسنان.

11- علاقة الغذاء بقصور الغدة الدرقية:

يمكن أن يكون قصور الغدة الدرقية ناتج عن عدة أسباب كما ذكر سابقاً، مثل التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، أو استئصال الغدة الدرقية، أو خلل خلقي في الغدة الدرقية، أو الإشعاع، أو استخدام بعض الأدوية [100]. بالإضافة إلى ذلك، ترتبط العديد من المعادن والفيتامينات باستقلاب هرمون الغدة الدرقية [101]، بما في ذلك اليود والسيلينيوم والحديد والزنك وفيتامين ب 12 [102]. نقص اليود هو السبب الرئيسي لقصور الغدة الدرقية في المناطق الجغرافية التي تعاني من نقص اليود [103] حيث تحتاج الغدة الدرقية إلى اليود لإنتاج هرمونات الغدة الدرقية [104] و يمكن الحصول على اليود من الأطعمة والتوابل الملحية والمكملات الغذائية و تعد الأعشاب البحرية والأسماك والمأكولات البحرية والملح المعالج باليود ومنتجات الألبان من أغنى مصادر اليود [105]. دراسة أجراها أبيسوريا وزملاؤه في سريلانكا [106] وجدت أن الأطفال الذين تناولوا الملح غير المعالج باليود لديهم تراكيز أعلى بكثير من هرمون الغدة الدرقية (TSH) مقارنةً باللذين تناولوا الملح المعالج باليود بشكل كافٍ . ومع ذلك يبدو أن نقص اليود لا يساهم فقط في تطور قصور الغدة الدرقية، ولكن اليود الزائد قد يضعف أيضًا وظيفة الغدة الدرقية [107]، نظرًا لأن استهلاك اليود في بعض المجموعات السكانية أكبر من الموصى به [108] , فإن الإفراط في تناول اليود قد يسبب قصور الغدة الدرقية الناجم عن اليود من خلال آلية تأثير وولف تشايكوف [108] التي تفترض أنه عند التعرض العالي لليود يتم تثبيط إنتاج هرمون الغدة الدرقية وإطلاقه مؤقتًا بسبب تقليل تنظيم بروتين يوديد الصوديوم المتماثل، وهو المسؤول عن نقل اليود بشكل فعال من الدم إلى خلايا جريب في الغدة الدرقية [109]. وبالتالي لن تكون الغدة الدرقية قادرة على امتصاص اليود واستخدامه بشكل فعال لإنتاج الهرمونات. بشكل عام، يكون هذا التأثير عابرًا، حيث تستأنف الغدة الدرقية وظيفتها الطبيعية بمجرد انخفاض تراكيز اليود إلى وضعها الطبيعي [110]. ومع ذلك، في بعض الحالات، يستمر تأثير وولف–شايكوف، مما يسبب قصور الغدة الدرقية على المدى الطويل [110]. ربطت العديد من الدراسات النظام الغذائي بمسببات الأمراض المختلفة، بما في ذلك أمراض القلب وأمراض المناعة الذاتية والاضطرابات النفسية [111]. نظرًا لأن الأفراد لا يستهلكون عددًا واحدًا أو محدودًا من العناصر الغذائية، ولكنهم يستهلكون أنواعًا مختلفة من الأطعمة، فمن المهم دراسة النظام الغذائي بأكمله بدلاً من عنصر غذائي واحد للحصول على نظرة شاملة عما يستهلكه الأفراد. أجريت دراسات محدودة حول العلاقة بين الأنماط الغذائية وقصور الغدة الدرقية، بما في ذلك العلاقة بين تناول اليود ووظيفة الغدة الدرقية. في دراستين تجريبيتين على الفئران، وجد الباحثون أن تناول

كميات كبيرة من الدهون الحيوانية يرتبط بشكل كبير بضعف وظيفة الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى قصور الغدة الدرقية، كما يتضح من زيادة تراكيز هرمون TSH وانخفاض ال T4 [112] بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء دراسة مقطعية مستعرضة على الفئران. وجدت الدراسة التي أجريت في اليونان [113] أن عدم كفاية استهلاك الفاكهة والخضروات كان مرتبطًا بارتفاع حالة الأكسدة الإجمالية، مما قد يؤثر سلبًا على وظيفة الغدة الدرقية كما أسفرت الدراسات حول العلاقة بين النظام الغذائي للبحر الأبيض المتوسط (MeDiet) ووظيفة الغدة الدرقية عن نتائج مختلطة حيث وجدت دراسة إيطالية [114] أن زيادة الالتزام ببرنامج MeDiet كان مرتبطًا بانخفاض وظيفة الغدة الدرقية , وفي دراسة أخرى ، اختلفت الضوابط الصحية ومجموعة مرضى هاشيموتو في أنماطهم الغذائية وسلوكياتهم. كان لدى المجموعة الشاهدة نمط غذائي يعتمد أكثر على النباتات وكان قريبًا من نظام MeDiet، في حين كان لدى المجموعة الأخرى نظاماً غذائياً يعتمد أكثر على المنتجات الحيوانية والذي يشمل اللحوم المصنعة والدهون المشبعة والسكريات المكررة، مثل النمط الغذائي الغربي وكان قصور الغدة الدرقية أكثر شيوعاً في المجموعة التي تناولت النظام الغذائي الغربي (غير الصحي). حتى الآن، لا توجد دراسات منشورة حول العلاقة بين الأنماط الغذائية وقصور الغدة الدرقية لدى السكان البالغين في الولايات المتحدة.

القسم العملي:

الاستبيان Survey:

تم إجراء استبيان لجمع بيانات حول الإصابة بقصور الغدة الدرقية والوعي حول هذا المرض بين طلاب كليات الجامعة السورية الخاصة, وتضمن هذا الاستبيان الأسئلة التالية:

1- **اختيار جنس المريض: (ذكر/أنثى).**

2- **اختيار عمر المريض بحسب الفئات العمرية المذكورة:**

i. أقل من 20 سنة
ii. [20-30] سنة
iii. [30-40] سنة
iv. [40-50] سنة
v. [50-60] سنة
vi. أكثر من 60 سنة

3- **هل أنت مصاباً أو تعلم أحداً مشخصاً بقصور الغدة الدرقية ؟ (نعم / لا)**

4- **كيف تم التشخيص؟**

i. تحاليل مخبرية
ii. أعراض سريرية

5- **ما هي الأسباب الي أدت لقصور الدرق ؟**

i. نقص اليود
ii. تناول أدوية معينة
iii. وراثة
iv. إلتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي (داء هاشيموتو)
v. ورم الغدة النخامية

6- هل لاحظت زيادة بالوزن بالفترة الأخيرة؟ (نعم / لا)

7- هل كانت الشهية للطعام:

i. طبيعية

ii. أقل من المعتاد

8- ما هي الأعراض التي تمت ملاحظتها؟

i. الشعور بالبرد حتى في الطقس الحار

ii. إمساك

iii. تعب وكسل

iv. اكتئاب

v. انتفاخ في الأطراف

vi. اضطرابات في الدورة الشهرية

vii. انقطاع في الدورة الشهرية

viii. ثر الحليب من الصدر

ix. آلام عظمية وعضلية

x. تساقط الشعر

xi. جفاف بالجلد

9- هل ترافقت الإصابة بقصور الغدة الدرقية مع أحدى هذه الأمراض؟

i. داء إديسون

ii. الداء السكري

iii. داء كرون

iv. إلتهاب المفاصل الروماتيدي

v. البهاق

vi. فقر دم خبيث

10- ما هو العلاج المتبع ؟

i. ليفوتيروكسين
ii. ليفوتيروكسين مع ليوتيرونين
iii. لا أعلم

11- ما هي الفترة التي شعرت فيها بالتحسن ؟

i. من 4 إلى 6 أسابيع
ii. بعد 3 أشهر
iii. بعد 6 أشهر
iv. بعد عام
v. لم أشعر بالتحسن

12- هل تطورت لديك أو لدى المريض أي من الحالات التالية بعد الإصابة بالمرض؟

i. ارتفاع ضغط الدم
ii. ارتفاع كوليسترول الدم
iii. عقم
iv. اعتلال أعصاب محيطي

13- هل تم اتباع حمية غذائية ؟ (نعم / لا)

14- ما هي الأطعمة التي تم التركيز عليها؟

i. حبوب كاملة
ii. زيوت نباتية
iii. فواكه وخضراوات
iv. لحوم وأسماك

15- ما هي الأطعمة التي تم الابتعاد عنها ؟

i. بعض الخضراروات (الملفوف - الفجل - اللفت)

ii. الكافيين

iii. منتجات الألبان والأجبان

16- هل تحسنت الأعراض بعد الحمية الغذائية ؟ (نعم / لا)

17- هل شخصت أو تعرف أحداً شخص بداء هاشيموتو ؟ (نعم / لا)

18- ما هي الأعراض التي ظهرت عند الإصابة بداء هاشيموتو؟

i. ضخامة غدية

ii. انتفاخ بالوجه

iii. تساقط الشعر وهشاشة الأظافر

iv. آلام مفاصل

v. إمساك

vi. جفاف بالجلد

vii. فرط نشاط عابر ثم تطور لقصور الغدة الدرقية

19- كيف تم تشخيص داء هاشيموتو؟

i. تحاليل مخبرية

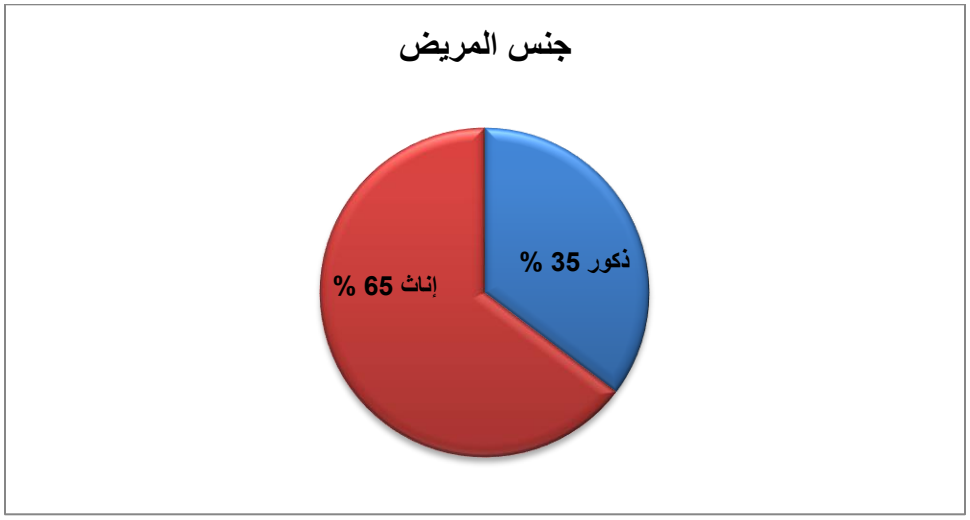
ii. أعراض سريرية

النتائج والمناقشة Results and discussion:

1- توزع إجابات الاستبيان بحسب جنس المريض : (ذكر/أنثى).

كانت نسبة الإناث المصابات بقصور الغدة الدرقية % 65, بينما كانت نسبة الذكور % 35.

يمكن تفسير ذلك أن الإناث أكثر عرضة للاضطرابات الهرمونية وربما حالات الحمل والولادة التي من الممكن أن تستهلك مخزون اليود في الغدة الدرقية كان لها دور في الإصابة بحالة قصور في نشاط الغدة الدرقية.

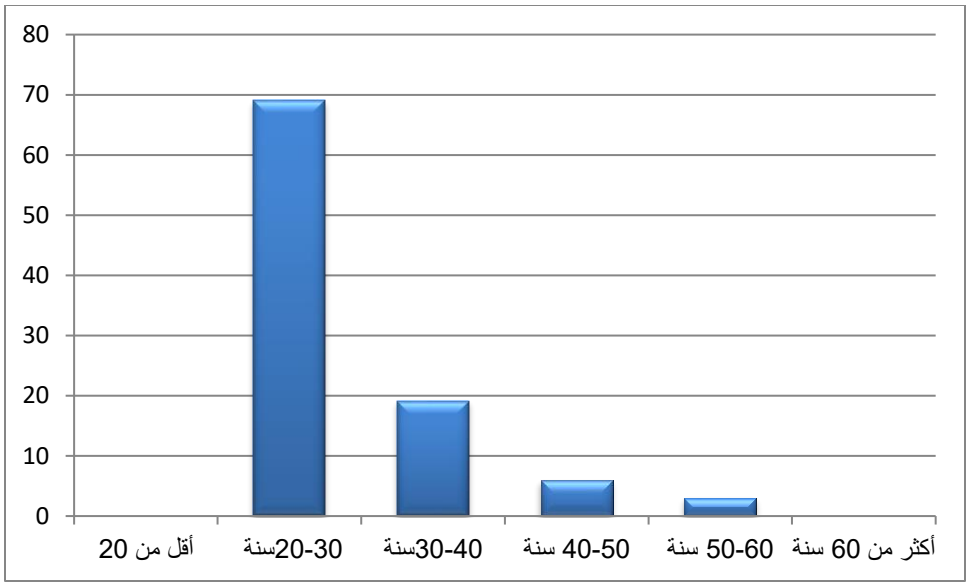


الشكل (5) توزع النسبة المئوية لجنس الأفراد المشاركين في الاستبيان

2- توزع عمر المريض بحسب الفئات العمرية المذكورة:

كانت النسبة المئوية الأقل للمرضى المصابين بقصور الغدة الدرقية للفئة العمرية دون الـ 20 سنة, والنسبة الأعلى ضمن الفئة العمرية [30 - 20] سنة.

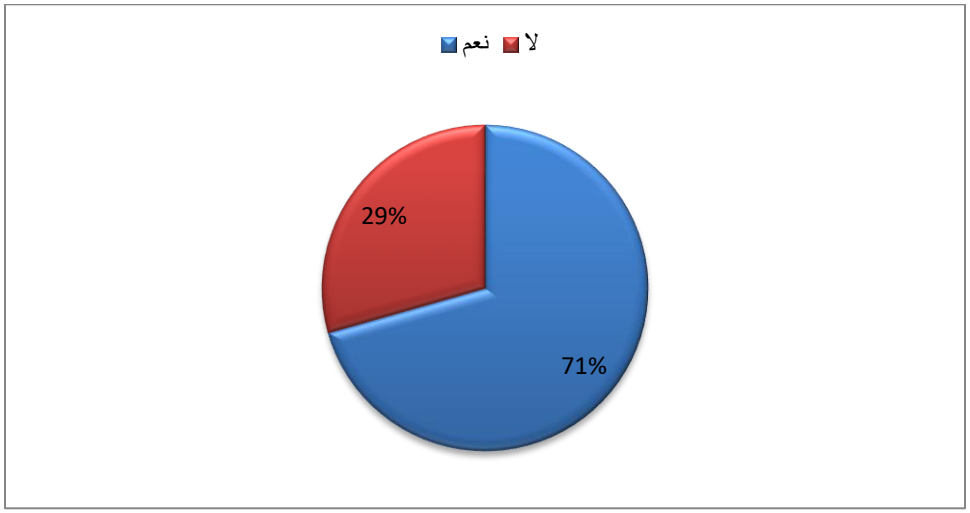
قد يكون سبب ذلك أن اتباع المرضى أو المريضات لحميات غذائية فقيرة باليود وهذا ما يسبب قصور في نشاط الغدة الدرقية بالإضافة إلى المرور بفترات حمل وولادة وإرضاع من شأنها إنقاص مستوى اليود في الجسم في حال لم يتم تناول المكملات الغذائية الحاوية على كميات اليود الموصى بها يومياً.



الشكل (6) توزع النسبة المئوية بحسب الفئات العمرية

3- هل أنت مصاباً أو تعلم أحداً مشخصاً بقصور الغدة الدرقية؟

كانت النسبة المئوية للأفراد المشاركين بالاستبيان والمصابين بقصور الغدة الدرقية % 71, بينما غير المصابين كانت % 29. وهذه النسبة تعد نسبة عالية ضمن العينة المجتمعية الصغيرة التي تم إجراء الاستبيان فيها.

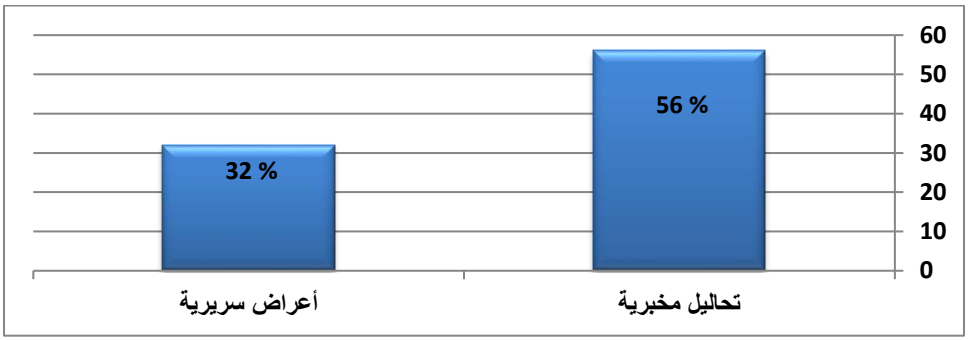


الشكل (7) نسبة الإصابة بقصور الغدة الدرقية ضمن عينات الاستبيان

4- كيف تم التشخيص؟

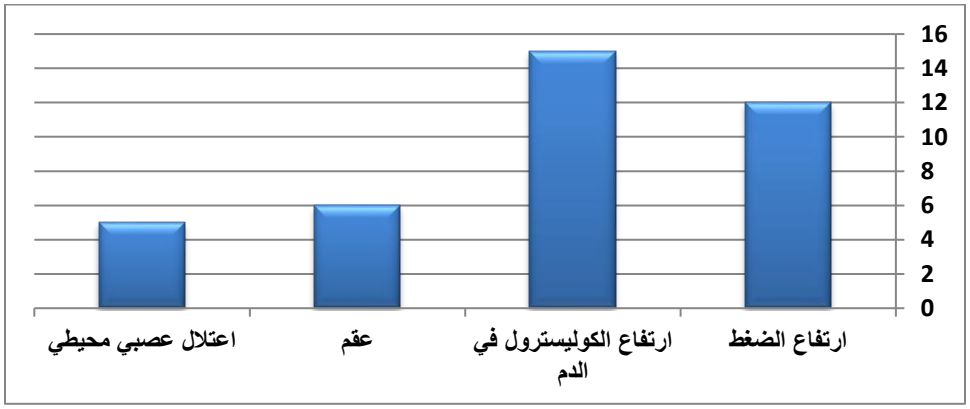
عند السؤال عن طريقة تشخيص الإصابة بقصور الغدة الدرقية كانت النسبة المئوية للتشخيص اعتماداً على التحاليل المخبرية % 56 والنسبة المئوية للتشخيص اعتماداً على الأعراض السريرية التي يشكو منها المريض % 32, بينما كانت نسبة الإجابة لا أعلم % 12.

وسبب ذلك أن المعيار الذهبي الذي يعتمده الأطباء لتشخيص الإصابة بالقصور هو إجراء تحاليل مخبرية لهرمون TSH وهرمون FT4 في بعض الأحيان, وذلك بسبب تشابه بعض الأعراض السريرية بين قصور الغدة الدرقية وأمراض أخرى.



الشكل (8) النسب المئوية لكيفية تشخيص الإصابة بحسب الاستبيان

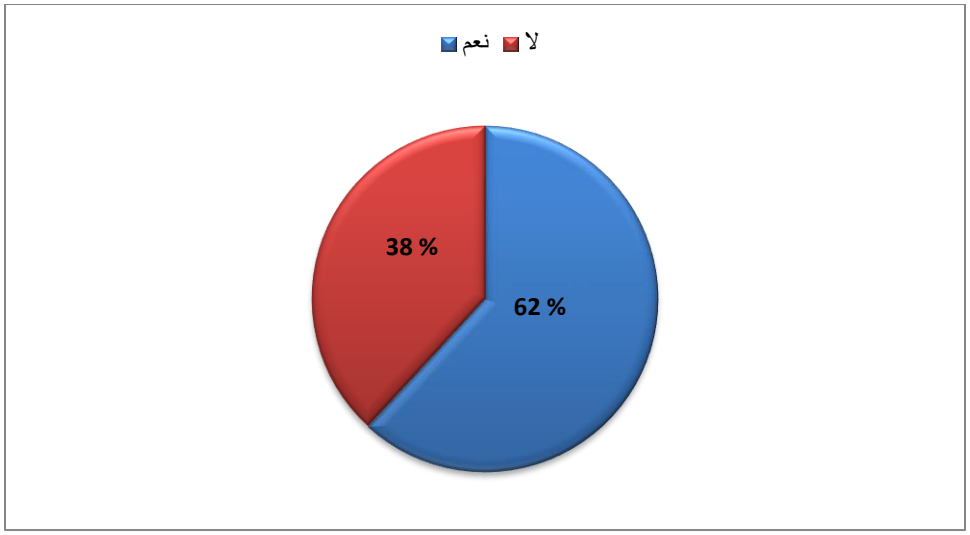
5- هل تطورت لديك أو لدى المريض أي من الحالات التالية بعد الإصابة بالمرض؟



الشكل (9) ترافق الإصابة بقصور الدرق مع أمراض أخرى

6- هل لاحظت زيادة بالوزن بالفترة الأخيرة؟

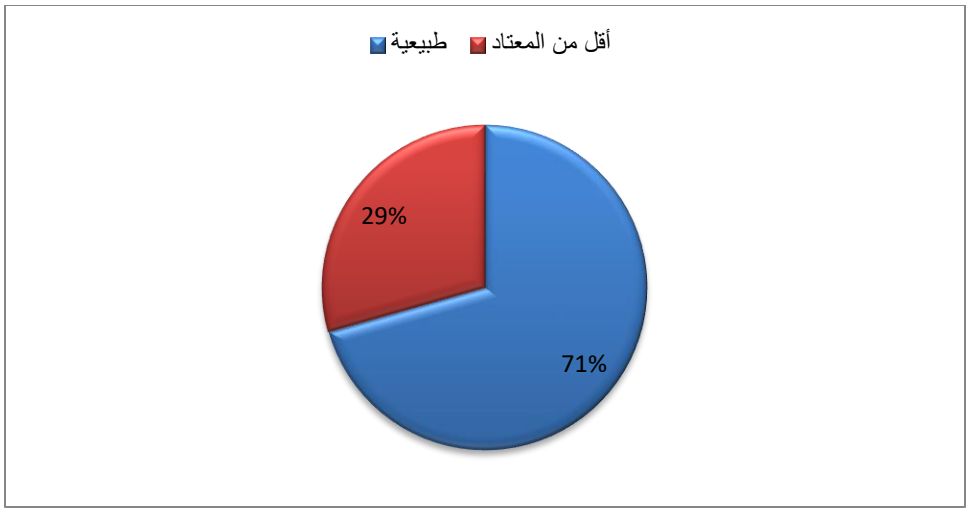
عند الإجابة عما إذا كان هنالك زيادة في الوزن أو لا؛ كانت النسبة المئوية للمرضى الذين عانوا ن زيادة وزن 62 % وهذا يتوافق مع أن قصور الغدة الدرقية يسبب خلل في الاستقلاب والتمثل الغذائي وهذا ما يقود إلى اكتساب وزن زائد عند هؤلاء المرضى.



الشكل (10) توزع النسب المئوية حول زيادة الوزن المرافقة لقصور الدرق

7- هل كانت الشهية للطعام طبيعية أو أقل من المعتاد؟

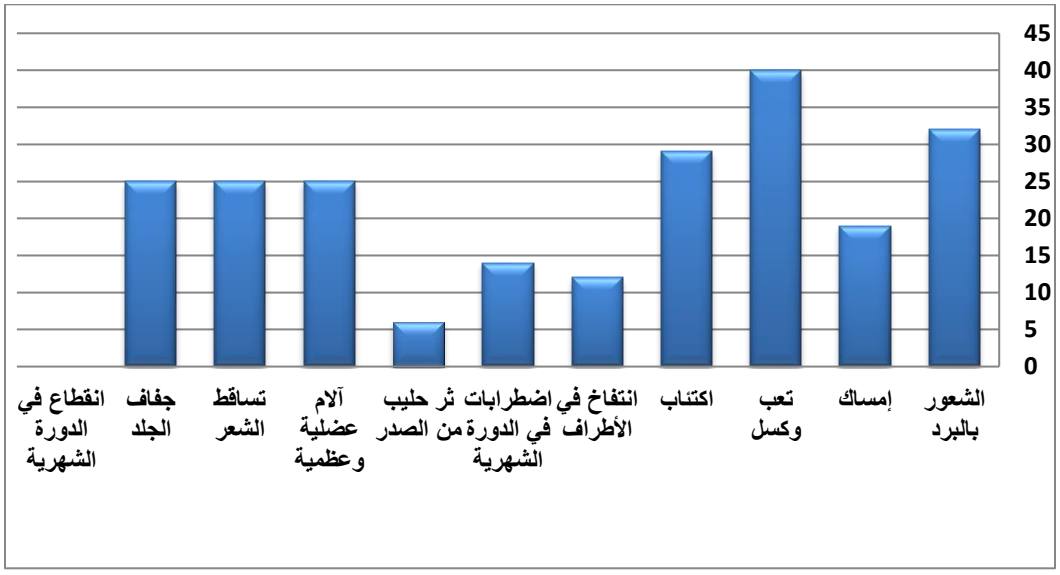
تراوحت الإجابات عن تغير الشهية للطعام عند المصابين بقصور الدرق بين النسبة 71 % شهية طبيعية و النسبة 29 % كانت الشهية أقل من المعتاد, وهذا من أكثر الأعراض التي يشتكي منها المرضى عند مراجعة الطبيب بشكوى ضعف الشهية للطعام مع ملاحظة اكتساب وزن زائد, وذلك بسبب ضعف التمثل الغذائي نتيجة انخفاض نشاط الغدة التي تلعب دوراً أساسياً في الاستقلاب.



الشكل (11) توزع النسب المئوية فيما يخص تغيرات الشهية عند مرضى قصور الدرق

8- ما هي الأعراض التي تمت ملاحظتها؟

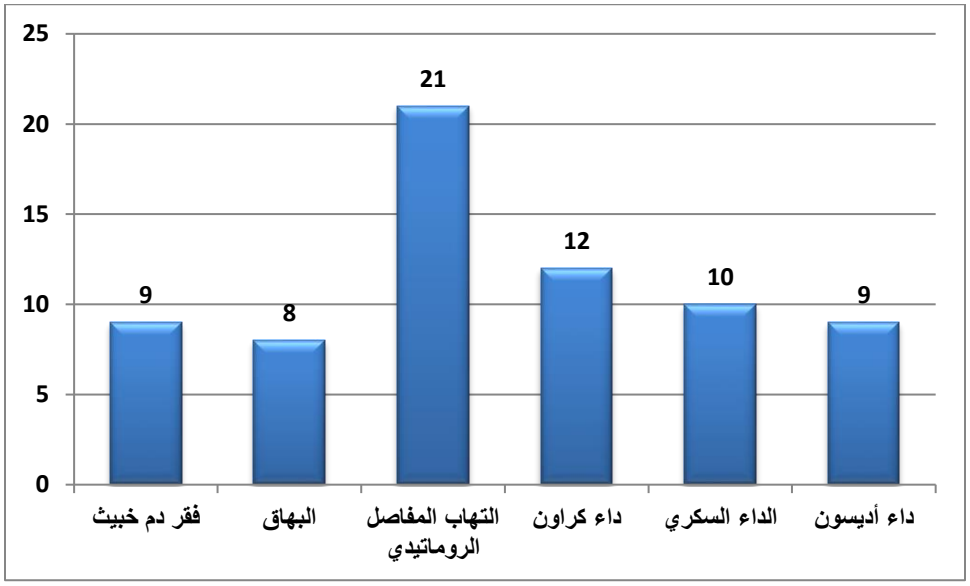
عند الاستفسار عن أشيع الأعراض التي يعاني منها المرضى كانت النسبة الأعلى لمن يعانون من تعب وكسل بنسبة % 40 والشعور بالبرد في الجو الحار.



الشكل (12) توزع النسب المئوية بحسب الأعراض المرافقة لقصور الدرق

9- هل ترافق القصور مع إحدى هذه الأمراض المزمنة؟

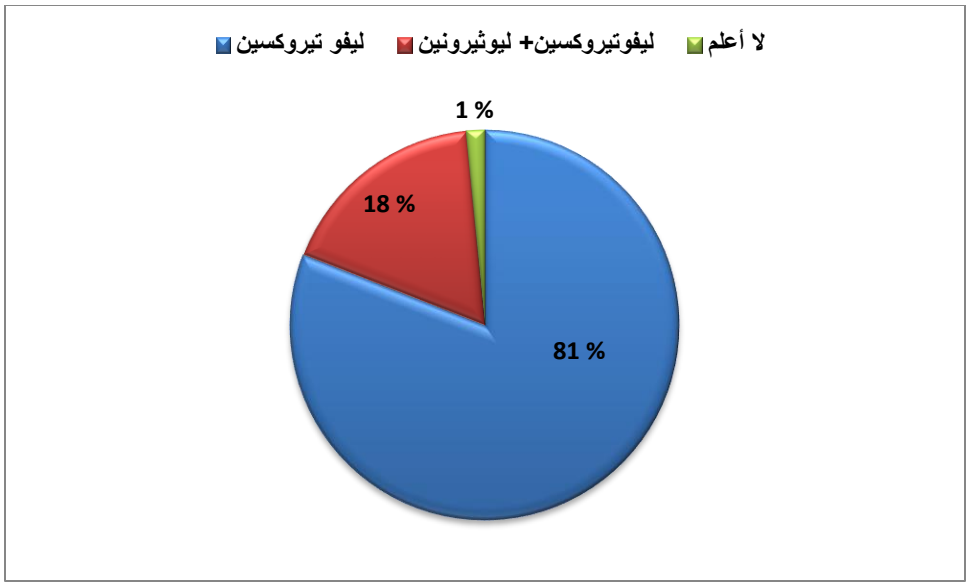
كانت النسبة الأعلى لترافق إلتهاب المفاصل الروماتيدي مع قصور الغدة الدرقية , وقد يعزى ذلك لدور المناعة الذاتية في التسبب بالمرض, ولعل المرضى المشاركين بالاستبيان يعانون من مرض هاشيموتو.



الشكل (13) توزع النسب المئوية فيما يخص ترافق أمراض أخرى مع الإصابة بقصور الدرق

10- ما هو العلاج المتبع ؟

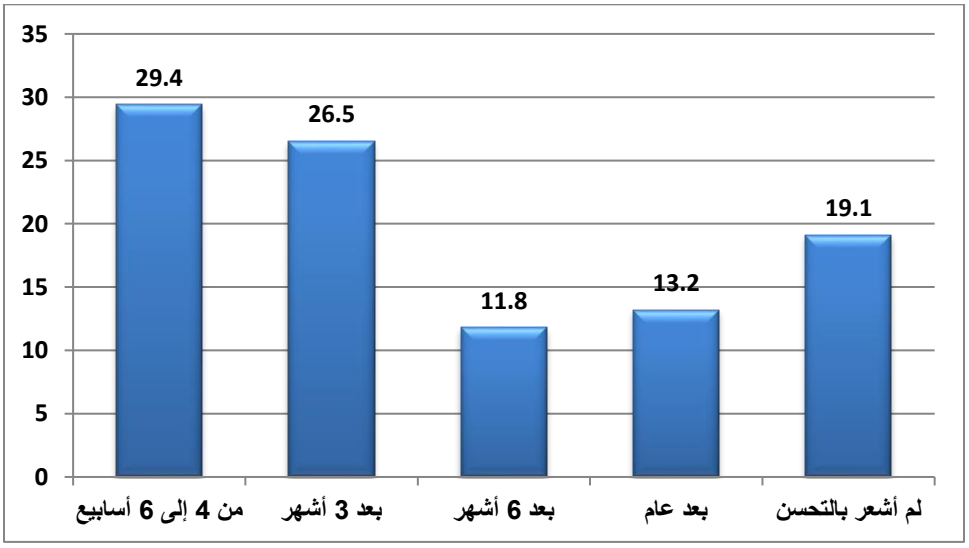
كانت الإجابات حول العلاج المستخدم لقصور الغدة الدرقية تتراوح بين 81 % باستخدام الليفوتيروكسين و 18 % للمشاركة بين LT4 و T3, وربما كانت النسبة الأعلى للعلاج بالـ LT4 لأن الحالات التي تتطلب المشاركة مع الـ T3 نادرة وغالباً الخلل الوظيفي بنشاط الغدة يعود لنقص إنتاج الـ LT4 وليس نقص تحول الـ LT4 إلى T3.



الشكل (14) العلاج المتبع في قصور الدرق

11- ما هي الفترة التي شعرت فيها بالتحسن ؟

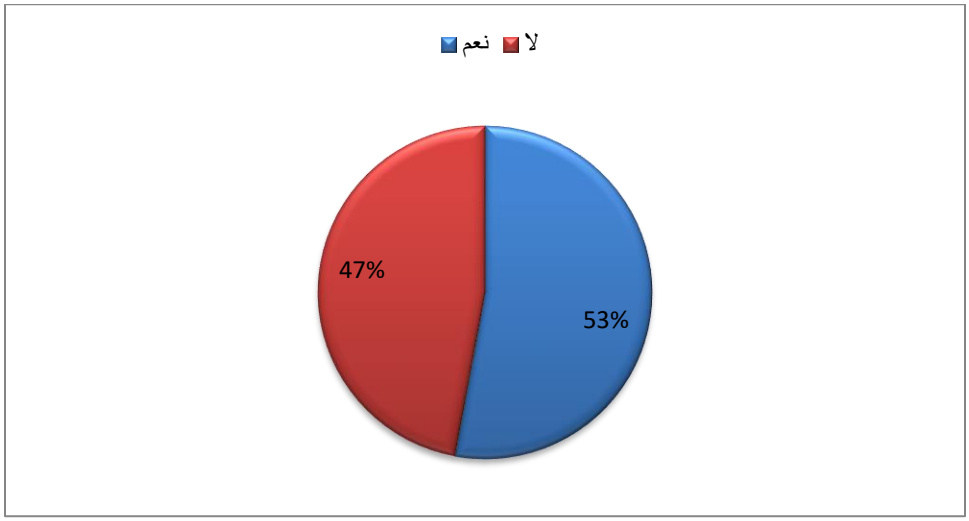
كانت النسبة الأعلى لمن شعروا بالتحسن بين 4 إلى 6 أسابيع وهذا يتوافق مع ما ذُكر عن استجابة الجسم للعلاج والفترة الزمنية اللازمة لتحسن الأعراض وانعكاسها.



الشكل (15) الفترة الزمنية التي شعر فيها المريض بالتحسن بعد بدء العلاج

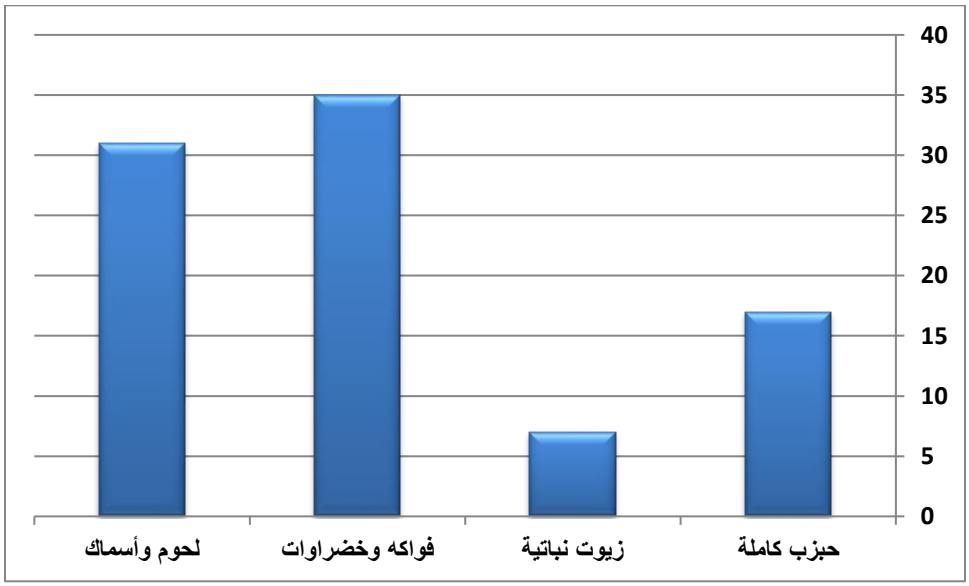
12- هل تم اتباع حمية غذائية؟

كانت النسب متقاربة فيما يخص اتباع المرضى حمية غذائية مناسبة لحالة قصور نشاط الغدة الدرقية, ولعل ذلك بسبب عدم وعي بعض المصابين بأهمية اختيار الغذاء المناسب وضرورة الابتعاد عن بعض الأغذية التي قد تؤثر سلباً على عمل الغدة الدرقية.



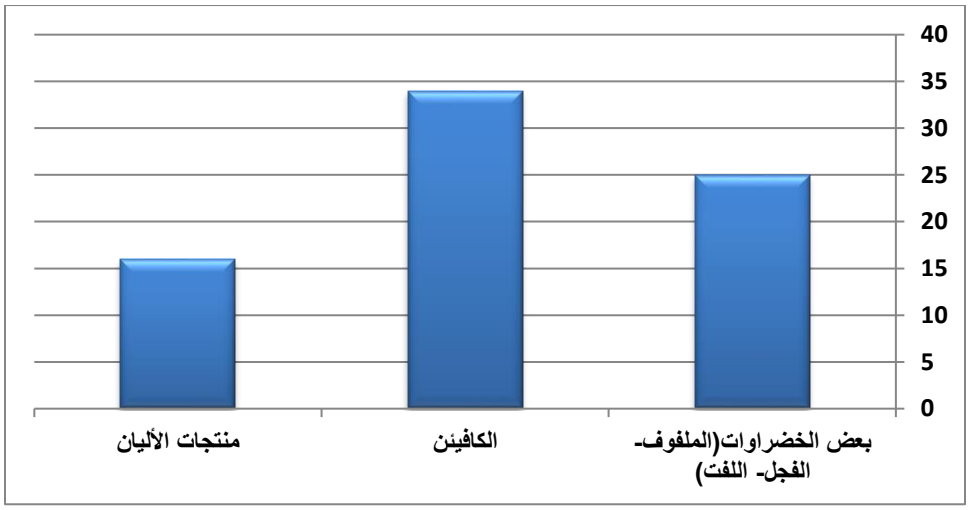
الشكل (16) توزع النسبة المئوية فيما إذا تم اتباع حمية غذائية أو لا

13- ما هي الأطعمة التي تم التركيز عليها؟



الشكل (17) الأغذية التي تم التركيز عل تناولها من قبل المرضى

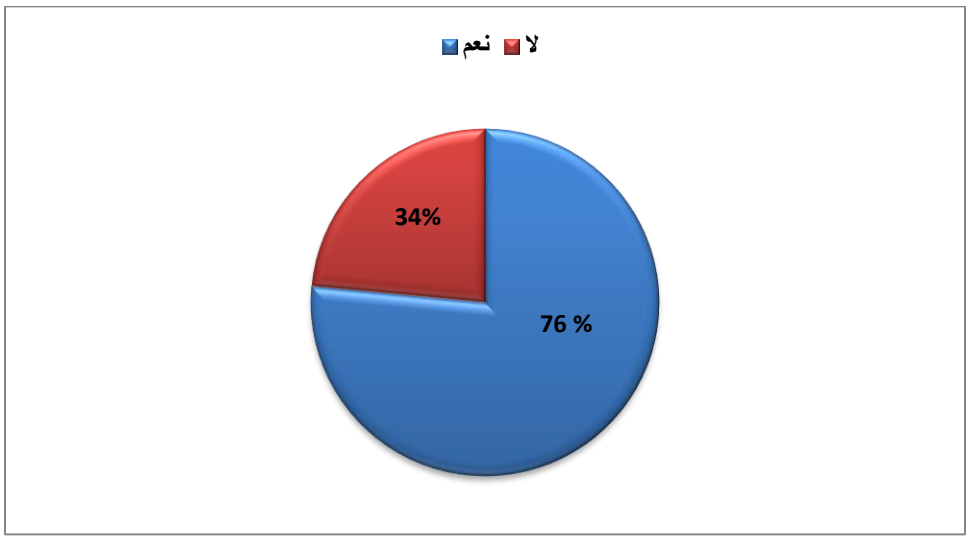
14- ما هي الأطعمة التي تم الابتعاد عنها ؟



الشكل (18) الأغذية التي تم الابتعاد عنها من قبل المرضى

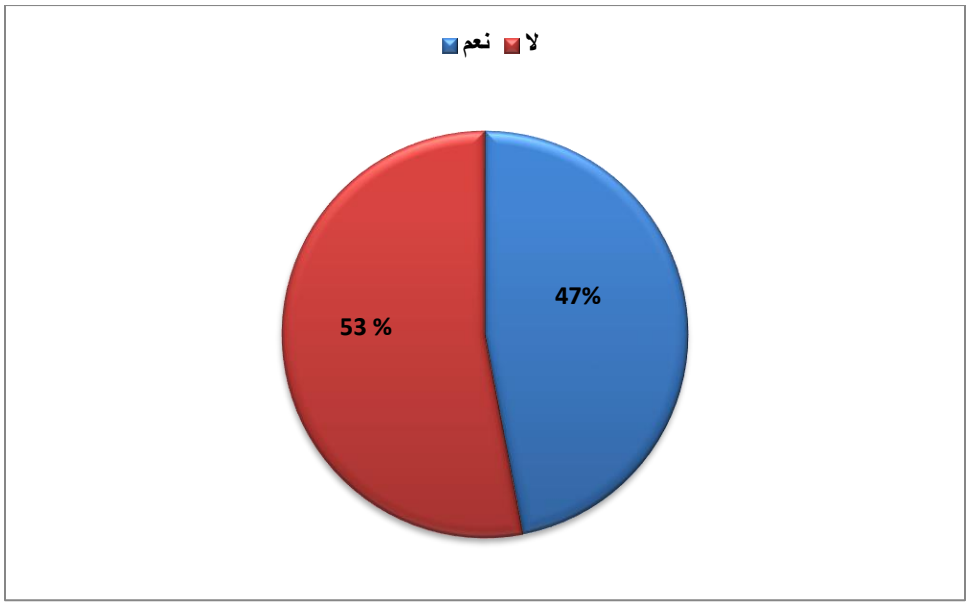
15- هل تحسنت الأعراض بعد الحمية الغذائية ؟

يدل تحسن الأعراض عند 76 % من المرضى ـ بعد اتباع حمية غذائية غنية بالألياف والابتعاد عن تناول نباتات الفصيلة الصليبية والكافيين بكثرة ـ على الدور الكبير لنوعية الغذاء المتناول في تطور المرض أو تحسن الأعراض المرافقة له.



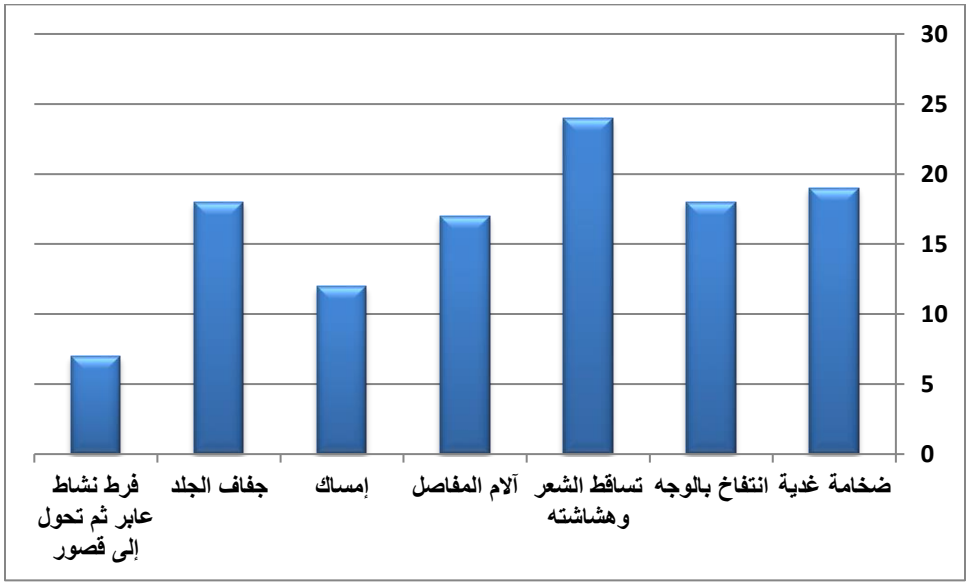
الشكل (19) استبيان حول تحسن الأعراض بعد اتباع حمية غذائية

16- هل شُخصت أو تعرف أحداً شخص بداء هاشيموتو ؟



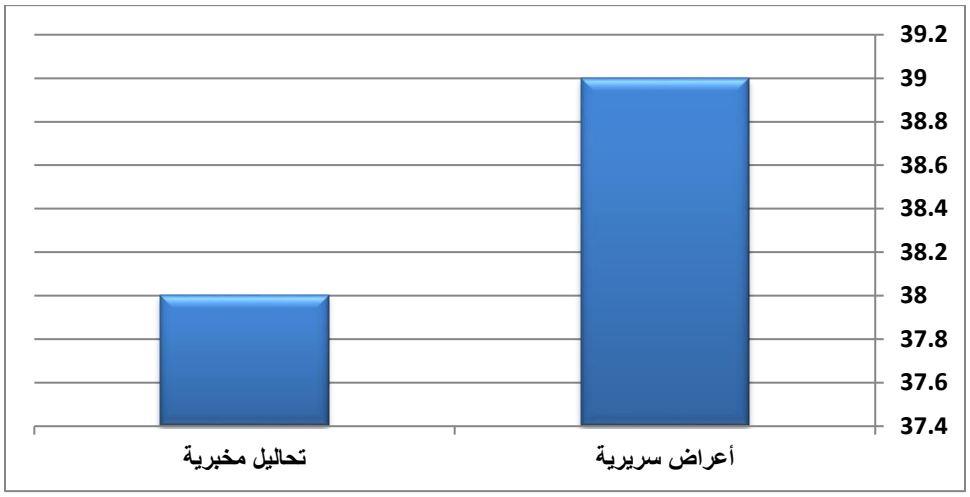
الشكل (20) توزع النسب المئوية فيما يتعلق بنسب الإصابة بداء هاشيموتو

17- ما هي الأعراض التي ظهرت عند الإصابة بداء هاشيموتو؟



الشكل (21) نسب مئوية فيما يتعلق بأعراض داء هاشيموتو

18- كيف تم تشخيص داء هاشيموتو؟



الشكل (22) النسب المئوية لتشخيص داء هاشيموتو

References

1. Chaudhary P, Singh Z, Khullar M, Arora K. Levator glandulae thyroideae, a fibromusculoglandular band with absence of pyramidal lobe and its innervation: a case report. J Clin Diagn Res. 2013 Jul;7(7):1421-4. [PMC free article] [PubMed]

2. Esen K, Ozgur A, Balci Y, Tok S, Kara E. Variations in the origins of the thyroid arteries on CT angiography. Jpn J Radiol. 2018 Feb;36(2):96-102. [PubMed]

3. Giulea C, Enciu O, Toma EA, Calu V, Miron A. The Tubercle of Zuckerkandl is Associated with Increased Rates of Transient Postoperative Hypocalcemia and Recurrent Laryngeal Nerve Palsy After Total Thyroidectomy. Chirurgia (Bucur). 2019 Sept-Oct;114(5):579-585. [PubMed]

4. Kaplan E, Angelos P, Applewhite M, Mercier F, Grogan RH. Chapter 21 SURGERY OF THE THYROID. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Sep 25, 2015. [PubMed]

5. Rykova Y, Shuper S, Shcherbakovsky M, Kikinchuk V, Peshenko A. [MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE THYROID GLAND OF MATURE RATS IN MODERATE DEGREE CHRONIC HYPERTHERMIA]. Georgian Med News. 2019 Jul-Aug;(292-293):75-81. [PubMed]
6. Hofstee P, Bartho LA, McKeating DR, Radenkovic F, McEnroe G, Fisher JJ, Holland OJ, Vanderlelie JJ, Perkins AV, Cuffe JSM. Maternal selenium deficiency during pregnancy in mice increases thyroid hormone concentrations, alters placental function and reduces fetal growth. J Physiol. 2019 Dec;597(23):5597-5617. [PubMed]

7. Talat A, Khan AA, Nasreen S, Wass JA. Thyroid Screening During Early Pregnancy and the Need for Trimester Specific Reference Ranges: A Cross-Sectional Study in Lahore, Pakistan. Cureus. 2019 Sep 15;11(9):e5661. [PMC free article] [PubMed]

8. Zhu B, Zhao G, Yang L, Zhou B. Tetrabromobisphenol A caused neurodevelopmental toxicity via disrupting thyroid hormones in zebrafish larvae. Chemosphere. 2018 Apr;197:353-361. [PubMed]

9. Delitala AP, Scuteri A, Maioli M, Mangatia P, Vilardi L, Erre GL. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. Minerva Med. 2019 Dec;110(6):530-545. [PubMed]

10. Tost M, Monreal JA, Armario A, Barbero JD, Cobo J, García-Rizo C, Bioque M, Usall J, Huerta-Ramos E, Soria V, PNECAT Group. Labad J. Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin. Clin Drug Investig. 2020 Jan;40(1):1-14. [PubMed]

11. Lee JH, Kwon OD, Ahn SH, Choi KH, Park JH, Lee S, Choi BK, Jung KY. Reduction of gastrointestinal motility by unilateral thyroparathyroidectomy plus subdiaphragmatic vagotomy in rats. World J Gastroenterol. 2012 Sep 07;18(33):4570-7. [PMC free article] [PubMed]

12. Endres D, Leypoldt F, Bechter K, Hasan A, Steiner J, Domschke K, Wandinger KP, Falkai P, Arolt V, Stich O, Rauer S, Prüss H, van Elst LT. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2020 Oct;270(7):803-818. [PMC free article] [PubMed]

13. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Sep 2, 2015. [PubMed]

14. Stathatos N. Thyroid physiology. Med Clin North Am. 2012 Mar;96(2):165-73. [PubMed]

15. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, et al. Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2018 Oct. 28 (10):1270-84. [QxMD MEDLINE Link].

16. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev*. 2003 Oct. 24 (5):694-717. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

17. Brix TH, Hegedus L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Apr. 76 (4):457-64. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

18. Bothra N, Shah N, Goroshi M, Jadhav S, Padalkar S, Thakkar H, et al. Hashimoto's thyroiditis: relative recurrence risk ratio and implications for screening of first-degree relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Aug. 87 (2):201-206. [QxMD MEDLINE Link].

19. Sabra M. Thyroid cancer: Is there a relationship between thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis?. *Clin Thyroidology Public*. 6(7):6.

20. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013 Mar. 168 (3):343-9. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

21. Cleveland Clinic. Postpartum Thyroiditis. Available at https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15294-postpartum-thyroiditis. Reviewed October 23, 2020; Accessed: May 23, 2022.

22. 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. [QxMD MEDLINE Link].

23. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Sep. 8 (9):739-41. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

24. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26. 348 (26):2646-55. [QxMD MEDLINE Link].

25. Zala A, Berhane T, Juhlin CC, Calissendorff J, Falhammar H. Riedel Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1. 105 (9):[QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

26. Klionsky Y, Antonelli M. Thyroid Disease in Lupus: An Updated Review. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Feb. 2 (2):74-8. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

27. Wolter P, Dumez H, Schöffski P. Sunitinib and hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12. 356 (15):1580; author reply 1580-1. [QxMD MEDLINE Link].

28. 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. [QxMD MEDLINE Link].

29. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid*. 2001 May. 11 (5):501-10. [QxMD MEDLINE Link].
30. Muir CA, Menzies AM, Clifton-Bligh R, Tsang VHM. Thyroid Toxicity Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Advanced Cancer. *Thyroid*. 2020 Oct. 30 (10):1458-69. [QxMD MEDLINE Link].
31. Bhattacharya S, Goyal A, Kaur P, Singh R, Kalra S. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. *Eur Endocrinol*. 2020 Apr. 16 (1):32-39. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
32. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Apr. 21 (2):371-81. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
33. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. 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. [QxMD MEDLINE Link].
34. [Guideline] Kajantie E, Phillips DI, Osmond C, Barker DJ, Forsén 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. [QxMD MEDLINE Link].
35. 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. [QxMD MEDLINE Link].
36. Winther KH, Cramon P, Watt T, Bjorner JB, Ekholm O, Feldt-Rasmussen U, et al. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life Is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. *PLoS One*. 2016. 11 (6):e0156925. [QxMD MEDLINE Link].

37. Sohn SY, Seo GH, Chung JH. Risk of All-Cause Mortality in Levothyroxine-Treated Hypothyroid Patients: A Nationwide Korean Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. 12:680647. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

38. Chang YC, Chang CH, Yeh YC, Chuang LM, Tu YK. Subclinical and overt hypothyroidism is associated with reduced glomerular filtration rate and proteinuria: a large cross-sectional population study. *Sci Rep*. 2018 Feb 1. 8 (1):2031. [QxMD MEDLINE Link].

39. Tsuda S, Nakayama M, Matsukuma Y, Yoshitomi R, Haruyama N, Fukui A, et al. Subclinical hypothyroidism is independently associated with poor renal outcomes in patients with chronic kidney disease. *Endocrine*. 2021 Jan 20. 341(8):549-55. [QxMD MEDLINE Link].

40. Almomani A, Hitawala AA, Kumar P, et al. Prevalence of hypothyroidism and effect of thyroid hormone replacement therapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study. *World J Hepatol*. 2022 Mar 27. 14 (3):551-8. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

41. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Watanabe S, Kanno Y, et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients. *Can J Cardiol*. 2018 Jan. 34 (1):80-87. [QxMD MEDLINE Link].

42. Tsai TY, Tu YK, Munir KM, et al. Association of Hypothyroidism and Mortality in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jun 1. 105 (6):[QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

43. Thvilum M, Brandt F, Lillevang-Johansen M, Folkestad L, Brix TH, Hegedüs L. Increased risk of dementia in hypothyroidism: A Danish nationwide register-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Jun. 94 (6):1017-24. [QxMD MEDLINE Link].

44. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid*. 2011 May. 21 (5):483-6. [QxMD MEDLINE Link].

45. Laurent I, Tang S, Astere M, et al. Liquid L-thyroxine versus tablet L-thyroxine in patients on L- thyroxine replacement or suppressive therapy: a meta-analysis. *Endocrine*. 2018 Jul. 61 (1):28-35. [QxMD MEDLINE Link].

46. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine*. 2016 Oct. 54 (1):3-14. [QxMD MEDLINE Link].

47. Skelin M, Lucijanic T, Liberati-Cizmek AM, et al. Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. *Endocrine*. 2018 Nov. 62 (2):432-9. [QxMD MEDLINE Link].

48. Pang X, Pu T, Xu L, Sun R. Effect of l-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 May. 92 (5):475-81. [QxMD MEDLINE Link].

49. British Thyroid Foundation. Hair loss and thyroid disorders. BTF. Available at https://www.btf-thyroid.org/hair-loss-and-thyroid-disorders. Accessed: May 23, 2022.

50. Spanou I, Bougea A, Liakakis G, et al. Relationship of Migraine and Tension-Type Headache With Hypothyroidism: A Literature Review. *Headache*. 2019 Sep. 59 (8):1174-86. [QxMD MEDLINE Link].

51. Monostra M. Fatigue common with ‘brain fog’ among adults with hypothyroidism. Healio. Available

at https://www.healio.com/news/endocrinology/20210528/fatigue-common-with-brain-fog-among-adults-with-hypothyroidism. May 29, 2021; Accessed: May 24, 2022.

52. Tricarico L, Di Cesare T, Galli J, Fetoni AR, Paludetti G, Picciotti PM. Benign paroxysmal positional vertigo: is hypothyroidism a risk factor for recurrence?. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2022 Feb 7. [QxMD MEDLINE Link].

53. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec. 90 (12):6472-9. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

54. Bates JN, Kohn TP, Pastuszak AW. Effect of Thyroid Hormone Derangements on Sexual Function in Men and Women. *Sex Med Rev*. 2020 Apr. 8 (2):217-30. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

55. Hershman JM. Hypothyroidism. Merck Manual: Consumer Version. Available at https://www.merckmanuals.com/home/hormonal-and-metabolic-disorders/thyroid-gland-disorders/hypothyroidism. Reviewed October 2020; Accessed: May 23, 2022.
56. Piantanida E, Gallo D, Veronesi G, Pariani N, Masiello E, Premoli P, et al. Masked hypertension in newly diagnosed hypothyroidism: a pilot study. *J Endocrinol Invest*. 2016 Oct. 39 (10):1131-8. [QxMD MEDLINE Link].

57. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb. 87 (2):489-99. [QxMD MEDLINE Link].

58. [Guideline] Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with

autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul. 91 (7):2587-91. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

59. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4. 380 (14):1316-25. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

60. Liu Y. Clinical significance of thyroid uptake on F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Nucl Med*. 2009 Jan. 23 (1):17-23. [QxMD MEDLINE Link].

61. Chen W, Parsons M, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging. *Nucl Med Commun*. 2009 Mar. 30 (3):240-4. [QxMD MEDLINE Link].

62. Ito M, Arishima T, Kudo T, et al. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 1998 Jul 15. 129 (2):141-3. [QxMD MEDLINE Link].

63. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 1998 Jul 15. 129 (2):144-58. [QxMD MEDLINE Link].

64. American Academy of Family Physicians. Summary of Policy Recommendations for Periodic Health Examinations. Reprint no. 510. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians; 2002.

65. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2002 Nov-Dec. 8 (6):457-69. [QxMD MEDLINE Link].

66. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014 Dec. 24 (12):1670-751. [QxMD MEDLINE Link].

67. Melville NA. New ATA guidelines stick with levothyroxine for hypothyroidism. Medscape Medical News from WebMD. October 02, 2014. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/832682. Accessed: February 19, 2015.

68. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul. 91 (7):2592-9. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

69. [Guideline] Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS One*. 2011. 6 (8):e22552. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

70. [Guideline] McDermott MT. Does combination T4 and T3 therapy make sense?. *Endocr Pract*. 2012 Sep-Oct. 18 (5):750-7. [QxMD MEDLINE Link].

71. Finken MJ, van Eijsden M, Loomans EM, Vrijkotte TG, Rotteveel J. Maternal hypothyroxinemia in early pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5- to 6-year-old offspring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr. 98 (4):1417-26. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

72. Ge GM, Leung MTY, Man KKC, et al. Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1. 105 (12):[QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

73. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar. 97 (3):777-84. [QxMD MEDLINE Link].

74. Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2019 Feb. 29 (2):278-89. [QxMD MEDLINE Link].

75. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011 Oct. 21 (10):1081-125. [QxMD MEDLINE Link].

76. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Mar. 35 (1):117-36, vii. [QxMD MEDLINE Link].

77. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth., Korevaar TIM, Derakhshan A, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019 Aug 20. 322 (7):632-41. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

78. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul. 91 (7):2587-91. [QxMD MEDLINE Link].

79. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update*. 2013 May-Jun. 19 (3):251-8. [QxMD MEDLINE Link].

80. Busko M. Optimal levothyroxine doses for hypothyroidism in pregnancy. Medscape Medical News from WebMD. December 9, 2013. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/817459. Accessed: January 5, 2014.

81. Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid*. 2013 Nov. 23 (11):1479-83. [QxMD MEDLINE Link].

82. Shan Z, Teng W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy. *Endocrine*. 2019 Oct. 66 (1):35-42. [QxMD MEDLINE Link].

83. Jabbar A, Ingoe L, Junejo S, et al. Effect of Levothyroxine on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Subclinical Hypothyroidism and Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jul 21. 324 (3):249-58. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

84. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug. 97 (8):2543-65. [QxMD MEDLINE Link].

85. Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME. Thyroid dysfunction in pregnancy: the basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management. *Obstet Gynecol*. 2009 Mar. 113 (3):702-707. [QxMD MEDLINE Link].

86. Rosário PW, Bessa B, Valadão MM, Purisch S. Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. *Thyroid*. 2009 Jan. 19 (1):9-12. [QxMD MEDLINE Link].

87. Ito M, Arishima T, Kudo T, Nishihara E, Ohye H, Kubota S, et al. Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb. 92 (2):608-11. [QxMD MEDLINE Link].

88. Peleg RK, Efrati S, Benbassat C, Fygenzo M, Golik A. The effect of levothyroxine on arterial stiffness and lipid profile in patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2008 Aug. 18 (8):825-30. [QxMD MEDLINE Link].

89. 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 Jan. 94 (1):151-6. [QxMD MEDLINE Link].

90. Abreu IM, Lau E, de Sousa Pinto B, Carvalho D. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Endocr Connect*. 2017 Apr. 6 (3):188-199. [QxMD MEDLINE Link].

91. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019 Jul 9. 322 (2):153-60. [QxMD MEDLINE Link].

92. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017 Jun 29. 376 (26):2534-44. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

93. Blum MR, Gencer B, Adam L, et al. Impact of Thyroid Hormone Therapy on Atherosclerosis in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug 1. 103 (8):2988-97. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

94. Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. *Am J Med*. 2020 Jul. 133 (7):848-56.e5. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

95. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Dec. 35 (4):687-98, vii-viii. [QxMD MEDLINE Link].

96. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10. 331 (19):1249-52. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

97. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ*. 2011 Apr 28. 342:d2238. [QxMD MEDLINE Link].

98. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan. 95 (1):186-93. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

99. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Dec. 81 (12):4278-89. [QxMD MEDLINE Link].

100. Patil N., Rehman A., Jialal I. *StatPearls.* StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2022. Hypothyroidism. [Google Scholar]

101. Chiovato L., Magri F., Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv. Ther.* 2019;36:47. doi: 10.1007/s12325-019-01080-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

102. Mehalingam V., Sahoo J., Bobby Z., Vinod K.V. Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with Diabetic Complications. *J. Fam. Med. Prim. Care.* 2020;9:4277. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_838_20. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

103. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390:1550. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

104. Hypothyroidism|American Thyroid Association. [(accessed on 12 December 2022)]. Available online: https://www.thyroid.org/hypothyroidism/

105. Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V., Sabba C., Resta F., Licchelli B., Guastamacchia E. Role of Iodine, Selenium and Other Micronutrients in Thyroid Function and Disorders. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2009;9:277–294. doi: 10.2174/187153009789044392. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

106. Krishnamurthy H.K., Reddy S., Jayaraman V., Krishna K., Song Q., Rajasekaran K.E., Wang T., Bei K., Rajasekaran J.J. Effect of Micronutrients on Thyroid Parameters. *J. Thyroid. Res.* 2021;2021:1865483. doi: 10.1155/2021/1865483. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

107. Kapil U. Health Consequences of Iodine Deficiency. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2007;7:267. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

108. Chung H.R. Iodine and Thyroid Function. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2014;19:8. doi: 10.6065/apem.2014.19.1.8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

109. Farebrother J., Zimmermann M.B., Andersson M. Excess Iodine Intake: Sources, Assessment, and Effects on Thyroid Function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019;1446:44–65. doi: 10.1111/nyas.14041. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

110. Abeysuriya V., Wickremasinghe A.R., Perera P.J., Kasturiratne A. Consumption Pattern of Iodised Salt in Households and Serum TSH Levels among 5–9 year old Children in the Plantation Sector of Sri Lanka. *Ceylon Med. J.* 2012;57:69–74. doi: 10.4038/cmj.v57i2.4459. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

111. Zaletel K., Gaberscek S., Pirnat E. Ten-Year Follow-up of Thyroid Epidemiology in Slovenia after Increase in Salt Iodization. *Croat. Med. J.* 2011;52:615. doi: 10.3325/cmj.2011.52.615. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

112. Pinto E., Gaberscek S., Okosieme O., Carare Candido A., Aparecida Vieira Ribeiro S., de Souza Macedo M., Aparecida Filomeno Fontes E., Carla Gomes De Souza E., Sonia Lopes Duarte M., Eloiza Priore S., et al. Is Dietary Iodine Intake Excessive According to the Theoretical Model of Healthy Dietary Intake Pattern in Pregnant Women and Schoolchildren: Water, Salt, or Food? *Front. Nutr.* 2021;8:770798. doi: 10.3389/fnut.2021.770798. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

113. Ravera S., Reyna-Neyra A., Ferrandino G., Amzel L.M., Carrasco N. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu. Rev. Physiol.* 2017;79:261. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034125. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

114. Kalarani I.B., Veerabathiran R. Impact of Iodine Intake on the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease in Children and Adults. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2022;27:256. doi: 10.6065/apem.2244186.093. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]