جامعة كربلاء

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

دراسة جزيئية و فسلجية لجين *SLC5A5* و *TSHER* لبعض النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية في محافظة كربلاء

رسالة مقدمة إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

كتبت بواسطة

فاطمة حسين عبيس اليساري

بكالوريوس علوم حياة ٢٠٢٠

بإشراف

أ.د لقاء حسون صكبان

رجب/ ١٤٤٦هـ

كانون الثاني/ ٢٠٢٥م

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَٰنِ الرَّحِيمِ

﴿ وَعِندَهُۥ مَفَاتِحُ ٱلْغَيْبِ لَا يَعْلَمُهَآ إِلَّا هُوَ ۚ وَيَعْلَمُ مَا فِى ٱلْبَرِّ وَٱلْبَحْرِ ۚ وَمَا تَسْقُطُ مِن وَرَقَةٍ إِلَّا يَعْلَمُهَا وَلَا حَبَّةٍ فِى ظُلُمَٰتِ ٱلْأَرْضِ وَلَا رَطْبٍ وَلَا يَابِسٍ إِلَّا فِى كِتَٰبٍ مُّبِينٍ ﴾

صَدَقَ اللهُ العَلِيُّ العَظِيمُ

(سورة الأنعام-الآية 59)

إقرار المشرف على الرسالة

أشهد أن إعداد هذه الرسالة الموسومة:(**دراسة جزيئية و فسلجية لجين *SLC5A5* و *TSHER* لبعض النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية في محافظة كربلاء**) ، قد جرى تحت إشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزءٌ من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة.

التوقيع:

الاسم : د. لقاء حسون صكبان

المرتبة العلمية: أستاذ

مكان العمل: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / /2025

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف، أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع:

الاسم : د. علاء حسين مهدي

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

مكان العمل : كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / /2025

﴿إقـــــرار المقوم اللغوي﴾

اشـــهد أن هـــذه الرســـالة الموســـومة بـــ (دراســـة جزيئيـــة و فســـلجية لجـــين *SLC5A5* و *TSHER* لـــبعض النســـاء المصـــابات بقصـــور الغـــدة الدرقيـــة فـــي محافظـــة كـــربلاء) فـــي كليـــة التربيـــة للعلـــوم الصـــرفة / قســـم علـــوم حيـــاة / جامعـــة كـــربلاء التـــي قـــدمتها الطالبـــة (فاطمـــة حســـين عبـــيس لفتـــة) تمـــت مراجعتهـــا مـــن الناحيـــة اللغويـــة وتصـــحيح مـــا ورد فيهـــا مـــن أخطـــاء لغويـــة وتعبيريـــة وبـــذلك أصـــبحت الرســـالة مؤهلـــة للمناقشـــة بقـــدر تعلـــق الأمـــر بســـلامة الأســـلوب وصـــحة التعبير.

التوقيع:

الاسم: د. مسلم مالك الأسدي

المرتبة العلمية: أستاذ دكتور

العنوان: جامعة كربلاء / كلية العلوم الإسلامية

التاريخ : / / 2024

إقرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة المناقشة الموقعين ادناه نشهد بأننا قد اطلعنا على الرسالة الموسومة بـ (**دراسة جزيئية و فسلجيه لجين *SLC5A5* و *TSHER* لبعض النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية في محافظة كربلاء**) في كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة / جامعة كربلاء التي قدمتها الطالبة (فاطمة حسين عبيس لفتة) كجزء من متطلبات نيل درجة الماجستير، وبعد اجراء المناقشة العلنية وجد انها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعليه نوصي بقبول الرسالة بتقدير (أمتياز).

رئيس لجنة المناقشة

التوقيع:

الاسم: د. ياسمين خضير خلف

المرتبة العلمية: أستاذ دكتور

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم: د. أسيل رحيم مردان

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة القادسية/ كلية التربية

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم: د. جاسم عبد العباس عبدالله

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة كربلاء / كلية الهندسة

عضواً ومشرفاً

التوقيع:

الاسم: د. لقاء حسون صكبان

المرتبة العلمية: أستاذ الدكتور

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

أصادق على ما جاء في قرار اللجنة أعلاه

التوقيع:

الاسم: د. حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 13 / 9 / 2024

الاهداء

الى رسول الله الأعظم محمد صلى الله عليه وال محمد

إلى أهل بيت النبوة، مصدر العلم، وموطن الرسالة، والملائكة المتنوعين

الى سيد قلبي الحاضر واميري المنتظر امام زماني عجل الله فرجه

ألى مصدر الأمان وهي نبع الحنان والتي في نفسها يعود الله علينا بالخيروالتي تعمل ليلا ونهارا على تقارب القلوب من بعضها و تريد ان ترانا في افضل حال، ام زوجي العزيزة

إلى من ساندني ونحن نمهد الطريق للنجاح معًا، رفيق الروح زوجي.

أهدي ثمار جهدي إلى من أعطاني الحياة والأمل والنمو المبني على شغف المعرفة والتعلم، والدي العزيز.

إلى نور عيني وبهجة قلبي، التي علمتني أن أصعد سلم الحياة بالحكمة والصبر، التي كانت صلواتها رفيقة له، وألمه وتفوقه أمي العزيزة.

إلى من وهبني الله وجودهم في حياتي إخوتي وأخواتي.

أشكر كل من وضع جهده حجر الأساس في بناء هذا العمل عائلة زوجي .

إلى كل من ساندني بالدعاء والأحرف إلمتام هذه الرسالة.

فاطمة

شكر وتقدير

الحمدالله والشكر له كماً ينبغي لجلال وجهه وعظّم سلطانه عدد خلقه ورضا نفسه وزنه عرشه ومداد كلماته على ان من عليّ بإنجاز هذه الدراسة والصلاة والسلام على افضل الخلق نبيا محمد (صلى الله عليه واله وسلم).

أعرب عن عميق امتناني وتقديري للسيدة المشرف الأستاذة الدكتورة لقاء حسون صكبان على الجهد والنصيحة التي قدمتها أثناء مدة الدراسة.

أتقدم بخالص الشكر لعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئاسة قسم علوم الحياة على دعمهم ومساعدتهم المتواصلة خلال السنة التحضيرية والسنة البحثية

يطيب لي أن أشكر أستاذ المساعد أمير وفاء عبد الأمير ، كلية العلوم الطبية، جامعة جابر بن حيان للعلوم الطبية والصيدلية .

كما أتقدم بالشكر والامتنان للدكتور محمد داخل عليوي مسؤول وحدة الهرمونات في مستشفى الإمام الحسين التعليمي ولطاقم المختبرات المساندة على مساعدتهم القيمة وتعاونهم خلال عملية أخذ العينات من المرضى.

كما أشكر كل من شارك في التبرع بدمائهم من المرضى والأصحاء، فلولاهم لما تم إنجاز العمل، وعلى تعاونهم وثقتهم.

فاطمة

الخلاصة

تهدف هذه الدراسة للتعرف على دور كل من جين *TSHR* Thyroid stimulating hormone (receptor) وجين*SLC5A5* (solute carrier family 5 member 5) في إستحداث الأصابة باضطراب بقصور الغدة الدرقية كونها من الجينات المهمة والمؤثرة في حدوث الإصابة كما تم دراسة بعض عوامل الخطورة مثل والتي شملت (العمر ،الوزن ،الضغط ،السكر ،أمراض القلب ، إزالة الغدة الدرقية والتاريخ العائلي للمرض) لمعرفة تأثير هذه العوامل في الإصابة باضطراب قصور الغدة الدرقية.

تناولت الدراسة بعض المعايير الفسلجية والهرمونية لمجموعتي المرضى والاصحاء لبيان أهميتها في تشخيص الإصابة وهي قياس مستوى الهرمون المحفز للغدة الدرقية TSH (Thyroid stimulating hormone) وهرمونات الغدة الدرقية هرمون T3 (Triiodothyronine) وهرمون T4 (Thyroxin) وتم قياس مستوى الدهون نسبة Cholesterol ومستوى Triglycerides في مصل دم النساء التي تعاني من اضطراب قصور الغدة الدرقية وجمعت العينات البالغ عددها١٠٠عينة (٥٠) مريضة تعاني من اضطراب قصور الغدة الدرقية من مراجعات مدينة الامام الحسين (ع) ومستشفى الحجة التخصصي (عج) في محافظة كربلاء المقدسة و (٥٠) امرأة سليمة لا تعاني من أي امراض كمجموعة سيطرة في محافظة كربلاء للفترة من شهر كانون الأول للعالم 2023 الى شهر نيسان للعام 2024.

تم استخلاص RNA (Ribonucleic acid) من الدم لمجموعتي المرضى والاصحاء واجري الكشف الجزئي لقياس التعبير الجيني لجين *TSHR* مقارنة مع الجين الطبيعي *HGB* (Housekeeping gene) وكمية التعبير الجيني لجين *SLC5A5* باستخدام تقنية Sequences(REAL TIMEPCR) -RT QPCR إذا أظهرت نتائج الكشف الجزيئي في جين *TSHR* بالمقارنة مع جين*HGB* ارتباط معنوي عالي عند مستوى المعنوية ($P\leq0.01$) بين النساء التي تعاني من اضطراب قصور الغدة الدرقية ونساء مجموعة التحكم ،بالنسبة لجين *SLC5A5* مقارنة مع جين السيطرة *HGB* انخفاض في قيمة التعبير الجيني وعدم معنوية هذا الجين .

نتائج الارتباط ما بين قيمة معامل الارتباط للتعبير الجيني لـــــــ*TSHR* والهرمونات ونسبة الدهون (الكوليسترول والدهون الثلاثية) تبين وجود فرق معنوي لهرموني T4 و T3 مع قيمة التعبير الجيني وعدم وجود فرق معنوي بالنسبة لهرمون TSH و أثبت الدراسة الحالية ايضا وجود معنوية عالية عند مستوى ($P\leq0.05$) بين تقدير قيمة معامل الارتباط للتعبير الجيني لـــ *TSHR* و مستوى الكوليسترول والدهون الثلاثية.

كما اشارت النتائج الحالية الى وجود علاقات مختلفة بين العوامل المدروسة اذا أظهرت فروقات ذات دلالة إحصائية عند قياس قيمة المتوسط للحسابي بالنسبة لعامل العمر للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية وجد(45.36) بالمقارنة مع مجموعة النساء السليمات (43.24)ولفرق معنوي عند($P\leq0.05$)للفئات العمرية (40>)(40-50)(50<) أما عامل الوزن بلغت قيمة المتوسط الحسابي للنساء المصابات (80.16)عند المقارنة مع النساء السليمات (65.68) ولفرق معنوي عند ($P\leq0.01$) كما وجدت الدراسة فرق معنوي كما اشارت النتائج الحالية الى وجود علاقات مختلفة بين العوامل المدروسة اذا أظهرت فروقات ذات دلالة إحصائية عند قياس قمية المتوسط للحسابي بالنسبة لعامل العمر للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية وجد (45.36)بالمقارنة مع مجموعة النساء السليمات (المتوسط=43.24)ولفرق معنوي عند($P\leq0.05$)للفئات العمرية (40>)(40-50)(50<)ما عامل الوزن بلغت قيمة المتوسط الحسابي للنساء المصابات (المتوسط= 80.16)عند المقارنة مع النساء السليمات (المتوسط=65.68) ولفرق معنوي عند ($P\leq0.01$) كما اوجدت الدراسة فرق معنوي عالي عند ($P\leq0.01$) بالنسبة لعامل الضغط والسكر . وعدم وجود فرق معنوي بالنسبة للنساء الذي تعرضن لعملية إزالة الغدة الدرقية. مع وجود فرق معنوي عند ($P\leq0.05$) بالنسبة لتاريخ العائلة الوراثي. وتم قياس مستوى Cholesterol و Triglycerides في مصل دم النساء التي تعاني من اضطراب قصور الغدة الدرقية وتم مقارنتها مع نساء مجموعة السيطرة، إذ كان قيمة المتوسط الحسابي بالنسبة Cholesterol للنساء المصابات(222.36) وللنساء السليمات بلغت(171.76) ، في حين يلغ مستوى Triglycerides (191.90) عند النساء التي تعاني من اضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنةً مع (89.30) نساء مجموعة السيطرة ولفرق معنوي عند ($P\leq0.01$) لكل من Cholesterol وTriglycerides . تم أحتساب مستوى هرمون TSH لمصل دم النساء المصابات والسليمات و لم تظهر فروق معنوية بين المجموعتين النساء المصابات (11.56)و نساء مجموعة التحكم (11.15) ، في حين سجل انخفاض معنوي ($P\leq0.0001$) بين المجموعتين عند قياس هرمون الغدة الدرقية T4 لمصل دم النساء المصابات والسليمات حيث وصلت الى (108.57) و(146.56) عند المجموعتين على التوالي. أيضا كان مستوى هرمون ثلاثي يودوثيرونين T3 منخفضا بشكل معنوي ($P\leq0.001$) عند النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية (1.119)مقارنة مع (2.433)عند النساء السليمات .

قائمة المحتويات

التسلسل	العنوان	رقم الصفحة
	الخلاصة	أ
	قائمة المحتويات	I-IV
	قائمة الاشكال	IV-V
	قائمة الجداول	V-VI
	قائمة المختصرات	VII-VIII
الفصل الأول	**المقدمة Introduction**	**١**
الفصل الثاني	**استعراض المراجع LiteratureReview**	**3**
٢-١	الغدة الدرقية Thyroid Gland	3
٢-٢	أنسجة الغدة الدرقية Thyroid Tissue	4
٢-٣	وظيفة الغدة الدرقية Thyroid Gland Function	4
٢-٤	فيزيولوجيا وظيفة الغدة الدرقية Physiology of Thyroid Function	5
٢-٥	التخليق الحيوي لهرمون الغدة الدرقية Bio Synthesis of Thyroid Hormone	6
٢-٦	استقلاب هرمون الغدة الدرقية Metabolism of Thyroid Hormone	8
2-7	تنظيم إنتاج هرمون الغدة الدرقية Regulation of Thyroid Hormone Production	10
2-8	نقل هرمونات الغدة الدرقية في البلازما Plasma transport of the Thyroid Hormones	11
2-9	هرمونات الغدة الدرقية Thyroid Hormones	11
2-10	هرمون الغدد جار الدرقية Parathyroid Hormone (PTH)	16
2-11	امراض الغدة الدرقية Thyroid Diseases	17

12-2	فسيولوجية المرضية لقصور الغدة الدرقية Pathophysiology of Hypothyroidism	20
13-2	اضطرابات الغدة الدرقية وعوامل الخطر Thyroid Disorders and Risk Factors	٢١
	قصور الغدة الدرقية من الناحية الوراثية Hypothyroidism from a Genetic Perspective	٢٣
	اهم الجينات التي لها علاقة مع قصور الغدة الدرقية The Most Important Genes Associated with Hypothyroidism	٢٦
الفصل الثالث	**المواد وطرائق العمل Materials and Methods**	29
٣-١	المواد Materials	29
٣-٢	طرق العمل Methods	30
3-2-1	جمع العينات Samples Collection	30
3-2-2	تصميم التجربة Experiment Design	31
٣-٢-٣	حفظ العينات Sample preservation	32
٣-3	طرق التحليل الكيميائي الحيوي والهرموني Biochemical and Hormonal Assay Methods	32
3-3-1	تقدير مستوى هرمون الغدة الدرقية المحفز في المصل Estimation of Serum Thyroid Stimulating Hormone	32
3-3-2	تقدير مستوى هرمون هرمون الثيروكسين في المصل Estimation of Serum Thyroxine Level	33
٣-٣-٣	تقدير إجمالي ثلاثي يودوثيرونين في المصل Estimation of Serum Total Triiodothyronine	33
3-3-4	تقدير مستوى الانسولين في المصل Estimation of Serum Insulin Level	33
3-3-5	تحديد تركيز الدهون الثلاثية في المصل Determination of Serum Triglyceride Concentration	34

4-٣	الكشف الجزيئي Molecular Detection	34
5-٣	التحليل الاحصائي	39
الفصل الرابع	**النتائج والمناقشة Results and Discussion**	**39**
1-4	دراســـة تـأثير عوامل الخطورة Study of the Impact of Risk Factors	40
1-1-4	العمر Age	40
2-1-4	الوزن Weight	41
3-1-4	السكري Diabetes	42
4-1-4	الضغط Pressure	43
5-1-4	امراض القلب Heart disease	44
6-1-4	إزالة الغدة الدرقية Thyroidectomy	44
7-1-4	تاريخ العائلة الوراثي Family Genetic History	44
٢-4	الفحوصات الكيموحيوية Biochemical tests	45
1-٢-4	مســتويات الدهون في النســاء المصــابات بقصــور الغدة الدرقية مقارنة بمجموعة التحكم	45
3-٤	التغيرات الهرمونية Hormonal Changes	48
3-4	الفحص الجزيئي Molecular Screening	52
1-٣-٤	تقدير مســتوى التعبير الجيني في تفاعل بوليميريز المتســلســل لجين SLC5A5 للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع النساء السليمات	52
2-٣-٤	تقدير مســتوى التعبير الجيني في تفاعل بوليميريز المتســلســل *TSHER* للنســاء المصــابات باضــطراب قصــور الغدة الدرقية مقارنة مع النســاء السليمات	55
3-3-٤	دراسة تأثير المعلمات على قيمة التعبير الجيني	56
الفصل الخامس	**الِاستنتاجات وَالتوصيات Conclusions and Recommendations**	**59**
١-٥	الاستنتاجات Conclusions	59

٢-٥	التوصيات Recommendations	60
الفصل السادس	**المصادر**	**61**
٦-١	المصادر العربية	61
٦-٢	المصادر الإنكليزية	61

قائمة الاشكال

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
٢-١	تشريح الغدة الدرقية	3
٢-٢	وظيفة الغدة الدرقية انتاج هرمونات T3 و T4 والكالسيتومين	4
٢-٣	تخليق هرمونات الغدة الدرقية من الثيروجلوبولين بواسطة بيروكسيداز الغدة الدرقية	5
2-4	التخليق الحيوي لهرمون الغدة الدرقية	8
2-5	يوضح التفاعلات المحفزة بواسطة أشكال محددة من ديوديناز	9
2-6	تنظيم إفراز هرمونات الغدة الدرقية	10
2-7	يوضح تنظيم ردود الفعل لإفراز هرمون TSH، يشير الموجب (+) إلى التحفيز ويشير السالب (−) إلى التثبيط	12
2-8	البناء الكيميائي لهرمون ثلاثي اليود الثايرونين (T3)	14
2-9	يوضح (A) يتم إنتاج هرموني الثيروكسين (T4) بواسطة الغدة الدرقية عن طريق تحفيز إنتاجهما من خلال هرمون (TSH) الذي يُفرز من الغدة النخامية بالمقابل يعمل هرمونا T4 مع T3 على تنظيم افراز TSH من خلال آلية التغذية الاسترجاعية السالبة. (B) التركيب الكيميائي لهرموني T4 و T3 (مع إبراز ذرات اليود). (C) توضيح T4 الحر ومبدأ التحليل بالتوازن (Equilibrium Dialysis).	15

10-2	آليات عمل هرمون الغدة جار الدرقية	16
1-3	تصميم التجربة	31
1-4	يوضح قيمة المتوسط للكوليسترول بالنسبة للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات	47
2-4	يوضح قيمة المتوسط الدهون الثلاثية بالنسبة للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات	48
3-4	يوضح قيمة المتوسط لهرمون TSH في مجموعة النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات	50
4-4	يوضح قيمة المتوسط لهرمون T٤ في مجموعة النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات	50
5-4	يوضح قيمة المتوسط لهرمون T3 في مجموعة النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات	51
6-4	منحيات التغير التضاعفي لكمية التعبير الجيني في فحص تفاعل البوليميرز المتسلسل لجين SLC5A5	53
7-4	منحيات التغير التضاعفي لكمية التعبير الجيني في فحص تفاعل البوليميرز المتسلسل لجين *TSHER*	55

قائمة الجداول

رقم الجدول	العنوان	رقم الصفحة
١-٢	الطفرات الجينية المسببة لقصور الغدة الدرقية	24
1-3	الأجهزة المستخدمة وبلد المنشأ	29
2-3	المواد البيولوجية والكيميائية المستخدمة في الدراسة	30
3-3	قياس نسبة الهرمونات في المرضى والاصحاء باستخدام جهاز Cobas e 411 analyzer	33

4-3	المحاليل المستخدمة في استخلاص الحمض النووي الريبي RNA	35
5-3	احجام المواد الكيميائية المستخدمة في التفاعل	36
6-3	الإضافات والية ضبط الجهاز	37
٣-7	تصميم البادئات	38
٤-١	يوضح النسب المئوية بالنسبة للعمر والوزن للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية	42
٤-٢	قيمة المتوسط لكل من العمر والوزن بالنسبة للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية بالمقارنة مع النساء السليمات	42
٤-٣	تأثير عوامل الخطورة (السكري، الضغط، امراض القلب، استئصال الغدة الدرقية، تاريخ الوراثة العائلي) على الإصابة باضطراب قصور الغدة الدرقية	45
٤-٤	يوضح قيمة لمتوسط للكوليسترول والدهون الثلاثية بالنسبة لمجموعة النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات	48
٤-٥	قيمة المتوسط لكل من هرمون TSH و T4 و T3	52
٤-٦	مستوى العبير الجيني في تفاعل البوليميريز المتسلسل لجين SLC5A5 للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية بالمقارنة مع النساء السليمات.	53
٤-٧	مستوى العبير الجيني في تفاعل البوليميريز المتسلسل لجين *TSHER* للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية بالمقارنة مع النساء السليمات.	55
٤-٨	معامل الارتباط بين Fold change of B actin ودراسة Fold change of *TSHER*	57
٤-٩	العلاقة بين ضغط الدم والتغير في التعبير الجيني لـ *TSHER* في مجموعة المرضى والاصحاء.	58

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
AITDs	Autoimmune Thyroid Diseases
DIT	Diiodotyrosine
DEHAL1	Iodothyronine dehalogenase
GD	Graves Diseases
GPCR	G-Protein Coupled Receptor
HDL	High-Density Lipoprotein
IRD	Inner Ring Deiodination
IDL	Intermediate-Density Lipoprotein
LDL	Low-Density Lipoprotein
LP	Lipid Profile
LCAT	Lecithin-Cholesterol Acyltransferase
MIT	Monoiodotyrosine
NKX2-1	NK2 Homeobox 1
NIS	Sodium-iodide symporter
ORD	Outer Ring Deiodination
PTH	Parathyroid hormone
RNA	Ribonucleic Acid
REE	Resting Energy Expenditure
SLC5A5	Solute Carrier Family 5 Member 5
SCH	Subclinical Hypothyroidism
T4	Thyroxin
T3	Tri-iodothyronine

Tg	Thyroglobulin
TPO	Thyroid Peroxidase
TSHR	Thyroid-stimulating hormone receptor
TH	Thyroid Hormone
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
TBG	Thyroxine-Binding Globulin
VLDL	Very Low-Density Lipoprotein

الفصل الأول

المقـــــدمة

Introduction

1-١ المقدمة Introduction

يعد قصور الغدة الدرقية اضطراب في نظام الغدد الصماء وهو من أكثر الأمراض شيوعا لدى النساءبسبب اضطرابات الدورة الشهرية بنحو ٨-٩ مرات منه عند الرجال، ويزداد الانتشار مع تقدم العمر، مع ذروة حدوثه بين سن ٣٠ و٥٠ عامًا (Kumar and Kotur,2020; Chiovato *et al*.,2019)، إذ يحدث القصور عند فشل الغدة الدرقية في إنتاج هرمونات الغدة الدرقية (الثايروكسين Thyroxine (T4) وثلاثي اليود الثايرونين Tri-iodothyronine (T3)) الكافي لتلبية المتطلبات الأيضية للجسم، وهو ما ينعكس على العديد من وظائف الجسم الحيوية، مثل التمثيل الغذائي، ودرجة حرارة الجسم، ونشاط الأعضاء المختلفة، كما يرتبط بمجموعة متنوعة من العلامات مثل التعب وبطء القلب والاكتئاب والسمنة وفرط شحميات الدم (Zamwar *et al*.,2023; Guglielmi *et al*.,2018). تتنوع أسباب قصور الغدة الدرقية، فقد تكون أولية ناتجة عن خلل أو مرض في الغدة نفسها، أو ثانوية وهي حالات نادرة تحدث نتيجة خلل في الغدة النخامية يؤدي إلى نقص في إفراز الهرمون المحفز للغدة الدرقية. ومع ذلك، فإن السبب الأكثر شيوعًا لاضطرابات الغدة الدرقية يتمثل في مهاجمة جهاز المناعة للغدة الدرقية وتدميرها تدريجيًا مرض هاشيموتو (إلتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي المزمن)، مما يؤدي في النهاية إلى قصور في نشاطها (Gaitonde *et al*.,2012; Cooper and Biondi, 2012).

كما تلعب الجينات دورًا محوريًا في تحديد القابلية للإصابة بهذا الاضطراب، إذ تسهم الطفرات أو تغيرات جينية متعددة عبر مواضع مختلفة، لبعض الجينات الرئيسية في خطر إصابة الفرد بقصور الغدة، ومن أبرز الجينات المرتبطة بوظائف الغدة الدرقية هي *Solute Carrier Family 5 Member 5 (SLC5A5)*، *NK2 Homeobox 1 (NKX2-1)*، *Thyroid Peroxidase (TPO)*، و*Thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR)*، *Iodothyronine dehalogenase (DEHAL1)*، *NK2 Homeobox 1 (NKX2-1)* إذ ترتبط هذه الجينات بوظائف الغدة الدرقية الأساسية، بما في ذلك تمايز الغدة الدرقية، وتنظيم اليوديد، وتخليق الثيروغلوبولين، ونقل اليوديد، وإزالة اليود من التيروزين (Kim and Park,2023; Stoupa *et al*.,2022). يعد جين *TSHR* من المستقبلات عبر الغشاء مقترن بالبروتين G، يعمل كوسيط عن طريق ارتباطه بهرمون TSH في تخليق هرمونات الغدة الدرقية (Tyagi *et al*.,2024)، تؤدي الطفرات في هذا الجين إلى مقاومة متفاوتة لهرمون TSH، منها ارتفاع مستويات TSH مع بقاء وظائف الغدة الدرقية طبيعية ووجود غدة درقية طبيعية أو ناقصة التكوين، وهو ما يُعرف بفرط الثيروتروبينيميا اليوثيرويدي أو مقاومة TSH المعوضة بالكامل (Kostopoulou *et al*.,2021; Tonacchera *et al*.,2002). قد يظهر أيضًا في شكل قصور درقي خفيف أو على الحدود الطبيعية مع تركيزات مرتفعة من TSH وغدة درقية طبيعية، وهو ما يُعرف بمقاومة TSH المعوضة

جزئيًا، أو في شكل قصور درقي شديد مصحوب بغدة درقية ناقصة التكوين أو انعدام كامل للغدة، ويُعرف بمقاومة TSH غير المعوضة بشكل حاد (Van Engelen *et al*.,2012). كما تم ربط الطفرات المتغايرة التي تؤدي إلى فقدان وظيفة جين *TSHR* بارتفاع طفيف في مستويات TSH. حتى الآن، وُصفت أكثر من ٦٠ طفرة مثبطة ثنائية الأليلات في جين *TSHR* (Nicoletti *et al*.,2009).

جين *SLC5A5* هو أيضًا جين خاص بالغدة الدرقية حيث يلعب دوراً رئيسيًا في تنظيم نقل اليود إلى الخلايا الجريبية للغدة الدرقية لكونه المسؤول عن تصنيع الناقل المشترك للصوديوم واليود (NIS) Sodium-iodide symporter والمعروف أيضًا باسم ناقل الصوديوم / اليوديد (NIS، *SLC5A5*)، والذي ينقل اليوديد من الدم الدائر إلى الخلايا الجريبية، مما يُمكّن الغدة الدرقية من تخليق هرمونات (Zhang *et al*.,2021; Ishii *et al*.,2019). تؤدي الطفرات في جين *SLC5A5* إلى اضطراب عملية نقل اليود، مما يسبب خللًا في تخليق الهرمونات الغدة الدرقية ويؤدي إلى قصور الغدة الدرقية (Targovnik *et al*.,2020)

١-٢ اهداف الدراسة Aims of the study

تهدف هذه الدراسة معرفة بعض المؤشرات الفسلجية والوراثية لدى النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية وذلك عن طريق دراسة المعايير التالية :

١- دراسة اضطراب قصور الغدة الدرقية من الناحية الوراثية ومعرفة أسباب ارتفاع قيمة التعبير الجيني لدى النساء التي تعاني من اضطراب قصور الغدة الدرقية.
٢- دراسة مدى ارتباط جين *TSHR* وجين *SLC5A5* باستخدام تقنية تفاعل البلويميز المتسلسل qPCR-RT في التسبب في قصور الغدة الدرقية.
٣- تقييم تأثير قصور الغدة الدرقية على بعض المعايير (العمر، الوزن، الضغط، السكر، امراض القلب، قياس نسبة دهون، هل تعرض المريض لعملية إزالة الغدة الدرقية، التاريخ العائلة الوراثي) ومدى تأثير هذه العوامل في إحداث قصور الغدة الدرقية.

٤- قياس مستوى هرمونات TSH,T3,T4 في المصل دم النساء المصابات بالمقارنة مع النساء السليمات.

الفصل الثاني

استعـراض المراجـع

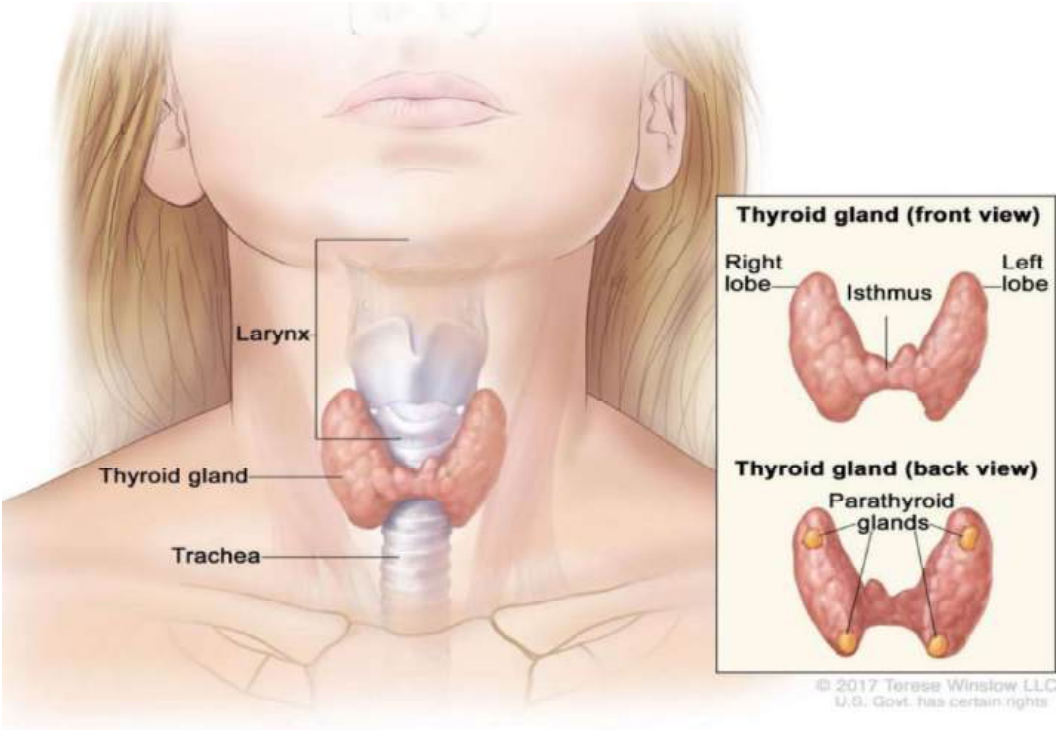
Literature Review

٢- استعراض المراجع Literature Review

٢-١ الغدة الدرقية Thyroid Gland

الغدة الدرقية هي واحدة من أكبر الغدد الصماء في الجسم وتتكون من فصين يقعان على جانبي الجانب البطني من القصبة الهوائية، يبلغ طول كل فص حوالي ٤cm وسمكه ٢cm ويتصلان ببعضهما البعض بواسطة شريط رفيع من النسيج الضام يسمى البرزخ. يبلغ وزن الغدة الدرقية عند البالغين حوالي ١٨ - ٦٠ جرامًا (Dunn,*et al*.,2011) .

في الجنين البشري، تبدأ الغدة الدرقية في الظهور بعد ٣-٤ أسابيع. تأخذ الغدة الدرقية شكلها الخارجي مع برزخ يربط بين فصوص وموقعها النهائي أسفل غضروف الغدة الدرقية بحلول الأسبوع السابع من التطور الجنيني (Castanet,*et al*.,2014) الشكل (٢-١) تحتوي الغدة الدرقية على نوعين من الخلايا الظهارية، الخلايا الجريبية والخلايا شبه الجريبية خلايا (C). تجويف الجريب هو طبقة واحدة من الخلايا المكعبة التي تشكل غلاف البنية الكروية مع حجرة داخلية. الخلايا المجاورة للقشرة هي المسؤولة عن تكوين الغرواني (Iodothyroglobulin) و Glycolestrin (Sprenzel) (Sprinzl,*et al*.,2000) الغرواني هو مكون غني بالبروتين منThyroglobulin (Tg)الذي يوفر ثلاث وظائف تشمل مقدمة الثيروكسين وتخزين هرمونات الغدة الدرقية غير النشطة (TH)وتخزين اليود (Dumont,*et al*.,2017) . تتلقى الغدة الدرقية إمدادًا دمويًا أعلى من الشرايين الدرقية العلوية (Grant,*et al*.,2013)



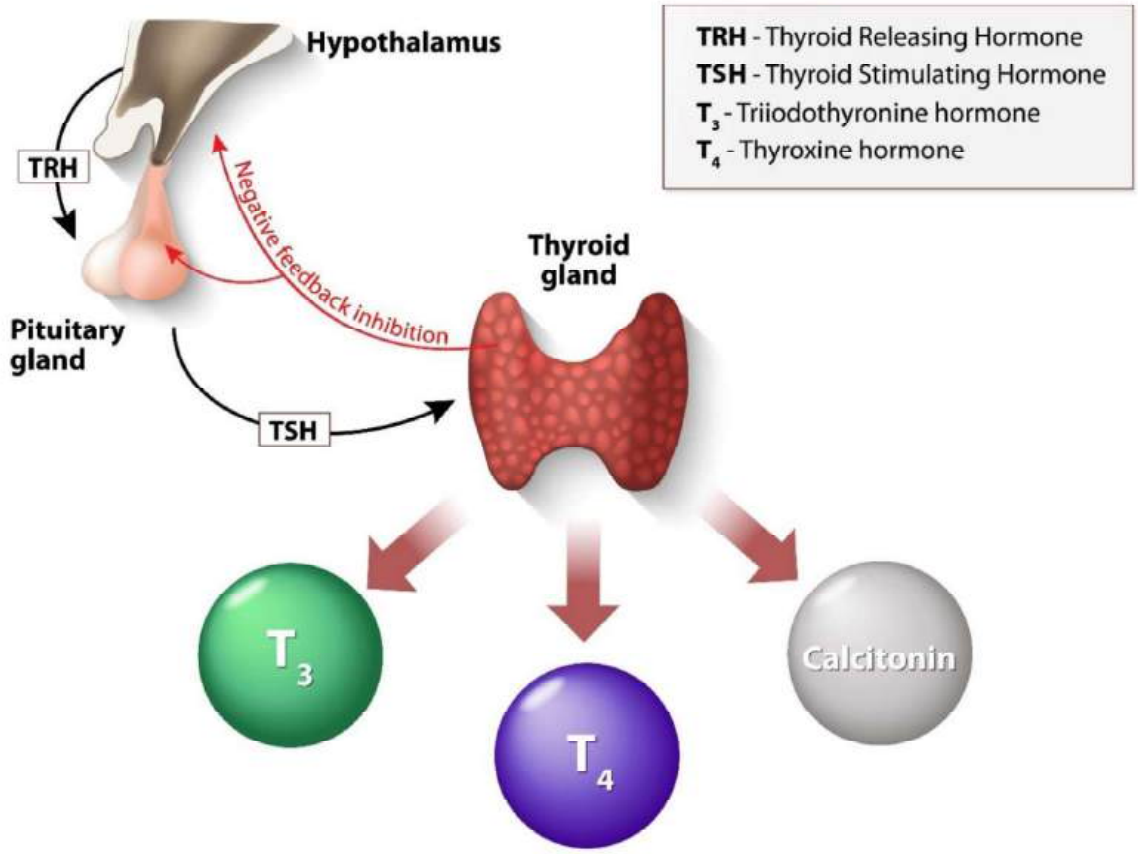
شكل (٢-١): تشريح الغدة الدرقية (Mohiuddin, 2019)

٢-٢ أنسجة الغدة الدرقية Thyroid Tissue

تتكون الغدة الدرقية من مجموعات من الخلايا الموجودة في تجويفها تسمى الجريبات follicles. يتكون جدار الجريب من طبقة واحدة من الخلايا الجريبية المكعبة التي تصبح عمودية عند تحفيزها. تفرز هذه الخلايا هرمونات الغدة الدرقية ثيروكسين Thyroxin T4كهرمون أساسي وثلاثي يودوثيرونين T3 Triiodothyronine وثيروجلوبولين .Thyroglobulin. توجد الخلايا المجاورة للجريب (الخلايا C التي تفرز الكالسيتونين خارج الجريبات (Ralston *et al*.,2018).

٢-٣ وظيفة الغدة الدرقية Thyroid Gland Function

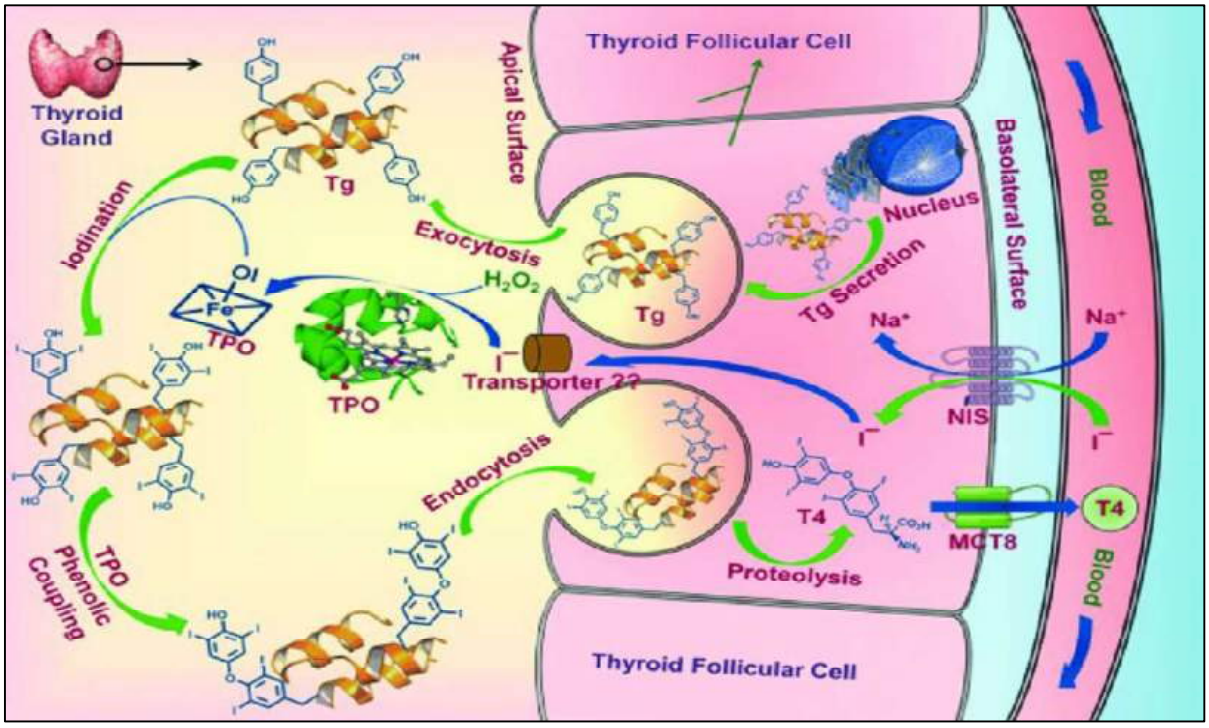
وظيفة الغدة الدرقية هي تخليق هرمونات الغدة الدرقية T3 وT4 والكالسيتومين Calcitomin الذي يتم تصنيعه على الثيروجلوبولين Thyroglobulin (Tg)ويشارك في تنظيم عملية التمثيل الغذائي والنضج الطرفي وزيادة تخليق البروتين والجهاز العصبي المركزي وزيادة استهلاك الأكسجين في جميع خلايا الجسم باستثناء الطحال والدماغ البالغ وخلايا الدم الحمراء في شبكية العين (Mendive, Fand M Rivolta,2010) كما هو موضح في الشكل (٢-٢)



شكل (٢-٢) وظيفة الغدة الدرقية انتاج هرمونات T3وT4 والكالسيتومين (Bishop *et al*,2010)

٢-٤ فسيولوجيا وظيفة الغدة الدرقية Physiology of Thyroid Function

يعد امتصاص اليود الخطوة الأولى في تكوين هرمونات الغدة الدرقية. يتم امتصاص معظم اليود بسرعة من الأمعاء في غضون ٣٠ دقيقة ثم ينتقل إلى مجرى الدم ويرتبط بالبروتينات، وخاصة الألبومين. تستخلص الغدة الدرقية اليود بكفاءة من الدورة الدموية، ثم يتم إفراز اليود غير المرتبط المتبقي في البول (Jameson,2012) .كفاءة الغدة الدرقية لنقل اليود وهذا ما يسمى باحتجاز اليوديد Iodide trapping ، وبعد الاحتفاظ باليود داخل الخلية الجريبية، يتأكسد اليوديد بسرعة بمساعدة بيروكسيداز الغدة الدرقية ثم يتحرك إلى الغشاء القمي للخلية لتوليد ديودوتيروسينات غير نشطة هرمونيًا، مونو يوديل ثيرونين (MIT)وديودوثيرونين (DIT) بوساطةعملية تُعرف باسم التنظيم Regulation. يؤدي تحلل الثيروجلوبولين إلى إطلاق هرمون الثيروكسين T4(رباعي يودوثيرونين) و T3(ثلاثي يودوثيرونين). يمكن اعتبار T4 بمثابة هرمون أولي لأنه الجزء الحر من الهرمونات النشطة أيضاً والتي تدور في الأنسجة وتقوم بالعديد من العمليات الأيضية(Ralston *et al*.,2018). تحتوي الغدة الدرقية على مستقبل هرمون تحفيز الغدة الدرقية TSHR الذي يرتبط بهرمون تحفيز الغدة الدرقية TSH والذي يتم من خلاله تحفيز جميع خطوات تخليق وإفراز هرمونات الغدة الدرقية. مستوى اليوديد داخل الخلايا أعلى باكثر ٥٠٠ مرة من المستوى خارج الخلايا (Visser,2010)، كما هو موضح في الشكل (٢-٣).



شكل (2-3): تخليق هرمونات الغدة الدرقية من الثيروجلوبولين بواسطة بيروكسيداز الغدة الدرقية (Glinoer,,2023)

يرتبط هرمون TSH بمستقبله على الخلية، يرتبط مستقبل TSH أيضًا بالأجسام المضادة التي تحجب الغدة الدرقية، والهرمون الملوتن، وموجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية (HCG) هذا الأخير مسؤول عن فرط نشاط الغدة الدرقية الفسيولوجي في بداية الحمل. تشمل التأثيرات الفسيولوجية لهرمون الغدة الدرقية زيادة اليقظة العقلية، ودافع التنفس الصناعي، وحركة الجهاز الهضمي، وانقباض القلب، ومعدل ضربات القلب(Goldman *et al*,2012). كما أنه ضروري لأنه يحفز توليد الحرارة الناتجة عن البرد.TSH هو هرمون وزنه ٣١ كيلو دالتون ويحتوي على وحدتين فرعيتين، الوحدة الفرعية ألفا التي تشترك في بنية مماثلة لبعض هرمونات الجليكوبروتين الأخرى، والوحدة الفرعية بيتا التي تنفرد بها .TSH محور الغدة الدرقية هو مثال كلاسيكي لحلقة التغذية الراجعة الغدد الصماء، وT4 هو العامل الرئيسي في تنظيم التغذية الراجعة السلبية (Visser,2010). الذي يخضع بعد ذلك لتحلل البروتين داخل سيتوبلازم الخلية الجريبي مما يؤدي إلى انطلاق هرمونات الغدة الدرقية في الدورة الدموية.

٢-٥ التخليق الحيوي لهرمون الغدة الدرقية

Bio Synthesis of Thyroid Hormone

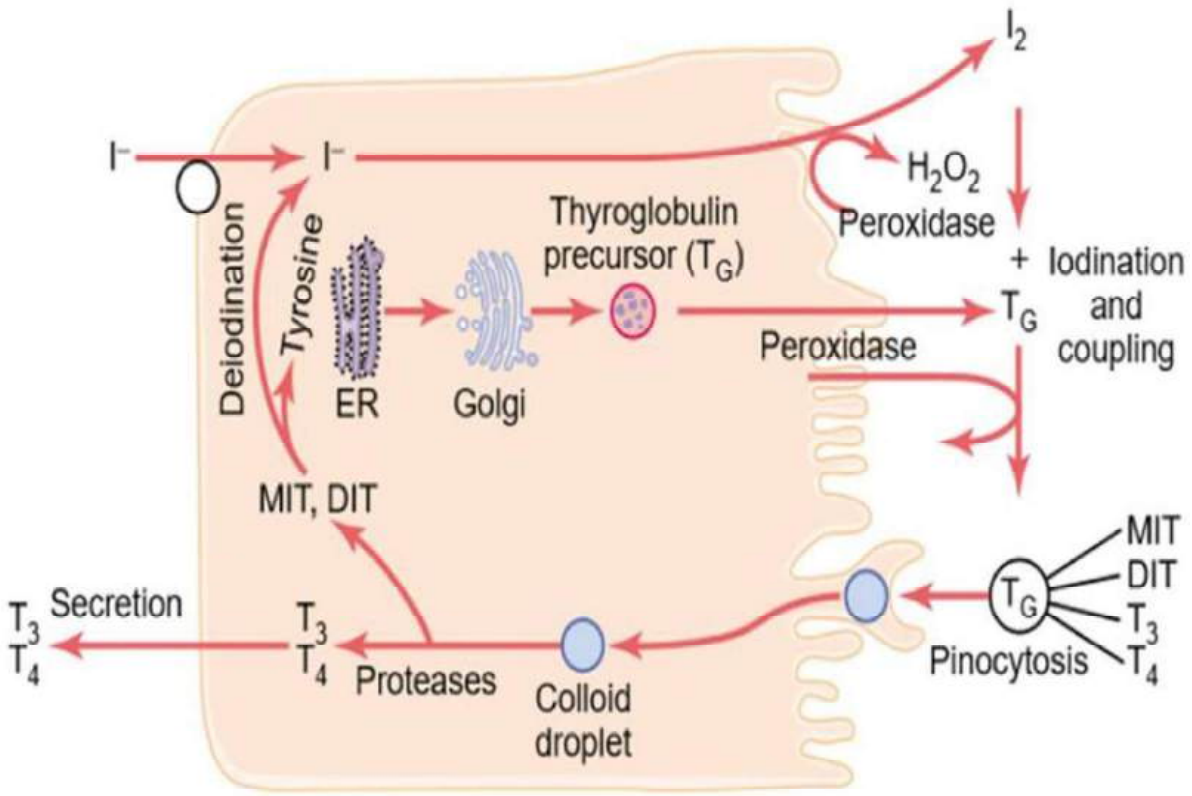
يوجد عنصران أساسيان في تركيب هرمونات الغدة الدرقية: اليود (Iodide) والثايروجلوبولين (Thyroglobulin).

- **اليوديد Iodide:** اليود هو العنصر الأساسي لتكوين هرمونات الغدة الدرقية. تحتوي الغدة الدرقية الطبيعية على حوالي ١٠ غرامات منه، غالبًا في شكل عضوي، إذ إن أقل من ١% يوجد في صورة أيونات اليوديد (I-). يتم الحصول على اليود بشكل رئيسي من الطعام (خاصة القشريات والأسماك، أو من اليود المضاف إلى ملح الطعام). كما يوجد إنتاج داخلي لليود عن طريق نزع اليود من الهرمونات الدرقية في المحيط أو داخل الغدة الدرقية. يدور اليود في البلازما في صورة أيونات يوديد، ويتم التخلص منه بشكل رئيسي عن طريق البول (٦٠%). أما الباقي فيتم امتصاصه على مستوى القطب القاعدي لخلايا الغدة الدرقية أو بواسطة أنسجة أخرى بدرجة أقل (مثل الغدد اللعابية، الغشاء المخاطي للمعدة، المشيمة، الغدد الثديية، وغيرها) (Bekhti *et al*.,2016).
- **الثايروجلوبولين Thyroglobulin:** هو بروتين سكري خاص بالغدة الدرقية، يُخزن في تجويف الحويصلات حيث يشكل حوالي ٩٥% من المادة الغروانية (colloid). يتم تصنيعه بواسطة خلايا الغدة الدرقية (thyrocytes) ويُفرز في التجويف الحويصلي. يُعتبر Thyroglobulin بمثابة هرمون درقي أولي نظرًا لأن إضافة اليود إلى بقايا التيروسين الطرفية (tyrosyl residues) هي التي تؤدي إلى تكوين الهرمونات الدرقية الفعلية. يتواجد كل من Thyroglobulin وأيونات اليوديد

(iodide ions) في الغرواني (Bekhti *et al*.,2016). قبل إضافة اليود إلى بقايا التيروسين، هناك خطوة أساسية: أكسدة أيونات اليوديد (I□) بواسطة إنزيم الثايروبيروكسيداز (Thyroperoxidase) للحصول على نوع مؤكسد تفاعلي I□. تستبدل أيونات I□ ذرات الهيدروجين الموجودة في بقايا التيروسين. يقوم إنزيم الثايروبيروكسيداز أيضًا بتحفيز عملية اقتران اليودوتيروسينات (Iodotyrosines) لتشكيل اليودوثايرونينات (Iodothyronines): وهي ثلاثي يود الثيرونين (tri-Iodothyronine، T3)، أو رباعي يود الثيرونين (Tetra-Iodothyronine، T4 أو الثايروكسين thyroxine)، أو T3 العكسي (T3-reverse, T3r) وهو هرمون غير نشط داخل المادة الغروانية، يبقى أحادي يود الثيروسين (MIT)، وثنائي يود الثيروسين (DIT)، وT3، وT4 جزءً من جزيء Thyroglobulin (Sanogo, 2020).

يحدث إنتاج هرمون الغدة الدرقية داخل بصيلات الغدة الدرقية الكروية التي تتكون من طبقة أحادية من خلايا الغدة الدرقية وتجويف الجريب. يتم تخليق رباعي يودوثيرونين (T4و٣،'-ثلاثي يودوثيرونين T3) نتيجة لسلسلة من الأحداث الأيضية داخل الجريب (Guyton and Hall, 2018) . في الخلية الجريبية، يصل التركيز إلى ٣٠-٤٠ ضعف تركيز البلازما، ولكن في الخلايا النشطة للغاية، يرتفع إلى (٢٥٠) ضعف تركيز الدم.(Soundarrajan and Kopp,2019)

الهرمون المحفز للغدة الدرقية TSHهو هرمون يعزز ضخ الغدة الدرقية تشمل هرمونات الغدة الدرقية TH رباعي يودوثيرونين T4ثلاثي يودوثيرونين T3 وتشمل كجزء من تركيبها ذرات اليود وكذلك يحدث الإنتاج داخل الهياكل معروفة باسم بصيلات الغدة الدرقية. يدخل اليوديد إلى خلايا الغدة الدرقية عبر الدورة الدموية، التي توفر الغشاء البلازمي القاعدي الجانبي للخلايا الدرقية، حيث يتم التقاطه بواسطة ناقل ليوديد/الصوديوم NIS (Carvalho and Dupuy, 2017) عند غشاء الغدة الدرقية، يتأكسد اليوديد إلى يود تفاعلي، أو جذور حرة. تتطلب أكسدة اليوديد بيروكسيد الهيدروجين(H_2O_2) تحت تأثير بيروكسيداز الثيروبيروكسيديز (TPO) لإضافة اليود إلى بقايا التيروزيل في Tg، يجب أكسدة اليوديد (Burtis *et al*., 2012). كما هوموضح في شكل (4-2)



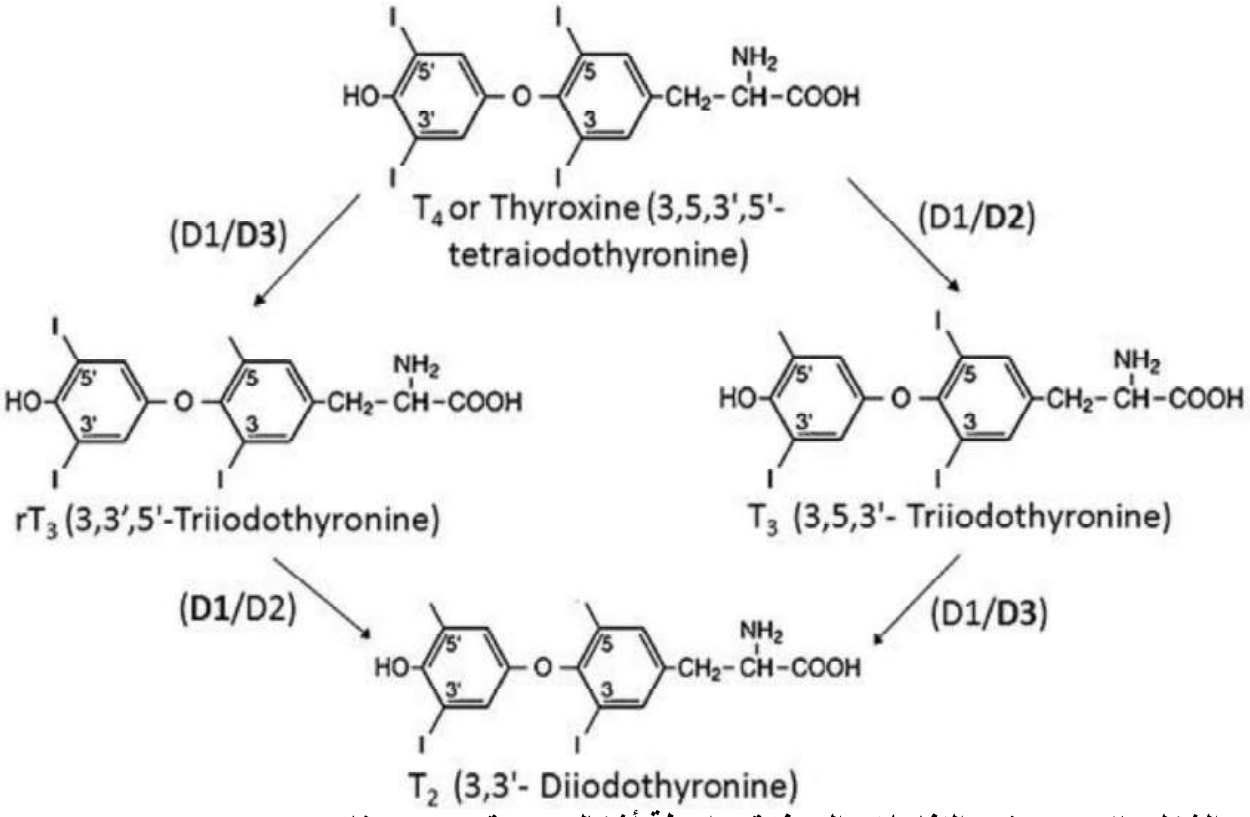
شكل (4-2): التخليق الحيوي لهرمون الغدة الدرقية (Agrawal et al.,2021)

٢-٦ استقلاب هرمون الغدة الدرقية Metabolism of Thyroid Hormone

تنتج الغدة الدرقية هرمون T4 ونحو ٢٠% فقط من هرمون T3 النشط. يظل رباعي يودوثيرونين غير نشـــط حتى يتم نزع اليود منه إلى T3 بواســـطة Iodine and tyrosine deiodinase من النوع الأول أو الثاني. وفي الأفراد الأصـــحاء، تولد هذه العملية نحو ٨٠% من T3 في الدورة الدموية. ومن ناحية أخرى، يتم تنشيط T4 بواسطة Iodothyronine deiodinase (Dio2 من النوع الثاني). وذلك بشكل أساسي عن طريق تحويله إلى شكل T3 النشط المرتبط بالمستقبلات بو ساطة نزع اليود من الحلقة الخارجية) (ORD)(Williams *et* al,2011). قد يكون من الضـــروري تحفيز Iodothyronine deiodinase النوع الأول IRD وORD، مما يؤدي إلى تعطيل أو تنشيط T4، على الرغم من أن نشاطه أكبر مقارنةً بـــ T4 الأقل من Dio2 نظرًا لأنه يتم التعبير عنه في الغالب بعد الولادة وخارج المشيمة أو الجهاز العصـــبي المركزي (CNS)، فإنه أقل أهمية لتعزيز نمو الدماغ الجنيني. إضـــافة إلى ذلك، فإن التغيرات في هرمون الغدة الدرقية مثل إزالة الكربوكســـيل، ونزع الأمين، وانقســـام الروابط الأثيرية، والكبريتات، والغلوكورونيد هي عبارة بعض التفاعلات التي يمكن أن تحدث. (Stepien *et al* , 2019) التعبير عن mRNA لبيروكســـيداز الغدة الدرقية (TPO)ومســـتقبل هرمون الغدة الدرقية المحفز (TSHR)في الغدد الدرقية بعد ذلك، كان هناك انخفاض واضـح في مستويات T3 وT4 في الدم، فضـلاً

عن زيادة كبيرة في مستويات TSH في المصل (Mohammed *et al*., 2020) تم اكتشاف ثلاثة أنواع من .IDsالنوع الأول (ID)، وهو النوع الأكثر انتشارًا، يوجد بمستويات متواضعة في العضلات الهيكلية والكلى والقلب والكبد والغدة الدرقية. وله نشـــاط إزالة اليود من الحلقة الداخلية (IRD)وإزالة اليود من الحلقة الخارجية (ORD)والدور الأساسي لإزالة اليود من الحلقة الداخلية هو إعطاء هرمون T3 للدورة الدموية. وعلاوة على ذلك، فهو ضـــروري لاســـتعادة اليوديد من نواتج أيض هرمون الغدة الدرقية غير النشطة (Gardner,2007).

يتحكم النوع الثاني (ID) في مســتويات T3 داخل الخلايا في الجهاز العصــبي المركزي(CNS) وهو موجود بشــكل أســاســي في الدماغ والغدة النخامية والدهون ولأن مســتويات T4 في الدم تؤثر على معدل تحلل T4 وتعطيله، فإن مستويات T4 المنخفضــة في الدم تسبب زيادة في تركيزات الإنزيمات في الدماغ والغدة النخامية. ويفعل ذلك بوساطة الحفاظ على مستويات T3 في داخل الخلايا والعمليات الخلوية العصبية (Bianco and Kim, 2006). وتكون مستويات النوع الثالث (ID) أعلى في فرط نشاط الغدة الدرقية وأقل في قصور الغدة الدرقية، مما يشير إلى أنها قد تساعد في حماية الدماغ الجنيني من زيادة أو نقص T4 (Lieberman and Marks, 2009). كما في شكل (٢-٥)

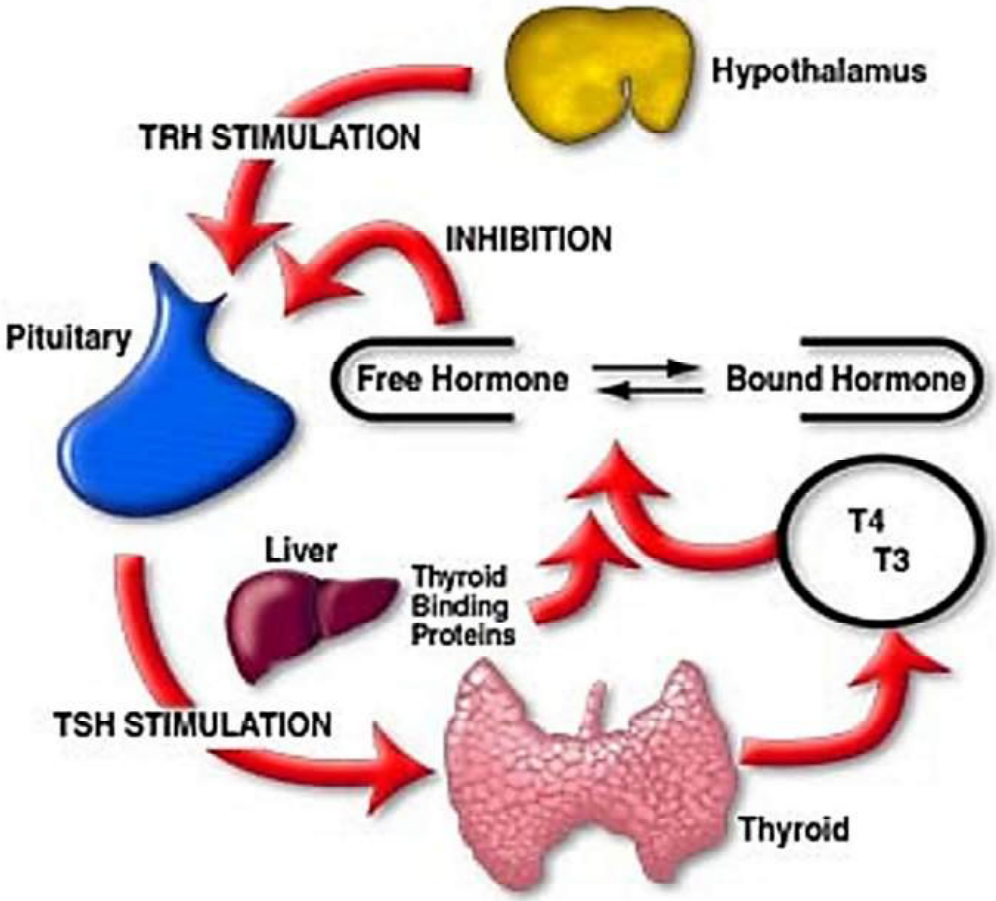


الشكل (٢-٥) يوضح التفاعلات المحفزة بواسطة أشكال محددة من ديوديناز (Wojcicka,2013)

٢-٧ تنظيم إنتاج هرمون الغدة الدرقية

Regulation of Thyroid Hormone Production

تركيز هرمون الغدة الدرقية (TH) وتأثيره اللاحق على عمل الخلايا الطرفية تملي درجة التنظيم الهرموني. إن تركيز هرمون الغدة الدرقية (TH)المنخفضة تولد ردود فعل سلبية تؤدي إلى إنتاج هرمونين. ينتج المهاد هرمون تحرير الغدة الدرقية (TRH)، بينما تنتج الغدة النخامية هرمون تحفيز الغدة الدرقية (TSH)، والذي يستخدم عادةً للتحكم في الغدة الدرقية كما هو موضح في شكل (2-6) (Bhattacherjee and Premkumar, 2004)



شكل (٢-٦): تنظيم إفراز هرمونات الغدة الدرقية (Bhattacherjee and Premkumar, 2004)

يتم تنظيم إفراز هرمونات الغدة الدرقية بوساطة آلية التغذية الاسترجاعية السالبة (Negative Feedback Mechanism)، التي تربط بين هرمون منشط الدرقية (TSH) المفرز من الغدة النخامية الأمامية، وهرموني T3 وT4 المفرزين من الغدة الدرقية. عندما ينخفض مستوى هرمونات الدرقية في الدم، يتم تحفيز منطقة تحت المهاد لإفراز الهرمون المحرر لهرمونات الغدة الدرقية (Thyrotrophin Releasing Hormone - TRH)، مما يدفع الغدة النخامية الأمامية إلى إفراز هرمون منشط الدرقية

(TSH)، الذي يعزز مباشرة إفراز T3 وT4 من الغدة الدرقية. يستمر هذا التفاعل حتى تصل مستويات الهرمونات في الدم إلى الحدود الطبيعية. أما عند ارتفاع مستويات هرمونات الدرقية في الدم، فإنها تعمل عبر آلية التغذية الراجعة السلبية على تثبيط إفراز كل من الهرمون المحرر من تحت المهاد وهرمون TSH من الغدة النخامية الأمامية، مما يقلل إنتاج هرمونات الغدة الدرقية (Brent,2012).

2-8 نقل هرمونات الغدة الدرقية في البلازما

Plasma Transport of the Thyroid Hormones

من المعروف أن هرمونات الغدة الدرقية تلتصق بجدران الأوعية الدموية، ومن ثم يتم تصنيفها على أنها مواد كارهة للماء. ونتيجة لذلك، فإن الجلوبيولين الرابط لهرمون الغدة الدرقية (TBG) وبروتينات البلازما وألبومين المصل والترانسثيريتين (بريالبيومين) يرتبطون بمعظم هرمونات الغدة الدرقية ((Schweizer and Kohrle, 2012 تم وصف العديد من آليات نقل هرمون الغدة الدرقية، بما في ذلك النظام عالي الألفة ومنخفض السعة والنظام المعتمد على الصوديوم والنظام عالي السعة المستقل عن الطاقة، ومنخفض الألفة الموجود في الكبد، بالإضافة إلى العديد من أنواع أخرى من الخلايا. اكتشف عدد من الباحثين أن امتصاص هرمون الغدة الدرقية يحدث بوساطة أنظمة امتصاص الأحماض الأمينية L وT، وبعد ذلك، تم إثبات أن ناقلات الأنيون العضوي الذي ينقل هرمون الغدة الدرقية (Braun and Schweizer, 2018).

وقد تم وصف العديد من آليات نقل هرمون الغدة الدرقية، بما في ذلك النظام عالي الألفة ومنخفض السعة، والنظام المعتمد على الصوديوم والنظام عالي السعة المستقل عن الطاقة، والنظام منخفض الألفة الموجود في الكبد، فضلاً عن أنواع أخرى من الخلايا. وقد اكتشف بعض الباحثين أن امتصاص هرمون الغدة الدرقية يحدث من خلال أنظمة امتصاص الأحماض الأمينية L و T، وبعد ذلك، تم إظهار ناقلات الأنيون العضوي لنقل هرمون الغدة الدرقية (Braun and Schweizer, 2018).

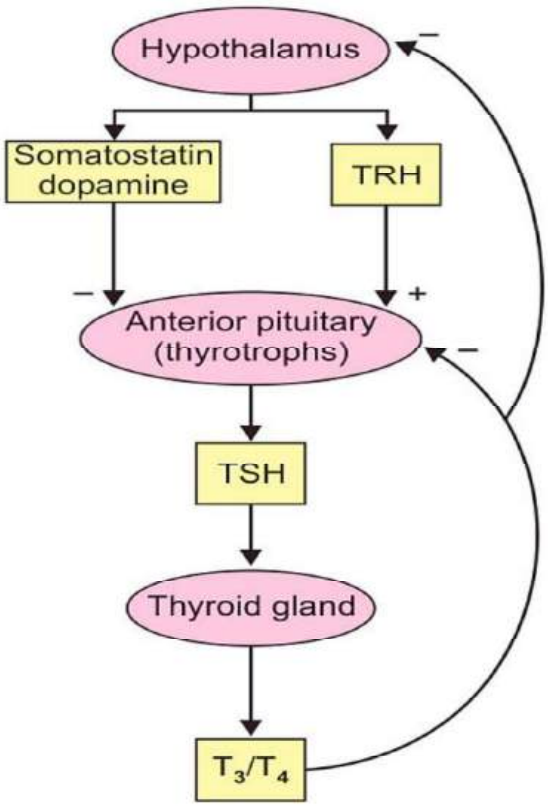
٢-٩ هرمونات الغدة الدرقية Thyroid Hormones

٢-٩-١ هرمون المحفز للغدة الدرقية Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

هو جليكوبروتين (Glycoprotein) يحتوي على ٢١١ حمض أميني وهيكسوز(Hexose) وهيكسوزامين(Hexosamines) وحامض السياليك (Sialic acid) ويتكون من وحدتين فرعيتين ألفا

(α) وبيتا (β)، ويبلغ نصف العمر البيولوجي له حوالي ٦٠ دقيقة، يفرز من الغدة النخامية الأمامية (Pituitary gland) ويعرف باسم الثيروتروبين (Thyrotropin) أو الثيروتروفين (Thyrotrophin)، يعمل هذا الهرمون على تحفيز الغدة الدرقية لإفراز هرموني الثايروكسين (T4) وثلاثي يود الثايرونين (T3) (Zhou *et al*.,2020). تفرز الغدة النخامية الأمامية هرمون TSH استجابةً لنظام يعرف باسم المحور تحت المهاد-النخامي (Hypothalamic-pituitary axis) شكل (٢-٧). في هذا النظام، يحدث تفاعل بين ثلاث غدد: تحت المهاد (Hypothalamus)، والغدة النخامية، والغدة الدرقية. إذ تعمل غدة Hypothalamus بإفراز هرمون يُسمى هرمون تحرير الثايروتروبين Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)،أو ما يُعرف أيضًا بهرمون تحرير الغدة الدرقية، والذي يعمل على تحفيز الغدة النخامية الأمامية لإفراز هرمون TSH، وعندما يتم إفراز TSH، ينتقل هذا الهرمون عبر مجرى الدم إلى الغدة الدرقية، حيث يعمل على تحفيز امتصاص اليود، وتحويل ثنائي يودوثيروزين (Diiodotyrosine) إلى الثيروكسين، وإفراز هرمونات الغدة الدرقية (T3 و T4) في مجرى الدم، مما يسهم في تنظيم عمليات الأيض ونمو الجسم (Al-sofy *et al*.,2022; Pirahanchi *et al*.,2018; Considine,2013).

ترجع انتاج هرمونات الغدة الدرقية إلى كل من الغدة النخامية والمهاد لتثبيط إنتاج TRH وTSH، على التوالي، بشكل أساسي بوساطة مستقبل هرمون الغدة الدرقية β2. إذ يتم التحكم في مستويات هرمونات الغدة الدرقية في الدم بإحكام بوساطة آليات التغذية الراجعة (Feedback) (Fatimah *et al*.,2024; Davies and Keil,2019). يُظهر إفراز TSH بعض التباين النهاري مع حدوث أقصى إفراز في الليل، والذي قد يتأثر بالكورتيزول الذي يثبط إفراز TRH، كما يثبط هرمون النمو أيضًا إفراز TSH (Pal *et al*.,2019).



شكل (٧-٢): يوضح تنظيم ردود الفعل لإفراز هرمون TSH، يشير الموجب (+) إلى التحفيز ويشير السالب (-) إلى التثبيط (Pal *et al*.,2019).

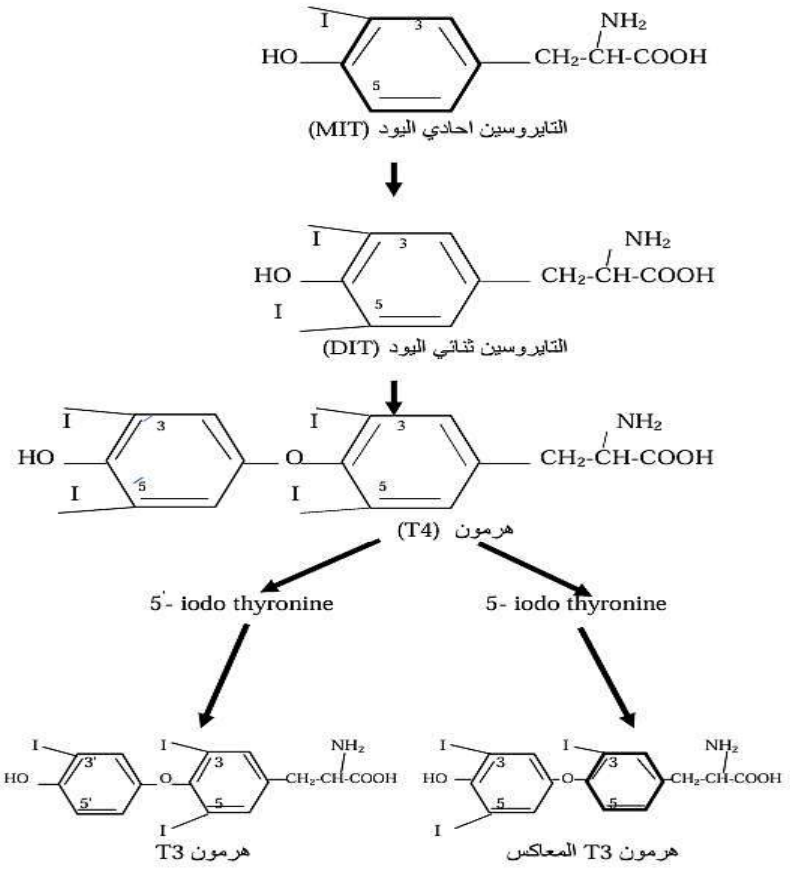
٢-٩-٢ هرمون ثلاثي اليود الثايرونين Tri-iodothyronine(T3)

هو من هرمونات الأيض الفعالة، يحرض من قبل الغدة الدرقية وظيفته تتعلق بجميع الفعاليات الحيوية في الجسم. ويُعتبر هرمون T3 أقوى بحوالي أربعة أضعاف من هرمون T4، إذ يتمتع بعديد من التأثيرات البيولوجية الجهازية، بما في ذلك تحفيز توليد الحرارة في الأنسجة، وتطور الهيكل العظمي، والتحكم في الجوع وتناول الطعام، وإدارة وزن الجسم ورغم فعاليته العالية، إلا أن إفرازه في الغدة الدرقية يتم بكميات قليلة، حيث يشكّل حوالي ٧% فقط من إنتاج الغدة مقارنةً بهرمون T4 الذي يُشكل حوالي ٩٣% من إفرازاتها، كما يحتوي كل جزيء منه على عدد أقل من ذرات اليود (شكل ٢-٨) (Takahashi *et al*., 2021; Garasto el at., 2017).

يتم تحفيز إنتاج T3 من قبل الغدة الدرقية بوساطة الهرمون المنشط للغدة الدرقية TSH، وذلك بعد إزالة اليود من T4 في الغدة الدرقية ليتم تحويله إلى T3 النشط، والذي يثبط إفراز TSH بشكل تلقائي. ويتواجد T3 بنوعين رئيسيين: النوع الأول يوجد في الكبد، والنوع الثاني في الغدة النخامية، وكلاهما من هرمونات الغدة الدرقية التي يبلغ نصف عمرها البيولوجي حوالي يومين ونصف (Rayman *et al*, 2019). ويرتبط هرمون T3 بمستقبلات خاصة به في نوى الخلايا تُعرف بمستقبلات الغدة الدرقية النووية، وبما أن هرمونات الغدة الدرقية لا تذوب في الدهون، فإنها لا تستطيع العبور مباشرةً بوساطة

الأغشـية الخلوية، التي تتكون من طبقات فوسـفوليبيدية (Phospholipids)، ولذلك تعتمد على بروتينات نقل خاصـة لتصـل إلى الخلايا وتؤدي وظيفتها الحيوية (Park *et al* ,٢٠١٧). تفرز الغدة الدرقية حوالي ٢٠٪ من ثلاثي يودوثيرونين في الـدورة الـدموية و٨٠٪ المتبقيـة من (T3 تـأتي نتيجـة لنزع اليود Deiodination من الثايروكســين ويتم ذلك في الكبد والكلية وتحت تأثير انزيم ٥- Iodothyronine deiodinase type (Sheta *et al*.,2019). أما تأثيرات ثلاثي اليود الثايرونينT3 على الجســم تتمثل بالآتي (Rajalakshmi and Begam, 2021):

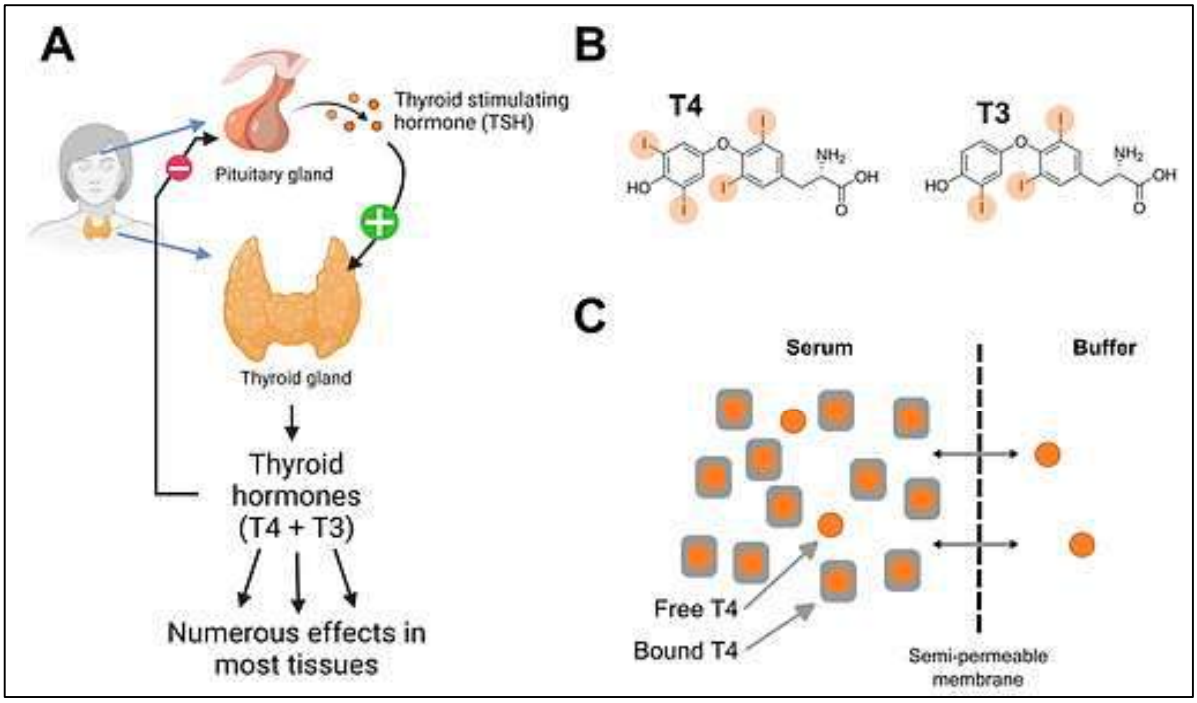
١. يعزز معدل الأيض الأساسي
٢. يزيد من الناتج القلبي
٣. يزيد من معدل ضربات القلب
٤. تأثير إيجابي في تأثيرات الكاتيكولامينات
٥. يحسن عمل الدماغ
٦. يزيد من سماكة بطانة الرحم عند الإناث
٧. يزيد من استقلاب البروتينات



شكل (٢-٨): البناء الكيميائي لهرمون ثلاثي اليود الثايرونين (T3)(Braverman,2009)

٢-٩-٣ هرمون الثايروكسين Thyroxine (T4)

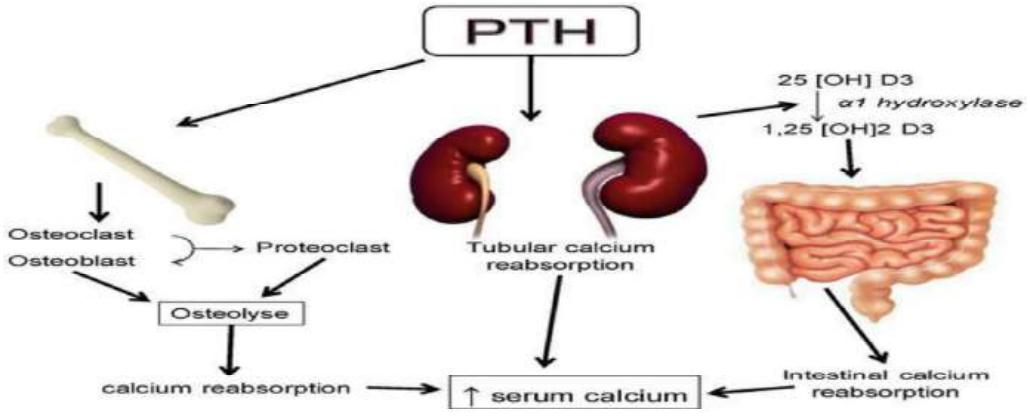
هو مركب عضـــوي معقد يحتوي على أربع ذرات يود في الجزيئة (شـــكل ٢-٩ B)، ويبلغ عمر الهرمون من ٥ الى ٧ أيام ويعد الشـــكل الغير النشـــط، الذي يتم تحويله إلى الشـــكل النشـــط، ثلاثي اليود الثايرونين (T3)، كما يتم تنظيم هرمونات الغدة الدرقية من خلال معدل التمثيل الغذائي في الجســـم، وأنشـــطة القلب والجهاز الهضـــمي، ووظيفة العضـــلات، ونمو الدماغ، وصـــحة العظام كما انه هرمون ضـــروري في عمليات التمثيل الغذائي، وامتصـــاص كيس الصـــفار، والنمو (Heraedi *et al*., 2018;). ويتكون هرمون الثايروكسين بوساطة امتصاص أيون اليود في الغدة وبعد ذلك يتم أكسدة اليود (I) وإضافة اليود إلى مجموعات التيروزيل(tyrosyl) من الثيروغلوبولين (Thyroglobulin)، وتتم اقتران بقايا اليودوتيروزين (Iodotyrosine) بروابط الأثير (اقتران) لتكوين اليودوثيرونينات (Iodothyronines)، بعدها تحلل البروتين من الثيروغلوبولين والثيروكســـين T4 يتم إطلاق T3) في الدم، وعندما تصـــل هرمونات T3 وT4 التي يتم إطلاقها في الدم إلى مستوى معين، فإنها تتوقف عن الإطلاق بوساطة وجود تأثير ردود الفعل على منطقة ما تحت المهاد والغدة النخامية شـــكل (٢-٩ A) (Gelen *et al*.,2023; Gharib *et al*.,2010). عند إطلاق هرمونات الغدة الدرقية في الدم، يتم نقلها عبر الارتباط غير التســـاهمي مع بروتينات البلازما. يأتي في مقدمة هذه الناقلات الجلوبيولين الرابط للثيروكســـين (TBG) حيث يرتبط ٧٠% من T4 بهذا البروتين بقوة كبيرة، بينما يمتلك T3 درجة ارتباط أقل. كما يرتبط T4 أيضًا ببروتين الترانسثيريتين (transthyretin: الجلوبيولين الرابط للثيروكسين ما قبل الألبومين) بنسبة ٢٠ % اما الألبومين يرتبط ١٠ % من T4 (الشكل 2-9 C) (Bikle, 2021).



شكل (2-9): يوضح (A) يتم إنتاج هرموني الثيروكسين (T4) بواسطة الغدة الدرقية عن طريق تحفيز إنتاجهما من خلال هرمون (TSH) الذي يُفرز من الغدة النخامية بالمقابل يعمل هرمونا T4 مع T3 على تنظيم افراز TSH من خلال آلية التغذية الاسترجاعية السالبة. (B) التركيب الكيميائي لهرموني T4 وT3 (مع إبراز ذرات اليود). (C) توضيح T4 الحر ومبدأ التحليل بالتوازن (Equilibrium Dialysis). أكثر من ٩٩% من T4 (باللون البرتقالي) في بلازما/مصل الدم مرتبط ببروتينات مرتبطة (باللون الرمادي). نسبة صغيرة جدًا من T4 تكون حرة، ويمكن لهذه النسبة أن تعبر غشاء شبه منفذ أثناء عملية التحليل، مما يؤدي إلى تحقيق توازن بين T4 الحر في المصل وT4 في المحلول الخالي من البروتين (Westbye *et al.*,2023).

٢-١٠ هرمون الغدد جار الدرقية Parathyroid Hormone (PTH)

تنتج الغدد جارات الدرقية، وهي غدد صغيرة تقع في الرقبة أسفل الغدة الدرقية، هرمون جار الدرقية (PTH)، هو ببتيد متعدد يتكون من ٨٤ حمضًا أمينيًا يتميز بعمر نصف قصير (٢–٣ دقائق) وينقسم إلى جزأين: الجزء الأميني (N-terminal) والجزء الكربوكسيلي (C-terminal). فقط الجزء الأميني له تأثيرات بيولوجية على الجسم، بينما يبقى الجزء الكربوكسيلي غير نشط. يرتبط PTH بمستقبلات غشائية محددة في الخلايا الكلوية والعظمية، زيادة على الخلايا الليفية، والخلايا الغضروفية، وعضلات الأوعية الدموية الملساء، والخلايا الشحمية، وخلايا الأرومة المغذية في المشيمة (Casarim, 2020). وظيفته الأساسية هي توازن الكالسيوم والفوسفور في الجسم إذ يعمل على زيادة مستويات الكالسيوم في الدم استجابةً لنقص كالسيوم الدم الجهازي وذلك غالبًا عن طريق رفعه عندما يكون منخفضًا جدًا من خلال إعادة امتصاص الكالسيوم في العظام والأنابيب الكلوية (Smit *et al.*,2019; Babu *et al.*,2015; Johansson, 2015). إذ يتم تحقيق ذلك من خلال أنشطته على الكلى والعظام والأمعاء، زيادة على ذلك تعمل هرمونات جار الدرقية على إعادة تشكيل العظام فقط ثبت أن PTH تزيد من كتلة العظام، وتعزز قوة العظام، وتقلل من فقدانها وذلك عن طريق Teriparatide هو شكل مُصنع من الجزء النشط بيولوجيًا من هرمون PTH، وقد أثبت فعاليته في تحفيز الخلايا البانية للعظم، وتحسين الاتصال العظمي، وزيادة سمك القشرة العظمية داخل العظم، وزيادة محتوى المعادن في العظام (Zhao *et al.*,2019; Lindsay *et al.*,2007).



شكل (٢-١٠): آليات عمل هرمون الغدة جار الدرقية (Casarim, 2020).

تعمل التغذية الراجعة السلبية لمستويات الكالسيوم في الدم إلى الغدد جارات الدرقية على تنظيم تخليق هرمون جارات الدرقية بشكل أساسي. تزيد مستويات الكالسيوم المنخفضة في الدم من تخليق هرمون جار الدرقية، في حين تحد مستويات الكالسيوم المرتفعة في الدم من إطلاق هرمون جارات الدرقية. يؤثر هرمون جارات الدرقية بشكل كبير على توازن الهيكل العظمي بوساطة العديد من العمليات الخلوية والجزيئية (الشكل ٢-١٠) (Wein and Kronenberg, 2018).

٢-١١ امراض الغدة الدرقية Thyroid diseases

٢-١١-١ فرط نشاط الغدة الدرقية Hyperthyroidism

يعد زيادة نشاط الغدة الدرقية Hyperthyroidism حالة مرضية تحدث عندما يتم إفراز كميات زائدة من هرمونات الغدة الدرقية في جسم الإنسان وله تسمية أخرى بالتسمم الدرقي Thyrotoxicosis (Sheeja and Babu, 2013). غالبًا ما يكون مرضى فرط نشاط الغدة الدرقية حساسين للحرارة، ويأكلون بشكل مفرط، ويكونون مفرطي النشاط، أحد الآثار الجانبية لفرط نشاط الغدة الدرقية هو تضخم الغدة الدرقية، والذي يحدث بسبب التهاب الأنسجة وتحفيز الغدة بشكل مفرط، وأن معدل انتشار فرط نشاط الغدة الدرقية يتراوح من ٠,٢% إلى ١,٣% في العالم وهو أكثر شيوعًا لدى النساء من الرجال (Taylor *et al*.,2018; De Leo and Braverman, 2016). وتشمل أعراض فرط نشاط الغدة الدرقية التوتر العصبي، الارتعاش، اضطراب معدل ضربات القلب، الإرهاق، زيادة التعرق، زيادة حركة الأمعاء، فقدان الوزن ، ومن أبرز الأسباب الشائعة لفرط نشاط الغدة الدرقية هي الإفراط في استهلاك اليود وعقيدات الغدة الدرقية (المعروفة بالعقيدات الساخنة Hot nodules) ومرض كرافس Grave's disease وتضخم الغدة السام (Khankari *et al*.,2019). وهو حالة من أمراض المناعة الذاتية تحدث عن طريق الأجسام المضادة التي ترتبط بمستقبلات هرمون الغدة الدرقية المحفز (TSH)، مما يتسبب في إنتاج الغدة لكمية زائدة من هرمون الغدة الدرقية وإطلاقها. يمكن أن يكون هذا المرض وراثيًا ويرتبط بأمراض المناعة الذاتية الأخرى. في حوالي ٥٠٪ من الحالات (Reed and Wheeler.,2005).

٢-١١-٢ قصور الغدة الدرقية Hypothyroidism

قصور الغدة الدرقية هو حالة مرضية تحدث عندما تعجز الغدة الدرقية عن إنتاج كمية كافية من هرمونات الغدة الدرقية، للحفاظ على مستويات طبيعية في الدم وتلبية احتياجات الأنسجة الطرفية. يعاني معظم المرضى من قصور الغدة الدرقية الأولي مع زيادة مستويات هرمون تحفيز الغدة الدرقية TSH في الدم، أي أعلى من النطاق الطبيعي، وأيضًا مع وجود تركيزات الثيروكسين الحر T4في الدم، والتي تكون

أقل من النطاق الطبيعي (Zamwar *et al*.,2023; Chaker *et al*.,2022). يمكن أن ينتج مرض الغدة الأولي عن تشوهات خلقية، أو تدمير ذاتي مناعي (مثل مرض هاشيموتو Hashimoto)، أو نقص اليود، ويعد مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي السبب الأكثر شيوعًا لقصور الغدة الدرقية (Gaitonde *et al*.,2012).

في بعض الأحيان، يكون قصور الغدة الدرقية ثانويًا، هو شكل خفيف من قصور الغدة الدرقية. يعاني مرضى قصور الغدة الدرقية دون السريرية من تركيزات TSH التي تتجاوز النطاق الطبيعي (٥-١٠ mIU/L) وتركيزات T4 الحرة التي تقع في النطاق المرجعي الطبيعي (Cooper and Biondi, 2012). تتفاوت الأعراض السريرية لقصور الغدة الدرقية، لكنها غالبًا ما تشمل عدم تحمل البرد، التعب، الإمساك، تساقط الشعر، جفاف الجلد، أعراض أخرى تدل على بطء عملية الأيض، كما أن هذه الأعراض غير محددة، وغالبًا ما يتم تجاهل التشخيص لعدة أشهر أو حتى سنوات، يمكن أن تتراوح الأعراض السريرية من أعراض خفيفة في المراحل المبكرة من المرض إلى أعراض أكثر وضوحًا في المراحل المتقدمة (Brams *et al*.,2007). في الحالات الشديدة التي ينخفض فيها إفراز هرمونات الغدة الدرقية بشكل كبير، يمكن أن تحدث حالة تُعرف باسم القزمية (Cretinism)، والتي تظهر غالبًا عند الرضع. قد تؤدي هذه الحالة إلى تطور غير طبيعي للعظام والتخلف العقلي. أما في البالغين، فقد تشمل الأعراض ضعف الشهية والخمول واحتباس السوائل والاكتئاب وضعف التركيز وآلام العضلات والمفاصل (Chaker *et al*., 2017). ويكون الإصابة بقصور الغدة الدرقية أعلى لدى النساء بما يصل إلى ٨ مرات مقارنةً بالرجال. تشمل عوامل الخطر للإصابة هي وجود تاريخ شخصي أو عائلي من الأمراض المناعية الذاتية، التقدم في العمر، الأجسام المضادة للبيروكسيداز الدرقي Thyroid peroxidase antibodies (TPOAb)، والأمراض الوراثية مثل متلازمة داون ومتلازمة تيرنر Turner، بالإضافة إلى الانتماء إلى الأعراق القوقازية والآسيوية (Aoki *et al*.,2007).

السبب الرئيسي لقصور الغدة الدرقية في المناطق التي يكون فيها اليود كافيًا هو التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو Hashimoto's ، وهو اضطراب مناعي ذاتي مزمن يتميز بتكوين أجسام مضادة ضد الغدة الدرقية تؤدي إلى تدميره، تشمل الأسباب الأخرى الإفراط في علاج فرط نشاط الغدة الدرقية، وجود تضخم درقي، نقص أو زيادة اليود، وبعض الأدوية (Virippil *et al*.,2024). إذ تحتاج الغدة الدرقية إلى اليود لتنتج هرموناتها وأن أي نقص في نسبته في الغذاء قد يؤدي إلى قصور في عمل الغدة بشكل سليم، مما يفاقم القصور ويؤدي إلى تطور أمراض الغدة الدرقية، منها (سمر واخرون، ٢٠٢١):

١- **أمراض المناعة الذاتية:** المناعة الذاتية تتعلق بأي تفاعل مناعي خلوي أو خلطي يتم تطويره ضد مكونات الجسم. الهدف الطبيعي من المناعة الذاتية هو القضاء على المستضدات الذاتية المدمرة

وتنظيم الاستجابة المناعية. ولكن في حالة أمراض المناعة الذاتية، تتضمن العملية تفاعلات معقدة بين خلية تقديم المستضد، الخلايا الليمفاوية B، والخلايا الليمفاوية CD4 + T، مع استهداف خلايا الغدة الدرقية (thyrocytes). ينتج عن هذه الأمراض تسلل الخلايا الليمفاوية إلى الغدة (مكون خلوي).

- **التهاب الغدة الدرقية Hashimoto (Hashimoto's Thyroiditis):** يعد التهاب الغدة الدرقية Hashimoto من أكثر أمراض الغدة الدرقية شيوعًا، وُصف لأول مرة عام ١٩١٢ من قبل هاكارو هاشيموتو. يتميز المرض بتحفيز الأجسام المضادة وخلايا الدم البيضاء لمهاجمة الغدة وتدميرها، مما يؤدي إلى تضخمها وتسلل الخلايا الليمفاوية إلى أنسجتها، مع تدمير خلايا الجريبات المتجاورة. يصيب المرض جميع الأعمار، وخاصة النساء، ويتم تشخيصه بوساطة قياس الأجسام المضادة الدرقية التي تكون مرتفعة في الدم، وتعمل ضد البروتين الدرقي (Diaz and Lipman, 2014).
- **التهاب الغدة الدرقية الضموري:** التهاب الغدة الدرقية الضموري هو أحد أمراض المناعة الذاتية الشائعة، لكنه يختلف عن Hashimoto بعدم وجود تضخم في الغدة. غالبًا ما تكون مستويات الأجسام المضادة للغدة الدرقية أقل، وتحدث هذه الحالة غالبًا كمرحلة متأخرة بعد التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو، مع ما يُعرف بالوذمة المخاطية الأولية (Sanogo, 2020).
- **التهاب الغدة الدرقية النفاسي:** يعد التهاب الغدة الدرقية النفاسي من الحالات الشائعة التي تظهر لدى النساء خلال السنة الأولى بعد الولادة، حيث تظهر أغلب الحالات بين الشهر الثالث والسادس في هذه الحالة، قد تعاني المريضة من ارتفاع مؤقت في مستويات هرمونات الغدة الدرقية، يليه فترة من فرط نشاط الغدة، على غرار ما يحدث في التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو. إلا أن الفارق الأساسي يكمن في ميل الغدة الدرقية إلى استعادة حالتها الطبيعية مع مرور الوقت (Sanogo, 2020).

٢- **الاضطرابات الخلقية:** الاضطرابات الخلقية للغدة الدرقية هي أمراض تظهر منذ الولادة نتيجة عدم تطور الغدة بشكل طبيعي. يمكن أن يكون ذلك بسبب غدة غير وظيفية أو عدم وجود الغدة في مكانها الطبيعي، بالإضافة إلى نقص في هرمونات TSH وTRH. تظهر الأعراض في الأشهر الأولى من حياة الطفل، لكنها قد تتأخر أحيانًا حتى السنة الثانية أو الثالثة من العمر. هذا النوع من الاضطرابات قد ينجم أيضًا عن خلل في الإنزيمات المساعدة في تكوين هرمونات الغدة أو في مستقبلات هذه الهرمونات. يتم تشخيص الحالة من خلال قياس مستويات T4 وTSH في الدم (Diaz and Lipman, 2014).

٢-١٢ الفسيولوجية المرضية لقصور الغدة الدرقية

Pathophysiology of Hypothyroidism

إن قصور الغدة الدرقية له فسيولوجيا مرضية معقدة تتضمن متغيرات سببية متعددة. إن الموقع الدقيق للخلل يمكن أن يقسم المرض إلى قصور الغدة الدرقية أولية وثانوية وثالثية ومحيطية حيث يحدث قصور الغدة الدرقية الأولي بسبب نقص هرمون T4، بينما يحدث قصور الغدة الدرقية الثانوي بسبب عدم كفاية تحفيز الغدة الدرقية العاملة نتيجة لمرض تحت المهاد أو الغدة النخامية، والذي يرتبط عادةً بتضخم الغدة الدرقية التعويضي؛ أو نقص جزيء TSH، ويحدث قصور الغدة الدرقية المحيطي بسبب نقص هرمون تحرير الثيروتروبين Thyrotropin. يشكل قصور الغدة الدرقية الثانوي والثالثي معًا قصور الغدة الدرقية المركزي. نادرًا ما يُرى قصور الغدة الدرقية المركزي والمحيطي (خارج الغدة الدرقية) بنسبة (<١٪) (Alrehaili *et al*.,2018; Patyra *et al*.,201٨ ; Persani, 2012).

قصور الغدة الدرقية الأولي، فشل الغدة الدرقية نفسها، هو السبب الأكثر شيوعًا لقصور الغدة الدرقية ويشكل حوالي ٩٥ ٪ من جميع حالات مرضى قصور الغدة الدرقية وان الشذوذ الخلقي، وأمراض المناعة الذاتية، والتأثير الطبي المنشأ هي الآلية الكامنة الأكثر شيوعًا لقصور الغدة الدرقية الأولي كما يعد التهاب الغدة الدرقية Hashimoto السبب الأكثر شيوعًا له، وهو مرض مناعي ذاتي للغدة الدرقية، في حين تتضمن الأسباب الأخرى نقص اليود، وجراحة الغدة الدرقية، والعلاج باليود المشع، أو العلاج الإشعاعي (Khandelwal and Tandon, 2012). يؤدي انخفاض إنتاج هرمونات الغدة الدرقية من الغدة الدرقية إلى زيادة إفراز هرمون TSH من الغدة النخامية الأمامية، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات TSH وانخفاض مستويات FT4 التي تُرى في قصور الغدة الدرقية الواضح. يُستخدم مصطلح قصور الغدة الدرقية دون السريري (SCH) لوصف درجة من قصور الغدة الدرقية الأولي حيث توجد مستويات عالية من TSH في الدم ولكن مستويات طبيعية من FT4 (Nicolaou and Toumba, 2024). هذا يعني أن الغدة الدرقية غير نشطة قليلاً، ولكن ليس بالقدر الكافي للتسبب في الأعراض التي تُلاحظ في قصور الغدة الدرقية الواضح. يُقدَّر أن ما يقرب من ٣% إلى ١٥% من السكان مصابون بقصور الغدة الدرقية دون السريري، مع حدوث أكبر بين النساء وكبار السن. أسباب SCH هي نفس أسباب قصور الغدة الدرقية الواضح. الشاغل الأساسي لقصور الغدة الدرقية دون السريري هو احتمالية تطوره إلى قصور الغدة الدرقية الواضح، مع خطر يتراوح من ٢% إلى ٦% سنويًا، عادةً ما يكون مرضى قصور الغدة الدرقية دون السريري بدون أعراض، ويتم اكتشاف خلل الغدة الدرقية بالصدفة (Peeters, 2017). ومع ذلك، بناءً على شدته ومدته، يمكن أن يتجلى بأعراض قصور الغدة الدرقية بما في ذلك المشاكل الأيضية والقلبية والأوعية الدموية والعضلية الهيكلية والإنجابية والإدراكية التي يمكن أن تؤثر سلبًا على نوعية حياة المريض (Azim and Nasr, 2019). نقص اليود هو عامل آخر يؤدي إلى قصور الغدة

الدرقية الأولي، حيث يُعتقد أنه يجعل الغدة الدرقية أكثر استضدية بالإضافة إلى كونها مكونًا أساسيًا لهرموني T3 وT4 (Chaker *et al*.,2017). يسبب الاضطراب في محور الوطاء-النخامية قصور الغدة الدرقية الثانوي أو الثالثي والذي يتميز بانخفاض مستويات TSH أو TRH، على التوالي (Prasuna and Chary,2020). يمكن أن يتطور قصور الغدة الدرقية الثانوي إذا دمر الورم الغدة النخامية، أو نخر الغدة النخامية بعد الولادة، أو الصدمة، أو الجراحة، بينما يمكن أن يتطور قصور الغدة الدرقية الثالثي إذا أصيب الوطاء بأورام أو صدمة أو علاج إشعاعي، تمثل هذه الحالات أقل من ٥٪ من مرضى قصور الغدة الدرقية (Agabegi,2019; Kumar *et al*.,2014).

أما قصور الغدة الدرقية المركزي غير شائع وينتشر بالتساوي بين الجنسين ورغم أنه يشمل عادة كليهما، فإن أمراض الغدة النخامية وتحت المهاد ترتبط به بشكل أكثر تكرارًا وتشمل الخصائص الكيميائية الحيوية لقصور الغدة الدرقية المركزي انخفاض مستويات هرمون TSH وانخفاض مستويات هرمون T4 الحر بشكل كبير وفي حالات نادرة، يكون مستوى هرمون TSH أعلى قليلاً، ويرجع ذلك على الأرجح إلى انخفاض النشاط الحيوي وتشكل أورام الغدة النخامية السبب الجذري لأكثر من نصف حالات قصور الغدة الدرقية المركزي. كما أن ضعف وظائف الغدة النخامية وتحت المهاد الناجم عن سكتة الغدة النخامية، والصدمات التي تصيب الرأس، ومتلازمة شيهان (Sheehan)، والإشعاع، والإجراءات الجراحية المختلفة، والعوامل الوراثية، والأمراض التسللية هي أسباب إضافية لقصور الغدة الدرقية المركزي (Graeppi *et al*.,2014; Dumitrescu and Refetoff, 2013).

٢-١٣ اضطرابات الغدة الدرقية وعوامل الخطر Thyroid Disorders and Risk Factors

٢-١٣-١ السكر Diabetes

يرتبط قصور الغدة الدرقية بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري، ويرجع ذلك غالبًا إلى انخفاض حساسية الأنسولين وضعف تحمل الجلوكوز (Gronich *et al*.,2015). وقد أظهرت الدراسات أن استعادة وظيفة الغدة الدرقية إلى حالتها الطبيعية بعد علاج قصور الغدة الدرقية تعمل على تُحسين حساسية الأنسولين (Handisurya *et al*.,2008; Stanická *et al*.,2005). تمتد التأثيرات السلبية لقصور الغدة الدرقية على استقلاب الجلوكوز حتى ضمن النطاق المرجعي الطبيعي لوظائف الغدة الدرقية. في استندت هذه الدراسةإلى بيانات مجموعة سكانية مستقبلية، تبين أن حتى وظائف الغدة الدرقية الطبيعية المنخفضة ترتبط بزيادة خطر الإصابة بالنوع الثاني من السكري والتطور من مرحلة ما قبل السكري إلى السكري (Chaker *et al*.,2016).

٢-١٤-٢ الضغط The Pressure

غالبًا ما يؤدي فرط نشاط الغدة الدرقية الواضح وتحت السريري إلى ارتفاع ضغط الدم الانقباضي من خلال زيادة الناتج القلبي. من ناحية أخرى، يعزز قصور الغدة الدرقية الواضح وتحت السريري ارتفاع ضغط الدم الانبساطي من خلال زيادة المقاومة الوعائية الجهازية، حتى في الأشخاص الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية، ارتبطت مستويات TSH الأعلى بارتفاع ضغط الدم الانقباضي والانبساطي (Bano,2018) .

٢-١٣-٣ امراض القلب Heart Disease

تلعب هرمونات الغدة الدرقية دورًا حاسمًا في الحفاظ على التوازن الأيضي للقلب، من خلال تنظيم وظائف القلب والأوعية الدموية، وكذلك التمثيل الغذائي للدهون والجلوكوز بالإضافة إلى ذلك، تؤثر هرمونات الغدة الدرقية على إنفاق الطاقة من خلال تسريع معدل الأيض الأساسي، واستهلاك الأكسجين للميتوكوندريا وتوليد الحرارة (Silva, 2003). في القلب، تمارس هرمونات الغدة الدرقية تأثيرات جينية بوساطةالارتباط بمستقبلات هرمون الغدة الدرقية الموجودة في نواة الخلايا العضلية القلبية، مما يعزز بشكل أكبر من التعبير عن الجينات المستهدفة. تمارس هرمونات الغدة الدرقية أيضًا تأثيرات غير جينية على قنوات الأيونات المختلفة في أغشية الخلايا العضلية القلبية. تُترجم هذه التأثيرات الجينومية وغير الجينومية إلى تأثيرات قلبية مؤثرة ومزمنة ومؤثرة على الدورة الدموية لهرمونات الغدة الدرقية (Jabbar *et al*.,2017).

بينت الدراسات السابقة أن المستويات المرتفعة والمنخفضة من هرمون TSH ترتبط بزيادة خطر الإصابة بفشل القلب. المشاركون الذين كانت مستويات TSH لديهم ≤١٠ أو <٠,١ mIU/L كانت لديهم مخاطر أعلى للإصابة بفشل القلب بمقدار ١,٨٦ و١,٩٤ مرة مقارنةً بالمشاركين ذوي الوظيفة الدرقية الطبيعية سواء الدرقية يمكن تفسير دور وظيفة الغدة الدرقية في فشل القلب بعدة آليات حيث قد يؤدي قصور الغدة الدرقية تحت الإكلينيكي إلى زيادة خطر الإصابة بمرض الشريان التاجي وهو سبب شائع لفشل القلب كما أن التغيرات في وظائف الغدة الدرقية تؤثر على معدل ضربات القلب وانقباضية القلب والنتاج القلبي ومقاومة الأوعية الدموية وكل ذلك يمكن أن يسهم في تطور فشل القلب من ناحية أخرى يُرجح أيضًا أن لفشل القلب تأثيرًا محتملاً على استقلاب هرمونات الغدة الدرقية حيث النقص المرتبط بفشل القلب في الأكسجة يزيد من التعبير الجيني لإنزيم نوع ٣ ديوديناز الذي يعزز تدهور هرمون الغدة الدرقية مما يقلل من توفر T3 في خلايا عضلة القلب(Gereben *et al*.,2008; Simonides *et al*.,2008). كما تُسهم المستويات المنخفضة من T3 في مزيد من التدهور التدريجي لوظيفة القلب في

حالات فشل القلب وقد تم اقتراحها كمؤشر مستقل للفئة الوظيفية لجمعية القلب في نيويورك (Pingitore *et al*.,2006).

٢-١٣-٤ الدهون Lipids

اشـــارت عدد من الدراســـات (Knudse *et al*.,2011; Åsvold *et al*.,2009; Knudsen *et al*.,2005) أن المستويات المرتفعة والعالية الطبيعية من هرمون TSH ترتبط بزيادة في وزن الجسم. من المحتمل أن تكون العلاقة بين وظائف الغدة الدرقية ووزن الجســم ذات اتجاهين. من جهة، يتميز انخفاض وظائف الغدة الدرقية بانخفاض إنفاق الطاقة ومعدل الأيض، مما يؤدي إلى زيادة الوزن (Biondi *et al*.,2010). ومن جهة أخرى، يُعترف بالنســيج الدهني كعضــو صــمائي لأنه يفرز هرمون اللبتين، المعروف بأنه يحفز إفراز هرمون TSH (Chikunguwo *et al*.,2007).

٢-١٤ قصور الغدة الدرقية من الناحية الوراثية

Hypothyroidism from a Genetic Perspective

العوامل الوراثية مســؤولة عما يقدر بنحو ٥٨-٧١٪ من التباين بين الأفراد في تركيزات TSH وFT4 على مدى العقدين الماضــيين (الجدول 2-1) (Sterenborg *et al*.,2024). إذ تُصــنّف معظم حالات قصــور الغدة الدرقية من الناحية الوراثية إلى فئتين رئيســيتين هما خلل تكون الغدة الدرقية وخلل تكوين هرمونات الغدة الدرقية. أذ أن خلل تكون الغدة الدرقية يشــمل ٨٠-٨٥% من الحالات وينتج عن خلل في تكوين الغدة الدرقية أثناء النمو ويتراوح هذا الخلل بين غياب تام للغدة الدرقية أو نقص في التكوين أو وجود الغدة في مكان غير طبيعي وترتبط هذه الحالات بجينات مثل *PAX8* و*NKX2-1* و*FOXE1* و*NKX2-5* و*HHEX*. بينما خلل تكوين هرمونات الغدة الدرقية يشمل ١٠-١٥% من الحالات وينتج عن عيوب في عمليـة تخليق هرمونـات الغـدة الـدرقيـة وترتبط هـذه الحـالات بجينـات مثـل DUOX2 و*DUOXA2* و*DUOX1* و*TPO* و*TG* و*SLC26A4* و*SLC5A5* و*TSHR*(Sun *et al*.,2018; Aycan *et al*.,2017). بالمقابل يعانون نســبة قليلة من مرضــى قصــور الغدة الدرقية مقاومة لهرمون الغدة الدرقية بسبب طفرات في الجينات *THRA* أو *THRB* التي تشفر مستقبلات هرمون الغدة الدرقية، أو طفرات في الجين SLC26A2 الذي يشفر ناقل هرمون الغدة الدرقية، مما يقلل من حساسية الأنسجة المستهدفة لتأثيرات هرمون الغدة الدرقية (Rego *et al*.,2017;Vlaeminck *et al*.,2015).

الجدول (2-1): الطفرات الجينية المسببة لقصور الغدة الدرقية

الجينات	الأعراض السريرية المرتبطة به
TSHR, NKX2-1, FOXE1, PAX8, GLIS3	نقص إفراز الدرق (Athyreosis)
SLC5A5	خلل تكوين الهرمونات: عيوب في ناقل الصوديوم-اليود، مما يؤدي إلى ضعف نقل اليوديد إلى الخلايا الجريبية في الغدة الدرقية.
DUOX1, DUOX2	خلل تكوين الهرمونات: نقص في توليد H_2O_2. يرتبط هذا العيب بوجود خلل في تخليق بيروكسيد الهيدروجين، الذي يعد مادة خام لإنزيم TPO في أكسدة اليوديد.
SECISBP2	خلل تكوين الهرمونات: نقص في إنزيم Iodothyronine وMonodeiodinase.
SLC26A4	خلل تكوين الهرمونات: نقص في Pendrin يؤدي إلى ضعف في نقل اليود خارج الخلية ودخوله إلى الكولويد الجريبي، وفي الأذن الداخلية حيث يؤدي إلى فقدان السمع الحسي العصبي.
TPO	خلل تكوين الهرمونات: نقص في إنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقية.
IYD	خلل تكوين الهرمونات: نقص ديوديناز اليودوتيروزين Iodotyrosine Deiodinase أو ديهالوجيناز Dehalogenase
TG	خلل تكوين الهرمونات: نقص Thyroglobulin الغدة الدرقية
THRA *THRB*	مقاومة مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية: عادة ما يظهر الأطفال الذين يعانون من هذه الحالة بتأخر في النمو واضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط، دون وجود أعراض سريرية لفرط نشاط الغدة الدرقية، رغم ارتفاع مستويات T3 الكلي، T3 الحر، T4 الكلي، وT4 الحر.
SLC16A2	مقاومة الغدة الدرقية بسبب نقص MCT8 (ناقل أحادي الكربوكسيلات ٨): عادة ما تظهر هذه الحالة مع تأخر نفسي وحركي شديد، انخفاض توتر العضلات، وارتفاع مستويات T3 في الدم بسبب ضعف نقل الهرمون إلى الخلايا العصبية.
TRH	قصور الغدة الدرقية المركزي (Central CH): نقص في TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone).
TSHB	قصور الغدة الدرقية المركزي (Central CH): نقص في TRH
IGSF1, TBL1X, IRS4	قصور الغدة الدرقية المركزي (Central CH)

المصدر: (Gavryutina *et al.*,2022)

- خلل تكوين الهرمونات الدرقية (Dyshormonogenesis)، وهو اضطراب في تكوين هرمونات الغدة الدرقية، يتم تشخيصه في ١ من كل ٣٠،٠٠٠ حالة، ويرتبط بعيوب في إنزيم Thyroperoxidase (TPO)، التي تعد الطفرات الجينية الأكثر شيوعًا. أول خطوة في تكوين الهرمونات هي نقل اليود إلى الخلايا، وهو ما قد يتعطل بسبب طفرة في ناقل الصوديوم/اليود (*SLC5A5*). بعد انتقال اليود إلى قمة الخلايا، يخرج اليود من الخلية الدرقية عبر مضخة الكلوريد/اليود (Pendrin)، المسؤولة عن نقل اليود من الخلية إلى الغرواني الجريبي (Ladsous *et al.*,2014). الطفرات في بروتينPendrin تؤدي إلى خلل في نقل اليود إلى الكولويد. نفس عملية النقل تحدث في الأذن الداخلية، ويمكن أن تؤدي هذه الطفرة إلى فقدان السمع الحسي العصبي (متلازمة Pendred). يتم أكسدة اليود في الغرواني الجريبي بواسطة بيروكسيد الهيدروجين ويرتبط مع بقايا Tyrosine في التيروجلوبولين Thyroglobulin (TG) لتشكيل Iodotyrosine. تم اكتشاف العديد من الطفرات في جين *TPO* الموجود على الكروموسوم ٢، بما في ذلك الطفرات المتماثلة وغير المتماثلة، الطفرات الناتجة عن تغيير الإطارات، استبدال النيوكليوتيدات المفردة، التكرارات في أزواج القواعد، التي تؤدي جميعها إلى خلل في الأكسدة (Sperling and Deladoey, 2014; Grasberger and Refetoff, 2011). نقص توليد H_2O_2 يؤدي إلى انخفاض الركيزة لأكسدة اليود وحدوث خلل إضافي في تكوين Iodotyrosine قد تظهر اضطرابات خلل تكوين الهرمونات الدرقية في فترة حديثي الولادة أو لاحقًا حتى سن ١٥ عامًا (Gavryutina *et al.*,2022; Muzza *et al.*,2014).
- مقاومة هرمونات الغدة الدرقية تحدث في ١ من كل ٤٠،٠٠٠ حالة، وغالبًا ما تكون بسبب طفرة سائدة وراثيًا في مستقبلات الغدة الدرقية، حيث يتطور ١٥–٢٠% من الحالات عشوائيًا. تشمل الطفرات في جيني *THRA* و*THRB* حذف الأحماض الأمينية المفردة، الاستبدالات، الحذف داخل الإطار، والإدخالات المسببة لتغيير الإطارات (Van Gucht *et al.*,2016). يشمل علاج مقاومة هرمون الغدة الدرقية جرعات عالية من Thyroxine أو Thyroid hormone analog (TRIAC) وحامض التريودوثايروسيتك (Tiratricol). يعمل TRIAC على تقليد تأثيرات هرمونات الغدة الدرقية، لكنه يؤثر بشكل أكبر على تحولات العظام، مما يؤدي إلى زيادة في الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية وانخفاض في مستويات الكوليسترول في الدم (Moran *et al.*,2014).
- آلية أخرى لمقاومة الغدة الدرقية قد تكون مرتبطة بنقص MCT8. يُستخدم هرمون الغدة الدرقية التناظري DITPA في العلاج لأنه لا يحتاج إلى MCT8 لدخول الخلايا DITPA K هو هرمون

الغدة الدرقية الانتقائي للقلب، يعمل على تثبيط TSH، وتقليل مستويات T3 مع عكس المزيد من الاضطراب الأيضي وفقدان الوزن (Grijota *et al*.,2020).

- قصور الغدة الدرقية الاستهلاكي يُعتبر أحد اضطرابات مقاومة الغدة الدرقية بسبب الحاجة إلى علاج بجرعات عالية من التيروكسين. يتطور هذا المرض بعد الولادة بفترة قصيرة عندما يبدأ الأورام الوعائية الخلقية التي تعبر عن مستويات عالية من Monodeiodinase type 3 في التطور، عادةً ما يتم حل الحالة إما بعد التقلص التلقائي أو العلاج الجراحي للأورام الوعائية (Sperling and Deladoey, 2014).
- قصور الغدة الدرقية المركزي نادر ويحدث في ١ من كل ٢١,٠٠٠ حالة حديثي الولادة بسبب نقص TRH أو TSH. هناك تقارير عدة حول قصور الغدة الدرقية تحت المهاد الناتج عن نقص TRH المعزول بسبب طفرة في جين TRH الموجود على3q22. يمكن أن تسبب الطفرات في جين مستقبل *TRH* الموجود على الكروموسوم ٨ قصور الغدة الدرقية المركزي بسبب مقاومة تامة لهرمون تحرير Thyrotropin (Bonomi *et al*.,2009).
- القصور المعزول للـTSH تم وصفه في العديد من العائلات مع مستويات TSH غير قابلة للكشف وعدم الاستجابة لتحفيز TRH. هناك جينان مسؤولان عن تطوير الخلايا النخامية وتمايزها هما *PROP1* و*POU1F1*، أذ يمكن أن تسبب الطفرات فيهما نقص TSH ونقص النخامية حسب العمر (Pine *et al*.,2013).
- نقص الغلوبولين الرابط للغدة الدرقية هو حالة مرتبطة بالكروموسوم X بحدوث ١ من كل ٤٠٠٠ من الذكور، ويظهر عادةً مع TSH وFT4 طبيعيين ومستويات منخفضة من T4 (Gavryutina *et al*.,2022).

٢-١٥ اهم الجينات التي لها علاقة مع قصور الغدة الدرقية

The Most Important Genes Associated with Hypothyroidism

٢-١٥-١ جين *TSHR*

يلعب *TSHR* دوراً فسيولوجياً كمنظم لوظيفة الغدة الدرقية من خلال تأثيره على خلايا الغدة الدرقية (Thyrocytes) وتنفيذ تأثيراته عن طريق ارتباطه بـ TSH (Tyagi *et al*.,2024; Stefan and Faustino,2017). تم وصف جين *TSHR OMIM* 603372 لأول مرة في عام ١٩٩٥(Sunthornthepvarakul *et al*.,1995). ويعد جين *TSHR* مستقبل مرتبط بالبروتين G في مجال الغشاء ٧ (GPCR) ويعد منظما رئيسيا للغدة الدرقية ومستضد رئيسي في أمراض الغدة الدرقية

المناعية الذاتية (AITDs)، يقع جين *TSHR* على الكروموسوم q١٤ ويعتبر مرتبطًا بوظائف محددة للمرض، وقد تم التعرف على أن المتغيرات الجينية في جين *TSHR* مرتبطة بخطر الإصابة بأمراض الغدة الدرقية بما في ذلك مرض Graves (GD)، وتضخم الغدة الدرقية متعدد العقيدات (MTG)، والتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو (HT) (Hussain *et al*.,2018; Panicker *et al*.,2011; Shao *et al*.,2011). كما تم العثور على تعبير TSHR في الغدة النخامية الأمامية، والأنسجة الدهنية، والأنسجة خلف العين، والخلايا العظمية، والجهاز المناعي، والعضلات القلبية، فضلا عن خلايا الغدة الدرقية الجريبية. يُعتبر TSHR متغيرا وراثيا شائعا مرتبطا باضطرابات الغدة الدرقية. أظهرت الدراسات أن جين *TSHR* يرتبط بقصور الغدة الدرقية الخلقي بسبب نقص تنسج الغدة الدرقية أو مقاومة الهرمون المنشط للغدة الدرقية (Grasberger and Refetoff, 2017; Nettore *et al*., 2013). تشير الدراسات أيضًا إلى أن نتائج النموذج الوراثي السائد (TC + CC مقابل TT)لـ *TSHR* rs2268458 مرتبطة بشكل قوي بحدوث قصور الدرقية. كما أظهرت دراسة أخرى ارتباط TSHR rs2268458 مع قصور الدرقية، وأثبتت أن الأليل C كان العامل المسبب للمرض بنسبة OR (CI), 4.39 (١,٤٢–١٣,٥٣)(Hussain *et al*., 2018) .

في دراسة مماثلة، تم العثور على ارتباط *TSHR* rs2268458 مع مرضى قصور الدرقية، وأكدت الدراسة أن الأليل C يعتبر عامل خطر لبعض الاختلالات الفيزيائية والكيميائية والهرمونية في مرضى اضطراب الغدة الدرقية (Naghibi *et al*., 2022). ومع ذلك، أجريت العديد من الدراسات المقارنة بين الحالات والشواهد التي لم تجد أي ارتباط مع مرضى قصور الدرقية (Juma'a and Allami, 2021; Al-Azzam *et al*., 2014).

٢-١٢-٢ جين *SLC5A5*

يلعب جين *SLC5A5* (solute carrier family 5 member 5) دورًا رئيسيًا في تنظيم نقل اليود إلى الخلايا الجريبية للغدة الدرقية لكونه المسؤول عن تصنيع الناقل المشترك للصوديوم واليود (NIS) Sodium-iodide symporter، مما يُمكّن من تخليق هرمونات الغدة الدرقية. يُشفر هذا الجين بروتينًا غليكوبروتين غشائي عالي التخصص بوزن ٨٠–٩٠ كيلودالتون، مكونًا من ٦٤٣ حمضًا أمينيًا. يقع الجين على الكروموسوم ١٩ ويتكون من ١٥ إكسونًا (Exons). يتميز بروتين NIS (Sodium/Iodide Symporter)بتركيبه المكون من ١٣ مقطع غشائي عبر الخلايا (TMS) ونهاية أمينية خارج الخلية ونهاية كربوكسيلية داخل الخلية وثلاثة مواقع جليكوزيلية (Glycosylation) مرتبطة بالأسباراجين Asparagine وأظهرت الدراسات أن Glycosylation لا يؤثر بشكل حاسم على استهداف NIS إلى

الغشاء البلازمي أو وظائفه الطبيعية، لكنه يظل جزءًا من تركيبه (Zhang *et al*.,2021; De Morais *et al*.,2018 Levy *et al*.,1998).

يُعبَّر عن *SLC5A5* بشكل رئيسي في الخلايا الجريبية للغدة الدرقية، أذ يُعتبر مسؤولًا عن توفير اليوديد اللازم لتخليق هرمونات الغدة الدرقية. كما يُعبَّر عنه في المعدة والغدد اللعابية والثدي (خاصة أثناء الرضاعة) والقولون والمثانة والكلى والبنكرياس والبروستاتا والمبيض (Petersen *et al*.,2022).

يساهم بروتين NIS في النقل النشط لأيونات اليود (I^-) من مجرى الدم إلى الأنسجة، خاصة الغدة الدرقية، عن طريق ربط أيونات الصوديوم (Na^+) مع أيونات اليود. يتم تحفيز العملية بوساطةالتدرج الكهربائي للصوديوم الناتج عن مضخةATPase Na^+/K^+ ، وتعد هذه الخطوة أساسية لتخليق هرمونات الغدة الدرقية (Spitzweg and Morris, 2010; Ravera *et al*.,2017).

تؤدي الطفرات في جين *SLC5A5* إلى اضطراب عملية نقل اليود، مما يسبب خللًا في تخليق هرمونات الغدة الدرقية ويؤدي إلى قصور الغدة الدرقية الخلقي. تم تحديد العديد من الطفرات المرتبطة بعيوب النقل، مثل G18R و V59Eو G93Rو R124Hو Q267Eو V270Eو C272Xو D331Nو Y348D و T354Pو G395Rو R516Xو G543Eو .S547R قدمت هذه الطفرات رؤى هيكلية مهمة لفهم الناقل المشترك ودوره في الإصابة بخلل هرمونات الغدة الدرقية (Martín *et al*.,2019; De *et al*.,2007). تؤثر الطفرات المبلغ عنها في جين *SLC5A5* بشكل كبير على نشاطه الوظيفي الطبيعي لـ NIS، مما يؤدي إلى اضطراب في تخليق هرمونات الغدة الدرقية (Targovnik *et al*.,2017; Spitzweg and Morris, 2010).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

٣- المواد وطرائق العمل Materials & Methods

٣-١ المواد Materials

٣-١-١ المواد تم استخدام الأجهزة والمعدات والمستلزمات المخبرية في الدراسة الحالية كما هو موضح في الجدول (٣-١) و (٣-٢) على التوالي مع مورديها

جدول (3-1): الأجهزة والمعدات المختبرية والشركة والمنشأ

التسلسل	الأجهزة والمعدات	الشركة والمنشأ
١	انابيب مانعة للتخثر Ethylen DTA Tube	Gold star / Jordan
2	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Hettich / Germany
٣	انابيب جل Gel tube	Gold star / Jordan
4	انابيب اختبار Eppendorf tubes	Bio Basic / Canda
5	ماصات دقيقة بأحجام مختلفة Micro pipits	Human / Germany
6	ماصات اوتوماتيكية Automatic Micro pipits	Bio Basic / Canda
7	محاقن Syringes	Medical ject / S.A.R
8	مازج Vortex	Dubuque / USA
٩	كابينة معقمة Laminar air flow cabinet	Biobse / Korea
١٠	حاضنة مبردة Freezer Deep Cooled incubator	Hitachi/ Japan
١١	أداة التصوير Photo documentation system	UVP UVsolo touch / Germany
١٢	جهاز المطياف Spectrophotometer	Shemidzu / Japan

جدول (3-2): المواد والكيميائية المستخدمة في الدراسة

اسم المادة	الشركة المصنعة وبلد المنشأ
عدة قياس هرمون المحفز للغدة الدرقية Thyroid stimulating hormone kit	Hitachi Jiban
عدة قياس هرمون ثلاثي يودو ثيرونين Total Triiodothyronine kit	Hitachi / Jiban
عدة قياس هرمون الثيروكسين Thyroxine test kit	Hitachi / Jiban
عدة قياس السكر Fasting Serum Glucose kit	Mindray / China
عدة قياس الكوليسترول Cholesterol Kit	linear chemicals cromatest / Spain

عدة قياس الدهون الثلاثيةTriglyceride test kit	linear chemicals cromatest / Spain
Primer for *TSHR* and *SLC5A5*	Mindray / China
عدة اختبار البلمرة المتسلسل في الوقت الحقيقي qRT-PCR kit	Promega / Korea
الترانوول/Transzol	Transzgenbiotech/China
عامل استخلاص RANExtractionAgent/RNA	Transzgenbiotech/China
Transzol	Transzgenbiotech/China
ايزوبوبانول/Isopropanol	Hayman Kimia/
ايثانول/Ethanol	BDH industries Ltd (Englend)
محلول الخزن/Stock Solution	Promega/USA
محلول العمل/working Solution	Promega/USA
ماء مزال الايون/Deionized water	Aquarama/Canada

2-3 طرق العمل Methods

1-2-3 جمع العينات Samples Collection

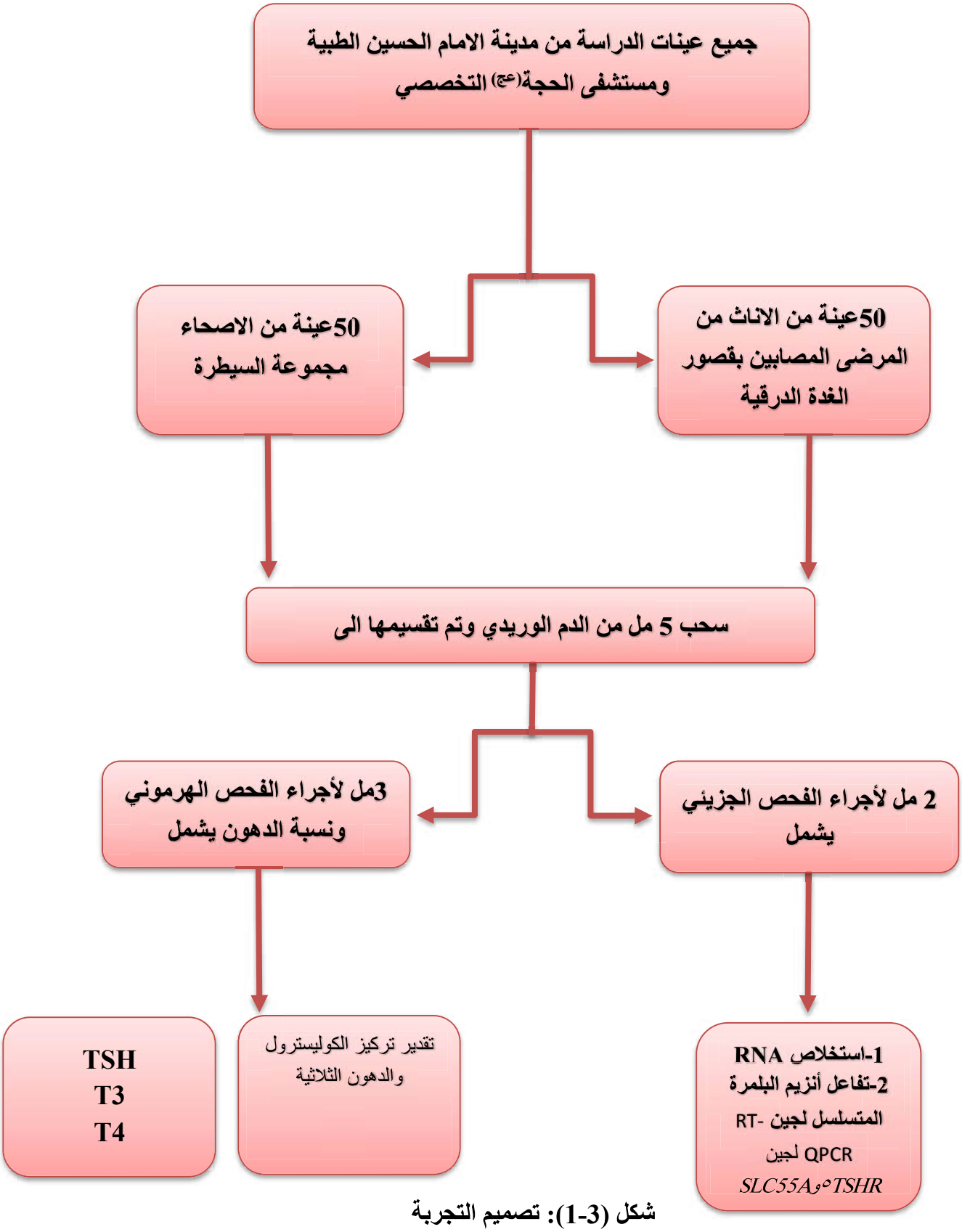
أجريت هذه الدراسة في محافظة كربلاء كلية التربية للعلوم الصرفة الصرفة / جامعة كربلاء و استمرت الدراسة للمدة من شهر كانون الأول للعالم 2023الى شهر نيسان للعام 2024 حيث تم جمع 100 عينة دم من المشاركين بعد الحصول على موافقة خطية لاكمال متطلبات الدراسة واستمارة معدة لغرض الدراسة .

العينات التي تم الحصول عليها كانت 50 عينة دم من النساء الذي يراجعن مدينة الامام الحسين (ع) التعليمي ومستشفى والامام الحجة التخصصي (عج)الذي تم تشخيصهم باضطراب قصور الغدة من قبل أطباء مختصين و ٥٠ عينة من النساء السليمات تم اعتبارها كمجموعة سيطرة.

جدول (٢-٣) الاستبيان المعد لهذه الدراسة

التسلسل	الاسم	الجنس	العمر	الوزن	السكر	الضغط	نسبة الدهون	امراض القلب	هل تم إزالة الغدة الدرقية	تاريخ العائلة الوراثي
١										
٢										
٣										
٤										
٥										
٦										

2-2-3 تصميم التجربة Experiment Design



شكل (3-1): تصميم التجربة

3-2-3 حفظ العينات Sample preservation

- 2مل حفظ في انبوبة حمض ايثيلين دياميـن رباعي الاســيتيك EDTA ليتم اســتخدامه في تفاعل أنزيم البلمرة المتسلسل qRT-PCR.

-3 مل حفظ في انبوبة جل لعزل المصل والذي تم استخدامه في الاختبارات الهرمونية لقياس نسبة هرمون الحفز للغدة الدرقية TSHنســبة هرمون ثيروكســين T4وهرمون ثلاثي يودوثيرونين T3ولقياس نســبة الكوليسترول والدهون الثلاثية .

تم اخذ انابيب عزل المصــل وطردها لمدة 10 دقائق في جهاز الطرد المركزي لفصــل المصــل وتم نقل المصــل الى انابيبAppendrof. حتى اجراء التحاليل والاختبارات على العينات تم حفضــها في ثلاجة مصرف الدم في محافظة كربلاء على -20 درجة مئوية.

3-3 طرق التحليل الكيميائي الحيوي والهرموني

Biochemical and Hormonal Assay Methods

3-3-1 تقدير مستوى هرمون الغدة الدرقية المحفز في المصل

Estimation of Serum Thyroid Stimulating Hormone

تم قياس تركيز هرمون TSH كميا في المختبر عن طريق اختبار مناعي تم تصـميم اختبار المناعة الكيميائي الضـوئي ECLIA للاسـتخدام مع جهاز Cobas e 411 أذ إن عدة الفحص الخاص Kit تعتمد على القياس الكهروكيميائي الضــوئي حيث تســتخدم تقنية ECLIA جســيمات دقيقة مغناطيســية مغلفة بالسـتربتافيدين كمرحلة صـلبة وتفاعلات المسـتضـد \ الجسـام المضـادة وطرق عمق التداخل ويعد نظام Cobas e 411 هو جهاز تحليل ذاتي آلي بالكامل يتم تطبيقه على التحليل المناعي. اســم المجموعة المســتخـدمـة في الفحص الهرموني The Kit from Roche diagnostic رقم التســلســل Cobass411analyzer تم استخدامها لتقييم المستوى الإجمالي للمصل الخاص بهرمونات TSH، T3 ،T4.

3-3-2 تقدير مستوى هرمون الثيروكسين في المصل

Estimation of Serum Thyroxine Level

يتم اسـتخدام اختبار مناعي للتألق الكيميائي لتحديد إجمالي هرمون الثيروكسـين في المصـل. أولاً، تتنافس عينة الثيروكســين الموجودة في الدم والتي يتم تحضــينها عند درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية مع مستضـد هرمون الثيروكسين المثبت على حبيبات دقيقة مغناطيسية على عدد محدود من مواقع الارتباط،

مما يؤدي إلى تكوين معقد مناعي. وأخيرًا، يتم بدء تفاعل تألق كيميائي، ويتم الكشف عن إشارة الضوء باستخدام مضاعف ضوئي يتناسب عكسيًا مع كمية هرمون الثيروكسين في 100 عينة. اسم المجموعة المستخدمة في فحص هرمون الثيروكسين The Kit from Roche diagnostic رقم التسلسل Cobass411analyzer.

3-3-3 تقدير إجمالي ثلاثي يودوثيرونين في المصل

Estimation of Serum Total Triiodothyronine

كما هو الحال مع إجمالي T4، فإن طريقة قياس إجمالي T3 في المصل هي اختبار مناعي تنافسي للتألق الكيميائي باستخدام مجموعة الفحص في 100عينة The kit from Roche diagnostics.

4-3-3 تقدير مستوى الانسولين في المصل Estimation of Serum Insulin Level

تم استخدام مجموعة اختبار المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA) لتحديد مستوى الأنسولين في مصل الصيام. مجموعة اختبار المناعي المرتبط بالإنزيم عبارة عن اختبار مناعي مرتبط بالإنزيم في مرحلة صلبة، المبدأ هو طريقة حضانة من خطوتين؛ يتم أولاً حضانة جزء من عينة المريض مع مركب الإنزيم (وهو جسم مضاد وحيد النسيلة) (مضاد للأنسولين) مقترن بالبيوتين. يرتبط مركب إنزيم ستريبتافيدين-بيروكسيديز بجسم مضاد للأنسولين للبيوتين أثناء مرحلة الحضانة الثانية ترتبط كمية مركب البيروكسيديز المرتبط في العينة بكمية الأنسولين الموجودة. مع عمل معايير الأنسولين المناسبة، تكون شدة اللون متناسبة مع تركيز الانسولين في عينة المريض. عند 450نانومتر، تم تحديد الامتصاصية باستخدام مطياف ضوئي تم استخدام وحدة IU/ml لتمثيل النتائج.المجموعة المستخدمة في تقدير مستوى الانسولين في المصل من Mindray / China.

5-3-3 تحديد تركيز الدهون الثلاثية في المصل

Determination of Serum Triglyceride Concentration

تم قياس مستويات الدهون الثلاثية في المصل باستخدام طريقة القياس اللوني الأنزيمي، واستندت الطريقة على التحلل الأنزيمي لليبوبروتين ليباز للدهون الثلاثية في المصل أو البلازما إلى جلسرين وأحماض دهنية حرة (FFA) (LPL) وجود جلسرولكيناز)(GK، يفسفر ثلاثي فوسفات الأدينوسين. تعتمد الطريقة على التحلل الأنزيمي لليبوبروتين ليباز للدهون الثلاثية في المصل أو البلازما إلى جلسرين وأحماض دهنية حرة (LPL) (FFA) في وجود جلسرولكيناز (GK)، يفسفر ثلاثي فوسفات الأدينوسين (ATP) الجلسرين لتكوين جلسرين-3-فوسفات (G-3-P) وأدينوسين ثنائي الفوسفات. (ADP) يحول

أوكسيديز الجلسرين-3-فوسفات إلى فوسفات ثنائي هيدروكسي أسيتون (DHAP) وبيروكسيد الهيدروجين. ينتج عن اقتران 4-أمينوأنتيبيرين(4- AA) والفينول مع بيروكسيد الهيدروجين(H_2O_2) كروموجين أحمر يتناسب مع تركيز الدهون الثلاثية في العينة. المجموعة المستخدمة في تحديد تركيز الدهون الثلاثية في مصل الدم linear chemicals cromatest / Spain

٦-٤-٢: تحديد تركيز الكوليسترول في المصل Determination of Serum Cholesterol concentration

تم قياس مستويات الكوليسترول في المصل باستخدام طريقة قياس اللون الأنزيمية. يتم شراء الكواشف المستخدمة من Cromatest . تتضمن هذه الطريقة لقياس الكوليسترول الكلي في المص استخدام ثلاثة إنزيمات: إستريز الكوليسترول (CE)وأوكسيديز الكوليسترول (CO)وبيروكسيديز (POD) في وجود الأول، يتم تكثيف خليط الفينول و٤-أمينوأنتيبيرين (٤- AA)بواسطة بيروكسيد الهيدروجين لتكوين صبغة كينونيمين متناسبة مع تركيز الكوليسترول في العينة.المجموعة المستخدمة في تحديد تركيز الكوليسترول في المصل linear chemicals cromatest / Spain .

4-3 الكشف الجزيئي Molecular Detection

1-4-3 استخلاص الحمض النووي الريبي RNA Extraction

يتطلب الحصول على جودة عالية وكمية مناسبة من الحمض النووي الريبي RNA وكذلك يتطلب ظروف تخزين مناسبة لذا تم الاستخلاص بإضافة 600 مايكرو ليتر من مادة الترانزوول Transzol لعينات الدم جميعا وهي احدى طرق الاستخلاص المتاحة تجاريا.

1-يتم استخراج العينات المجمدة المضاف لها مادة الترانزول مسبقا.

2- توضع العينات في جهاز المازج Vortex بعد مزج العينات يتم وضعها في جهاز الطرد المركزي Centrifuge للعينة لمدة 5 دقائق.

3-إضافة 0.2ml من عامل استخلاص الحمض النووي الريبي الكلروفورم RNA Extraction Agent.

4- إعادة وضع العينات في جهاز الطرد المركزي للعينة 10.000g لمدة 15 دقيقة عند C 2-8 ينفصل الى طور سفلي وردي اللون ويكون عضوي، طور بيني وطور علوي عديم اللون يحتوي على الحمض النووي الريبي. يبلغ حجم طور العلوي مائي حوالي 60% من حجم كتشف الترانزول .

5- نقل المرحلة العليا عديمة اللون التي تحتوي على الحمض النووي الريبي RNA الى أنبوب جديد خال من RNase.

6 – إضـــافة 0.5 ml من الايوزبروبانول لكل مل من ترانزول المســتخدم وتخلط جيدا عن طريق قلب الانبوب . احتضان الانابيب في الحاضنة في درجة حرارة الغرفة لمدة 10 دقائق.

7- نقوم بطرد المركزي للعينة عند 10.000لمدة 10 دقائق عند 2-8درجة الحرارة يمكن رؤية راســب الغروي على حائط و اسفل الانبوب.

8- إضافة 1ml من 75%الايثانول محضرا بالماء خالي من RNase يمزج بقوة بعدها نقوم بطرد العينة عند 7500 g لمدة 5دقائق عند2-8 درجة الحرارة تتكون صفيحة جافة من RNA.

9- يتم اذابة الحمض النووي الريبي RNA في 50-100 ميكروليتر من محلول الذوبان.

10 – يحضن في 55-60 درجة حرارة مؤية لمدة 10 دقائق للتخزين على المدى الطويل.

11- بعدها خزن الحمض النووي المنقى عند -70 درجة مئوية.

3-4-2 تقدير تركيز ونقاوة الحمض الريبي

Estimation of RNA Concentration and Purity

أجريت عملية تقدير تركيز الحمض النووي الريبي RNA ونقاوته باســتخدام جهاز Uv vis spectrophotometer حيث وضــع 1µl من كل عينة في المكان المخصــص في الجهاز بعد معياريته باســتخدام الماء المقطر عندها ســيعطي الجهاز التركيز µl - ng والنقاوة (وهي حاصــل قســمة الطوليين موجيين 260⁄280 بصورة دقيقة وسريعة وباستخدام أقل كمية ممكنة من الحمض النووي الريبي RNA ، اجري بعدها تخفيف العينات الى تركيز µl ⁄20ng إذ تستخدم في التفاعل.

3-4-3 اختبار البلمرة المتسلسل في الوقت الكمي الحقيقي

مكونات مزيج التفاعل وظروف التخزين Master Mix and Storage Conditions

جدول (3-5): احجام المواد الكيميائية المستخدمة في التفاعل

المكونات	الحجم
qPCR Master Mix	10 µl
RT Mix Buffer at concentration	0.4 µl
CXR Reference Dye, 30µM صبغة اختيارية	0.3µl
MgCl2, 25mM عامل مساعد	1.6µl
Forward primer	2 µl
Reverse primer	2 µl

تم العمل باستخدام عدة جاهزة مصممة لتفاعل qPCR-RT عالي الأداء ونزيم polymerase DNAوالمصمم عبر عملية تطور علم الوراثة الجزيئي مما أدى لإنتاج إنزيم مميز مخصص لتقنية qPCR-R يتم وضع جميع هذه الإضافات في انبوبة واحدة (خليط التفاعل) والذي تبلغ 16 µl، بعدها يتم إضافة ال RNA المستخلص. أما بالنسبة لظروف التخزين Storage Conditionsنقوم بتخزين جميع المكونات على -30 درجة مئوية حماية المكونات من الضوء في جميع الأوقات، عند تجهيز مكونات يجب ملاحضة ما يلي:

1- التأكد من إن كل مكونات التفاعل مذابة وممزوجة بصورة جيدة.

2- إعداد مزيج يحتوي على حجم مناسب لجميع مكونات التفاعل المشتركة.

3- عدم فتح لوحة التفاعل أو ألابار الشريطية بعد اكتمال التضخيم يؤدي فتح لوحة التفاعل او الابار الشريطية الى خطر تلوث الفاعلات اللاحقة بالمنتج المضخم.

4- وضع عينة سيطرة بدون DNA للسماح بكشف التلوث في مكونات التفاعل.

٥-ضبط جميع الإضافات نقل العينات الى الجهاز وضبط البرنامج كما في جدول (3-6)

جدول (3-6): الإضافات والية ضبط الجهاز

Cycle	Durataon	Temp.(℃)	Steps
1	10 minutes	37°C	Reversetranscription
40	15 seconds	95.0 °C	RTinactivation_Hot-start activation
40	10 Seconds 30Seconds 30 Seconds	95°C 60°C 72°C	3.StepqPCR a.denature b.Anneal-collect data c.Extend
1		60-95C°	Dissociation

3-4-4 البادئات الخاصة المستخدمة في عملية التضخيم

Specific Primers Sequence used for PCR amplification

تم تصمم البادئات المخصصة المبينة تتابعتها في الجدول (3-7) لتحديد التسلسل الخاص للقطع الجينية من الجينات قيد الدراسة طبعا للمواصفات القياسية لبنك الجينات الدولي (NCBI) National Information Center for Biotechnology وبعد تصميم البادئات والتأكد منها بوساطة برنامج Primer3 تم ادخال تسلسل البادئات في برنامج In Silico PCR amplification الذي يشير إلى

الأدوات الحسابية المستخدمة لحساب النتائج سلسة تفاعل البلمرة PCR لتطبيقها نظريا و ذلك للتأكد من أن البادئ يرتبط في المكان الصحيح ومن ثم تجهيزها من قبل شركة promega/USA

جدول (3-7): تصميم البادئات

References	Sequence (5'→3')	Direction	Primer
(Riming Liu*et al*.,2017)	5'-CTCCTGTCCACCGGAATTATC-3' Primer 2: 5'-GACAACCCAGAAGCCACTTA-3'	Forward	Reference gene *SLC5A5*
		Reverse	
(Hyeon-Gun Jee*et al*.,2019)	5′-GCTTTTGAAGGGACATGCAATGAA-3′, 5′-AAGGGCCAGTGACACTG GTTTGAGA-3′	Forward	*TSHR*
		Reverse	

3-4-5 تخفيف البادئات Primer Dilution

تم الحصـــول على جميع البوادئ من شـــركة Promega _USA تم تحضـــير محلول الخزن من (Stock Solution) ومحلول العمل (Working Soultion) بحســـب تعليمات شـــركة Promega تم تحضير محلول الخزن بإضافة الماء المزال الايون (Deionied Water) للحصول على التركيز النهائي للخليط 100 /picomols أما محلول العمل حضر بواسطة سحب 10 µl من 100/picomols وتم تخفيفه ب 90 µl من مـاء مزال الايون للحصـــول على التركيز النهـائي لمحلول العمـل والـذي يبلغ 10picomolsتم حفظ حميع البوادئ بالتجميد 20-درجة مئوية لحين استخدامها.

3-4-6 قياس القيمة Fold Change

تم تقدير معدل التعبير الجيني وفق طريقة ليفاك عن طريق قياس $-2\Delta\Delta CT$ للجينات قيد الدراســة اعتمادا على مقدار حد العتبة للدورة Cycle threy shold لكل من عينات المرضـية وعينات السـيطرة مقارنة مع جين housekeeping gene واســتخراج قيمة Δct لكل عينة (Haleema Sadia *et al*.,2020)

$\Delta Ct(patients) = Ct(patients) - Ct(Reference)$

$\Delta Ct(Controls) = Ct(Controls) - Ct(Reference)$

$\Delta\Delta Ct(patients) = \Delta Ct(patients) - \Delta Ct(Reference)$

Normalized target gene expression level $-2\Delta\Delta ct$

5-3 التحليل الاحصائي Statistical Analysis

تم استخدام برنامج نظام التحليل الإحصائي SAS (2018) للكشف عن تأثير مجموعات الاختلاف (المرضى ومجموعة السيطرة) في معايير الدراسة. تم استخدام أقل فرق معنوي LSD واختبار T للمقارنة بين المتوسطات. تم استخدام اختبار مربع كاي للمقارنة بين النسب المئوية (احتمالية ٠,٠٥ و٠,٠١). تقدير معامل الارتباط بين المتغيرات. تقدير الحساسية في هذه الدراسة.

الفصل الرابع

النتائــج والمناقشة

Results and Discussion

٤- النتائج والمناقشة Results & Discussion

4-1 دراسة تأثير عوامل الخطورة Study of the impact of risk factors

4-1-1 العمر Age

أوضحت نتائج الدراسة في جدول (4-1) فيما يخص ارتباط العمر مع الإصابة باضطراب قصور الغدة الدرقية إن أعلى نسبة إصابة بقصور الغدة الدرقية كانت في الفئة العمرية (50<) اذا بلغت24 (48.00%) في حين بلغت أقل نسبة إصابة بقصور الغدة الدرقية في الفئة العمرية (50-40) اذا بلغت ٩ (18.00%) أما الفئة العمرية الثالثة (40<) النسبة بلغت (34.00%)17، أظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود فرق معنوي واضح عند ($P\leq0.05$) للفئة العمرية (50<). كذلك تم قياس المتوسط الحسابي بالنسبة للعمر بالنسبة للنساء المصابات بقصور الغدة الدرقية والذي بلغ (45.36) مقارنة مع مجموعة النساء السليمات والذي بلغ متوسط أعمارهم (43.24). كما هو موضح في جدول (4-1).

أظهرت نتائج هذه الدراسة الحالية فضلا عن ما توصل اليه (Van den Beld *et al.*,2005) والذي أشار الى ان الفئة العمرية (50<) هي التي تكون أكثر عرضة للإصابة باضطراب قصور الغدة الدرقية ومن المفاهيم المهمة التي اوضحتها هذه الدراسة أن تركيزات توازن الهرمونات الرئيسية طبيعية إلى حد كبير لدى معظم كبار السن الأصحاء، إلا أنه مع تقدم العمر، تحدث تغيرات كبيرة في إنتاج الهرمونات واستقلابها وفعاليتها، مما يؤدي إلى اختلاف في تركيز الهرمونات. تُعد أمراض الغدة الدرقية شائعة لدى كبار السن، إلا أن مظاهرها السريرية غالبًا ما تختلف عن تلك التي تُلاحظ لدى المرضى الأصغر سنًا؛ فهي أكثر وضوحًا وغالبًا ما تكون مخفية بسبب وجود أمراض متزامنة. اضطرابات الغدة الدرقية منتشرة بشكل واسع وتصيب اغلب النساء المسنات لذا من الضروري تطوير وسائل تشخيص أمراض الغدة الدرقية، وخاصة قصور الغدة الدرقية الواضح وغير السريري لدى كبار السن، لأن الأعراض المرتبطة بالغدة الدرقية تشبه إلى حد كبير أعراض عملية الشيخوخة الطبيعية. كشفت العديد من الدراسات الوبائية عن حدوث العديد من التغيرات في تركيزات هرمون الغدة الدرقية مع التقدم في السن. وقد اتفقت هذه الدراسة مع العديد من الدراسات أن بيانات التي تظهر مستويات هرمون الغدة الدرقية لم تتغير مع تقدم العمر بين الذكور، ولكنها زادت بشكل ملحوظ بين الإناث بعد سن٥٠ عامًا. أكدت بيانات المسح الوطني للصحة والتغذية (NHANES III) أن مستويات هرمون TSH ووجود الأجسام المضادة للغدة الدرقية أعلى لدى النساء، وتزداد مع تقدم العمر (Hollowell *et al.*,2002).عند اجراء الاختبار لوحظ

ارتفاع مستوى هرمون TSH في المصل كعلامة حساسة لقصور الغدة الدرقية لدى كبار السن، وغالبًا ما تكون احدى الطرق الدقيقة لاكتشافه (Tunbridge *et al*.,2010).

4-1-2 الوزن Weight

تم قياس الوزن لجميع عينات الدراسة للمجموعتين السيطرة ومجموعة النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية اذ بلغت نسبة النساء ذات الوزن الطبيعي في مجموعة السيطرة (64.00%) 32 وذات الوزن فوق الطبيعي (36.00%) 18 من عينات مجموعة السيطرة التي اشتملت عليها الدراسة الحالية في حين كانت نسبة النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية من ذوات الوزن الطبيعي 11 (22.00%) للأوزان (70>) والفوق الطبيعي بلغت النسبة (32.00%) 16 للأوزان التي تتراوح ما بين (70-80) بلغت نسبة النساء البدينات المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية (46.00%) 23 للوزان التي تكون (80>) اكدت نتائج التحليل الاحصائي وجود فرق معنوي عند ($P\leq0.01$) والذي يؤكد ارتباط عامل السمنة بقصور الغدة الدرقية. تم قياس قيمة المتوسط الحسابي بالنسبة للنساء المصابات بقصور الغدة الدرقية والي بلغت (80.16) مقارنة مع مجموعة النساء السليمات والذي وصلت (65.68) وكما هو موضح في جدول (٤-٢)

اتفقت هذه الدراسة مع Rosenbaum *et al*.,(2000) حيث تم ربط السمنة وقصور الغدة الدرقية معًا بشكل وثيق ترتبط الدهون الزائدة في الجسم بقصور الغدة الدرقية، كما يتضح من خلال الموجات فوق الصوتية وفحوصات الغدة الدرقية السليمة. يمتلك الأشخاص المصابون بالسمنة نسبة أعلى من TSH ومقارنةً بالأفراد غير المصابين بالسمنة في حالة الغدة الدرقية السليمة علاوة على ذلك، وُجد انخفاض في التعبير عن مستقبل TSH وتغير في وظيفة ديوديناز في الأنسجة الدهنية لدى المرضى المصابين بالسمنة من ناحية أخرى، ترتبط السمنة بارتفاع مستويات الليبتين ،يرتبط كل من متلازمة التمثيل الغذائي وقصور الغدة الدرقية دون السريري بتصلب الشرايين وأمراض الكبد والكلى. وبالتالي، فإن ارتباط هذين المرضين قد يُعزز الآثار الجانبية الملحوظة في كل منهما. أصبح الأن الارتباط أكثر أهمية في سياق الارتفاع غير المسبوق في انتشار السمنة في جميع أنحاء العالم. ينظر المرضى عمومًا إلى السمنة على أنها ثانوية لخلل الغدة الدرقية. يتحكم اللبتين في التعبير عن هرمون تحرير Thyrotropin في النواة المجاورة للبطين والنواة المقوستوهو منظم عصبي صمام رئيسي لمحور الغدة النخامية-الدرقية في منطقة تحت المهاد (Santini *et al,2014l*) يؤدي تنشيط محور الغدة النخامية-الدرقية إلى ارتفاع إفراز هرمون TSH بسبب فرط الليبتين في الدم الناتج عن السمنة المفرطة. وتشير الدراسات القديمة إلى أن زيادة مستويات هرموني TSH و T3في

المصل لدى الأفراد المصابين بالسمنة قد تكون آلية فسيولوجية لزيادة إنفاق الطاقة لتحسين اكتساب الوزن. كشفت الدراسة التي أجرها (Schumm *et al*,2013) على خلايا الغدة الدرقية يمكن أن تمنع امتصاص اليوديد، مما يُثبط ناقل الصوديوم/اليوديد، ويُحفز إفراز الروجلوبولين الدرقي بواسطة هرمون TSH ولأن إفراز الليبتين بواسطة الخلايا الدهنية يُحفزه ارتباط هرمون TSH بمستقبلاته، يوجد نظام تغذية راجعة إيجابية معقد بين هرمون TSH في المصل والليبتين. توضح هذه النتائج أن الخلايا الدهنية تلعب دورًا مهمًا في التحكم في هرموني TSHوالغدة الدرقية، وأن السمنة يمكن أن تؤدي إلى تطور مقاومة هرمون الغدة الدرقية المركزي والطرفي والتي تتميز بارتفاع تركيزات TSH و T3الحر في البلازما، وكلاهما قابل للعكس مع فقدان الوزن (Nannipieri *et al*,2009)

كشفت البيانات الأخيرة أيضًا عن وجود علاقة بين السمنة ومناعة الغدة الدرقية الذاتية حيث يبدو أن هرمون الخلايا الدهنية اللبتين هو العامل الرئيسي الذي يربط بين هاتين الحالتين. تنظم هرمونات الغدة الدرقية عملية التمثيل الغذائي الأساسي وتوليد الحرارة وتلعب دورًا مهمًا في عملية التمثيل الغذائي للدهون والجلوكوز وتناول الطعام وأكسدة الدهون. يرتبط خلل الغدة الدرقية بالتغيرات في وزن الجسم وتكوينه ودرجة حرارة الجسم والإنفاق الكلي للطاقة والراحة (REE)بغض النظر عن النشاط البدني.

اتفقت نتائج هذه الدراسة مع ما توصل اليه Bianco *et al* .,(2013) قصور الغدة الدرقية يؤدي الى انخفاض توليد الحرارة وانخفاض معدل الأيض، وانتشار السمنة بشكل أكبر. هناك أدلة سريرية تشير إلى أن حتى خلل الغدة الدرقية الخفيف في شكل قصور الغدة الدرقية دون السريري يرتبط بتغيرات كبيرة في وزن الجسم ويمثل عامل خطر لزيادة الوزن والسمنة. وقد لوحظ أيضًا أن الاختلافات الصغيرة في TSH في المصل الناجمة عن تغييرات طفيفة في جرعة L-T4 أثناء العلاج البديل ترتبط بتغير كبير في REE في مرضى قصور الغدة الدرقية. ومع ذلك، هناك ندرة في البيانات المتعلقة بالمدى الفعلي لزيادة الوزن وفقدان الوزن مع علاج L-T4 في قصور الغدة الدرقية.

جدول (٤-١): يوضح النسب المئوية بالنسبة للعمر والوزن للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية.

العوامل		المرضى No (%)	الاصحاء No (%)	P-value
(سنة)العمر	<40	17 (34.00%)	21 (42.00%)	0.0372 *
	40-50	9 (18.00%)	13 (26.00%)	
	>50	24 (48.00%)	16 (32.00%)	
الوزن (kg)	<70	11 (22.00%)	32 (64.00%)	0.0001 **
	70-80	16 (32.00%)	18 (36.00%)	
	>80	23 (46.00%)	0 (0.00%)	
* (P≤0.05), ** (P≤0.01).				

جدول (٤-٢): قيمة المتوسط لكل من العمر والوزن بالنسبة للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية بالمقارنة مع النساء السليمات

المجموعة	المتوسط±SE	
	العمر (year)	Weight (kg)
المرضى	45.36 ±2.21	80.16 ±1.99
الاصحاء	43.24 ±1.68	65.68 ±0.97
T-test	5.513 NS	4.401 **
P-value	0.447	0.0001
** (P≤0.01), NS: Non-Significant.		

3-1-4 السكري Diabetes

أظهرت نتائج اختبار هرمون المحفز للغدة الدرقية TSH في دم النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية والسكري الى وجود فرق معنوي عند (P≤0.01) عند المقارنة مع مجموعة النساء السليمات. حيث بلغت نسبة النساء التي تعاني من مرض السكري واضطراب قصور الغدة الدرقية (٧٤,٠٠%) وبالنسبة لمجموعة النساء السليمة بلغت النسبة (26.00%) وكما هو موضح في جدول (٤-٢).

يعد قصور الغدة الدرقية أكثر اضطرابات الغدة الدرقية شيوعًا بين البالغين ويزداد انتشاره مع تقدم العمر، وهومن أكثر اضطرابات المناعة الذاتية شيوعًا المرتبطة بمرض السكري، من خلال تنظيم إنتاج الأنسولين وامتصاص الجلوكوز في الكبد والعضلات الهيكلية والأنسجة الدهنية، يُنظم هرمون الغدة الدرقية وظيفة خلايا بيتا .تنجم مقاومة الأنسولين لدى مرضى قصور الغدة الدرقية عن انخفاض نقل الجلوكوز واستخدامه في الأنسجة الطرفية (Biondi *et al*,2019).وعلى الرغم من ملاحظة تغييرات واسعة النطاق في عملية التمثيل الغذائي للكربوهيدرات للمصابين في قصور الغدة الدرقية، إلا أن المظاهر السريرية لهذه الاضطرابات نادرًا ما تكون واضحة (Osama M *et al*., 2012). كما أشار عدد من التقارير إلى انتشار أعلى من المعدل الطبيعي لاضطرابات الغدة الدرقية لدى مرضى السكري من النوع الثاني.

بينت نتائج هذه الدراسة أن قصور الغدة الدرقية دون السريري يرتبط بزيادة خطر الإصابة بنقص سكر الدم. أن انخفاض معدل تحلل الأنسولين قد يخفض متطلبات الأنسولين الخارجية (Mohn *et al*.,2002) American Diabetes Association (ADA)، ٢٠١١). والأمر الأكثر أهمية هو أن قصور الغدة الدرقية يصاحبه مجموعة متنوعة من التشوهات في عملية التمثيل الغذائي للدهون في البلازما، بما في ذلك ارتفاع تركيزات الدهون الثلاثية والكوليسترول منخفض الكثافة وحتى قصور الغدة الدرقية دون السريري يمكن أن يؤدي إلى تفاقم خلل شحميات الدم المصاحب الشائع في مرض السكري من النوع ٢ ويزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. وعلى الرغم من هذه المنشورات العديدة التي تتناول التأثيرات الضارة لمرض السكري أو قصور الغدة الدرقية، إلا أن التقارير النادرة قيمت التأثيرات الناتجة عن التعايش بين المرضين(Marwaha *et al*., 2011).

٤-١-٤ الضغط Pressure

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي للنساء المصابات بقصور الغدة الدرقية وضغط الدم الى وجود فرق معنوي عند ($P\leq0.01$) عند المقارنة مع مجموعة السيطرة من النساء السليمات. وصلت نسبة النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية وضغط الدم (72.00%) أما بالنسبة للنساء مجموعة السيطرة بلغت النسبة (28.00%) وكما موضح في جدول (٣-٤).

تؤكد هذه الدراسة على إن قصور الغدة الدرقية كسبب لارتفاع ضغط الدم. وقد أظهرت الدراسات السابقة حول انتشار ارتفاع ضغط الدم لدى الأشخاص الذين يعانون من قصور الغدة. ويعتقد أن زيادة المقاومة الوعائية الطرفية والانخفاض الناتج القلبي هما الرابط المحتمل بين قصور الغدة الدرقية وارتفاع ضغط الدم الانبساطي. يتميز مرضى قصور الغدة الدرقية بتغيرات كبيرة في الحجم، مما يؤدي إلى بدء آلية انخفاض نشاط الرينين في البلازما المعتمدة على الحجم لارتفاع ضغط الدم. افاد (Cai *et al*.,2011)

وأفاد بأن قصـــور الغدة الدرقية دون الســـريري كان مرتبطًا بشـــكل إيجابي بضـــغط الدم الانقباضـــي والانبساطي السريري. نتائج الدراسة الحالية متوافقة مع ما توصل اليه (Decandia *et al* ,2018) من المعروف أن ارتفاع ضغط الدم وارتفاع ضغط الدم الشرياني لديهما عوامل خطر مشتركة لأمراض القلب والأوعية الدموية، مما قد يزيد من شدة ارتفاع ضغط الدم لدى المرضى المصابين بهذه الحالة المرضية المصاحبة. تشمل عوامل ارتفاع ضغط الدم الشرياني الشائعة لدى هؤلاء المرضى اضطرابات في مستوى الدهون، وزيادة تصلب الشرايين، وارتفاع بروتين سي التفاعلي، وارتفاع ضغط الدم الانبساطي . في عدد من الدراسات، ارتبطت مستويات هرمون تحفيز الغدة الدرقية TSH في المصل ارتباطًا إيجابيًا بمعايير الدهون، والجلوكوز، والأنسولين، وضغط الدم، (Iervasi *et al,*2020) .

5-1-4 امراض القلب Heart disease

تبين بوساطة نتائج الدراسة الحالية ان النساء التي تعاني من قصور الغدة الدرقية يمكن ان تعاني من امراض القلب المختلفة حيث أظهرت النتائج معنوية عند ($P\leq0.05$) للنســـاء المصـــابات بقصـــور الغدة الدرقية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وقد بلغت نسبة الإصابة (64.00%) ووصلت النسبة المئوية بالنسبة للأصحاء (36.00%) والتي تم توضيحها في جدول (٣-٤).

يرتبط خطر الإصـــابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى مرضـــى قصـــور الغدة الدرقية بزيادة خطر الإصابة باضطرابات القلب والأوعية الدموية الوظيفية وزيادة خطر الإصابة بتصلب الشرايين. ويتشابه نمط الاضطرابات القلبية الوعائية في قصور الغدة الدرقية دون السريري والصريح، مما يشير إلى أن درجة أقل من نقص هرمون الغدة الدرقية قد تؤثر أيضًـــا على الجهاز القلبي الوعائي (Fazio *et al.*,2004) ، على الرغم من أن البيانات المتاحة تشير إلى أن المرضى الذين تزيد مستويات هرمون TSHفي البلازما عن ١٠ ملي وحدة دولية/لتر فقط هم من قد يكونون أكثر عرضـــة لخطر الإصـــابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. ومع ذلك، يتطلب علاج قصور الغدة الدرقية دون السريري لدى النساء المسنات اهتمامًا خاصًا فيما يتعلق بالعلاج التعويضي بهرمون الغدة الدرقية والنتائج السريرية المتوقعة، لأن زيادة هرمون TSH الملحوظة لدى هذه الفئة قد تُمثل عملية فسيولوجية(Scuteri *et al* ,2014). يعاني مرضى قصور الغدة الدرقية، حتى أولئك الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية دون السريري، من ضعف وظيفة بطانة الأوعية الدموية، ووظيفة انقباضية ، وخلل في وظيفة البطين الأيسر الانبساطي أثناء الراحة، وخلل في وظيفة الانقباض والانبســـاط عند بذل الجهد، مما قد يؤدي إلى ضـــعف القدرة على ممارسة الرياضة البدنية. هناك أيضًا ميل لزيادة ضغط الدم الانبساطي نتيجة لزيادة المقاومة الوعائية الجهازية (Biondi *et al*.,2002)

6-1-4 إزالة الغدة الدرقية Thyroidectomy

واظهرت نتائج الدراسة الحالية نسبة النساء الذي قاموا باستئصال الغدة الدرقية وصلت 54.00% مقارنة مع النساء السليمات والتي بلغت النسبة 46.00%، تبين بوساطة تحليل الاحصائي عدم المعنوية أي ارتفاع هرمون TSH بعد التعرض لاستئصال الغدة الدرقية.

تلعب هرمونات الغدة الدرقية دورًا حاسمًا في الحفاظ على التوازن الداخلي للجسم، نظرًا لتأثيراتها على الجهاز القلبي الوعائي، والجهاز التنفسي، والكلوي، والجهاز الهضمي، والجهاز الدموي، والجهاز العصبي المركزي. وتُعدّ مشاكل القلب والأوعية الدموية من أكثر المشاكل أهميةً في الحالات المحيطة بالجراحة عادةً ما تكون التغيرات الفسيولوجية المرضية المصاحبة لقصور الغدة الدرقية قابلة للعكس مع تعويض هرمون الغدة الدرقية .لذلك، بدلًا من مواجهة خطر انهيار المعاوضة الحاد، يُفضل تأجيل الجراحة الاختيارية حتى يُحقق العلاج الكافي بهرمون الغدة الدرقية(Mathew *et al*,2011) .يحدث قصور الغدة الدرقية عادة بعد استئصال الغدة الدرقية النصفي في المرضى الذين لديهم مستويات TSH أعلى قبل الجراحة، وعادة ما يكون خفيفًا وبدون أعراض، ويمكن علاجه بجرعات مخفضة من (Ross *et al* ,2016)L-T4.

7-1-4 تاريخ العائلة الوراثي Family Genetic History

من العوامل الخطورة التي تتناولها هذه الدراسة الذي تتناولها هذه الدراسة هي التاريخ العائلي للإصابة باضطراب قصور الغدة الدرقية إذا يتضح من نتائج جدول (4-3) الخاص بتأثير تاريخ العائلي على المرض ان نسبة (62.00%) من المريضات المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية لديهم تاريخ عائلي مع الإصابة مقارنة مع مجموعة النساء السليمات الذي يخلو تاريخهم العائلي من أي إصابة والتي وصلت نسبتهم (38.00%) وأشارت نتائج التحليل الاحصائي إلى وجود فروقات معنوية عند ($P\leq0.05$).

معظم الأمراض ناتجة عن تفاعلات جينات مُتعددة وعوامل بيئية. وعلى الرغم من تعقيد هذه التفاعلات، إلا أن كل مريض تقريبًا اليوم لديه إمكانية الوصول إلى أداة جينومية مجانية ومُجربة ومُخصصة تُسجل العديد من هذه التفاعلات، ويمكن أن تُشكل حجر الأساس للوقاية من الأمراض بشكل فردي. هذه الأداة القيّمة هي التاريخ العائلي. على الرغم من أن التطورات الناجمة عن مشروع الجينوم البشري والجهود المُرتبطة به تُضيف بالفعل أدوات جينومية جديدة ومهمة (Rich *et al* ,2015)،٣ إلا أن التاريخ العائلي سيظل ذا أهمية بالغة لسنوات قادمة ، لقد ثبت أن التاريخ العائلي يُساعد في التنبؤ بخطر الإصابة بمشكلات صحية متنوعة. على الرغم من أن جزءًا كبيرًا من التثقيف حول دور التاريخ العائلي قد ركز تقليديًا على

الاضطرابات المندلية، فإننا نضرّ بمرضانا إذا لم نُدرك قيمة التاريخ العائلي في التعامل مع الاضطرابات الأكثر شيوعًا ومتعددة العوامل(Guttmacher *et al*,2012).

جدول (٣-٤) تأثير عوامل الخطورة (السكري، الضغط، امراض القلب، استئصال الغدة الدرقية، تاريخ الوراثة العائلي) على الإصابة باضطراب قصور الغدة الدرقية

No	النسبة المئوية(%)		قيمةP-value
السكر	37	74.00%	0.0007 **
	13	26.00%	
الضغط	36	72.00%	0.0019 **
	14	28.00%	
امراض القلب	32	64.00%	0.0477 *
	18	36.00%	
إزالة الغدة الدرقية	27	54.00%	0.571 NS
	23	46.00%	
تاريخ العائلة الوراثي	31	62.00%	0.0 498 *
	19	38.00%	

2-4 الفحوصات الكيموحيوية Biochemical Tests

1-2-4 مستويات الدهون في النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية مقارنة بمجموعة التحكم

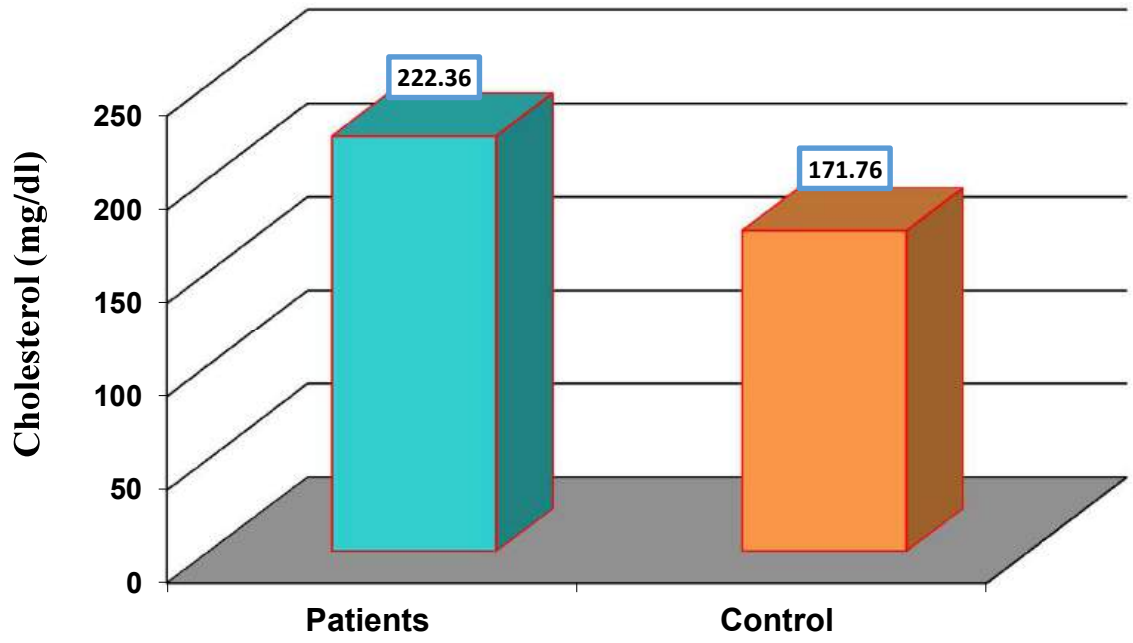
Lipid Profile Levels in Hypothyroidism Women Compared with Control Group

تظهر قيم تركيزات الكوليسترول في مجموعة النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية ومقارنتها مع نساء مجموعة التحكم في جدول (٤-٤) ويظهر هناك فرقا معنويا عند ($P\leq0.01$) في مستوى مصل نساء مجموعة المرضى ومجموعة السيطرة يسبب قصور الغدة الدرقية ارتفاع الكوليسترول في الدم الذي يتميز بارتفاع مستويات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDL). الوظيفة الرئيسية للبروتينات الدهنية هي الحفاظ على قابلية ذوبان الدهون المكونة لها أثناء نقلها بين الأنسجة. بناءً على كثافتها، يتم تصنيف جزيئات LP البلازمية إلى كيلوميكرونات (CM)، وLDL شديد الكثافة (VLDL)، وبروتينات دهنية

متوسطة الكثافة (IDL)، وLDL، وبروتينات دهنية عالية الكثافة (HDL) (Duntas.,2002). يتم تنظيم مستوى كولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL-C)بوساطة كمية مستقبلات LDL. تؤدي العيوب في جزيء مستقبل LDL إلى ارتفاع نسبة الكوليسترول في الدم واحتشاء عضلة القلب (Moon *et al.*,2013) تأخذ جزيئات HDL الكوليسترول من الأنسجة الطرفية وتعيده إلى الكبد على شكل إسترات كولسترول بوساطة عمل أسيل ترانسفيراز الكوليسترول الليسيثين .(LCAT)للإستراديول تأثير مضاد للهرمونين T3 و .T4والسبب هو أن الإستراديول يتنافس مع T3 وT4 على مواقع الارتباط ببروتينات المستقبل علاوة على ذلك، يحد الإستراديول أيضًا من التأثير الحراري لهرمون T4 ويعزز تخزين الدهون (Vasudevan *et al.*,2002).

4-2-1-1 الكوليسترول Cholesterol

كان متوسط مستوى الكوليسترول في امصل النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية (222.36 mg/dl) مقابل متوسط النساء مجموعة التحكم (171.76 mg/dl) كما هو في شكل (4-1)



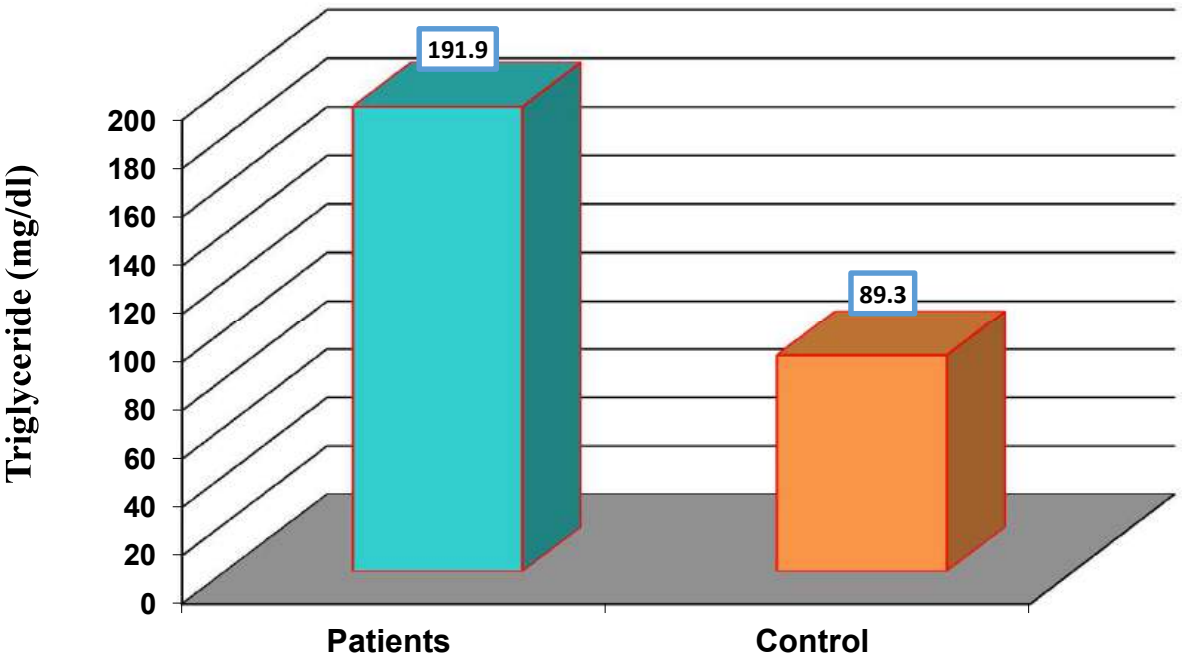
في شكل (4-1) يوضح ارتفاع مستوى الكوليسترول في مجموعة النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية

على الرغم من أن قصور الغدة الدرقية الصريح يرتبط بارتفاع مستويات الكوليسترول في المصل، إلا أن العلاقة بين قصور الغدة الدرقية دون السريري وخلل شحميات الدم مثيرة للجدل. وقد أبلغ بعض

المؤلفين عن زيادة مستويات كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة(LDL) والتي قد تكون مرتبطة بزيادة محتملة في خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية دون السريري. (Treviño *et al*,2019)

2-1-2-4 الدهون الثلاثية Triglyceride (TG)

متوسط الدهون الثلاثي في مصل دم النساء المصابات قصور الغدة الدرقية (171.76 mg/dl) مقارنة مع متوسط نساء مجموعة السيطرة الذي بلغ (89.30 mg/dl) كما هو موضح في شكل (2-4) وفرقا معنويا عند ($P\leq0.01$). كشفت بعض الدراسات الأخرى(Ibraheem *et al*., 2018) ذات الصلة (ان قصور الغدة الدرقية، يؤدي انخفاض نشاط LPL إلى انخفاض في قيمة TGلذلك، قد يعاني مرضى قصور الغدة الدرقية أيضًا من مستويات TG مرتفعة مرتبطة بزيادة الـVLDL.



شكل (2-4): قيمة المتوسط الدهون الثلاثية بالنسبة للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات

تبين بوساطة التحليل الاحصائي للنساء المصابات بقصور الغدة عند قياس مستوى الكوليسترول والدهون الثلاثية فرقا معنويا مرتفعا عند ($P\leq0.01$) مقارنة مع مجموعة النساء السليمات. كما هو موضح في جدول (٤-٤) .

تعمل هرمونات الغدة الدرقية على خفض مستوى الدهون الثلاثية في البلازما بوساطة زيادة ليباز البروتين الدهني (LPL) .يُمكن أن تُؤثر حالة قصور الغدة الدرقية على استقلاب البروتين الدهني في مراحل

مُتعددة. وقد أفاد الباحثون أن وقد أفاد الباحثون أن أكباد مصـابة بقصـور الغدة الدرقية والتي رُويت بالدم، تُفرز كميات متزايدة من البروتين الدهني والتي رُويت بالدم، تُفرز كميات متزايدة من البروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا عندما لا يتغير توافر الأحماض الدهنية الحرة وقد لوحظ انخفاض في نشاط مُستقبلات البروتين الدهني منخفض الكثافة، مما يؤدي إلى انخفاض تصـفية البروتين الدهني منخفض الكثافة (*et* (RI Levy *al*,2012

جدول (٤-٤) قيمة المتوسط للكوليسترول والدهون الثلاثية بالنسبة لمجموعة النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات

Group	Means ±SE	
	Cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
Patients	222.36 ±3.23	191.90 ±4.38
Control	171.76 ±1.48	89.30 ±2.52
T-test	7.065 **	10.047 **
P-value	0.0001	0.0001
** (P≤0.01).		

4-2-2 التغيرات الهرمونية Hormonal Changes

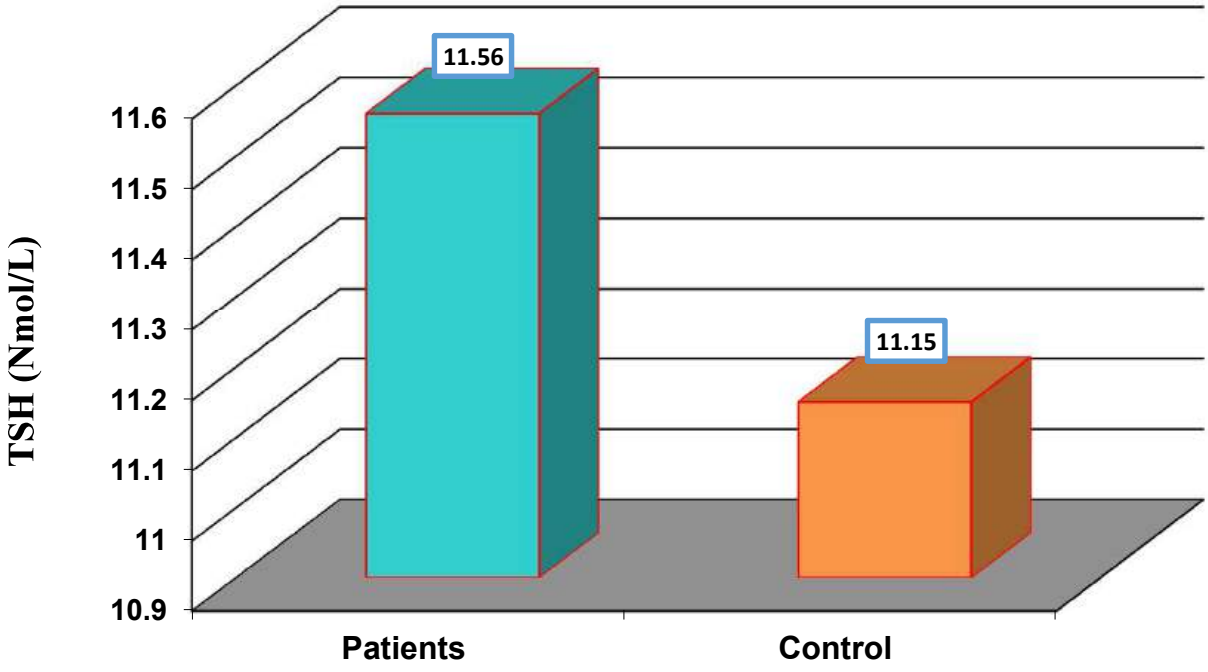
4-2-2-1 قياس مستوى الهرمون المحفز للغدة الدرقية (TSH)

Measurement of Thyroid Stimulating Hormone Level (TSH)

أظهرت نتائج التحليل الاحصـائي عدم وجود فرق معنوي في مسـتوى هرمون TSH لدى النسـاء المصـابات بقصـور الغدة الدرقية، وعند اخذ قيمة المتوسـط الحسـابي للنسـاء الذي يعانون من اضـطراب قصـور الغدة الدرقية حيث بلغت (11.56 Nmol/L) مقارنة مع مجموعة النسـاء السـليمات والتي بلغت قيمة المتوسط الحسابي (11.15 Nmol/L) كما هو موضح في جدول (4-5).

TSH هو المؤشـر الأكثر دقة وحسـاسـية لخلل الغدة الدرقية الخفيف؛ حتى التغييرات الطفيفة في تركيزات T4 الحرة تسـبب تغييرات كبيرة في TSH ونتيجة لذلك، فإن TSH هو مقياس موحد أفضـل لمرضى قصور الغدة الدرقية للكشف عن خلل الغدة الدرقية (Bhattacharya *et al*,.2011).

وجدت الدراسة الحالية زيادة في مستويات هرمون TSHشملت مجموعات قصور الغدة الدرقية السريرية وتحت السريرية. نتائج هذه الدراسة تتفق مع الدراسات السابقة في هذا المجال، ارتفاع مستوى TSH في كل من قصور الغدة الدرقية السريرية وتحت السريرية ((Ibraheem *et al*., 2018) اتفقت هذه الدراسة مع Al-Ezairjawi *et al*., (2020) قد يكون تحت المهاد يفرز هرمون تحرير الغدة الدرقية TRH، الذي يحفز ثيروتروفات الغدة النخامية الأمامية لإفراز هرمون تحفيز الغدة الدرقية TSHيمكن لـــ T4 و T3 بعد ذلك أن يمارسا ردود فعل سلبية على مستويات TSH، انخفاض مستويات T4 / T3 يزيد من مستويات TSH من الغدة النخامية الأمامية (Mariotti and Beck-Peccoz, 2021) عندما يكون مستوى T4 و T3 منخفضًا، تستجيب الخلايا الجريبية للغدة الدرقية داخل الغدة الدرقية للهرمون المحفز للغدة الدرقية TSH الذي يتم إطلاقه من الغدة النخامية الأمامية. يتم تعديل إطلاق TSH من الغدة النخامية الأمامية عن طريق إطلاق هرمون تحرير الغدة الدرقية (TRH) من منطقة ما تحت المهاد (Arturo Hernandez *et al*., 2010).

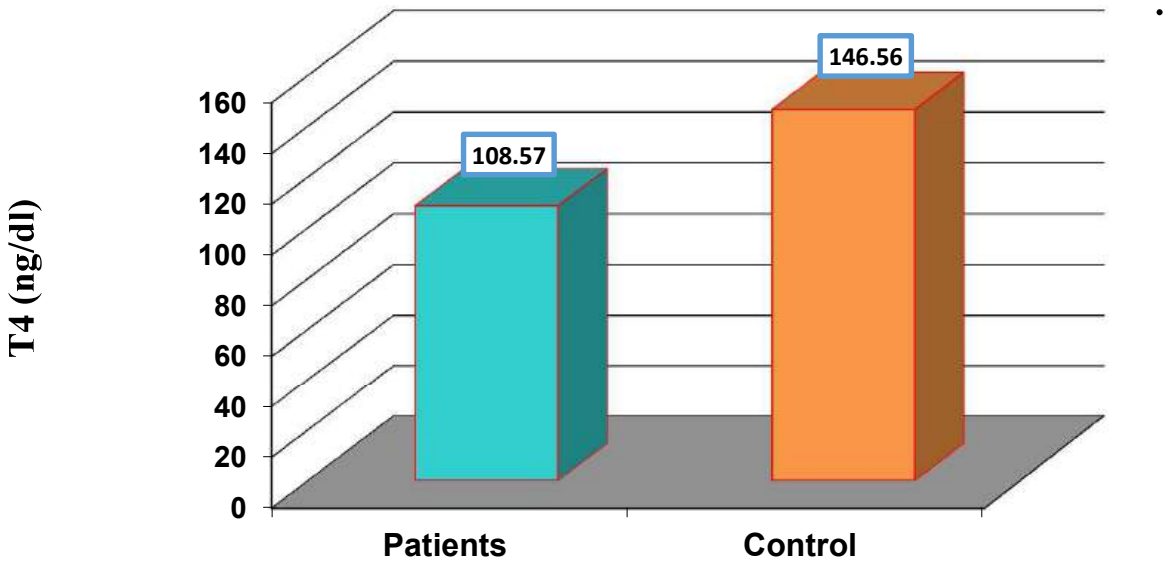


شكل (4-3) يوضح قيمة المتوسط لهرمون TSH في مجموعة النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات

4-2-2-2قياس مستوى هرمون الثيروكسين وهرمون ثلاثي يودوثيرونين (T4)

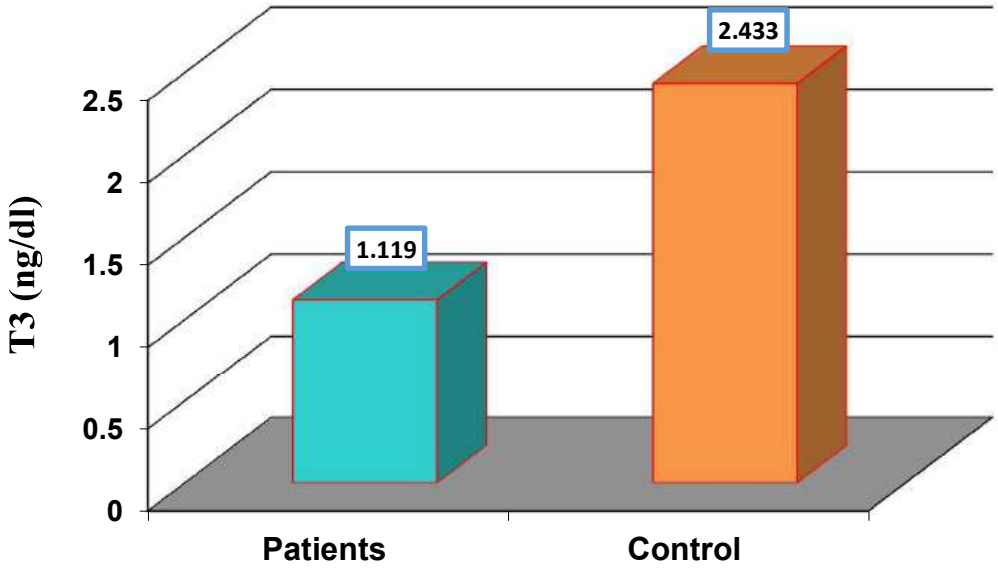
Measurement of thyroxine and triiodothyronine levels (T4)

أظهرت النتيجة التي تم الحصـــول عليها بالنســـبة لهرمون الثيروكســـين (T4) فرق معنوي عند (P≤0.01) في إجمالي هرمون الثيروكسين في مصل مجموعة النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنةً مع نساء مجموعة التحكم كما هو موضح في جدول (5-4) أذ بلغت قيمة المتوسط الحسابي لمجموعة النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية (108.57 ng/dl))مقارنة مع نساء مجموعة التحكم والتي بلغت قيمة المتوسط الحسابي (146.56 ng/dl) والتي تم توضحيها في شكل (4-٤).



شكل (4-٤) يوضح قيمة المتوسط لهرمون T٤ في مجموعة النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات

بالنسبة لهرمون ثلاثي يودوثيرونين (T3) أظهرت نتائج التحليل الاحصائي هناك فرق معنوي عند (P≤0.01) في اجمالي هرمون ثلاثي يودوثيرونين في مصل النساء المصابات باضطراب بقصور الغدة الدرقية مقارنة مع نساء مجموعة التحكم. تم الإشارة لقيمة المتوسط الذي بلغت (1.119 ng/dl) بالنسبة للنساء المصابات، أما النساء السليمات بلغت قيمة المتوسط (2.433 ng/dl) وكما تم توضيحها في شكل (5-٤)



شكل (4-5) يوضح قيمة المتوسط لهرمون T3 في مجموعة النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات

هذه الهرمونات T3, T4 مهمة ومميزة للغدة الدرقية. تقوم الكلى والكبد بتحويل الشكل غير النشط T4 إلى الشكل النشط. نظرًا لأن هذه الهرمونات تفرز من الغدة الدرقية مع تحفيز من الغدة النخامية بوساطة هرمون TSH، في حالة وجود مرض في الغدة الدرقية نفسها (قصور الغدة الدرقية الأولي) (Pirahanchi *et al*., 2018) ، يتم إفراز T3 وT4 بكميات صغيرة. وفيما يتعلق بالعلاقة بين مستوى T3 ونوع قصور الغدة الدرقية (السريري وتحت السريري) كشفت هذه النتيجة في هذه الدراسة عن فروق كبيرة غير متناسقة مع نتائج الدراسة (Luo *et al*.,2018 تكون قيم امتصاص T3 منخفضة في قصور الغدة الدرقية، حيث يكون إجمالي T4 منخفضًا، وقد تكون الحالة مرتبطة بزيادات TBG، حيث يكون إجمالي T4 مرتفعًا. ومن الناحية النظرية على الأقل، فإن التركيزات الحرة لهرمون الثيروكسين T4 وثلاثي يودوثيرونين T3أكثر أهمية من الناحية التشخيصية من المستوى الكلي في المصل بسبب العديد من الاختلافات البروتينية المرتبطة التي يمكن أن تغير تركيزات اليودوثيرونين الكلية، بغض النظر عن حالة الغدة الدرقية. زيادة على الأسباب الشائعة للتغيرات المكتسبة في تركيز TBG، هناك العشرات من المتغيرات الوراثية المعروفة في بنية TBG وTTR والألبومين، والتي يغير العديد منها تركيز البروتين الرابط أو تقارب الارتباط، مما يؤدي إلى تغييرات كبيرة في إجمالي T4 في المصل (Stockigt et al 2001)

جدول (٤-٥) قيمة المتوسط لكل من هرمون TSH وT4 وT3

Group	Means ±SE		
	TSH (Nmol/L)	T4 (ng/dl)	T3 (ng/dl)
Patients	11.56 ±0.62	108.57 ±1.97	1.119 ±0.03
Control	11.15 ±0.68	146.56 ±2.57	2.433 ±0.55
T-test	1.834 NS	6.424 **	1.089 **
P-value	0.659	0.0001	0.0019
** (P≤0.01), NS: Non-Significant.			

3-4 الفحص الجزيئي Molecular screening

4-3-1 تقدير مستوى التعبير الجيني في تفاعل إنزيم البلمرة المتسلسل لجين *SLC5A5* للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع النساء السليمات

Estimation of Gene Expression Level by Polymerase Chain Reaction of *SLC5A5* Gene in Women with Hypothyroidism compared with healthy women

أظهرت نتائج فحص تفاعل البوليمريز المتسلسل المبين في منحنيات التغير التضاعفي في شكل (4-6) ونتائج التحليل الاحصائي المبينة في جدول (4-6) انخفاض في قيمة التعبير الجيني وعدم وجود فرق معنوي في مستوى التعبير الجيني لدى النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية ونساء مجموعة التحكم.

جدول (4-6) مستوى التعبير الجيني في تفاعل البوليميريز المتسلسل لجين *SLC5A5* للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية بالمقارنة مع النساء السليمات.

Group	B actin	*SLC5A5*	ΔCt	ΔΔ Ct	Fold change
Control	20.287	30.109	9.822	-0.517	1.00 ±0.00
Patients	23.642	34.538	10.896	0.556	0.48 ±0.07
T-test	--	--	--	--	0.558 NS
P-value	--	--	--	--	0.1628
NS: Non-Significant.					

شكل (4-6) منحيات التغير التضاعفي لكمية التعبير الجيني في فحص تفاعل البوليميرز المتسلسل لجين *SLC5A5*

اليود هو أحد المكونات الأساسية لهرمونات الغدة الدرقية THS، وهي حلقات فينولية متصلة بواسطة رابط إيثيري ومرتبة إما في ثلاثة مواضع (٣،٥،٣'- ثلاثي يودو-ل-ثيرونين، أو T3)أو أربعة مواضع (٣،٥،٣،٥'- رباعي يودو-ل-ثيرونين، أو T4) ، تعد هرمونات الغدة الدرقية مطلوبة للتطور السليم للجهاز العصبي المركزي والهيكل العظمي والرئتين في الجنين و الوليد ولجميع الاعمار . لذلك، فإن كل من فرط نشاط الغدة الدرقية وقصورها هي حالات مرضية ذات عواقب جهازية خطيرة (Bassett*et al*.,2016). تتفق هذه الدراسة مع Portulano *et al*.,(2014) حيث أن اليوديد (I-)هو عنصر غذائي نادر للغاية في البيئة ويتم توفيره فقط في النظام الغذائي. الناقل (NIS) Na+/I−، وهو عضو في عائلة الناقل المذاب ٥ (SLC5)، هو بروتين الغشاء البلازمي الذي ينقل I−بنشاط إلى الخلايا الجريبية للغدة الدرقية، باستخدام قوة دافعة له تدرج Na+الذي تولده .Na+/K+ATPase ينقل NIS I−كهربائيًا بنسبة ٢ 1 I− 1 :Na+. نظرًا لأن مجموعتنا استنسخت الحمض النووي التكميلي المشفر لـ NIS5. تتفق هذه الدراسة مع Bizzarro *et al*.(,2004)حيث ان نقل اليود بوساطة NIS الخطوة الأولى الرئيسية في تخليق هرمون الغدة الدرقية، والذي يحدث جزئيًا داخل الخلايا وجزئيًا في الغرواني، وهو

حجرة خارج الخلية. يصل اليود إلى الغرواني بوساطة عملية تدفق اليود. من المعروف منذ مدة طويلة أن الاختلال الكلي أو الجزئي لوظيفة NIS بسبب الطفرات في جين *SLC5A5* الذي يشفر NIS يسبب عيبًا خلقيًا في نقل I^- (ITD)، والذي يؤدي، إذا ترك دون علاج، إلى توقف النمو والعجز المعرفي. يتبع ITD نمطًا وراثيًا متنحيًا جسديًا ويتم تشخيصه بوساطة انخفاض أو غياب امتصاص الغدة الدرقية I^- وانخفاض نسبة I^- في اللعاب إلى البلازما (القيمة الطبيعية>٣٠). يتميز ITD سريريًا بقصور الغدة الدرقية وتضخم الغدة الدرقية وضعف عقلي بدرجات متفاوتة. تتفق هذه الدراسة مع Mullur *et al.*,(2014) أن عددا قليلا من مرضى قصور الغدة الدرقية الذين كان تناول اليود لديهم مرتفعًا بشكل غير عادي (حوالي ١٠٠ مرة أعلى من ١٥٠ ميكروجرام / يوم الموصى بها من قبل منظمة الصحة العالمية) وكان قصور الغدة الدرقية لديهم أقل حدة. يشير هذا إلى أنه في غياب نظام NIS الوظيفي، قد يؤدي الإمداد الغذائي العالي من اليود إلى دخول بعض اليود إلى الخلايا الجريبية من خلال مسارات غير NIS، مما يؤدي إلى تخليق هرمون الغدة الدرقية على الأقل بشكل متواضع. هناك الفرضية القائلة بأن التركيزات العالية من اليود في البلازما، الناتجة عن ارتفاع اليود الغذائي، تجعل من الممكن أن يدخل اليود إلى الخلايا الجريبية للغدة الدرقية في غياب نظام NIS.

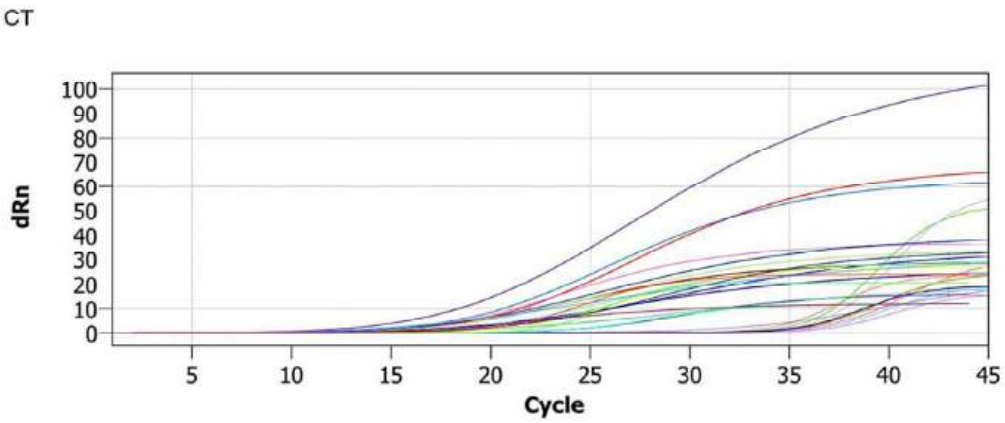
2-3-4 تقدير مستوى التعبير الجيني في تفاعل بوليميريز المتسلسل *TSHER* للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع النساء السليمات

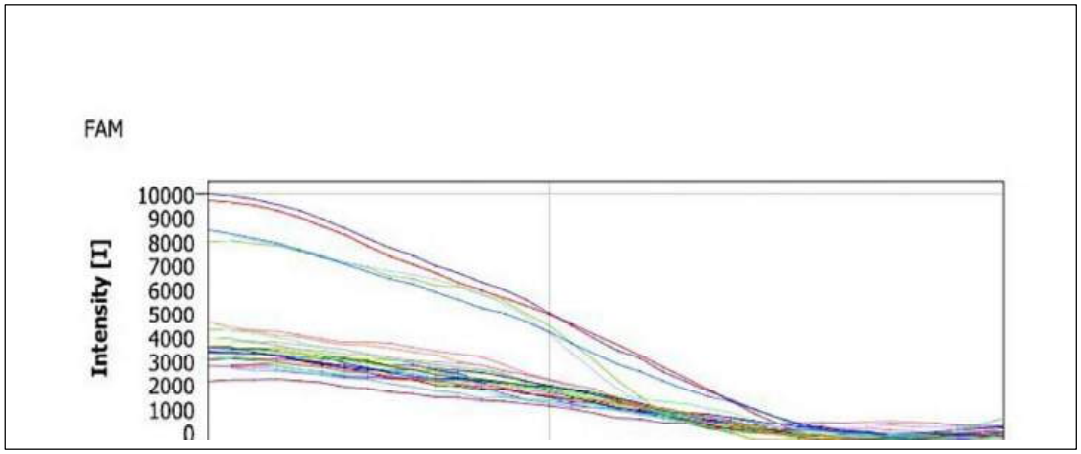
Estimation of Gene Expression Levels by *TSHER* Polymerase Chain Reaction in women with Hypothyroidism Compared with Healthy Women

سجلت نتائج التحليل الاحصائي لمستوى التعبير الجيني لجين *TSHER* المبينة في جدول (4-7) إضافة الى منحيات التغير التضاعفي في تفاعل البوليميرز المتسلسل شكل (4-7) ارتفاع في قيمة التعبير الجيني مع وجود فرق معنوي عالي عند ($P\leq0.01$) لدى النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة النساء السليمات.

جدول (4-7) مستوى التعبير الجيني في تفاعل البوليميريز المتسلسل لجين *TSHER* للنساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية بالمقارنة مع النساء السليمات.

Group	B actin	*TSHER*	ΔCt	ΔΔ Ct	Fold change
Control	20.287	30.312	10.026	-1.024	1.00 ±0.00
Patients	23.642	31.766	8.123	-2.926	3.74 ±0.29
T-test	--	--	--	--	0.944 **
P-value	--	--	--	--	0.0052
** (P≤0.01).					





شكل (4-7) منحيات التغير التضاعفي لكمية التعبير الجيني في فحص تفاعل البوليميرز المتسلسل لجين *TSHER*

تُعتبر اضطرابات الغدة الدرقية مجموعة من الخلل الكيميائي الحيوي السائد لأنها تفتقر أحيانًا إلى أعراض محددة ليتم تعريف قصور الغدة الدرقية الأولي الصريح أو السريري على أنه الاضطراب الذي يكون فيه تركيزات هرمون تحفيز الغدة الدرقية TSH أعلى من النطاق وتركيزات أقل من هرمون الثيروكسين الحر (Efraimidis *et al*.,2011). في حين أن قصور الغدة الدرقية الخفيف أو دون السريري يكون له مستويات هرمون تحفيز الغدة الدرقية TSH أعلى من النطاق ومستويات طبيعية من هرمون الثيروكسين الحر؛ ويعتبر علامة على فشل الغدة الدرقية المبكر. في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية دون السريري، يمكن أن يكون اختبار الأجسام المضادة لـــ TPO خيارًا مفيدًا للتنبؤ بالتقدم إلى قصور الغدة الدرقية الصريح (Inskip *et al*.,2018). يتم إفراز هرمون تحرير التيروتروبين TRH بواسطة غدة تحت المهاد في الجهاز العصبي المركزي CNS. ويعزز إفراز هرمون تحفيز الغدة الدرقية TSH بواسطة الغدة النخامية.

مستقبل TSH (TSHR) هو مستقبل مقترن ببروتينG في مجال الغشاء G (GPCR) وهو منظم رئيسي للغدة الدرقية وهو مستضد ذاتي رئيسي في أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية (AITDs). تتوافق ما توصلت اليه نتائج هذه الدراسة مع Peeters *et al*., (2003) وHussain *et al*., (2018) على ان المتغيرات الجينية في جين TSHR مرتبطة بخطر الإصابة بأمراض الغدة الدرقية بالإضافة إلى ذلك، أشارت العديد من الدراسات إلى أن الطفرات في جينات *TSHR* و*Gαs* مرتبطة باضطرابات الغدة الدرقية(Zhang *et al*., 2000). أظهرت الدراسات السابقة أن الكروموسوم ١٤ مرتبطا باضطرابات الغدة الدرقية؛ وخاصة قصور الغدة الدرقية وأهم مناطق الجينات فيه هي ٣٥ Mbp و٩٥ Mbp و٩٣ Mbp، على مقربة من SNP15–18 rs2268458، والذي يقع على الإنترون ١ لجين *TSHR*. تحدث أشكال أكثر حدة لدى المرضى الذين يعانون من طفرات TSHR ثنائية الأليلات المعطلة وتتبع نمطًا وراثيًا متنحيًا. يتضمن التشخيص التفريقي في هذه الحالات استبعاد الأسباب الأخرى لخلل تكون الغدة الدرقية، مثل الطفرات في عوامل نسخ الغدة الدرقية (M.Louwerens *et al*,2012)

كما تعود الأسباب في زيادة التعبير الجيني لجين *TSHR* لان مستقبل هرمون الغدة الدرقية يعمل كرابطة لعوامل النسخ لمنع أو بدء التعبير عن جين مستهدف بعد الارتباط بعناصر استجابة هرمون الغدة الدرقية TREفي مناطق المحفز للجين المستهدف . عندما يكون هرمون الغدة الدرقية غائبًا، تمنع مستقبلات الغدة الدرقية التعبير عن الجينات المرتبطة. وُصفت المتغيرات الجينية في جين *TSHR* بأنها مرتبطة بخطر الإصابة بأمراض الغدة الدرقية. أظهرت دراسات الارتباط السابقة على مستوى الجينوم أن الكروموسوم ١٤ له مستوى عالٍ من الارتباط بمرض قصور الغدة الدرقية (T. D. Davies *et al*,2010) .

3-3-4 دراسة تأثير الهرمونات على قيمة التعبير الجيني

Study the Effect of Parameters on the Value of Gene Expression

تأثير المعلمات (الهرمونات) على قيمة التعبير الجيني والتي تم توضيحها في جدول (4-8) حيث تم مقارنة بين المعلمات والقيمة التعبير لكل من Fold change of B actin و التعبير الخاص بجين *TSHER* قيمة معامل الارتباط الخاص بالهرمونات تؤكد عدم معنوية كل من هرمون TSH ، T4 ومعنوية هرمون T3 بالنسبة لقيمة Fold change of B actin أما بالنسبة Fold change of *TSHER* أيضا توضح عدم معنوية كل من هرمون TSH ، T4 ومعنوية هرمون T3.

تأثير نسبة الدهون على قيمة التعبير الجيني والتي تم توضيحها في جدول (4-8) حيث تم مقارنة بين المعلمات والقيمة التعبير لكل من Fold change of B actin والتعبير الخاص بجين *TSHER* قيمة معامل الارتباط الخاص والتي تظهر معنوية للكوليسترول وعدم معنوية الدهون الثلاثية بالنسبة لقيمة Fold change of B actin وكذلك بالنسبة Fold change of *TSHER* عدم معنوية الدهون الثلاثية مع معنوية الكوليسترول.

جدول (4-8): معامل الارتباط بين Fold change of B actin ودراسة Fold change of *TSHER*

Parameters	Fold change of B actin		Fold change of B actin	
	Correlation coefficient-r	P-value	Correlation coefficient-r	P-value
TSH	-0.04 NS	0.811	-0.02 NS	0.906
T4	-0.02 NS	0.907	0.03 NS	0.892
T3	0.32 *	0.044	0.29 *	0.049
Cholesterol	-0.36 *	0.039	-0.34 *	0.042
Triglyceride	0.02 NS	0.907	-0.03 NS	0.892
Fold change of B actin	--	--	0.98 **	0.0001
Fold change of *TSHER*	0.98 **	0.0001	--	--
* (P≤0.05), NS: Non-Significant.				

تم دراسة تأثير قيمة Fold change of *TSHER* على معامل (الضغط الدم) بالنسبة للمرضى والاصحاء والموضحة في جدول (4-9) تم اخذ قيمة المتوسط الحسابي بالنسبة للمرضى والتي بلغت

(3.81) اما الاصـــحاء بلغت قيمة المتوســـط الحســـابي (4.48) إذ تم الحصـــول على فرق معنوي عند . (P≤0.05).

جدول (4-9) العلاقة بين ضغط الدم والتغير في التعبير الجيني لـ*TSHER* في مجموعة المرضى والاصحاء.

Blood pressure	No	Mean ±SE of Fold change
Yes	36	3.81 ±0.20
No	14	4.48 ±0.36
T-test (P-value)	---	0.608 * (0.0447)
* (P≤0.05).		

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

Conclusions and Recommendations

٥- الاستنتاجات والتوصيات Conclusions & Recommendations

٥-١ الاستنتاجات Conclusions

١. بينت الدراسة أن قصور الغدة الدرقية يرتبط بعوامل خطورة متعددة تشمل العمر المتقدم، السمنة، والتاريخ العائلي، كما أظهرت النتائج ارتباطًا معنويًا بين قصور الغدة الدرقية وبعض الأمراض المزمنة مثل السكري وضغط الدم، مما يعكس أهمية التشخيص المبكر والمتابعة المستمرة للحد من مضاعفات المرض.

٢. أظهرت الدراسة ارتفاع مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية لدى النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية الذي يزيد من احتمالية الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

٣. أدى قصور الغدة الدرقية لدى النساء المصابات إلى انخفاض مستويات هرموني الثيروكسين T4 وثلاثي يودوثيرونين T3 بشكل عالي المعنوية ($P\leq0.01$) مقارنة بمجموعة النساء السليمات. بالمقابل، لم تُظهر مستويات هرمون TSH فرقًا معنويا.

٤. تشير نتائج الفحص الجزيئي إلى انخفاض في التعبير الجيني لجين *SLC5A5* دون وجود فرق معنوي، مما قد يعكس دورا محدودا لهذا الجين في اضطراب قصور الغدة الدرقية لدى النساء المصابات. في المقابل أظهر جين *TSHER* ارتفاع عالي معنوي ($P\leq0.01$) لدى النساء المصابات باضطراب قصور الغدة الدرقية مما يدل على دوره البارز في الاستجابة المرضية.

٥. أظهرت النتائج لقيمة التعبير الجيني عدم وجود ارتباط معنوي بين هرموني TSH وT4 وقيمة التعبير الجيني لكل من Fold change of B actin و*TSHER*، بينما كان هرمون T3 ذا تأثير معنوي على التعبير الجيني لهذه القيم، كذلك وجود ارتباط معنوي بين مستويات الكوليسترول وقيمة التعبير الجيني لكل من Fold change of B actin و*TSHER*، أيضا وجود تأثير ملحوظ للعلاقة بين التعبير الجيني وارتفاع ضغط الدم لدى المرضى مقارنة بالنساء السليمات.

٥-٢ التوصيات Recommendations

١. نوصي بإجراء فحوصات دورية للنساء المعرضات لهذه العوامل مثل العمر المتقدم، السمنة، والتاريخ العائلي والامراض المزمنة بناءً على ارتباطها بقصور الغدة الدرقية.
٢. في مراحل العلاج للنساء المصابات بقصور الغدة الدرقية يجب التركيز على مراقبة مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية كونها تزيد من احتمالية الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.
٣. نوصي بإجراء دراسات مستقبلية لجين *TSHER* لدى النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية في الاستجابة المرضية وتحديد إمكانيات استخدامه كعلامة حيوية محتملة للمرض.
٤. إجراء دراسات أخرى تتضمن تأثيرات عوامل أخرى لها دور في تطور قصور الغدة الدرقية مثل قياس فيتامين D3
٥. عمل دراسات على جينات أخرى مرتبطة بقصور الغدة الدرقية، وعدد أكبر من النساء.
٦. اجراء دراسة تشمل تأثير العوامل مثل الكوليسترول وضغط الدم على التعبير الجيني.

المصـــــادر

References

٦- المصادر References

٦-1 المصادر العربية

سمر، ضيفي بثينة أماني، وبولقرون رونق، شماشمة ريان. (٢٠٢١). العلاقة بين هرمونات الغدة الدرقية والإجهاد التأكسدي والتهابات ١٩-COVID (SARS-COV-2)، رسالة ماجستير، جامعة الإخوة منتوري قسنطينة ١، الجزائر، ص ٢١-٢٣.

٦-2 المصادر الانكليزية

Agabegi S. (2019). Step-Up to Medicine 5th Edition 2019:419-436.

Ahmed, O. M., Gabar, M. A., & Ali, T. M. (2012). Impacts of the coexistence of diabetes and hypothyroidism on body weight gain, leptin and various metabolic aspects in albino rats. Journal of diabetes and its complications, 26(6), 491-500.

Al-Azzam, S. I., Alzoubi, K. H., Khabour, O., & Al-Azzeh, O. (2014). The associations of polymorphisms of TSH receptor and thyroid hormone receptor genes with L-thyroxine treatment in hypothyroid patients. Hormones, 13, 389-397.

Al-Ezairjawi, R., Risan, F. A., & Al-Shareef, D. (2020). Determination of inhibin B levels in hypothyroidism infertile Iraqi women. journal of the college of basic education, 26(109), 459-468.

Alrehaili, M. A., Alharbi, A. A., Siraj, M. M., Halawani, M. S., Nughays, R. O., Altemani, A. F., & Wasfi, L. A. (2018). Causes, diagnosis, and management of hypothyroidism. The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 71(1), 2250-2252.

Agrawal, N., Kim, H., Wright, K. And Mehta, S., 2021. Hormone Excess Syndromes Of The Hypothalamic-Pituitary Axis. In The Human Hypothalamus (Pp. 181-213). Humana, Cham.

Al-sofy, R. A., Hussein, T. A., & Brakhas, S. A. (2022). Estimation of Free T3, free T4 and TSH Levels in a Sample of Iraqi Autoimmune Urticarial Patients. Iraqi journal of biotechnology, 21(2), 688-692.

Aoki, Y., Belin, R. M., Clickner, R., Jeffries, R., Phillips, L., & Mahaffey, K. R. (2007). 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, 17(12), 1211-1223.

Åsvold, B. O., Bjøro, T., & Vatten, L. J. (2009). Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 94(12), 5023-5027.

Aycan, Z., Cangul, H., Muzza, M., Bas, V. N., Fugazzola, L., Chatterjee, V. K., & Schoenmakers, N. (2017). Digenic DUOX1 and DUOX2 mutations in cases with congenital hypo

thyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 102(9), 3085-3090.

Azim, S. & Nasr, C. (2019). Subclinical hypothyroidism: When to treat. Clevel. Clin. J. Med. 86, 101–110.

9. Bishop, M.L.; Dube-Engelkirk, J.L.; And Fody, E.P. (2010). m str : r p s rr t ’r 4th. Ed., J.B. Lippincott Williams And Wilkins. Philadelphia P(405-416).

Babu, S., Sandiford, N. A., & Vrahas, M. (2015). Use of Teriparatide to improve fracture healing: What is the evidence? World Journal of Orthopedics, 6(6), 457.

Burtis, C. A., Ashwood, E. R. and Bruns, D. E. 2012. Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics-E-Book, Elsevier Health Sciences.

Braun, D., and Schweizer, U. (2018). Thyroid hormone transport and transporters. Vitamins and Hormones, 106, 19–44.

Bhattacherjee, A. and Premkumar, G. (2004). Understanding Changes In Belief And Attitude Toward Information Technology Usage: A Theoretical Model And Longitudinal Test. Mis Quarterly, 229-254.

Bianco, A. C. and Kim, B. W. 2006. Deiodinases: Implications Of The Local Control Of Thyroid Hormone Action. The Journal Of Clinical Investigation, 116, 2571-2579.

Bano, A. (2018). Thyroid function, cardiometabolic health and general health in middle aged and older adults.

Barzon, L., Boscaro, M., Pacenti, M., Taccaliti, A., & Palù, G. (2004). Evaluation of circulating thyroid- specific transcripts as markers of thyroid cancer relapse. International journal of cancer, 110(6), 914-920.

Biondi, B.; Kahaly, G.J.; Robertson, R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. Endocr. Rev. 2019, 40, 789–824. [CrossRef] [PubMed]

Braverman, L. E., & Utiger, R. D. (2009). Introduction To Hypothyroidism. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental And Clinical Text.(Braverman LE, Utiger RD, Eds). 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 719-720.

Bassett, J. D., & Williams, G. R. (2016). Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. Endocrine reviews, 37(2), 135-187.

Bauer, D. C., Rodondi, N., Stone, K. L., Hillier, T. A., of California, U., & Study of Osteoporotic Fractures Research Group. (2007). Thyroid hormone use, hyperthyroidism and mortality in older women. The American journal of medicine, 120(4), 343-349.

Bekhti-Sari, F., Mokhtari-Soulimane, N., Merzouk, H., Loudjedi, L., Ghedouchi, S., Guermouche, B., ... & Berber, N. (2016). High thyroid stimulating hormone level contributes to nitric oxide and superoxide anion overproduction in women with hypothyroidism. Int J Health Sci Res (IJHSR), 6(3), 118-126.

Bhattacharya, T. K., Chatterjee, R. N., Sharma, R. P., Rajkumar, U., Niranjan, M., & Reddy, B. L. N. (2011). Association of polymorphism in the prolactin promoter and egg quality traits in laying hens. British poultry science, 52(5), 551-557.

Bikle, D. D. (2021). The free hormone hypothesis: when, why, and how to measure the free hormone levels to assess vitamin D, thyroid, sex hormone, and cortisol status. Journal of Bone and Mineral Research Plus, 5(1), e10418.

Biondi, B. (2010). Thyroid and obesity: an intriguing relationship. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 95(8), 3614-3617.

Bizzarro, M. J., & Gross, I. (2004). Effects of hormones on fetal lung development. Obstetrics and Gynecology Clinics, 31(4), 949-961.

Bonomi, M., Busnelli, M., Beck-Peccoz, P., Costanzo, D., Antonica, F., Dolci, C., & Persani, L. (2009). A family with complete resistance to thyrotropin-releasing hormone. New England Journal of Medicine, 360(7), 731-734.

Brams, E. O. (2007). Thyroid Disease: A Case-Based and Practical Guide for Primary Care. Springer Science & Business Media.

Braun, D., & Schweizer, U. (2018). Thyroid hormone transport and transporters. Vitamins and hormones, 106, 19-44.

Brent, G. A. (2012). Mechanisms of thyroid hormone action. The Journal of clinical investigation, 122(9), 3035-3043.

Bianco AC, McAninch EA. The role of thyroid hormone and brown adipose tissue in energy homoeostasis Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:250–8

Biondi, B., Palmieri, E. A., Lombardi, G., and Fazio, S. (2002). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 968–974.

Castanet ,M., Polak , M., Lyonnet,National Screening For Congenital Hypothyroidism: Familial Cases With Thyroid Dysgenesis Suggest The Involvement Of Genetic Factors. The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism, 86(5), 2009-2014.

Cai, Y., Ren, Y., & Shi, J. (2011). Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. Hypertension research, 34(10), 1098-1105.

Casarim, A. L. M. (2020). Parathyroid Glands and Hyperparathyroidism: A General Overview. Mineral Deficiencies-Electrolyte Disturbances, Genes, Diet and Disease Interface.

Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. (2017). Hypothyroidism. Lancet Lond Engl. Sep 23;390(10101):1550-62.

Chaker, L., Ligthart, S., Korevaar, T. I., Hofman, A., Franco, O. H., Peeters, R. P., & Dehghan, A. (2016). Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. BMC medicine, 14, 1-8.

Chaker, L., Razvi, S., Bensenor, I. M., Azizi, F., Pearce, E. N., & Peeters, R. P. (2022). Hypothyroidism (primer). Nature Reviews: Disease Primers, 8(1).

Carvalho, D. P., and Dupuy, C. (2017). Thyroid hormone biosynthesis and release. Molecular and Cellular Endocrinology, 458, 6–15.

Chaurasia, P., Modi, B., Mangukiya, S., Jadav, P., & Shah, R. (2011). Variation in thyroid hormones level among people of different age, gender and seasons, Piparia, Gujarat. *National Journal of Medical Research*, *1*(2), 57-59.

Chikunguwo, S., Brethauer, S., Nirujogi, V., Pitt, T., Udomsawaengsup, S., Chand, B., & Schauer, P. (2007). Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. Surgery for Obesity and Related Diseases, 3(6), 631-635.

Chiovato, L., Magri, F., & Carlé, A. (2019). Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. Advances in therapy, 36, 47-58.

Considine, R. V. (2013). Hypothalamus and the Pituitary Gland. Medical Physiology, Principles for clinical medicine. 4th ed. Rhoades, RA, DR Bell Eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, 604-621.

Cooper, D. S., & Biondi, B. (2012). Subclinical thyroid disease. The Lancet, 379(9821), 1142-1154.

Dunn, A., Braverman, L. E., & Utiger, R. D. (2011). Release And Secretion Of Thyroid Hormone. Werner And Ingebar's The Thyroid, A Fundamental And Clinical Text, 7th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 81-85.

Dumont, J.; E.; Vassart, G. And Refetoff, S. (2017). Thyroid Disorders. In Scriver, C. R.; Beaudet, A. L.; Sly, W. S.; Valle, D. (Eds.) The Metabolic Basis Of Inherited Disease. Vol. II. (6th Ed.). New York. Mcgraw, Hill., 1854-1861.

Davies, K., & Keil, M. (2019). Advanced practice in endocrinology nursing. S. Llahana, C. Follin, C. Yedinak, & A. Grossman (Eds.). Springer International Publishing.

De la Vieja, A., Reed, M. D., Ginter, C. S., & Carrasco, N. (2007). Amino acid residues in transmembrane segment IX of the Na+/I–symporter play a role in its Na+ dependence and are critical for transport activity. Journal of Biological Chemistry, 282(35), 25290-25298.

De Leo, S., Lee, S. Y., & Braverman, L. E. (2016). Hyperthyroidism. Lancet (London, England), 388(10047), 906.

Decandia F. Risk factors for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism. Ir J Med Sci. 2018; 187(1): 39–43, doi: 10.1007/ s11845-017-1617-9, indexed in Pubmed: 28493136.

De Morais, R. M., Sobrinho, A. B., de Souza Silva, C. M., de Oliveira, J. R., da Silva, I. C. R., & de Toledo Nóbrega, O. (2018). The Role of the NIS (*SLC5A5*) Gene in Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. International journal of endocrinology, 2018, 9128754. https://doi.org/10.1155/2018/9128754

Deng, Y., Zhang, J., Zou, G., Li, S., Gong, Z., Yue, G., ... & Xu, J. (2022). Peripheral blood inflammatory markers can predict benign and malignant thyroid nodules. International Journal of Endocrinology, 2022(1), 2319660.

Dev, N., Sankar, J., & Vinay, M. V. (2016). Functions of thyroid hormones. Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice, 11-25.

Diaz A, & Lipman Diaz EG. (2014). Hypothyroidism. PediatrRev.35:336–47. 10.1542/pir.35-8-336

Dumitrescu, A. M., & Refetoff, S. (2013). The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1830(7), 3987-4003.

Duntas, L. H. (2002). Thyroid disease and lipids. Thyroid, 12(4), 287-293.

Effraimidis, G., Strieder, T. G., Tijssen, J. G., & Wiersinga, W. M. (2011). Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. *European journal of endocrinology*, *164*(1), 107-113.

Fatimah, A. M., Mohammed, M., Taher, M., Al-Mahdawi, A. S., Kadi, A., Potoroko, I., & Chemek, M. (2024). Thyroid gland: physiology and pathology (a short review). Academic Science Journal, 2(3), 161-170.

Fazio, S., Palmieri, E. A., Lombardi, G., & Biondi, B. (2004). Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent progress in hormone research, 59(1), 31-50.

Glinoer, D. (2023). The Regulation Of Thyroid Function In Pregnancy: Pathways Of Endocrine Adaptation From Physiology To Pathology. Endocrine Reviews, 18(3), 404-433.

Goldman's d(2012) : Expert Consult Premium Edition. Philadelphia, PA, USA: Saunders, 24.

Grant, D. B., Hulse, J. A., Jackson, D. B., Leung, S. P., & Ng, W. K. (2013). Ectopic Thyroid: Residual Function After Withdrawal Of Treatment In Infancy And Later Childhood. Acta Paediatrica, 78(6), 889- 892

Gabriela Brenta, M., & Fretes, O. (2014). Dyslipidemias and hypothyroidism. *Pediatric Endocrinology Reviews (PER)*, *11*(4), 390-399.

Guyton, A. and Hall, J. 2018. Textbook Of Medical Physiology, 11th. Elsevier Inc

Gaitonde, D. Y., Rowley, K. D., & Sweeney, L. B. (2012). Hypothyroidism: an update. South African Family Practice, 54(5), 384-390.

Garasto, S., Montesanto, A., Corsonello, A., Lattanzio, F., Fusco, S., Passarino, G., ... & Corica, F. (2017). Thyroid hormones in extreme longevity. Mechanisms of ageing and development, 165, 98-106.

Guttmacher AE, Collins FS, Drazen JM, eds. Genomic medicine: articles from the New England Journal of Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2012

Gelen, V., Şengül, E., & Kükürt, A. (2023). Thyroid Hormones (T3 and T4) and Their Effects on the Cardiovascular System. In Hyperthyroidism-Recent Updates. IntechOpen.

Gereben, B., Zavacki, A. M., Ribich, S., Kim, B. W., Huang, S. A., Simonides, W. S., ... & Bianco, A. C. (2008). Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. Endocrine reviews, 29(7), 898-938.

Gharib, H., Papini, E., Paschke, R., Duick, D. S., Valcavi, R., Hegedüs, L., ... & AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. (2010). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid

nodules: executive summary of recommendations. Journal of endocrinological investigation, 33, 287-291.

Graeppi-Dulac, J., Vlaeminck-Guillem, V., Perier-Muzet, M., Dalle, S., & Orgiazzi, J. (2014). Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: the impact of retinoids on the thyroid axis. European journal of endocrinology, 170(6), R253-R262.

Grasberger, H., & Refetoff, S. (2011). Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. Current opinion in pediatrics, 23(4), 421-428.

Grasberger, H., & Refetoff, S. (2011). Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. Current opinion in pediatrics, 23(4), 421-428.

Gardner, D. and Shoback, D. 2007a. Hypothalamus And The Pituitary Gland. Greenspan's Basic And Clinical Endocrinology. 8th Ed. Mcgraw-Hill, 101-56.

Grasberger, H., & Refetoff, S. (2017). Resistance to thyrotropin. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 31(2), 183-194.

Grijota-Martínez, C., Bárez-López, S., Gómez-Andrés, D., & Guadaño-Ferraz, A. (2020). MCT8 deficiency: the road to therapies for a rare disease. Frontiers in Neuroscience, 14, 380.

Gronich, N., Deftereos, S. N., Lavi, I., Persidis, A. S., Abernethy, D. R., & Rennert, G. (2015). Hypothyroidism is a risk factor for new-onset diabetes: a cohort study. Diabetes care, 38(9), 1657-1664.

Guglielmi, R., Grimaldi, F., Negro, R., Frasoldati, A., Misischi, I., Graziano, F., & Papini, E. (2018). Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid

patients. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders), 18(3), 235-240.

Handisurya, A., Pacini, G., Tura, A., Gessl, A., & Kautzky- Willer, A. (2008). Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). Clinical endocrinology, 69(6), 963-969.

Heraedi, A., Prayitno, S. B., & Yuniarti, T. (2018). The effect of different thyroxine hormone (T4) concentration on the growth, survival, and pigment development of pink zebra fish larvae (Brachydanio reiro). Omni-akuatika, 14(2), 21-28.

Hernandez, A., Quignodon, L., Martinez, M. E., Flamant, F., & St. Germain, D. L. (2010). Type 3 deiodinase deficiency causes spatial and temporal alterations in brain T3 signaling that are dissociated from serum thyroid hormone levels. Endocrinology, 151(11), 5550-5558.

Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002). Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(2), 489-499.

Hussain, B. I., Hadi, M. A., & AL-Harbi, H. J. (2018). The association of TSHR gene rs2268458 polymorphism with hypothyroidism in females of Babylon Province-Iraq. Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences, 26(8), 7-18.

Hussain, B. I., Hadi, M. A., & AL-Harbi, H. J. (2018). The association of TSHR gene rs2268458 polymorphism with hypothyroidism in females of

Babylon Province-Iraq. *Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences*, *26*(8), 7-18.

Ibraheem, S. R., Mutashar, E. K., & Salih, A. M. (2018). Detection of some Physiological and Immunological parameters in Iraqi clinical and subclinical hypothyroid patients: Relationship study. Current Research in Microbiology and Biotechnology, 6(1), 1411-9.

Ibrahim, M. K., Al-Samarrai, A. H., & Khudhair, K. A. (2016). Association between leptin hormone and thyroid hormone levels in hypothyroid, hyperthyroid and euthyroid subjects. Front Biomed Sci, 1(2), 39-44.

Inskip, P. D., Veiga, L. H., Brenner, A. V., Sigurdson, A. J., Ostroumova, E., Chow, E. J., ... & Lubin, J. H. (2018). Hypothyroidism after radiation therapy for childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Radiation research*, *190*(2), 117-132.

Iervasi G, Pingitore A, Gerdes AM, Razvi S. ed. Thyroid and Heart: A Comprehensive Translational Essay. Springer Nature, New York 2020.

Ishii, J., Suzuki, A., Kimura, T., Tateyama, M., Tanaka, T., Yazawa, T., ... & Kamma, H. (2019). Congenital goitrous hypothyroidism is caused by dysfunction of the iodide transporter SLC26A7. Communications biology, 2(1), 270.

Jameson, J. L. (2012). Disorders Of The Thyroid Gland. Harrison's Principles Of Internal Medicine, 2224-2247

Jabbar, A., Pingitore, A., Pearce, S. H., Zaman, A., Iervasi, G., & Razvi, S. (2017). Thyroid hormones and cardiovascular disease. Nature Reviews Cardiology, 14(1), 39-55.

Johansson, H. (2015). The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland. Upsala journal of medical sciences, 120(2), 72-77.

Juma'a, Y. H., & Allami, R. H. (2021). The Association of TSHR Gene rs2268458 Polymorphism with Thyroid Disorders (Hyperthyroidism and Hypothyroidism) in a Sample of Iraqi Patients. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology, 15(3).

Kaspari, R. R. (2020). Novel Insights into Hypothyroidism-Induced Metabolic and Thermogenic Adaptations (Doctoral dissertation, Yale University).

Khandelwal, D., & Tandon, N. (2012). Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. Drugs, 72(1), 17-33.

Khankari, R. V., Pagar, K. R., Khandbahale, S. V., & Sable, P. S. (2019). A Review on: Antithyroid Drug Therapy. Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science, 9(3), 238-241.

Kim, D. S., & Park, S. (2023). Interactions between Polygenetic Variants and Lifestyle Factors in Hypothyroidism: A Hospital-Based Cohort Study. Nutrients, 15(17), 3850.

Knudsen, N., Laurberg, P., Rasmussen, L. B., Bulow, I., Perrild, H., Ovesen, L., & Jørgensen, T. (2005). Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(7), 4019-4024.

Kostopoulou, E., Miliordos, K., & Spiliotis, B. (2021). Genetics of primary congenital hypothyroidism—a review. Hormones, 20, 225-236.

Kumar, S., & Kotur, P. (2020). Effects of hypothyroidism in Indian women of reproductive age group-A review. Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research, 7(1), 1-6.

Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2014). Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book. Elsevier health sciences.

Ladsous, M., Vlaeminck-Guillem, V., Dumur, V., Vincent, C., Dubrulle, F., Dhaenens, C. M., & Wémeau, J. L. (2014). Analysis of the thyroid phenotype in 42 patients with Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of the vestibular aqueduct. Thyroid, 24(4), 639-648.

Lieberman, M. and Marks, A. D. 2009. Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach, Lippincott Williams and Wilkins

Levy, O., De la Vieja, A., Ginter, C. S., Riedel, C., Dai, G., & Carrasco, N. (1998). N-linked glycosylation of the thyroid Na+/I− symporter (NIS): implications for its secondary structure model. Journal of Biological Chemistry, 273(35), 22657-22663.

Lindsay, R., Zhou, H., Cosman, F., Nieves, J., Dempster, D. W., & Hodsman, A. B. (2007). Effects of a one- month treatment with PTH (1–34) on bone formation on cancellous, endocortical, and periosteal surfaces of the human ilium. Journal of Bone and Mineral Research, 22(4), 495-502.

Mohiuddin, A. 2019. Clinical Pharmacists In Chronic Care Management. Publish Book Online, 1, 1-111.

Mohammed, E. T., Hashem, K. S., Ahmed, A. E., Aly, M. T., Aleya, L., and Abdel-Daim, M. M. (2020). Ginger extract ameliorates bisphenol A (BPA)- induced disruption in thyroid hormones synthesis and metabolism: involvement of Nrf-2/HO-1 pathway. Science of the Total Environment, 703, 134664

Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, et al. Myxedema coma: a new look into an old crisis. *J Thyroid Res*. 2011;2011:493462.

Mendive, F. M., Rivolta, C. M., Moya, C. M., Vassart, G., & Targovnik, H. M. (2010). Genomic Organization Of The Human Thyroglobulin Gene: The Complete Intron-Exon Structure. European Journal Of Endocrinology, 145(4), 485-496.

Moon, J. H., Kim, H. J., Kim, H. M., Choi, S. H., Lim, S., Park, Y. J., & Cha, B. S. (2013). Decreased expression of hepatic low-density lipoprotein receptor–related protein 1 in hypothyroidism: A novel mechanism of atherogenic dyslipidemia in hypothyroidism. *Thyroid*, *23*(9), 1057-1065.

Moran, C., Agostini, M., Visser, W. E., Schoenmakers, E., Schoenmakers, N., Offiah, A. C., ... & Chatterjee, K. K. (2014). Resistance to thyroid hormone caused by a mutation in thyroid hormone receptor (TR) α1 and TRα2: clinical, biochemical, and genetic analyses of three related patients. The lancet Diabetes & endocrinology, 2(8), 619-626.

Mullur, R., Liu, Y. Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*. ٩٤, 355–382.

Muzza, M., Rabbiosi, S., Vigone, M. C., Zamproni, I., Cirello, V., Maffini, M. A., ... & Fugazzola, L. (2014). The clinical and molecular characterization of patients with dyshormonogenic congenital hypothyroidism reveals specific diagnostic clues for DUOX2 defects. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 99(3), E544-E553.

M.Louwerens, B.C. Appelhof, and H.Verloop, “Fatigue and fatigue-related symptoms in patients treated for different causes of hypothyroidism”. Eur J Endocrinol, 167: 809-815. 2012

Marwaha *et al.*

Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population

Clinical Biochemistry

(2011

Naghibi, F. S., Miresmaeili, S. M., & Javid, A. (2022). Association of TSHR gene single nucleotide intronic polymorphism with the risk of hypothyroid and hyperthyroid disorders in Yazd province. Scientific Reports, 12(1), 15745.

Nannipieri, M.; Cecchetti, F.; Anselmino, M.; Camastra, S.; Niccolini, P.; Lamacchia, M.; Rossi, M.; Iervasi, G.; Ferrannini, E. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: Effects of weight loss. Int. J. Obes. 2009, 33, 1001–1006. [CrossRef]

Nettore, I. C., Cacace, V., De Fusco, C., Colao, A., & Macchia, P. (2013). The molecular causes of thyroid dysgenesis: a systematic review. Journal of endocrinological investigation, 36, 654-664.

Nicolaou, M., & Toumba, M. (2024). Lipid Profile Pitfalls in Subclinical Hypothyroidism Pathophysiology and Treatment. Lipidology, 1(2), 105-116.

Nicoletti, A., Bal, M., De Marco, G., Baldazzi, L., Agretti, P., Menabo, S., ... & Cassio, A. (2009). Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 94(11), 4187-4194.

Pal, G. K., Pal, P. & Nanda, N. (2019). Comprehensive Textbook of Medical Physiology 1 Volumes. Jaypee Brothers Medical Publishers. India. p.470—471.

Panicker, V. (2011). Genetics of thyroid function and disease. The Clinical Biochemist Reviews, 32(4), 165.

Park, S. Y., Park, S. E., Jung, S. W., Jin, H. S., Park, I. B., Ahn, S. V., & Lee, S. (2017). Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. Clinical endocrinology, 87(1), 87-96.

Patyra, K., Jaeschke, H., Löf, C., Jännäri, M., Ruohonen, S. T., Undeutsch, H., ... & Kero, J. (2018). Partial thyrocyte- specific Gαs deficiency leads to rapid- onset hypothyroidism, hyperplasia, and papillary thyroid carcinoma- like lesions in mice. The FASEB Journal, 32(11), 6239-6251.

Peeters, R. P. (2017). Subclinical hypothyroidism. New England Journal of Medicine, 376(26), 2556-2565.

Peeters, R. P., van Toor, H., Klootwijk, W., de Rijke, Y. B., Kuiper, G. G., Uitterlinden, A. G., & Visser, T. J. (2003). Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(6), 2880-2888.

Persani, L. (2012). Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(9), 3068-3078.

Persani, L., Cangiano, B., & Bonomi, M. (2019). The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. Endocrine connections, 8(2), R44-R54.

Petersen, A. M., Small, C. M., Yan, Y. L., Wilson, C., Batzel, P., Bremiller, R. A., ... & Postlethwait, J. H. (2022). Evolution and developmental expression of the sodium–iodide symporter (NIS, *slc5a5*) gene family: Implications for perchlorate toxicology. Evolutionary Applications, 15(7), 1079-1098.

Pingitore, A., Iervasi, G., Barison, A., Prontera, C., Pratali, L., Emdin, M., ... & Neglia, D. (2006). Early activation of an altered thyroid hormone profile in asymptomatic or mildly symptomatic idiopathic left ventricular dysfunction. Journal of cardiac failure, 12(7), 520-526.

Pirahanchi, Y., Toro, F., & Jialal, I. (2018). Physiology, thyroid stimulating hormone. Accessed٥ /11/2024; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK 499850/.

Portulano, C., Paroder-Belenitsky, M., & Carrasco, N. (2014). The Na+/I− symporter (NIS): mechanism and medical impact. Endocrine reviews, 35(1), 106-149.

Prasuna, S. G., & Chary, B. H. (2020). Hypothyroidism–a manifestation of avarana. International Journal of Ayurveda and Pharma Research, 47-50.

Ralston, S. H., Penman, I., Strachan, M., & Hobson, R. (Eds.). (2018). Davidson's Principles and Practice of Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences

Rajalakshmi, A. N., & Begam, F. (2021). Thyroid hormones in the human body: A review. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 11(5), 178-182.

Ravera, S., Reyna-Neyra, A., Ferrandino, G., Amzel, L. M., & Carrasco, N. (2017). The sodium/iodide symporter (NIS): molecular physiology and preclinical and clinical applications. Annual review of physiology, 79(1), 261-289.

Rayman, M. P. (2019). Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. Proceedings of the nutrition society, 78(1), 34-44.

. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26:1343–1421.

Rego, T., Lado, C. G., Rodríguez, P. C., Santos, F. S., Angueira, F. B., Castro-Feijóo, L., & Castro-Gago, M. (2017). Severe neurological abnormalities in a young boy with impaired thyroid hormone sensitivity due to a novel mutation in the MCT8 gene. Hormones, 16(2), 194-199.

Rich, EC, Burke, W, Heaton, CJ, et al. Reconsidering the family history in primary care. *J Gen Intern Med* 2015;19:273-280

Rosenbaum, M., Hirsch, J., Murphy, E., & Leibel, R. L. (2000). Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. The American journal of clinical nutrition, 71(6), 1421-1432.

RI Levy *et al.*The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study
Circulation
(2012)

Sprinzl, G. M., Koebke, J., Eckel, H. E., Wimmers-Klick, J., & Thumfart, W. F. (2000). Morphology Of The Human Thyroglossal Tract: A Histologic

And Macroscopic Study In Infants And Children. Annals Of Otology, Rhinology & Laryngology, 109(12), 1135-1139.

Salih, S. M., Kamel, W. A., Abbas, M. T., & Abass, K. S. (2021). Prevalence of hyperthyroidism and hypothyroidism and its correlation with serum antithyroglobulin among patients in Kirkuk-Iraq. Journal of Advanced Pharmacy Education and Research, 11(2-2021), 57-60.

Sanogo N., D. (2020). Thyroidites : aspects diagnostiques et therapeutiques dans le service de medecine et d'endocrinologie de l'hopital du mali. THESE of University des sciences des.

Stepien, B. K., and Huttner, W. B. (2019). Transport, metabolism, and function of thyroid hormones in the developing mammalian brain. Frontiers in Endocrinology, 10, 209.

Soundarrajan, M., and Kopp, P. A. (2019). Thyroid hormone biosynthesis and physiology. In Thyroid Disease and Reproduction (pp. 1–17). Springer.

Scuteri A, Morrell CH, Orru M et al (2014) Longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure, and aging. Hypertension 64:1219–1227

Shao, L., Jiang, H., Liang, J., Niu, X., Teng, L., & Zhang, H. (2011). Study on the relationship between TSHR gene and thyroid diseases. Cell biochemistry and biophysics, 61, 377-382.

Sheeja Agustin, A., & Babu, S. S. (2013). A review of thyroid disorder detection, segmentation and classification on medical images. International Journal of Engineering and Advanced Technology (IJEAT) ISSN, (32), 2249-8958.

Santini, F.; Marzullo, P.; Rotondi, M.; Ceccarini, G.; Pagano, L.; Ippolito, S.; Chiovato, L.; Biondi, B. Mechanisms in endocrinology: The crosstalk

between thyroid gland and adipose tissue: Signal integration in health and disease. Eur. J. Endocrinol. 2014, 171, R137–R152. [CrossRef] [PubMed]

Schumm-Draeger, P.M. Sodium/iodide symporter (NIS) and cytokines. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 20١٣, 109, 32–44. [CrossRef] [PubMed]

Sheta, S. M., El- Sheikh, S. M., & Abd- Elzaher, M. M. (2019). Promising photoluminescence optical approach for triiodothyronine hormone determination based on smart copper metal–organic framework nanoparticles. Applied Organometallic Chemistry, 33(9), e5069.

Silva, J. E. (2003). The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. Annals of internal medicine, 139(3), 205-213.

Simonides, W. S., Mulcahey, M. A., Redout, E. M., Muller, A., Zuidwijk, M. J., Visser, T. J., ... & Huang, S. A. (2008). Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. The Journal of clinical investigation, 118(3), 975-983.

Smit, M. A., van Kinschot, C. M., van der Linden, J., van Noord, C., & Kos, S. (2019). Clinical guidelines and PTH measurement: does assay generation matter?. Endocrine reviews, 40(6), 1468-1480.

Sperling, M.A.V.G.V. and Deladoey, J. (2014). Pediatric Endocrinology. Disorders of the Thyroid in the Newborn and Infant; Elsevier: Philadelphia, PA, USA.

Spitzweg, C., & Morris, J. C. (2010). Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to NIS mutations. Molecular and cellular endocrinology, 322(1-2), 56-63.

Stanická, S., Vondra, K., Pelikánová, T., Vlček, P., Hill, M., & Zamrazil, V. (2005). Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in

hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 43(7), 715-720.

Stefan, M., & Faustino, L. C. (2017). Genetics of thyroid-stimulating hormone receptor—relevance for autoimmune thyroid disease. Frontiers in Endocrinology, 8, 57.

Sterenborg, R. B., Steinbrenner, I., Li, Y., Bujnis, M. N., Naito, T., Marouli, E., & Medici, M. (2024). Multi-trait analysis characterizes the genetics of thyroid function and identifies causal associations with clinical implications. Nature communications, 15(1), 888.

Stoupa, A., Kariyawasam, D., Polak, M., & Carré, A. (2022). Genetics of congenital hypothyroidism: Modern concepts. Pediatric Investigation, 6(02), 123-134.

Sun, F., Zhang, J. X., Yang, C. Y., Gao, G. Q., Zhu, W. B., Han, B., ... & Song, H. D. (2018). The genetic characteristics of congenital hypothyroidism in China by comprehensive screening of 21 candidate genes. European journal of endocrinology, 178(6), 623-633.

Sunthornthepvarakul, T., Gottschalk, M. E., Hayashi, Y., & Refetoff, S. (1995). Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. New England Journal of Medicine, 332(3), 155-160.

Svare, A., Nilsen, T. I., Bjøro, T., Åsvold, B. O., & Langhammer, A. (2011). Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway. Clinical Endocrinology, 74(6), 769-775.

Takahashi, H., Kashiwagi, Y., Nagoshi, T., Tanaka, Y., Oi, Y., Kimura, H., ... & Yoshimura, M. (2021). Low triiodothyronine levels correlate with high B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure. Scientific Reports, 11(1), 21865.

Targovnik, H. M., Scheps, K. G., & Rivolta, C. M. (2020). Defects in protein folding in congenital hypothyroidism. Molecular and cellular endocrinology, 501, 110638.

Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nature Reviews Endocrinology, 14(5), 301-316.

Tonacchera, M., Agretti, P., De Marco, G., Perri, A., Pinchera, A., Vitti, P., & Chiovato, L. (2001). Thyroid resistance to TSH complicated by autoimmune thyroiditis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 86(9), 4543-4546.

Treviño, S., Díaz, A., Sánchez-Lara, E., Sanchez-Gaytan, B. L., Perez-Aguilar, J. M., & González-Vergara, E. (2019). Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetes mellitus. Biological trace element research, 188, 68-98.

Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, *et al*. (2010). The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham Survey. Clin Endocrinol.7(6):481–493.

Tyagi, S., kaur, M., yadav, A., & Gupta, R. (2024). Genetic predisposition to thyroid dysfunction: a case–control study investigating TSHR gene polymorphism (rs2268458) in Indians. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 25(1), 129.

T. D. Davies, X. Yin, and R.Latif, “The Genetics of the Thyroid Stimulating Hormone Receptor: History and Relevance”. Thyroid, 20 (7).2010.

Visser, T. J. (2010). Biosynthesis, Transport, Metabolism And Actions Of Thyroid Hormones. Oxford Textbook Of Endocrinology And Diabetes, 287-301.

Van den Beld, A. W., Visser, T. J., Feelders, R. A., Grobbee, D. E., & Lamberts, S. W. (2005). Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(12), 6403-6409.

Van Engelen, K., Mommersteeg, M. T., Baars, M. J., Lam, J., Ilgun, A., van Trotsenburg, A. P., ... & Postma, A. V. (2012). The ambiguous role of NKX2-5 mutations in thyroid dysgenesis. PLoS One, 7(12), e52685.

van Gucht, A. L., Meima, M. E., Zwaveling-Soonawala, N., Visser, W. E., Fliers, E., Wennink, J. M., ... & van Trotsenburg, A. P. (2016). Resistance to thyroid hormone alpha in an 18-month-old girl: clinical, therapeutic, and molecular characteristics. Thyroid, 26(3), 338-346.

Vasudevan, N., Ogawa, S., & Pfaff, D. (2002). Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiological reviews*, *82*(4), 923-944.

Virippil, N., Merck, A., Beckett, E., Exley, S., & Kabadi, U. (2024). Hypothyroidism: Pathophysiology and Management.

Vlaeminck-Guillem, V., Espiard, S., Flamant, F., & Wémeau, J. L. (2015). TRα receptor mutations extend the spectrum of syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. La Presse Médicale, 44(11), 1103-1112.

Wojcicka A, Bassett JH, Williams GR (2013) Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. Biochim Biophys Acta 1830:3979–3986

Wein, M. N., and Kronenberg, H. M. (2018). Regulation of bone remodeling by parathyroid hormone. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 8(8), a031237.

Westbye, A. B., Aas, F. E., Kelp, O., Dahll, L. K., & Thorsby, P. M. (2023). Analysis of free, unbound thyroid hormones by liquid chromatography- tandem mass spectrometry: A mini- review of the medical rationale and analytical methods. Analytical Science Advances, 4(7-8), 244-254.

Zamwar, U. M., & Muneshwar, K. N. (2023). Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism. Cureus, 15(9), e46241. https://doi.org/10.7759/cureus.46241

Zhang, C. X., Zhang, J. X., Yang, L., Zhang, C. R., Cheng, F., Zhang, R. J., ... & Song, H. D. (2021). Novel compound heterozygous pathogenic mutations of *SLC5A5* in a Chinese patient with congenital hypothyroidism. Frontiers in Endocrinology, 12, 620117.

Zhang, J., & Lazar, M. A. (2000). The mechanism of action of thyroid hormones. *Annual review of physiology*, *62*(1), 439-466.

Zhao, L. H., Ma, S., Sutkeviciute, I., Shen, D. D., Zhou, X. E., de Waal, P. W., & Zhang, Y. (2019). Structure and dynamics of the active human parathyroid hormone receptor-1. Science, 364(6436), 148-153.

Zhou, W., Brumpton, B., Kabil, O., Gudmundsson, J., Thorleifsson, G., Weinstock, J., ... & Åsvold, B. O. (2020). GWAS of thyroid stimulating hormone highlights pleiotropic effects and inverse association with thyroid cancer. Nature communications, 11(1), 3981.

Abstract

This study aims to identify the role of both the TSHR (Thyroid stimulating hormone receptor) gene and the SLC5A5 (Solute carrier family 5 member 5) gene in the development of hypothyroidism, as they are important genes that influence the occurrence of the disease. Some risk factors were also studied, including (age, weight, blood pressure, diabetes, heart disease, thyroid removal, and family history of the disease) to determine the effect of these factors on the development of hypothyroidism. The study addressed some physiological and hormonal criteria for both the patient and healthy groups to demonstrate their importance in diagnosing the disease. These included measuring the level of thyroid stimulating hormone (TSH) and the thyroid hormones T3 (triiodothyronine) and T4 (thyroxin). Cholesterol levels and triglycerides were also measured in the blood serum of women suffering from hypothyroidism. One hundred samples were collected from (50) patients suffering from hypothyroidism from the Imam Hussein City (peace be upon him) and Al-Hujjah Specialized Hospital (may God hasten his reappearance) in the holy Karbala Governorate, and (50) healthy women who did not suffer from any diseases as a control group in Karbala Governorate for the period from December 2023 to April 2024. RNA (Ribonucleic acid) was extracted from the blood of both the patient and healthy groups, and a partial detection was performed to measure the gene expression of the TSHR gene compared to the normal gene HGB (Housekeeping gene) and the amount of gene expression of the SLC5A5 gene using the Sequences (REAL TIMEPCR) RT-qPCR technique. The molecular detection results for the TSHR gene compared to the HGB gene showed a highly significant correlation at the significance level ($P \leq 0.01$) between women with hypothyroidism and women in the control group. For the SLC5A5 gene, compared to the control HGB gene, the gene expression value was lower and this gene was not significant.

Abstract

The results of the correlation between the correlation coefficient value of the TSHR gene expression and hormones and lipid levels (cholesterol and triglycerides) showed a significant difference between the T4 and T3 hormones and the gene expression value, while there was no significant difference for the TSH hormone. The current study also demonstrated a highly significant correlation ($P \leq 0.05$) between the estimated correlation coefficient value of the TSHR gene expression and the levels of cholesterol and triglycerides. The current results also indicated the existence of different relationships between the studied factors if they showed statistically significant differences when measuring the arithmetic mean value for the age factor for women with hypothyroidism disorder, which was (45.36) compared to the group of healthy women (43.24) and a significant difference at ($P \leq 0.05$) for the age groups (<40) (40-50) (>50). As for the weight factor, the arithmetic mean value for the infected women was (80.16) when compared to the healthy women (65.68) and a significant difference at ($P \leq 0.01$). The study also found a significant difference. The current results also indicated the existence of different relationships between the studied factors if they showed statistically significant differences when measuring the arithmetic mean value for the age factor for women with hypothyroidism disorder, which was (45.36) compared to the group of healthy women (mean = 43.24) and a significant difference at ($P \leq 0.05$) for the age groups. (<40)(40-50)(>50) What is the weight factor? The arithmetic mean value for women with diabetes (mean = 80.16) when compared with healthy women (mean = 65.68) and a significant difference at ($P \leq 0.01$). The study also found a highly significant difference at ($P \leq 0.01$) for blood pressure and sugar factors. And there was no significant difference for women who underwent thyroid removal surgery. With a significant difference at ($P \leq 0.05$) for family genetic history. The level of cholesterol and triglycerides in the serum of women suffering from hypothyroidism was measured and compared with that of women in the control group. The arithmetic mean value for cholesterol in women with hypothyroidism was 222.36 and for healthy women

was 171.76, while the level of triglycerides was 191.90 in women suffering from hypothyroidism compared with 89.30 in the control group, with a significant difference at (P≤0.01) for both cholesterol and triglycerides. The level of TSH hormone was calculated for the serum of women with and without thyroid disorders, and no significant differences were found between the two groups: women with thyroid disorders (11.56) and women in the control group (11.15). A significant decrease (P≤0.0001) was recorded between the two groups when measuring the thyroid hormone T4 in the serum of women with and without thyroid disorders, reaching (108.57) and (146.56) in the control group. The two groups, respectively. Also, the level of triiodothyronine (T3) hormone was significantly lower (P≤0.001) in women with hypothyroidism (1.119) compared to (2.433) in healthy women.

University of Karbala
College of Education for Pure Sciences
Department of Biology

Molecular and physiological study of *SLC5A5* and *TSHER* genes in some women with hypothyroidism in Karbala Province

A Thesis

submitted to the College of Education Pure Science of Karbala University as a partial fulfillment of the requirements for the degree of master in Biology

written by

Fatimah Hussein Abees Al-Yasari
B. Sc. Biology / 2020

Supervised By

Professor DrLiqaa Hasson Saqban

January 202٥.A.D. **Rajab 144٦ A . H.**