Evaluating Lung Function Valves in Patients With Hypothyroidism

Dr. Malek Hejazea*
Dr. Roba Salman**
Ebaa Abood***

(Received 25 / 6 / 2019. Accepted 25 / 7 / 2019)

□ ABSTRACT □

Aim of the study: The main objective of this study is to study the effect of hypothyroidism on lung function values and to indicate the pattern of injury and the relationship between the degree of disability and these values.

Methods: A comparative cross-sectional study of 80 adult from endocrinology outpatients department and other internal clinics between March 2018 and February 2019. Patients with diabetes, smokers, pregnant women, obstructive and restrictive pulmonary patient and BMI> 30 were excluded. The study included two comparison groups. The first sample included patients with hypothyroidism with TSH> 4 mL/L versus the control sample with TSH (0.04-4) mL/l. The FT4 laboratory values for both groups were taken and the pulmonary function test (PFT).

Results: Both comparison groups were similar in age and sex, and body mass index (BMI) was higher in patients with hypothyroidism P-value (0.002). There was a decrease in FVC, FEV1, FEF25-75% in patients with hypothyroidism with statistically significant values P-value (0.001-0,002-0.04) respectively, while there was no significant decrease in values PEF, FEV1/FVC% with P-value (0.5-0.05). TSH significantly negatively correlated with FEV1 and FVC while they significantly positively correlated with FT4.

Conclusion: Hypothyroidism affects respiratory function and leads to lower lung function values.

Keywords: Hypothyroidism, Lung Function, spirometry.

*Associate professor , Faculty of medicine, Tishreen university, Lattakia , Syria
**Assistant professor , Faculty of medicine, Tishreen university, Lattakia , Syria
***Postgraduate Student , Faculty of medicine, Tishreen university, Lattakia , Syria

تقييم وظائف الرئة عند مرضى قصور الدرق

د. مالك حجازية*

د. ربا سلمان**

إباء عبود***

(تاريخ الإيداع 25 / 6 / 2019. قُبِل للنشر في 25 / 7 /2019)

□ ملخّص □

الهدف: إن الهدف الأساسي لهذا البحث هو دراسة تأثير قصور الدرق على قيم وظائف الرئة وتبيان نمط الإصابة والعلاقة بين درجة القصور وهذه القيم.

المرضى والطرق: دراسة مقطعية مقارنة شملت (80) مريضاً بالغاً من مراجعي العيادة الغدية والعيادات الداخلية الأخرى في الفترة الممتدة بين آذار (2018) وشباط (2019)، تم استبعاد مرضى السكري والمدخنين والحوامل والمرضى مع دلائل لمرض رئوي ساد أو حاصر والمرضى مع مشعر كتلة الجسم (BMI)>30. ضمت الدراسة مجموعتي مقارنة، شملت العينة الأولى مرضى قصور الدرق مع TSH>4 ميللي وحدة/ل مقابل عينة الشاهد مع سواء درقي TSH (0.04−4) ميللي وحدة/ل وتم أخذ القيم المخبرية لـ FT4 لكلا المجموعتين وإجراء اختبار وظائف الرئة بمقياس التنفس البسيط.

النتائج: كانت كلا المجوعتين متماثلتين بالعمر والجنس، أمّا مشعر كتلة الجسم (BMI) فكان أعلى عند مرضى قصور الدرق P-value (0.002). تبين حدوث انخفاض بقيم (FEF(25-75%، FEV1، FVC عند مرضى قصور الدرق مع قيم مهمة إحصائياً P-value (0.04، 0.002، 0.001) على التوالي، في حين لم يكن هناك انخفاض مهم بقيم الـ PEF، FEV1/FVC(%) مع P-value (0.05−0.5). وبدراسة العلاقة بين قيم الـ TSH وFT4 وقيم الـ FEV1، FVC تبين وجود علاقة سلبية بين TSH وهذه القيم مقابل علاقة إيجابية بينها وبين الـ FT4.

الاستنتاج: قصور الدرق يؤثر على الوظيفة التنفسية ويؤدي إلى انخفاض قيم وظائف الرئة.

الكلمات المفتاحية: قصور الدرق، وظائف الرئة، مقياس التنفس.

* أستاذ مساعد –كلية الطب البشري – جامعة تشرين– اللاذقية– سورية

**مُدرسّة –كلية الطب البشري – جامعة تشرين– اللاذقية– سورية

***طالبة ماجستير– كلية الطب البشري – جامعة تشرين– اللاذقية– سورية

مقدمة:

يعتبر قصور الغدة الدرقية مرضاً شائعاً في جميع أنحاء العالم، وهو حالة ناتجة عن عدم الإفراز المناسب للهرمونات الدرقية بسبب خلل بنيوي أو وظيفي بعمل الغدة الدرقية [1].

إن حدوث قصور الغدة الدرقية أشيع بعشرة مرات عند الإناث منه عند الذكور [2].

يؤثر قصور الغدة الدرقية على أجهزة الجسم المختلفة وتشمل التظاهرات السريرية: التعب، جفاف الجلد، زيادة الوزن، الإمساك، ضيق النفس، تساقط الشعر، ضعف التركيز، بطء القلب، غزارة الطمث، والعديد من الأعراض العصبية [3].

ويعتبر نقص اليود هو السبب الأكثر شيوعا لقصور الغدة الدرقية في البلدان النامية في حين احتل داء هاشيموتو المناعي الذاتي الترتيب الأول كمسبب لقصور الغدة الدرقية في البلدان المتقدمة التي استطاعت تأمين وارد كاف من اليود[4] .

إن العديد من أمراض الغدة الدرقية يمكن أن يسبب مشاكل رئوية، كقصور الغدة الدرقية، فرط نشاط الغدة الدرقية، الدراق العقيدي وسرطان الدرق.

أبرز الأعراض الرئوية في سياق قصور الغدة الدرقية: الزلة التنفسية، السعال وزيادة إنتاج القشع [5] .

من النادر أن تكون الأعراض التنفسية هي الشكاية الرئيسية عند مرضى قصور الدرق، إلا أن الجهاز التنفسي مثل أجهزة الجسم الأخرى وباقي الأعضاء يتأثر بقصور الغدة الدرقية.

لذا فإن تقييم وظيفة الرئة مع قياس التنفس عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات الغدة الدرقية مهم بشكل خاص لتقييم وجود خلل في قيم وظائف الرئة بسياق هذا الإضطراب [6].

تملك هرمونات الغدة الدرقية تأثيراً مهما على العضلات الهيكلية ومن هذه العضلات: عضلة الحجاب الحاجز التي تلعب دوراً مهماً في عملية الشهيق والعضلات الوربية.

لذا فإن نقص هرمونات الغدة الدرقية يؤثر بشكل مباشر على وظيفة هذه العضلات، ويرجح العلماء أن سبب ذلك يعود ل تناقص عدد الألياف العضلية (muscle fibers) ضمن عضلة الحجاب الحاجز [7].

كما وجد الباحثون أن هناك تبدل بتعبر بروتين السلسلة الثقيلة للميوسين (وهو بروتين حركي يلعب دور أساسي بقلوصية العضلات الهيكلية ويكاد ينحصر وجوده بهذه العضلات).

إضافة لذلك هناك اعتقاد من بعض العلماء أن قصور الدرق يؤثر على عمل العضلات الهيكلية عبر إحداثه مقاومة محيطية للأنسولين، لكن لايزال هذا الموضوع بحاجة لدراسة معمقة وإثباتات مقنعة [8].

يرجح أن قصور الدرق يحدث تناقص بالنسبة (مساحة السطح/ الحجم) مما يقلل من سعة الإنتشار [9].

وأحد الفرضيات التي وضعت لتفسير هذه الحدثية أن هرمون الغدة T3 (وهو الشكل الفعّال من الـ T4 داخل الخلايا الهدف) يلعب دوراً مهماً في زيادة امتصاص السوائل من الرئة عبر زيادة عمل ونشاط (NA+/k+/ATPase) التي تعمل كقوى نقل لشاردة الصوديوم، وبالتالي يؤدي نقص هذا الهرمون إلى تراكم السوائل ضمن الرئة وحدوث اضطراب بعملية الانتشار [10].

يتم تنظيم التنفس عن طريق العديد من النواقل العصبية ضمن الجملة العصبية المركزية (Central Nervous System –CNS) والجسم السباتي وجذر الأبهر (وهي المراكز الأساسية التي تنظم عمل الوظيفة التنفسية عبر تحسسها لنسب الأكسجة الدموية وإرسال الرسائل العصبية بخصوص هذه النسب للمراكز العليا بالدماغ).

ومن هذه النواقل العصبية (الكاتيكولامينات، الدوبامين، المركبات الأفيونية، الأستيل كولين، السيروتونين، GABA، ATP، الغلوتامات، ...الخ) إلى جانب أوكسيد النتريك وسلفيد الهيدروجين [11].

قصور الدرق يعدل ويغير من عمل العديد من هذه النواقل العصبية، فعلى سبيل المثال، بأحد الدراسات التجريبية المجراة على الفئران وعند إحداث قصور درق لديها، حدث تبدل بأماكن ارتباط المركبات الأفيونية بمستقبلاتها بمناطق الدماغ المختلفة مقارنة بالفئران السليمة [12].

أيضا يؤثر قصور الدرق على عدد وحساسية مستقبلات الدوبامين (D1-D2) والتي تتوضع ضمن الجسم السباتي والدماغ ولها دور مهم بالتحكم بالتنفس [13].

أهمية البحث وأهدافه:

تأتي أهمية الدراسة من أهمية تقييم تأثير قصور الدرق على الوظيفة التنفسية والتي هي كسائر أعضاء الجسم ووظائفه تتأثر بحوث تناقص بالوظيفة والهرمونات الدرقية وتؤدي لأعراض سريرية أحيانا من الصعب ربطها بمشكلة الغدة الدرقية نظراً لشيوع هذه الأعراض بأمراض متعددة أخرى، وبالتالي من المهم دراسة تأثير قصور الدرق على قيم وظائف الرئة المجراة بمقياس التنفس والذي يمكن أن يعكس بصورة أدق إلى جانب التوجه السريري حقيقة التأثر بهذا القصور ودرجة هذا التأثر مما يساعدنا بحصر التشخيص والتوجه لعلاج المشكلة الدرقية ومايترتب عليها من تحسن بالأعراض التنفسية.

يحاول هذا البحث إلقاء الضوء على تأثير قصور الدرق على وظائف الرئة المجراة بمقياس التنفس وتحديد درجة علاقة شدة القصور الدرقي بتناقص قيم وظائف الرئة.

طرائق البحث ومواده:

شملت عينة البحث (80) مريضاً بالغاً أعمارهم أكبر من 18 سنة توزعوا ضمن مجموعتي مقارنة، شملت مجموعة المرضى (40) مريض شُخص لهم قصور درق حديث(غير مشخص مسبقا)غير معالج، من مراجعي العيادة الغدية بمشفى تشرين الجامعي باللاذقية خلال عام 2018–2019 م. مقابل (40) مريض من مراجعي العيادات الداخلية المختلفة مع سواء درقي.

تم استبعاد مرضى السكري والمدخنين والحوامل والمرضى مع دلائل لمرض رئوي ساد أو حاصر والمرضى مع مشعر كتلة الجسم (BMI)>30كغ/م2.

تم أخذ قصة مرضية مفصلة لجميع المرضى إلى جانب القصة الدوائية والسوابق الجراحية مع إجراء التحاليل المخبرية لكلا المجموعتين والتي شملت قيم الـ FT4،TSH و سكر الدم.

كما تم إجراء صورة صدر بالأشعة البسيطة لكلا المجموعتين لاستبعاد وجود آفة رئوية أو مرض رئوي.

تم إجراء وظائف الرئة بمقياس التنفس البسيط spirometry ضمن العيادة الصدرية بقسم العيادات الداخلية لمشفى تشرين الجامعي، حيث أجريت وظائف الرئة لجميع المرضى من المجموعتين مع مراعاة تطبيق معايير الـ ATS(الجمعية الاميركية لامراض الصدر) للقبول بوظائف الرئة والتي تضمنت كل من المعقولية والموثوقية.

في البداية تم إجراء إحصاء وصفي (Description Statistical) مع حساب مقاييس النزعة المركزية (Central Tendency)، مقاييس التشتت (Measures of dispersion)، التكرارات (Frequencies) والنسب المئوية (Percentile Values).

ثم الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) بالاعتماد على قوانين الإحصاء واختبار Independent T student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين.

واختبار One way ANOVA لدراسة فروقات المتوسطات لأكثر من مجموعتين.

معامل الارتباط (Pearson correlation) لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية.

اختبار (chi-square) لدراسة العلاقات بين المتغيرات الكيفية.

تعتبر النتائج هامة احصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$

اعتماد برنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

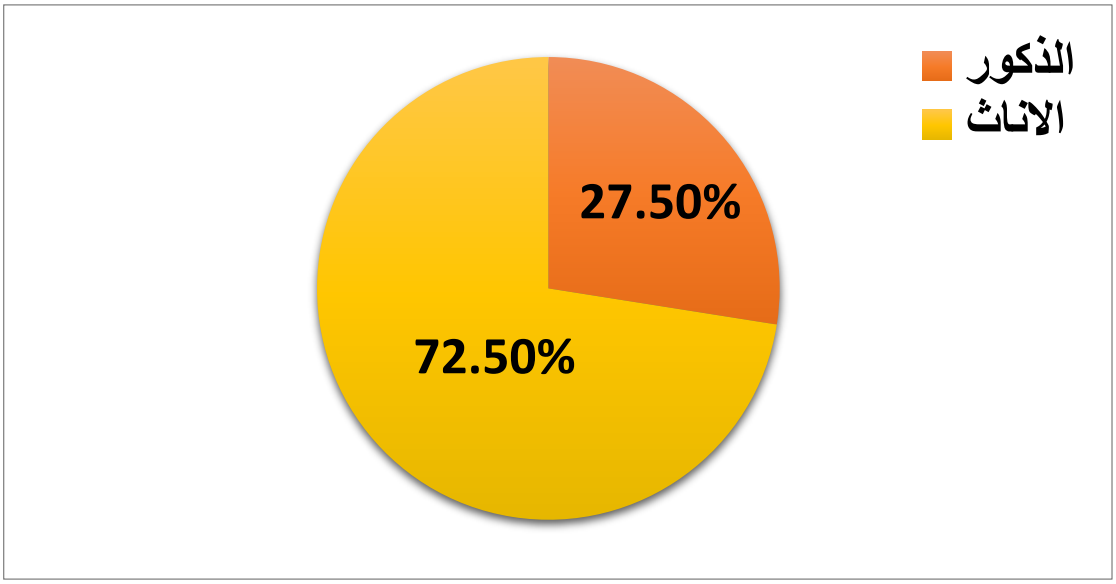
النتائج والمناقشة

النتائج:

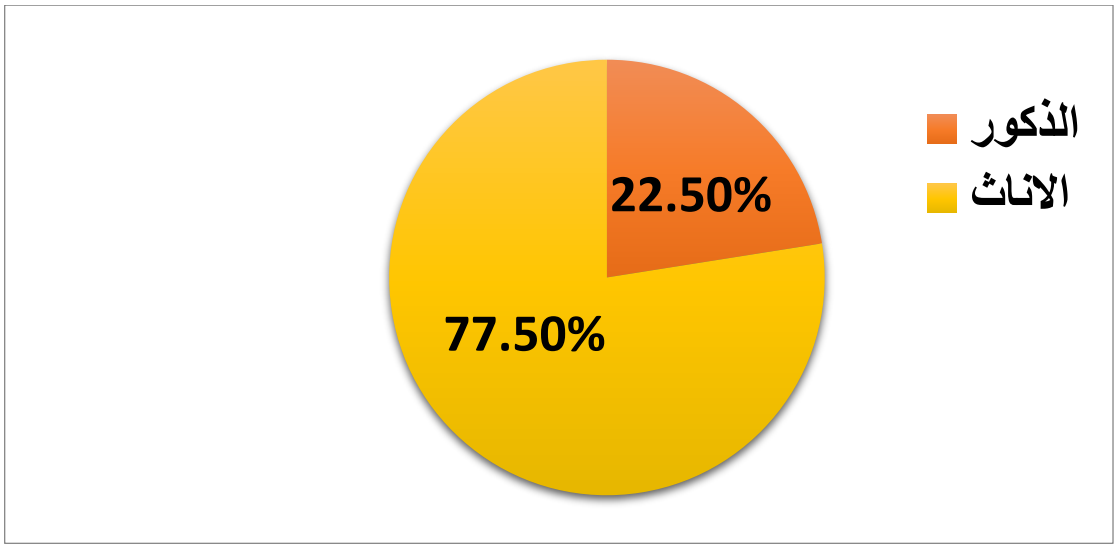
الخصائص العامة:

شملت عينة البحث (80) مريضاً بالغاً ممن تجاوزت أعمارهم ال 18 سنة ، توزعوا ضمن مجموعتين للمقارنة، ضمت المجموعة الأولى (40 مريض) من مرضى قصور الدرق المشخصين حديثاً والذين تزيد أعمارهم عن (18) سنة حيث بلغ عدد الذكور 9 (27.50%) مقابل 31 انثى (72.50%). الشكل(1)

أمّا عينة الشاهد فضمت (40) مريضاً من مراجعي العيادات الداخلية مع سواء درقي مثبت مخبرياً، وكان عدد الذكور في هذه العينة 11ذكر (22.50%) مقابل 29 أنثى (77.50%). تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين (21) و(76) سنة.الشكل(2)



الشكل رقم (1): توزع عينة مرضى قصور الدرق تبعاً للجنس



الشكل رقم (2): توزع عينة الشاهد تبعا للجنس

الجدول رقم (1): التوزع حسب الصفات الديموغرافية والـ BMI لـ (80) مريض
من مراجعي العيادة الداخلية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2018- 2019)

	الحالات	الشواهد	p-value
الجنس الذكور الاناث	 9 (22.5%) 31(77.5%)	 11(27.5%) 29(72.5%)	0.3
العمر(سنة)	41.25±9.7	40.32±8.6	0.6
BMI	27.35±2.8	22.37±2.3	0.002

من الجدول (1) نلاحظ عدم وجود فرق مهم إحصائياً بالنسبة للعمر والجنس بين مجموعتي الدراسة، في حين كان هناك فرق مهم وذو دلالة إحصائية هامة (P-value=0.002) بين المجموعتين، حيث كانت قيم الـ BMI أعلى عند مرضى قصور الدرق بمتوسط قيم بلغ (27.35 ± 2.8) مقابل عينة الشاهد من الأسوياء درقياً بمتوسط قيم بلغ (22.37 ± 2.3).

الجدول رقم (2): التوزع حسب المعالم المخبرية لـ (80) مريض
من مراجعي العيادة الداخلية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2018- 2019)

المعالم المخبرية	الحالات	الشواهد	p-value
TSH	14.56±10.5	1.54±0.9	0.0001
FT4	0.84±0.2	1.1±0.1	0.001

تم إجراء التحاليل المخبرية لوظائف الدرق لجميع المرضى من كلا المجموعتين، لوحظ أن هناك فرق مهم إحصائيا بين مجوعتي الدراسة من حيث قيمة ال TSH حيث بلغ متوسط هذه القيمة عند مرضى قصور الدرق (14,56± 10,5) مقابل (1,54± 0,9) عند عينة الشاهد من الأسوياء درقياً مع P-value (0,0001) .

في حين كان الفرق مهم أيضا إحصائيا ولكن بدرجة أقل بين قيمة ال FT4 عند كلا المجموعتين حيث بلغ متوسط هذه القيمة عند عينة مرضى قصور الدرق (0,84±0,2) مقابل (1,1±0,1) عند الأسوياء مع P-value (0,001) .الجدول(2)

الجدول رقم (3): التوزع حسب قيم وظائف الرئة لـ (80) مريض
من مراجعي العيادة الداخلية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2018- 2019)

وظائف الرئة	الحالات	الشواهد	p-value
FVC(L)	3.4±0.6	4.2±1.1	0.001
VC(L)	3.5±0.6	4.1±1.1	0.03
FEV1(L)	3.08±0.4	3.5±0.8	0.02
PEF(L)	8.6±2.7	7.5±1.9	0.5
FEF(25-75%)	3.1±0.7	3.9±1.2	0.04
FEV1/FVC %	88.5±6.9	85.6±6.4	0.05
FVC(%)	92.2±8.1	111.3±10.4	0.001
FEV1(%)	96.5±6.5	109.4±9.3	0.002

بالمقارنة بين متوسطات قيم وظائف الرئة بين مجموعتي الدراسة وإجراء اختبار T-Student لتحديد وجود أهمية للفروق بين هذه المتوسطات لوحظ وجود انخفاض بقيم كل من FEF(25-75%)، FEV1(%)، FVC(%)، FVC(L)، FEV1(L) مع دلالة إحصائية مهمة عند مرضى قصور الدرق مقارنة مع عينة السواء الدرقي من الشواهد، كما لوحظ أن انخفاض قيمة الـ FVC كان أكبر من انخفاض قيمة الـ FEV1. وذلك على الرغم من كون قيم وظائف الرئة عند عينة مرضى قصور الدرق كانت ضمن الطبيعي.

بلغ متوسط قيمة الـ FVC(%) عند مرضى قصور الدرق (10.4 ± 92.2) مقابل (10.4 ± 111.3) عند عينة الشاهد مع P-value (0.001)، وبلغ متوسط قيمة الـ FEV1(%) عند مرضى قصور الدرق (6.5 ± 96.5) مقابل (9.3 ± 109.4) عند عينة الشواهد مع P-value (0.002)، وفيما يخص FEF(25-75%) فبلغ المتوسط عند عينة مرضى قصور الدرق (0.7 ± 3.1) مقابل (1.2 ± 3.9) عند عينة الشواهد مع P-value (0.04).

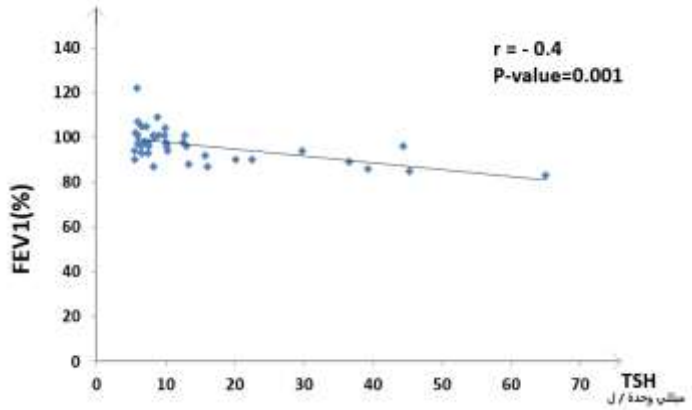
أمّا بالنسبة للـ PEF و FEV1/FVC(%) فلوحظ وجود انخفاض بقيمها عند مرضى قصور الدرق مقارنة بمرضى السواء الدرقي لكن بدون دلالة إحصائية مهمة.

حيث بلغ متوسط قيمة الـ PEF عند مرضى مجموعة الحالات (2.7 ± 8.6) مقابل (1.9 ± 7.5) عند عينة الشواهد مع P-value (0.5)، أمّا بالنسبة لعامل التفنو FEV1/FVC(%) فكان متوسط القيم عند عينة المرضى (6.9 ± 88.5) مقابل (6.4 ± 85.6) مع P-value (0.05).الجدول(3)

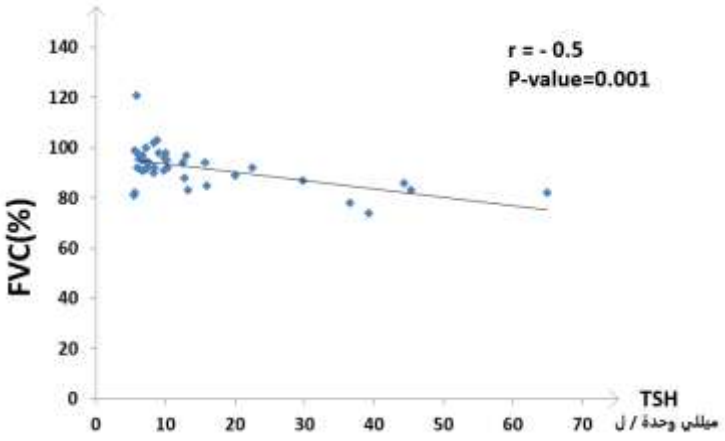
بدراسة العلاقة بين المستويات الدموية للهرمونات الدرقية وقيم وظائف الرئة باستخدام معامل الارتباط (Pearson Correlation) لوحظ وجود علاقة سلبية بين قيم الـTSH والـ FVC(%) مع r=0.5- و P-value=0.001 أي أن ارتفاع قيم الـ TSH تؤدي لانخفاض قيمة الـ FVC(%).

كما لوحظ وجود علاقة سلبية أيضاً بين الـ TSHو FEV1(%) مع r=0.4- و P-value=0.001.الشكل(3)(4)

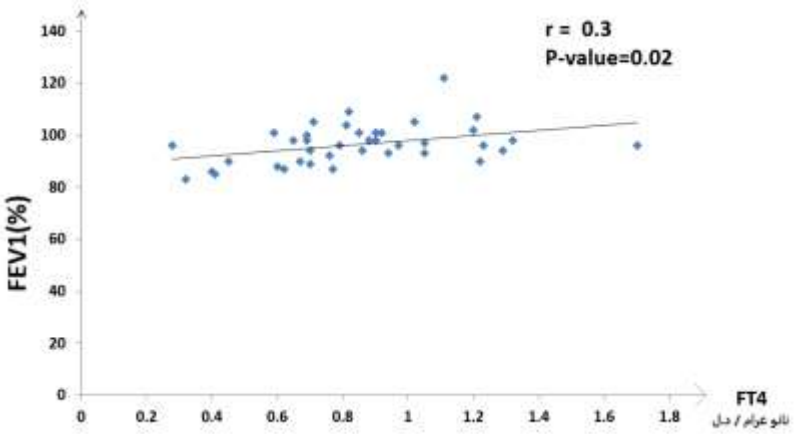
أمّا فيما يخص علاقة الـ FT4 مع FVC(%) و FEV1(%) فكانت علاقة إيجابية، أي أن انخفاض قيم الـ FT4 أدت لانخفاض قيم الـ FVC و FEV1 مع معامل ارتباط r = 0.3 لكلا العلاقتين، مع P-value (0.01−0.02)، على التوالي.الشكل(5)(6)



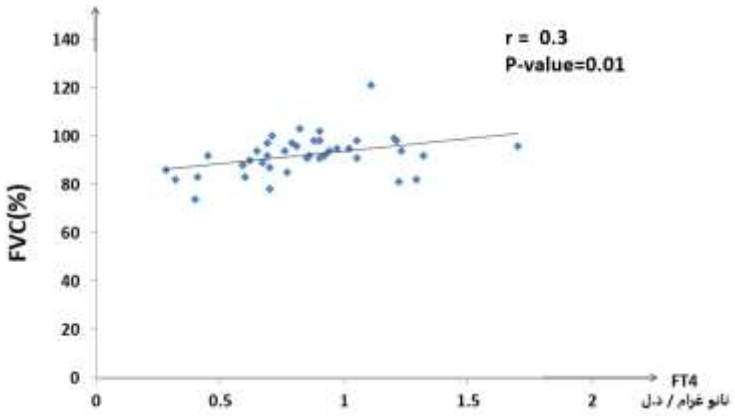
الشكل رقم (3): العلاقة بين مستويات TSHو FEV1%



الشكل رقم (4): العلاقة بين مستويات TSHو FVC%



الشكل رقم (5): العلاقة بين مستويات TSHو FEV1%



الشكل رقم (6): العلاقة بين مستويات TSHو FVC%

الاستنتاجات والتوصيات:

إن قصور الدرق مرض سريري يؤثر على كل أعضاء الجسم وقد تكون أعراضه غير نوعية أو موجهة.

من أبرز الأعراض الرئوية في سياق قصور الدرق هو الزلة التنفسية على الجهد أو الراحة.

إن إجراء وظائف الرئة للمرضى الذين يشكون من زلة تنفسية أو إحساس بالضيق بدون وجود سبب رئوي يفسر هذه الأعراض وربطها مع باقي الأعراض إن وجدت قد يوصلنا لتشخيص قصور درق غير مشخص مسبقاً.

في دراستنا لاحظنا أن قصور الدرق سبب انخفاض مهم بقيم وظائف الرئة التالية: FVC، FEV1، FEF(25-75%) وكانت قيم الـ FVC أكثر انخفاضاً وبدلالة أهم إحصائياً مقارنة بالـ FEV1 مما يوجه لداء حاصر مهم يحدث بسياق قصور الدرق.

كانت قيم الـ PEF منخفضة قليلاً ولكن بدون دلالة إحصائية مهمة في دراستنا وهذا ما توافق مع غالبية الدراسات العالمية المقارنة.

أيضاً عامل التفنو FEV1/FVC(%) كان مرتفعاً عند مرضى قصور مقارنة بالشاهد وهذا مايتوافق مع وجود داء حاصر حيث يكون عامل التفنو طبيعي أو مرتفع، ويمكن تفسير ذلك بحدوث انخفاض بكلا القيمتين الـ FVC و FEV1 لذلك بقيت النسبة بينهما طبيعية.

كما لاحظنا وجود علاقة سلبية بين قيم الـ TSH والـ FEV1، FVC مقابل علاقة إيجابية بين الـ FT4 وهاتين القيمتين، وهذا ما يدل على ارتباط مهم بتدهور وظائف الرئة تبعاً لشدة قصور الدرق.

التوصيات:

تقترح الدراسة الحالية أن قصور الدرق يؤثر بشكل مهم على الوظيفة التنفسية ويسبب انخفاض بقيم الوظيفة التنفسية، ومن المهم إجراء وظائف رئة لتقييم الوظيفة الرئوية ودرجة انخفاض هذه الوظيفة ونمط الإصابة.

المراجع:

[1] N. Stathatos and L. Wartofsky, "Perioperative management of patients with hypothyroidism," *Endocrinol. Metab. Clin.*, vol. 32, no. 2, pp. 503–518, 2003.

[2] M. P. J. Vanderpump and W. M. G. Tunbridge, "The epidemiology of thyroid diseases. Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text." Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[3] R. Bassi, S. v Dhillon, S. Sharma, A. Sharma, and M. Tapdiya, "Effect of thyroid hormone replacement on respiratory function tests in hypothyroid women," *Pakistan J. Physiol.*, vol. 8, no. 2, pp. 20–23, 2012.

[4] S. B. Dubbs and R. Spangler, "Hypothyroidism: causes, killers, and life-saving treatments.," *Emerg. Med. Clin. North Am.*, vol. 32, no. 2, pp. 303–317, 2014.

[5] S. S. Birring *et al.*, "Airway function and markers of airway inflammation in patients with treated hypothyroidism," *Thorax*, vol. 60, no. 3, pp. 249–253, 2005.

[6] S. K. Iyer, S. K. Menon, and B. Bahuleyan, "An Analysis of Dynamic Pulmonary Functions of Hypothyroid Patients," *J. Clin. diagnostic Res. JCDR*, vol. 11, no. 3, p. CC10, 2017.

[7] P. C. Geiger, M. J. Cody, Y. S. Han, L. W. Hunter, W.-Z. Zhan, and G. C. Sieck, "Effects of hypothyroidism on maximum specific force in rat diaphragm muscle fibers," *J. Appl. Physiol.*, vol. 92, no. 4, pp. 1506–1514, 2002.

[8] M. Peppa, C. Koliaki, P. Nikolopoulos, and S. A. Raptis, "Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease," *Biomed Res. Int.*, vol. 2010, 2010.

[9] D. Massaro, N. Teich, and G. D. Massaro, "Postnatal development of pulmonary alveoli: modulation in rats by thyroid hormones," *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 250, no. 1, pp. R51–R55, 1986.

[10] M. Bhargava *et al.*, "Triiodo-L-thyronine rapidly stimulates alveolar fluid clearance in normal and hyperoxia-injured lungs," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 178, no. 5, pp. 506–512, 2008.

[11] C. A. Nurse, "Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms at peripheral arterial chemoreceptors," *Exp. Physiol.*, vol. 95, no. 6, pp. 657–667, 2010.

[12] H. N. Bhargava, P. Ramarao, and A. Gulati, "Effect of methimazole-induced hypothyroidism on multiple opioid receptors in rat brain regions," *Pharmacology*, vol. 37, no. 6, pp. 356–364, 1988.

[13] E. H. Schlenker and H. D. Schultz, "Hypothyroidism attenuates SCH 23390-mediated depression of breathing and decreases D1 receptor expression in carotid bodies, PVN and striatum of hamsters," *Brain Res.*, vol. 1401, pp. 40–51, 2011.