الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأطفال الجامعي

دراسة ارتباط المستويات المصلية لهرمونات الدرق بمستويات البروتين الكلي و الألبومين عند الأطفال المصابين بسوء التغذية

A study of the correlation between the serum thyroid hormone levels and serum total protein and albumin levels in children with malnutrition

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"
في طب الأمراض الغدية والاستقلابية عند الأطفال

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتور
أسد ابراهيم

برئاسة
الأستاذ الدكتور
سمير سرور

إعداد طالب الدراسات العليا
د. محمد محسن الحاتم

2018 م

أتوجه بخالص الشكر والتقدير إلى الأستاذ الدكتور **أسد الابراهيم** لإشرافه على هذا البحث ولما بذله من جهد واهتمام في سبيل تعليمنا خلال سنوات الاختصاص ، و كما أتوجه بخالص الشكر و الامتنان للأستاذة الدكتورة **ديانا الأسمر** لما قدمته و بذلته و أعطته من علم و تعب وجهد لنصل لما وصلنا إليه اليوم من علم ومعرفة

كما أتوجه بالشكر إلى أساتذتنا الأفاضل في مستشفى الأطفال الجامعي

وفي الختام أود أن أشكر مستشفى الأطفال

على كل ما قدمته لنا خلال سنوات الاختصاص وأتمنى أن تبقى صرحاً للعلم والتطور في جميع المجالات

إهداء

أهدي هذا العمل المتواضع إلى

أبي و أمي الغاليين

عمي أبو فادي العزيز و عائلته الكريمة

أخوتي جميعاً

أخي أحمد الغالي

زوجتي الغالية ربا

ابني العزيز قيس

كل المحبين و المقربين و الأصدقاء الذين وقفوا معي .....

الغدة الدرقية

1- لمحة تاريخية:

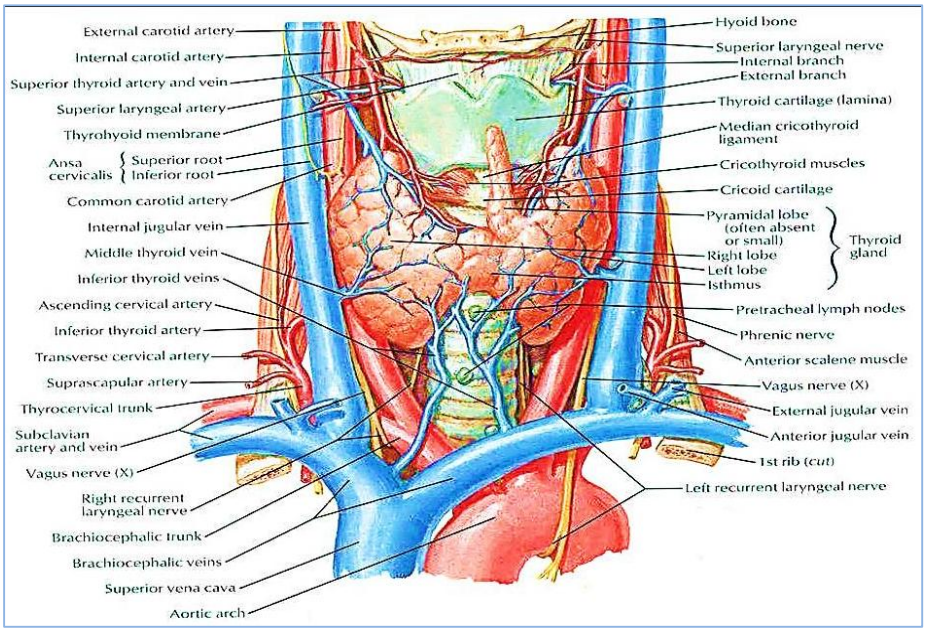
عُرفت الغدة الدرقية منذ زمن طويل ، و في عهد اليونانيين و جالينوس وُصفت عدة حالات من توسع و تضخم العنق الناجمة عن ضخامة الغدة الدرقية كان يُعتقد بأنها قيلة قصبية (فتق بالقصبة الهوائية)، و قد لاحظ جالينوس بأن هناك إفرازات ناجمة عن غدد متاخمة للغضروف الدرقي أطلق على هذه الغدد لاحقاً في عام 1606 اسم الغدة الدرقية بسبب تجاورها التشريحي للغضروف الدرقي، و في عام 1700 أصبح من المؤكد بأن الدراق (ضخامة الغدة الدرقية) ناجم عن مرض بالغدة الدرقية .(1)
هذا و في عام 1827 تمت دراسة العلاقة ما بين الغدة الدرقية و بين مختلف وظائف الجسم و بعد تسع سنوات رسخ **King** مفهوم الوظيفة الإفرازية الداخلية للغدة الدرقية .

في عام 1896 اكتشف **Bauman** وجود تراكيز عالية من اليود ضمن الغدة الدرقية ، و بين عامي 1915-1927 تم تحديد البنية الكيميائية للهرمون الدرقي من قبل **Harington and Barger** .
و في عام 1930 تمكن **Martin** من تحقيق طموحه بأخذ رشافة بالإبرة الدقيقة من الغدة الدرقية و التي أصبحت لاحقاً المعيار الذهبي في تقييم العقد الدرقية . (2)
و قد تطورت جراحة الدرق من عصر **Paulus** الذي أجرى أول عملية جراحية على الدرق عام 500 قبل الميلاد إلى عصر **Theodore Kocher** الذي يُعتبر أب الجراحة الدرقية و هو أول عالم حائز على جائزة نوبل للطب و وظائف الأعضاء عام 1909 لعمله بالغدة الدرقية .
و في عام 2000 تم وضع مقترح لاعتماد استئصال الغدة الدرقية بالتنظير الموجه عن طريق الفيديو. (3)

2- لمحة تشريحية: (4)

تزن الغدة الدرقية حوالي 25 غ و تتكون من فصين أيمن و أيسر و يكون عادة الفص الأيمن أكبر من الأيسر و هي تقع بمستوى الحلقات الرغامية 5-6 . تمتاز الغدة بوجود محفظة خاصة بها و هي محاطة بغطاء من اللفافة أمام الرغامى المرتبطة بالغضروف الحلقي و هي تؤمن انسيابية حركة الغدة أثناء البلع .
يقيس كل فص درقي 5 سم طولياً و 3 سم عرضياً و 2 سم بالقطر الأمامي الخلفي.
يقيس البرزخ 1.25 سم طولياً و عرضياً.
تمتاز الغدة الدرقية بتروية دموية غزيرة تأتي من الشريان الدرقي العلوي و السفلي و تنزح وريدياً عبر الوريد الدرقي السفلي و المتوسط .
يتم تعصيب الغدة من العقد الودية الرقبية العلوية و السفلية و المتوسطة و هي أعصاب محركة وعائية .
معظم النزح اللمفاوي للغدة يكون للعقد بالمثلث الخلفي للعنق و العقد أسفل و منتصف الوداجي .
أهم **مجاورات الغدة الدرقية** هي : الغدد جارات الدرق ، العصب الحنجري الراجع و العصب الحنجري الظاهر و يجب الانتباه لهذه المجاورات أثناء العمل الجراحي .

يُظهر الشكل رقم(1) الموجودات التشريحية للغدة الدرقية.



الشكل رقم(1) الموجودات التشريحية للغدة الدرقية

3- لمحة فيزيولوجية:

تلعب الهرمونات الدرقية دوراً مهماً في النمو و التطور الدماغي و الجسمي عند الأطفال ، بالإضافة لدورها المؤثر في وظائف العديد من أعضاء الجسم و يجب أن يكون الهرمون الدرقي متوفر بشكل دائم بالدم و عند الطلب، و لذلك يوجد مخزون كبير منه في الغدة الدرقية .

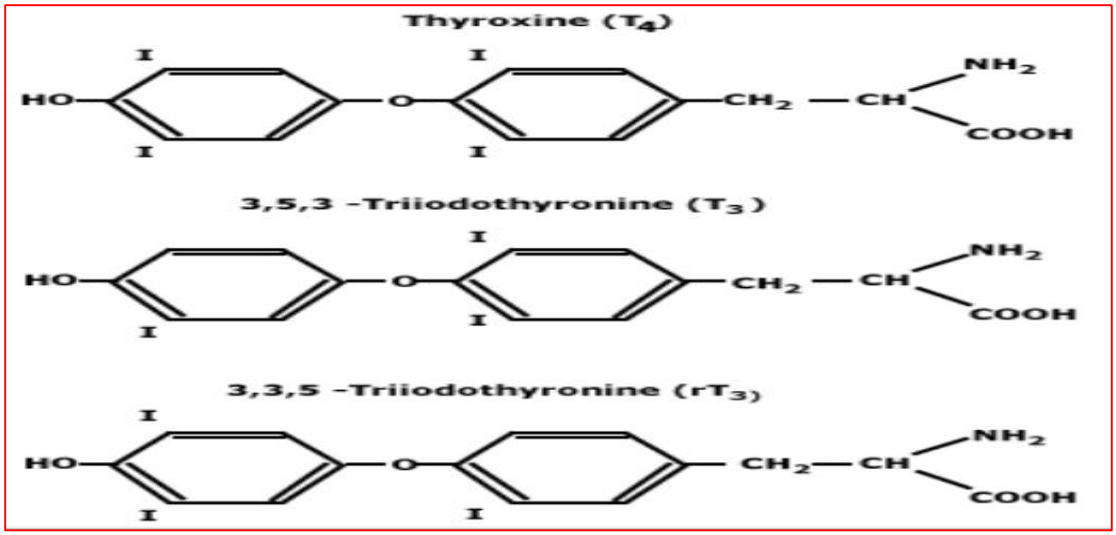
إن عملية اصطناع و إفراز الهرمونات الدرقية مصونة ضمن حدود دقيقة و مضبوطة وفق ألية عالية الحساسية للتبدلات الصغيرة لتراكيز الهرمون الدرقي بالدم. (5)

تفرز الغدة الدرقية هرمونين فعالين حيوياً هما التيروكسين **(T_4)** و **3,5,3'-triiodothyronine (T_3)** يتكون الهرمون الدرقي من حلقة فينيل مرتبطة مع جزيئة تيروزين، و كلا الهرمونين يحتوي على ذرتي يود في الحلقة الداخلية (التيروزين) و لكن الإختلاف بأن **T_4** يحتوي على ذرتي يود بالحلقة الخارجية (الفينيل) بينما **T_3** يحتوي على ذرة واحدة كما هو موضح بالشكل(2).

في حال نزع ذرة يود من الحلقة الداخلية ل**T_4** يتشكل **rT_3** (**T_3** العكسي)و هو غير فعال حيوياً .

تحتوي الغدة الدرقية على كمية كبيرة من ال**T_4** ـ **T_3** مندمجة مع التيروغلوبولين الذي يُعتبر مخزون احتياطي يؤمن الحاجة من الهرمون االدرقي بشكل أسرع من الوقت اللازم لاصطناعه.

يتم إنتاج ال**T_4** فقط من الغدة الدرقية بينما يتشكل ال**T_3** من الغدة الدرقية و من الأنسجة المحيطية . (6)



الشكل رقم(2) البنية الكيميائية للهرمونات الدرقية

4- مراحل اصطناع الهرمون الدرقي:

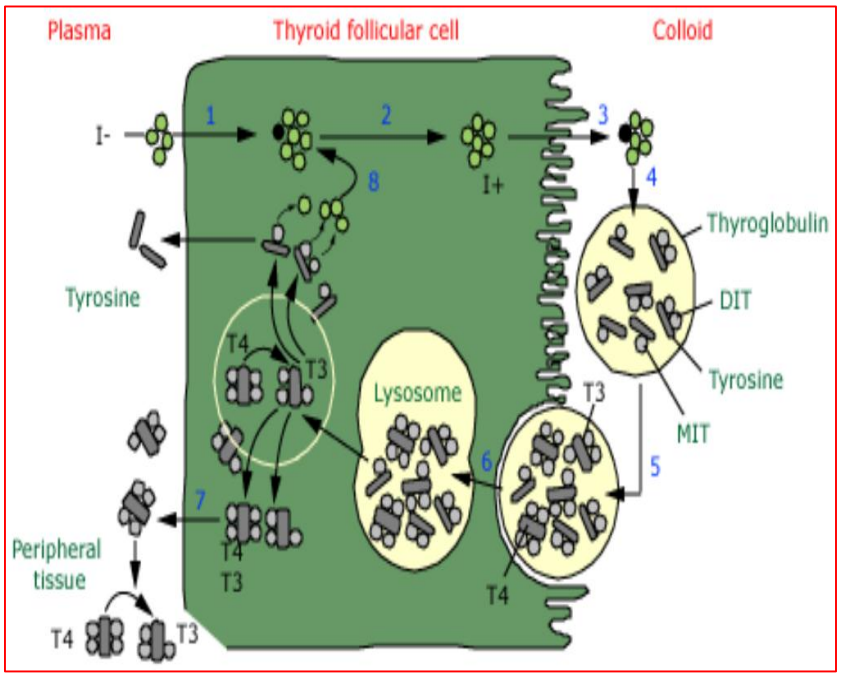
يتم الحصول على اليود من الوارد التغذوي أو من خلال إضافته للطعام، و من المأكولات الغنية باليود مثلاً المأكولات البحرية و منتجات الألبان إلخ..... و الملح المعالج باليود . تقدر الحاجة المنصوح بها من اليود يومياً كما يلي 0-6 أشهر بمقدار **110** مكغ ، 7-12 شهر بمقدار **130** مكغ ، 1-8 سنوات بمقدار **90** مكغ ، 9-13 سنة بمقدار **120** مكغ و يعرف **عوز اليود** بحسب الكمية المطروحة من اليود بالبول كما يلي :

عوز خفيف 50-99 مكغ/دل ، **عوز متوسط** 20-49 مكغ/دل ، **عوز شديد** أقل من 20 مكغ/دل. (7)

يتم امتصاص اليود من الأمعاء على شكل أيوديد (I^-) يتم نقله إلى داخل الخلايا الجريبية الدرقية بعكس المدروج الكيميائي الكهربائي للغشاء الخلوي بالإعتماد على مضخة صوديوم - أيوديد المعتمدة على الطاقة . و بعد دخول اليوديد إلى الخلايا الجريبية ينتشر بسرعة إلى السطح القمي للخلايا و يتم نقله عبر ناقل الكلور -أيوديد الغشائي إلى لمعة الجريبات إلى حويصلات خارج خلوية و بداخلها تتم أكسدة اليوديد إلى يود عبر البيروكسيداز الدرقي و من ثم الارتباط التساهمي مع التيروزين الموجود ضمنها كما هو موضح بالشكل(4) إن يودنة التيروزين تشكل التيروزين أحادي اليود و التيروزين ثنائي اليود . إن ارتباط جزيئتي التيروزين ثنائية اليود تشكل **T_4**، أما ارتباط جزيئة تيروزين ثنائية اليود مع أخرى أحادية اليود تشكل **T_3** .(8)

4-1-التيروغلوبولين

و هو بروتين سكري يزن 660 كيلو دالتون يصطنع بالشبكة السيتوبلاسمية الداخلية ثم ينتقل إلى حويصلات كيسية خارج خلوية بلمعة الجريبات الدرقية و هو مخزن للهرمون الدرقي، بحيث عند الحاجة تنصهر هذه الحويصلات مع الغشاء القمي للجريبات ثم تندمج مع ليزوزومات خلوية حيث يتحلل التيروغلوبين و يتحرر الهرمون الدرقي كما هو موضح بالشكل(3)، و هذه العملية أسرع من عملية يودنة التيروزين مما يظهر الأهمية البالغة لهذا التخزين للحصول السريع على الهرمون الدرقي عند الطلب. (9)



بالشكل(3) مراحل اصطناع الهرمون الدرقي

T_4 -2-4

إن الإنتاج اليومي منه **80-100** مكغ /اليوم و كله ينتج من الغدة الدرقية و يتدرك **10%** منه يومياً و تتم إزالة اليود من **80%** منه ليعطي **40%** T_3 و **20%** rT_3 ، و إن ال **20%** الباقي ترتبط مع السلفات و الغلوكورونيد ليعطي مركب **Tetraiodothyroacetic acid (Tetrac)** . (9)

T_3 -3-4

الإنتاج اليومي منه **30-40** مكغ/اليوم ، و يُنتج **20** % منه ضمن الغدة الدرقية و **80%** من الأنسجة المحيطية عبر إزالة يودنة الT_4 و يتم تدرك **75%** منه يومياً. (9)

5- البروتينات الرابطة للهرمونات الدرقية: (10)

بعد تحرر الهرمونات الدرقية للدوران يتم ربط معظم هذه الهرمونات ببروتينات مصلية متعددة و يبقى نسبة ضئيلة من الهرمونات بشكل حر و هي الشكل الفعال للهرمونات الدرقية .

99.95% من T_4 مرتبط بالبروتينات المصلية و نسبة **0.02%** تكون بشكل حر أي **2** نانوغرام/دل (**25** بيكومول/ل)

99.5 %من T_3 مرتبط بالبروتينات المصلية و نسبة **0.5%** تكون بشكل حر أي **0.4** نانوغرام/دل (6 بيكومول/ل)

5-1-الغلوبولين الرابط للهرمون الدرقي -TBG

و هو بروتين سكري يزن **54** كيلو دالتون يصطنع بالكبد و له إلفة عالية للهرمون الدرقي و يمتلك موقع واحد للإرتباط ، و هو يرتبط ب **80**% من T_3 و **75**% من T_4.

5-2-TTR-Transthyretin

و هو بروتين متعدد الأجزاء و هو أقل إلفة من الغلوبولين الرابط **TBG** للإرتباط بالهرمون الدرقي و يمتلك موقعين للإرتباط، و هو يرتبط ب **5**% من T_3 و **10**% من T_4.

له إلفة عالية للإرتباط بT_4 و يعمل على نقله بشكل خاص **للدماغ** ، حيث يعتبر المصدر الأساسي للدماغ من الT_4 . يتأثر بشكل كبير بالوارد الحروري و مستوى الطاقة بالجسم لذلك فهو يعتبر مشعر للحالة التغذوية بالجسم .

5-3-الألبومين

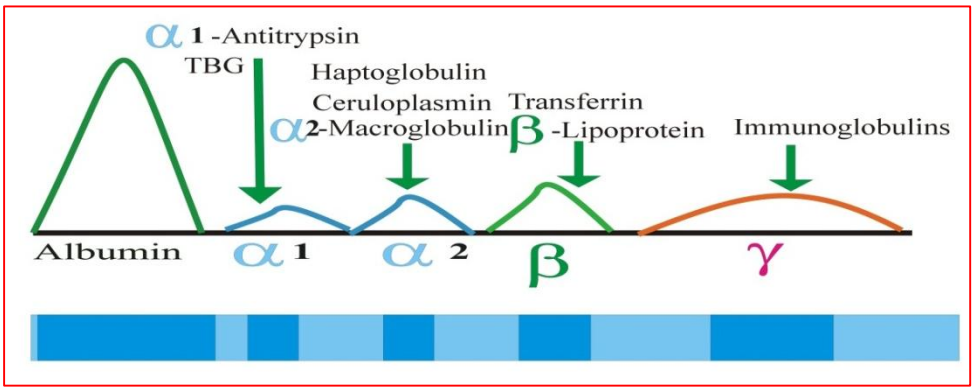
يحتوي موقع واحد ذو إلفة عالية للإرتباط بالهرمون الدرقي و مواقع أخرى ذات إلفة ضعيفة ، و هو يرتبط ب **15**% من T_3 و **12**% من T_4. يمتاز بتحريريه السريع للهرمون الدرقي للأنسجة و بالتالي يحافظ على تراكيز الجزء الحر من ال T_4.

5-4-الليبوبروتين

و هو صميم بروتيني **A-I** يحوي بروتينات شحمية عالية الكثافة و هو يحمل نسبة ضئيلة من الهرمونات بحيث يرتبط ب **0.5**% من T_3 و **0.02**% من T_4.(10)

6- تأثير البروتينات المصلية على الهرمون الدرقي

يُظهر الرحلان الكهربائي للبروتينات وجود نوعين من البروتينات المصلية الأساسية و هي الألبومين و الغلوبولين كما هو موضح بالشكل(4). تشكل ذروة الألبومين حوال **55**% من البروتينات الإجمالية و يتم اصطناعه بالكبد و تنقص تراكيزه في حالات سوء التغذية و القصور الكبدي و الضياع الكلوية. في حين ما تبقى من بروتينات تشكل **45**% و تندرج تحت أربعة أصناف و هي **µ -globulins ,B, A2,A1**. و إن الغلوبولين الرابط للهرمون الدرقي يقع تحت ذروة **A1** .



الشكل(4) رحلان الكهربائي لاحينات الدم

هناك توازن دقيق ما بين الـ**TT_4** و**FT_4** بحيث يُحافظ على وارد مستمر من الهرمون للخلايا، و إن العلاقة ما بين تراكيز الـ**FT_4** و البروتينات الرابطة للهرمون الدرقي مصانة بدقة. (11)

إن الوظيفة التوزيعية و الدارئة للبروتينات الرابطة تعمل على حفظ تراكيز الـ**FT_4** المصلية ، و من المعروف عن هذه الهرمونات بأنها كارهة للماء و تهرب بسرعة من أي وسط مائي و ترتبط بأي سطح متاح لها و لذلك كان لابد من وجود بروتينات رابطة لها و تنقلها لمكان عملها .

إن الإرتباط القوي للهرمون الدرقي مع البروتينات الرابطة يصون الهرمون من استنفاذه من قبل الخلايا، و يعتبر الألبومين المسؤول عن نقله للأنسجة المحيطية (**TTR** هو المسؤول عن نقله للدماغ) و هذا له أهميتين :

1- قدرة ارتباط الألبومين بالهرمون الدرقي هي خمس قدرة الـ**TBG** و هذا ما يصون الهرمون بالدوران.

2- قدرة تحرير الهرمون من الألبومين هي أسرع من**TBG** و بالتالي نُأمن حاجة الأنسجة من الهرمون دون استهلاك الهرمون المرتبط بال**TBG** . (12)

تلعب التغيرات بمستوى البروتينات الرابطة دوراً مهماً في معدل التصفية الكلوية للهرمون الدرقي و بتراكيز الـ**TT_4** بالمصل و ذلك للحفاظ على مستويات **FT_4** المصلية ، فمثلاً نقص بمستوى البروتينات المصلية يؤدي لزيادة نسبة **FT_4 / TT_4** بحيث تزداد التصفية للهرمون الدرقي و نقصان الـ**TT_4** ، و هذا يشير بأنه توجد علاقة مباشرة ما بين التناسب مع الـ**FT_4** و بين معدل تصفية الهرمون الدرقي بحيث تحافظ على المستويات المصلية لـ**FT_4** مقابل أي تغير بمستويات الـ**TT_4** .

و يجب التأكيد على أن الهرمون الدرقي بجزئه الحر **FT_4** ليس الوحيد الذي يعبر للأنسجة من الدوران، و كما أن البروتينات الرابطة ليست الوحيدة كمصدر للهرمون الدرقي للأنسجة ، و إنما توجد علاقة تضبط الإرتباط ما بين هاتين الأليتين . (13)

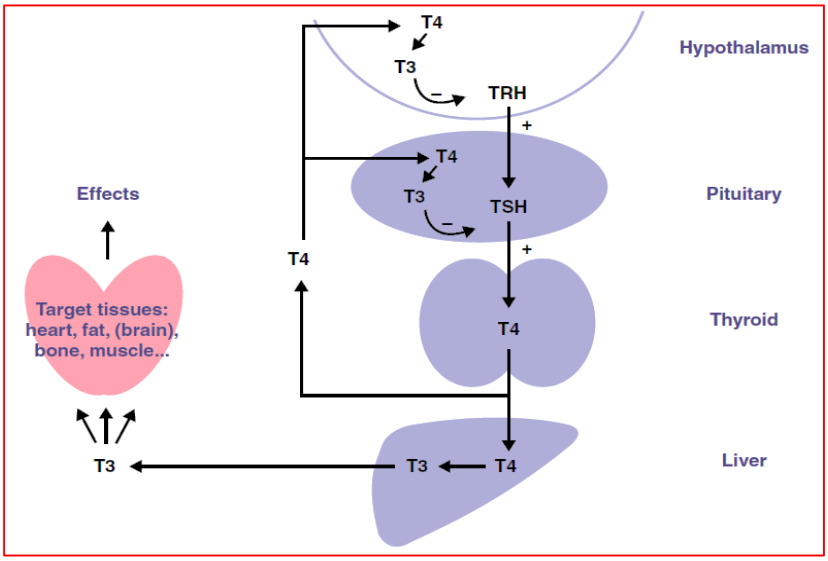
7-المحور الوطائي النخامي الدرقي: (14)

تفرز الغدة الدرقية الهرمونات الدرقية بنسبة محددة (**T_4:T_3**) **15:1** و إن تراكيز الهرمونات بالشكل الحر ثابتة بالمصل و لكن تراكيزها ضمن الأنسجة المحيطية متغايرة حسب فعاليتها الاستقلابية و كمية الهرمون المتوجد ضمنها .

يتم تنظم إنتاج الهرمون الدرقي وفق طريقين و هما :

1. تنظيم عبر المحور الوطائي النخامي .
2. تنظيم خارج درقي عبر التحكم بعملية تحويل **T_4** إلى **T_3** من قبل عوامل تغذوية أو هرمونية أو عوامل مرتبطة بالأمراض الجهازية .

يتم تنظيم عمل المحور الوطائي النخامي وفق التلقيم الراجع للهرمون الدرقي بحيث أن أي زيادة أو نقصان بتراكيز الهرمون الدرقي بالدم ينعكس على إفراز الهرمون الموجه للغدة الدرقية **TSH** و الهرمون المطلق لموجهة الغدة الدرقية **TRH** كما هو موضح بالشكل (5).



الشكل (5) تنظيم عمل المحمور الوطائي النخامي الدرقي

7-1-الهرمون الموجه للغدة الدرقية- TSH: (15)

هو بروتين سكري يزن **28** كيلو دالتون و يتألف من تحت وحدتين **A&B** و تعتبر تحت الوحدة **B** نوعية للهرمون الدرقي . معدل الإفراز اليومي **75-150** ميلي وحدة/ اليوم أو **15-30** مكغ/ اليوم و يكون إفرازه نبضي و تركيزه بأخر الليل أعلى من ساعات النهار، و هو يفرز من الغدة النخامية الأمامية .

يرتبط ال**TSH** بمستقبلاته بالغشاء السيتوبلاسمي بالغدة الدرقية حيث يتم تفعيل الأدنيل سيكيلاز الذي يزيد من تشكيل **CAMP** و الذي بدوره يُفعل مجموعة من البروتين كيناز بالإضافة لتفعيل البروتين كيناز**C** و تفعيل مضخة صوديوم - يوديد و كلها تحفز عملية تشكيل و تحرير الهرمون الدرقي .

7-2-الهرمون المطلق لموجهة الدرق- TRH: (16)

و هو بروتين يزن **26** كيلو دالتون و يصطنع بالنوى جانب بطينية بالوطاء و يتم نقله عبر المحاور العصبية إلى البارزة الناصفة للوطاء و من ثم إلى النخامى الأمامية عبر الجملة البابية .

يتم التحكم بكمية **TRH** الواصلة للنخامى ضمن الحيز الخارج الخلوي عبر أنزيم خارج خلوي المسؤول عن تدرك ال**TRH** و المعروف ببروغلوتاميل ببتيداز **PP II – II** .

هذا و تعتمد الفعالية الحيوية للهرمون الدرقي على تركيز ال**T_3** الداخل خلوي و المتاح للإرتباط بالمستقبلات النووية و هذا يعتمد على عدة عوامل: (17)

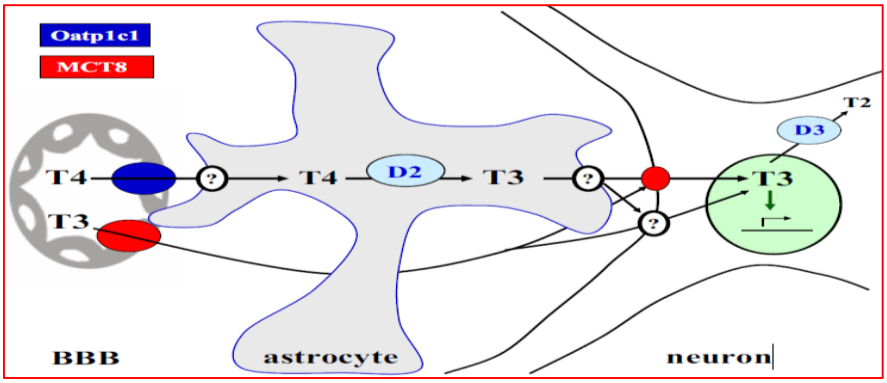
1. تراكيز الهرمونات الدرقية بالدم
2. البروتينات الرابطة للهرمونات الدرقية
3. فعالية النواقل المسهلة للقبض الخلوي للهرمونات الدرقية
4. فعالية الأنزيمات الخلوية المسؤولة عن نزع يودنة **T_4** و إنتاج و تدرك **T_3**
5. المستقبلات النووية للهرمون الدرقي

8-النواقل المسهلة للقبض الخلوي للهرمونات الدرقية: (18)

كان يعتقد و لفترة طويلة بأن عبور الهرمون الدرقي للغشاء البلازمي يتم عبر الإنتشار البسيط و لكن مع الوقت أصبحت هناك قناعة تامة بأن هذا العبور مستحيل من دون وجود نواقل خاصة و في عام 2000-2001 أكد **Kim et al** وجود نواقل خاصة من عائلة المونوكاربوكسيلاز **(MCTs)** و خاصة **MCT8** .

يتوضع جين ال**MCT8** على الصبغي **Xq13.2** و يحتوي على 6 إكسونات و 5 أنترونات و توجد هذه المستقبلات في الدماغ و الكبد و القلب و الكلية و الدرق . تمت دراسة هذه المستقبلات بشكل جيد في الدماغ حيث توجد بالعصبونات الهرمية و الخلايا الحبيبية للقشر الدماغي و خلايا بوركنجي بالمخيخ و النوى القاعدية و تلعب دوراً مهماً في قبض الT_3 بالخلايا العصبية و أكثر من ذلك فهي توجد أيضاً في الضفائر المشيمية و الخلايا البطانية للأوعية الشعرية حيث تلعب أيضاً دوراً في العبور المباشر للهرمون الدرقي لT_3 عبر الحاجز الوعائي الدماغي و الحاجز الدماغي الشوكي كما هو موضح بالشكل(6) .

و يوجد نوع ثاني من عائلة ناقل الأنيون العضوي عديد الببتيد **(OATPs)** و له إلفة لT_4 أكثر من T_3 و يتواجد بشكل خاص بالدماغ و بخاصة الخلايا النجمية بحيث يُسهل عبور الT_4 و تحويله داخل العصبونات إلى T_3



الشكل(6) النواقل المسهلة للقبض الخلوي للهرمونات الدرقية بالنسج الدماغي

9- فعالية الأنزيمات الخلوية المسؤولة عن نزع اليودنة: (19)

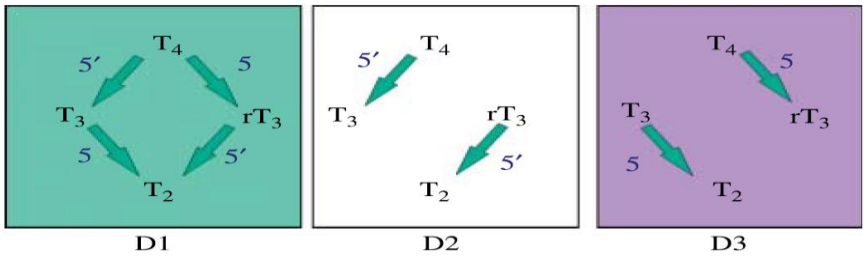
يتم تشكيل **20%** من الT_3 من الغدة الدرقية و **80%** ضمن الأنسجة المحيطية و ذلك عبر إزالة يودنة الT_4 عبر أنزيم الأيوديناز .

يوجد ثلاث أنماط من هذا الأنزيم وهي D_1, D_2, D_3 كما هو موضح بالشكل(7)

D_1 و هو مسؤول عن إنتاج **30%** من الT_3 و هو موجود في الكبد و الكلية و الدرق و النخامى و يلعب دوراً في تحويل T_4 إلى T_3 و تحويل T_4 إلى rT_3

D_2 و هو مسؤول عن إنتاج **70%** من الT_3 و هو يوجد في الدماغ و النخامى و الدرق و هو يلعب دوراً في تحويل T_4 إلى T_3 و تحويل rT_3 إلى T_2

D_3 و هو موجود بالجلد و الأنسجة الوعائية و المشيمة و هو يلعب دوراً في تحويل T_4 إلى rT_3 و تحويل T_3 إلىT_2



بالشكل(7) الأنزيمات الخلوية المسؤولة عن نزع اليودنة

إن الأنزيمان **D_1, D_3** يتوضعان بالغشاء السيتوبلازمي للخلايا و يتوضع **D_2** بالشبكة الستوبلاسمية بالقرب من النواة و هذا يُفسِر أن الهرمون الدرقي الناجم عن **D_2** يبقى لفترة أطول بالخلايا خاصة الدماغية بالإضافة لذلك فإن مصدر الخلايا الدماغية من ال**T_3** يكون إما عبر **D_2** أو بشكل مباشر من دخول ال**T_3** عبر **MCT8** مما يزيد من نسبة تشبع المستقبلات النووية بالهرمون الدرقي التي تصل إلى نسبة **95%** في الدماغ، في حين أن الهرمون الناجم عن **D_1** يتحرر بسرعة من الأنسجة مثل الكبد و الكلية و تكون نسبة تشبع المستقبلات وسطياً **40-50%**.

إن هذه الأنزيمات تمتاز بحتوائها على السيلينيوم و بالتالي فإن عوز السيلينيوم كما في حالات سوء التغذية يسبب عيب و عوز بهذه الأنزيمات مما يؤثر على توفر الهرمون الدرقي.

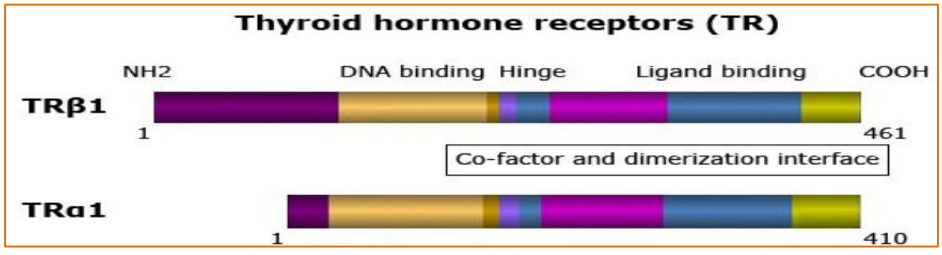
10-المستقبلات النووية للهرمون الدرقي-TR: (20)

يعمل الهرمون الدرقي ال**T_3** على تعديل الإنتساخ الجيني في مختلف الأنسجة مما يسبب تبدلات في معدل الاستقلاب و اصطناع البروتين و تعتمد أليات عمل ال**T_3** النووي على أربع عوامل :

1. توفر الهرمون الدرقي
2. المستقبلات النووية للهرمون الدرقي
3. العوامل المساعدة التمائم المنظمة لعمل المستقبلات
4. العناصر المنظمة لـ**DNA**

يوجد نوعين من المستقبلات النووية و هما **Beta & Alpha** كما هو موضح بالشكل(8) و يوجد أشكال مماكبة لهذه المستقبلات و هي **$Alpha_1$ & $Alpha_2$ & $Alpha_3$ & $Beta_1$ & $beta_2$**.

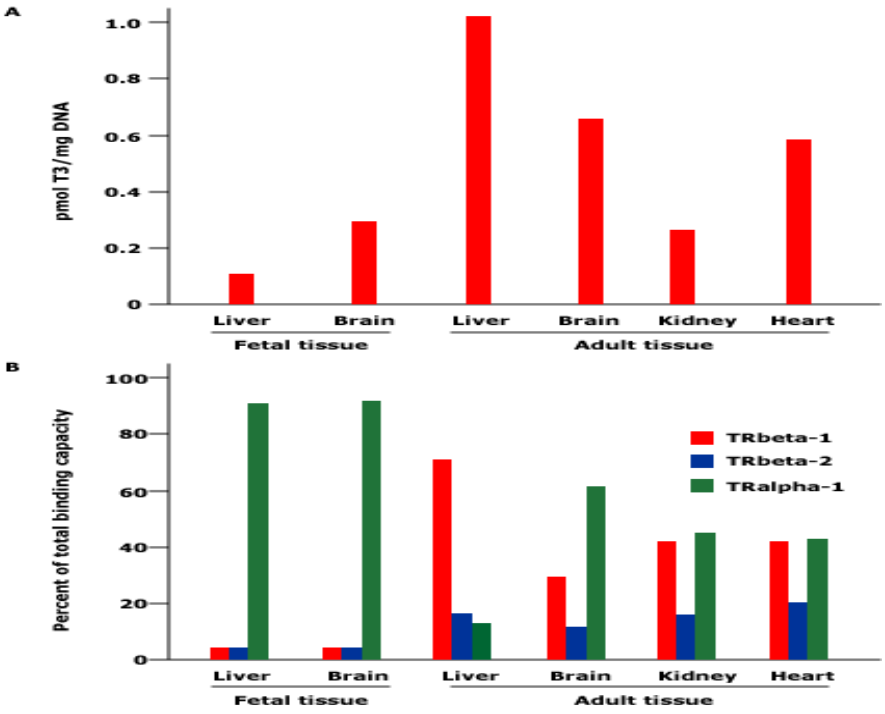
الأشكال الأسوية من هذه المستقبلات تحتوي على عدة مناطق للارتباط ، منها للارتباط بالهرمون الدرقي و أخرى للإرتباط بال**DNA** و توجد منطقة يرتبط بها مستقبلات الريتينوئيد **X (RXRs)** و هي تلعب دوراً مهماً في تفعيل و تنشيط الهرمون الدرقي و إن تنظيم العمل الجيني المعتمد على ال**T_3** يتحقق أثره الأعظمي بالإعتماد على مثنوية **TR/RXR**



الشكل(8) المستقبلات النووية للهرمون الدرقي

إن التعبير عن مماكبات المستقبلات الدرقية يختلف بحسب العمر و الأنسجة كما هو موضح بالشكل(9) ففي مرحلة الوليد و عند الجنين تكون المستقبلات مسيطرة **بالدماغ** و يليه الكبد و لكن عند الأكبر سناً تكون مسيطرة **بالكبد** أكثر.

تكون المستقبلات **Beta** هي السائدة في الكبد و الكلية ، و في حين يحتوي القلب نسبة متساوية من المستقبلات.



الشكل(9) مماكبات المستقبلات الدرقية بحسب العمر و الأنسجة

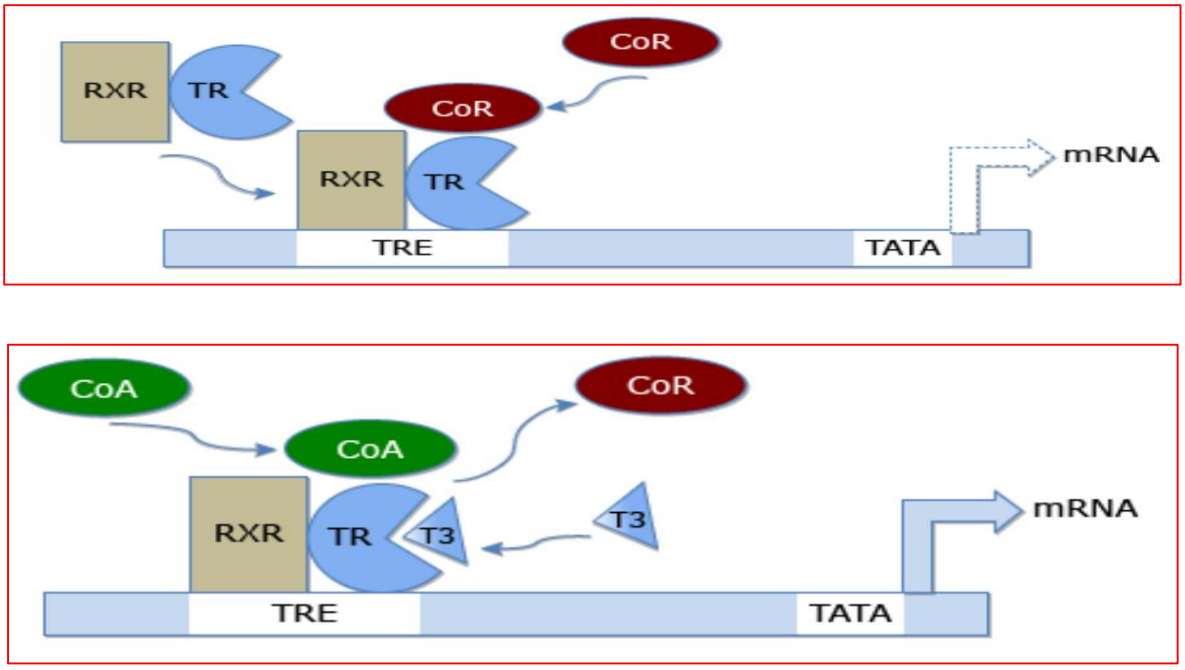
و نلاحظ بأن الدماغ يحتوي على مستقبلات **Alpha** بشكل بارز، و تكون المستقبلات **$Beta_2$** موجودة بتراكيز عالية في بعض المناطق بالدماغ خاصة النخامى و الوطاء و هي تلعب دوراً مهماً في التلقيم الراجع المنظم للعمل الجيني.

11-العوامل المساعدة (التمائم) المنظمة لعمل المستقبلات: (21)

إن عملية تفعيل أو تثبيط الجين المرتبط بمستقبلات الهرمون الدرقي تتواسط مع عوامل مساعدة تعمل على إما تعزيز أو تثبيط هذا الجين كما هو موضح بالشكل(10)، فمثلاً من العوامل المعززة لعمل المستقبل الهرموني الستيروئيدات القشرية و من العوامل المثبطة العامل المثبط النووي **NCoR**.

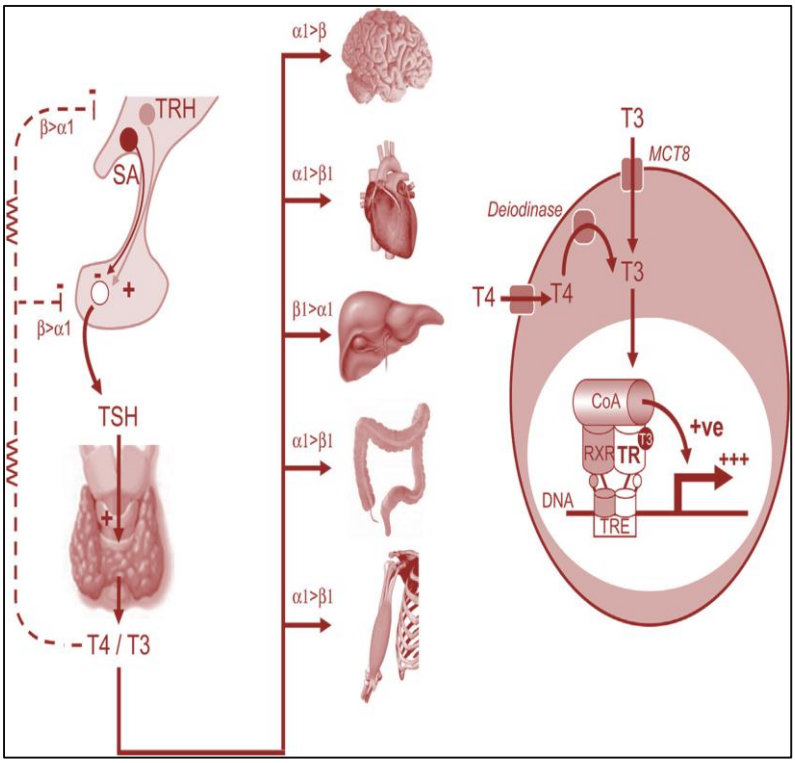
بشكل عام في حال غياب الـ**T_3** يرتبط التميم المثبط **COR** بالمستقبل الدرقي و يثبط عمل الجين و عند وجود الهرمون الدرقي يعمل على إزاحة **COR** و يعزز من ارتباط التميم المنشط **COA** و بالتالي تعزيز عمل الجين.

إن الطفرات الحاصلة في **COA** مثلاً تؤدي لحالة من المقاومة للهرمون الدرقي حيث يكون هناك ارتفاع ب **TSH** مع عدم استجابة لإعطاء الـ**T_3**



الشكل(10) العوامل المساعدة (التمائم) المنظمة لعمل المستقبلات

يلخص الشكل(11) مجمل العمليات المذكورة سابقاً



الشكل(11)

12-أمراض الغدة الدرقية و العوامل المؤثرة بها : (22)

تقسم أمراض الغدة الدرقية إلى قسمين بحسب :

1- أمراض ناجمة عن خلل على مستوى المحور الوطائي النخامي.

2- أمراض ناجمة عن أسباب خارج المحور الوطائي النخامي و تعرف بمتلازمة المرض الغير درقي **non-thyroidal illness syndrome**.

12-1-متلازمة المرض الغير درقي- non-thyroidal illness syndrome: (23)

و تعرف هذه المتلازمة بأنها مجموعة التغيرات النموذجية التي تطرأ على تراكيز الهرمونات الدرقية و التي تظهر بعد مرض حاد أو مزمن دون وجود شذوذات جوهرية ببنية الغدة الدرقية.

12-1-1-أسبابها:

1- الأمراض الإنتانية
2- الأمراض الكبدية
3- الأمراض الكلوية
4- دوائية
5- سوء التغذية

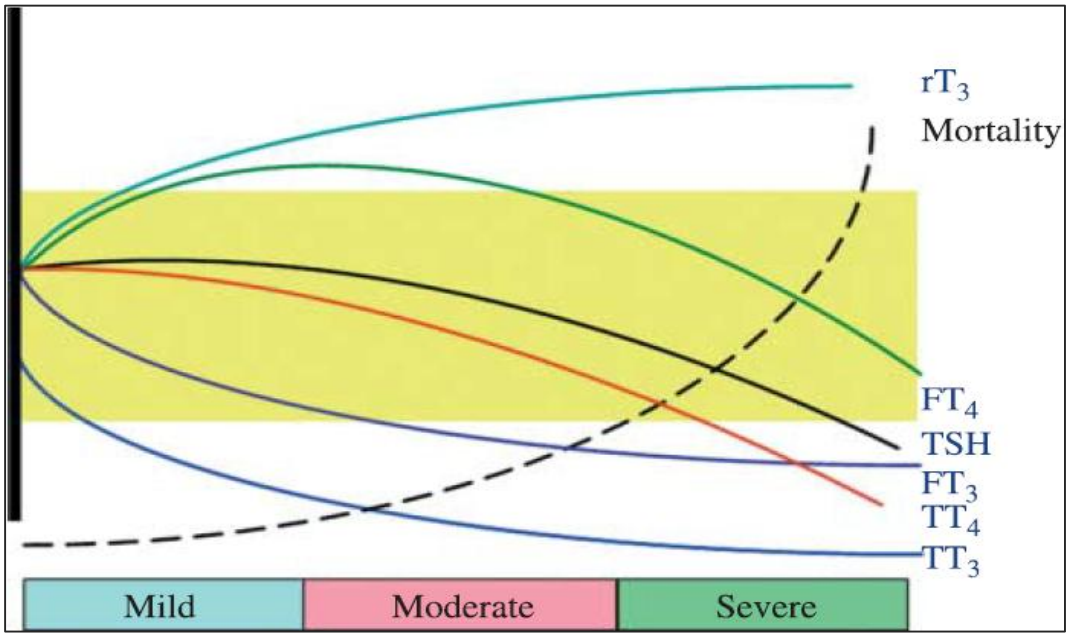
يُظهر الشكل رقم (12) مجمل التغيرات الحاصلة بهذه المتلازمة ، حيث يحدث نقص بمستوى المستقبلات النووية للهرمون الدرقي مع نقص للقبط الخلوي للهرمون مع تبدل بتراكيز الأنزيمات المُزيلة لليودنة حيث تنقص فعالية ال**D1-D2** و تزداد فعلية **D3** مما يسبب زيادة ب**rT3** و كما تتعدل عملية التلقيم الراجع السلبي حيث تنقص مستويات **TSH-TRH** و كل ذلك من شأنه إنقاص من مستويات الهرمونات الدرقية بالمصل . (24)



الوطاء	سوء التغذية يسبب نقص اللبتين و بالتالي نقص TRH الإنتان و الالتهاب يزيد من D2 و بالتالي نقص TRH
النخامى	السيتوكينات تنقص من TSH
البلازما	نقص الTBG يؤدي لنقص TT3-TT4 زيادة التنافس على الارتباط بالبروتينات الرابط يسبب نقص TT3-TT4
القبط النسجي	نقص القبط الخلوي للهرمونات الدرقية تبدل بالنواقل الخلوية للهرون الدرقي
إزالة اليودنة داخل خلوية	نقص D1 بالكبد و الكلية نقص D2 بالعضلات زيادة D3 بالكبد و العضلات
المستقبلات النووية	تنقص بالطور الحاد تزداد بالطور المزمن

الشكل(11) مجمل التغيرات الحاصلة بمتلازمة المرض الغير درقي

و تختلف هذه التبدلات حسب شدة المرض و يظهر الشكل رقم(12) مدى التغيرات بالهرمون الدرقي تبعاً لشدة المرض و من أكثر التبدلات الملاحظة هي نقص بمستويات ال**FT3** مع زيادة بمستويات ال**rT3** و يترافق ذلك مع زيادة نسبة الوفيات.
تشير المنطقة المظللة إلى الحدود الطبيعية لكل من المتغيرات ، و نلاحظ بأنه بالحالات الشديدة هناك نقص واضح بمستويات **TT3** و **FT3** و **TT4** مع ارتفاع بال**rT3** و تكون مستويات ال**FT4** بالحدود الدنيا الطبيعية مع تناقص بمستويات ال**TSH**. (25)



الشكل(12) التغيرات بالهرمون الدرقي تبعاً لشدة المرض في متلازمة المرض الغير درقي

تعتبر الحالة التغذوية من العوامل المؤثرة بشدة بالغدة الدرقية بحيث تحدث تغيرات هامة بالوظيفة الدرقية عند مرضى سوء التغذية .
و قبل التعرف على هذه التبدلات و دراستها لابد من الإضاءة على بعض المصطلحات المتعلقة بسوء التغذية و خاصة بعد ازدياد الحالات المشاهدة لدينا.

13-التغذية (26)

تعرف التغذية بأنها الحاجة لتأمين وارد تغذوي كاف من المغذيات كبيرة المقدار و زهيدة المقدار بحيث تصون كسب الوزن و تدعم النمو و التطور الطبيعي لجميع الأطفال و خصوصاً الأعمار تحت 5 سنوات.
إن الحاجة التغذوية و النمو أول **5** سنوات يتكهن بالطول النهائي عند البالغين و إن **60%** من النمو الإجمالي يحدث خلال هذه الفترة.
و إن حدوث سوء تغذية خلال هذه الفترة (تحت **5** سنوات) يحمل أثاراً سبيلة على الصحة العامة و أهبة للعديد من الأمراض مستقبلاً مثل الداء السكري. كما يؤثر على الأداء المدرسي و القدرة على التعلم و

التواصل الإجتماعي و لذلك فقد أولت العديد من الحكومات و خاصة في البلدان الصناعية أهمية خاصة لهذه الشريحة العمرية و وضعت تعاريف و مقاييس معيارية لتقييم الحالة التغذوية .

13-1- تعريف سوء التغذية: (27)

وفقاً لمنظمة الصحة العالمية يعرف بأنه الخلل بالتوازن الخلوي بين الوارد من الطاقة و التغذية و بين متطلبات الجسم لتأمين نمو كاف و صيانة وظائف الجسم .و يقسم سوء التغذية إلى قسمين هما نقص التغذية و فرط التغذية و عادة ما يستخدم مصطلح سوء التغذية للتعبير عن حالة نقص التغذية.

13-2- تصنيف سوء التغذية: (28)

يصنف سوء التغذية (نقص التغذية) إلى :

1- نقص الوارد البروتيني الحروري.

2-نقص الوارد من العناصر الزهيدة

و يصنف نقص الوارد البروتيني الحروري لثلاث أصناف :

1- السغل

2- الكواشيركور

3- النمط المختلط سغل-كواشيركور

13-2-1-السغل (29)

يعرف السغل بنقص الكتلة العضلية و نضوب النسيج الشحمي من الجسم و هو أشيع أشكال سوء التغذية و ينجم عن وارد غير كاف من جميع المغذيات و خاصة الوراد الحروري و يعاني هؤلاء المرضى عادة من إمساك شديد مع شراهة للطعام.

الموجودات السريرية :

1- انكسار بمخطط الوزن و الطول بالنسبة للعمر

2- هزال و ضعف البنية العضلية

3- بطء القلب مع هبوط الضغط الشرياني و انخفاض حرارة الجسم

4- جسم نحيل مع جلد جاف و شعر خفيف متناثر سهل التساقط

13-2-2-الكواشيركور(30)

و هو ضمور عضلي واضح مع مخزون شحمي طبيعي أو زائد و هو ناجم عن وارد بروتيني غير كاف مع وارد حروري كاف.

الموجودات السريرية :

1- مخطط الوزن و الطول بالنسبة للعمر طبيعي أو قريب من الطبيعي

2- وذمة شديدة معممة

3- تبارز بالخدود - وجه بدري

4- منظر الفم المزموم

5- جلد جاف ضامر متقشر مع مناطق من فرط التقران و التصبغ

6- شعر باهت جاف ناقص التصبغ سهل التساقط

7- ضخامة كبدية

8- بطن منتفخ مع عرى معوية متوسعة

في حال تناول كميات كافية من البروتين بشكل متقطع يستعيد الشعر لونه و عندها تظهر **علامة العلم** وهي ظهور مناطق من الشعر فاقد اللون متناثر ضمن مناطق من التصبغ الطبيعي كما هو موضح بالشكل (13).



الشكل (13) علامة االعلم

13-2-3-النمط المختلط (31)

و هو ينجم عن عوز تغذوي معمم و يتحرض بوجود حالة انتانية عند هؤلاء المرضى على أرضية سغل و غالباً ما يكون لديهم قهم و التهاب جلد و أحياناً شذوذات عصبية مع تشحم كبدي و تنجم هذه الحالة عن نقص حاد بالعناصر الغذائية المرتبطة بالإستجابة الإلتهابية على أرضية نقص مزمن بالمخزون العضلي و الشحمي بالجسم و يترافق هذا النمط مع معدل وفيات و مراضة أعلى من حالات السغل الصرف و السبب غالباً زيادة تواتر الإنتانات أو نقص الفعاليات الإستقلابية عند هؤلاء المرضى و قد أظهرت العديد من الدراسات أن هؤلاء المرضى لديهم نقص بمعدل تدرك البروتينات مع تثبط استجابة الطور الحاد للإنتان مع نقص تراكيز مضادات الأكسدة و خاصة الغلوتاثيون.

13-2-4-سوء التغذية الحاد الشديد (31)

يعرف بأنه سغل شديد مع أو بدون وذمة .

السغل الشديد هو درجة شديدة من النحافة التي تشخص عندما يكون الوزن/الطول (الإرتفاع) أقل **Z-score <-2** بالنسبة للمخططات المعيارية للنمو المعتمدة من قبل منظمة الصحة العالمية.

يعتبر محيط منتصف الذراع **(MUAC)** أقل من 115 مم عند الأطفال بالأعمار 6-59 شهر علامة دالة على النحافة الشديدة .

يطلق مصطلح الهزال على سوء التغذية الحاد و يطلق مصطلح القزامة على سوء التغذية المزمن.

13-3- تقييم مريض سوء التغذية: (32)

عند كل مريض سوء تغذية لابد من التركيز على النقاط التالية :

1- القصة التغذوية

2- القصة المرضية

3- الفحص السريري

4- قياسات انثروبوميتريكية (الجسمية) و مشعر كتلة الجسم و النمو

13-3-1- مخططات النمو : (33)

تعتبر قياسات الطول و الوزن و محيط الرأس و مشعر كتلة الجسم و محيط منتصف الذراع الدعامة الأساسية للتقييم التغذوي للأطفال و تعطي فكرة صحيحة للطبيب عن حالة الطفل .

و قد أعد مركز مكافحة الأمراض **CDC** في الولايات المتحدة والمركز الوطني للإحصاءات الصحية **NCHS** مخططات نمو تستند إلى بيانات من خمس دراسات استقصائية وطنية وخمسة مصادر لبيانات تكميلية وعلى هذه المخططات تم تعريف المعدل الطبيعي للنمو عموما بين الخط المئوي الخامس و الخط المئوي الخامس و التسعين .

و قد وضعت منظمة الصحة العالمية (**WHO**) معايير للنمو من خلال دراسة مرجعية للنمو متعددة المراكز لوصف نمو الطفل الطبيعي من الولادة وحتى خمس سنوات تحت الظروف البيئية المثلى ويمكن تطبيق هذه المعايير على جميع الأطفال في كل مكان، بغض النظر عن الانتماء العرقي والوضع الاجتماعي و الاقتصادي ونوع التغذية. وقد استخدمت عينة مجمعة من ستة بلدان مشاركة لوضع معيار دولي للنمو.

والخطوط المرجعية على مخططات النمو التي وضعتها منظمة الصحة العالمية هي إما خطوط مئوية أو **Z-scores** (Z-scores هي وحدات الإنحراف المعياري عن متوسط السكان).

يتم تعريف المعدل الطبيعي على هذه المخططات بصفة عامة بين **-SD2** و**+ SD2**، وهو ما يعادل تقريبا الخط المئوي الثاني و الخط المئوي الثامن و التسعين.

و قد وضعت مخططات نمو معيارية جديدة من قبل **CDC** عام 2000 و من قبل **WHO** عام 2006.

و بحسب منظمة الصحة العالمية تم تصنيف سوء التغذية إلى سوء تغذية شديد و معتدل بالاعتماد على مخططات **Z-scores** وفق ما يلي : (34)

و يعتبر **<u>سوء التغذية معتدل</u>** بحال :

الوزن بالنسبة للطول **Z-score <-2 to -3** أو طول (ارتفاع) الطفل بالنسبة للعمر **Z-score <-2 to -3**

أما **<u>سوء التغذية الشديد</u>** بحال :

الوزن بالنسبة للطول **Z-score < -3** أو طول (ارتفاع) الطفل بالنسبة للعمر **Z-score < -3**

أو بحال وجود وذمة معممة شاملة.

13-3-2- محيط منتصف الذراع-(MUAC) (35)

يستخدم محيط منتصف الذراع في الأماكن التي يكون فيها الوقت و المعدات محدوداً جداً مثل المجاعات و أزمات اللاجئين و ذلك للكشف عن حالات سوء التغذية و تحديد الأطفال الذين بحاجة لمزيد من التقييم .

يستخدم قياس **MUAC** الذي يقل عن **12.5** سم عالمياً للتعبير عن سوء التغذية الحاد أما **MUAC** أقل من **11** سم يعبر عن حالة الهزال الشديد.

من سلبيات ال**MUAC** بأنه يعطي قيم كاذبة في حال وجود وذمات بالأطراف أو بحال وجود أمراض مرافقة تسبب الهزال مثل الإيدز.

و قد وصف ماكلاين نهجاً بديلاً لتقدير سوء التغذية الحاد عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن ثلاث سنوات بالإعتماد على ال**MUAC** كبديل للوزن و اعتماد محيط الرأس **FOC** كبديل عن الطول و تحسب درجة سوء التغذية الحاد بقسمة **MUAC** على **FOC** و يصنف إلى :

- سوء تغذية حاد خفيف بحال أقل من **0.31**
- سوء تغذية حاد متوسط بحال أقل من **0.28**
- سوء تغذية حاد شديد بحال أقل من **0.25**

13-4- تأثيرات سوء التغذية على الجهاز الغدي الصماوي:

13-4-1-اللبتين

يعتبر استخدام النسيج الشحمي بالجسم أمراً أساسياً في حالات سوء التغذية و هو يعتبر مكان هام لاصطناع العديد من الهرمونات و من أهمها اللبتين الذي يعتبر منظم الشحوم بالجسم عبر إعطاء إشارات حول حجم النسيج الشحمي بالجسم . يخضع اللبتين لتأثير العديد من العوامل مثل الأنسولين و الكورتيزول و الإستروجين و يعمل اللبتين على مستوى الوطاء من خلال الإرتباط بمستقبلات خاصة عملها الأساسي هو تنظيم عمل الببتيدات المسؤولة عن زيادة الشهية و الهرمونات المنقصة للشهية في النواة المقوسة . هذا و يعمل اللبتين بالتأزر مع الهرمونات على تسهيل تحرر أو تثبط هذه الببتيدات و بالتالي تنظيم استهلاك الطاقة و عادات الطعام . يعتبر اللبتين هرمون المجاعة و ذلك بسبب تأثيره القوي على الجهاز العصبي المركزي في حالات عوز الطاقة و تفعيل الأليات المضادة مثل إنقاص مستويات الهرمونات الدرقية و معدل استقلاب الطاقة و تدرك البروتين. (36)

13-4-2-هرمون النمو

يعتبر تأثر منحنى النمو لدى مرضى سوء التغذية واحد من أهم الموجودات الثابتة و التي تنجم عن عرقلة محور **GH-IGF1** . حيث أن الأطفال المصابين بالسغل أو الكواشيركور لديهم مستويات عالية **GH** ، في حين تكون مستويات **IGF1** الكبدية منخفضة و يفسر ذلك بتناقص التلقيم الرجع السلبي على النخامى عبر ال **GH.**

إن زيادة **GH** و تناقص **IGF1** تفسر بالتالي:

1- نقص الحموض الأمينية الأساسية

2- نقص تراكيز الأنسولين

3- نقص مستقبلات ال**GH** الكبدية أو عيوب بأليات داخل خلوية بعد المستقبل و الناجمة عن سوء التغذية و خاصة البروتينات.

تشير هذه الموجودات لمقاومة لهرمون النمو و بالتالي زيادة تحلل الشحوم و استحداث السكر و بالتالي تأمين الطاقة للدماغ.
بالمقابل فإن نقص ال**IGF1** هو المسؤول عن تدهور منحنى النمو و عليه يعتبر علامة مخبرية لتقييم الحالة التغذوية عند مرضى سوء التغذية. (37)

13-4-3-الكورتيزول

تفرز الغدة الكظرية هرمون الشدة الكورتيزول بتحريض من المحور الوطائي النخامي . إن مرضى سوء التغذية لديهم مستويات كورتيزول عالية و يلعب الكورتيزول دوراً تقويضياً و مهماً لزيادة استحداث السكر و تحلل الشحوم و البروتينات و هذه العمليات مسؤولة عن الحفاظ على مستويات سكر الدم سوية و تأمين طاقة كافية للدماغ.
يتفاعل الكورتيزول مع المستقبلات الموجودة بالسيتوزول و النواة للخلايا الهدف . (38)
أظهرت دراسة **(Manary et al. 2006)** أن الأطفال المصابين بالسغل – دون وجود إنتان- لديهم مستقبلات نووية للستيروئيدات السكرية أكثر مما لدى الأطفال الأصحاء و هذا يشير لدور الحالة التغذوية في تعديل مستقبلات الستيروئيدات و زيادة تراكيزها . (39)

13-4-4-الهرمون الدرقي

تلعب الهرمونات الدرقية دوراً مهماً في تنشيط وظائف الجسم المختلفة مثل النمو و التطور العصبي و معدل الاستقلاب و تنظيم درجة حرارة الجسم .
يتم تنظيم عمل الغدة الدرقية عبر المحور الوطائي النخامي و يتأثر هذا المحور بالعديد من العوامل من بينها الحالة التغذوية لدى الفرد ، ففي حالة سوء التغذية تحدث تبدلات تكيفية في المحور من شأنها المحافظة على ما تبقى من مخزون الجسم من طاقة .
إن العصبونات الواردة من جذع الدماغ أو النواة المقوسة تحمل معلومات عن الحالة التغذوية إلى النوى جانب بطينية بالوطاء. إن العصبونات الموجودة بالنواة المقوسة تستشعر التغيرات في مستويات الهرمونات الجائلة بالدم (اللبتين ، الأنسولين ، السكر ، الحموض الدسمة ...) و المعدلة وفق الحالة التغذوية و مستويات الطاقة بالجسم .
يتم تحريض إنتاج ال**TRH** عبر البيبتيدات المسؤولة عن إنقاص الشهية (**POMC-CART**) و يتم تثبيطه عبر البيبتيدات المسؤولة عن زيادة الشهيه مثل البيبتيد العصبي **NPY –Y**
و في حال وجود توازن سلبي بالطاقة في الجسم مثل حالة سوء التغذية يحدث انخفاض بمستويات اللبتين الذي يثبط بدوره التعبير عن إنتاج ال**TRH** عبر تخفيض التواتر التبيهي ل**CART** و تعزيز التأثيرات المثبطة ل**NPY** في العصبونات المولدة ل**TRH**. (40)
و قد أظهرت دراسة قام بها **(McAninch and Bianco 2014)** بأن الأطفال المصابون بعوز الوارد الحروري يحدث لديهم تعطيل بفعالية الهرمونات الدرقية عبر زيادة ارتباطها بحمض الغلوكورونيك و بالتالي تخفيض استهلاك الطاقة الكلي بالجسم بمعدل **50%** . (41)

و بالمقابل أظهرت دراسة قام بها **(Kumar et al. 2009)** بأن الأطفال المصابون بعوز الوارد البروتيني الحروري لديهم نقص بمستويات الهرمون الدرقي بسبب نقص البروتينات الرابطة و من بينها الألبومين. (42)

و في دراسة قام بها **(Joseph-Bravo et al. 2015)** أكدت على أن هناك زيادة بمستويات الكورتيزول و مستقبلاته وعليه فإن مستويات الكورتيزول العالية تنقص من مستويات **D2** بالأنسجة المحيطية و بالتالي نقص بمستويات الهرمون الفعال، و أيضاً تُعتبر مستقبلات الكورتيزول مستقبلات معززة لمستقبلات الهرمون الدرقي النووي بالدماغ و بالتالي تنقص من تأثير التلقيم الراجع السلبي للمحور الوطائي النخامي الدرقي . (43)
و من التبدلات التكيفية إنقاص مستويات **D2** و زيادة مستويات **D3** بالكبد و الكلية و بالتالي إنقاص مستويات ال**T3** الحرالفعال و زيادة تراكيز **T3** العكوس الغير فعال حيوياً.
إن كل هذه التبدلات تهدف لإنقاص توليد الحرارة و استهلاك الأوكسيجين مما يسمح بالمحافظة على طاقة الجسم قدر الإمكان. (44)

إن الدراسات المجراة على العلاقة ما بين البروتينات المصلية و حالة الغدة الدرقية عند مرضى سوء التغذية قليلة و عليه سنقوم بدراسة حالة الغدة الدرقية عند مرضى سوء التغذية و مدى ارتباطها بالبروتينات المصلية .

الدراسة العملية :

أهداف الدراسة :

دراسة تركيز مستويات الهرمون الدرقي بالمصل عند مرضى سوء التغذية، و دراسة مدى تأثير شدة سوء التغذية على الوظيفة الدرقية، و البحث عن علاقة بين مستويات الهرمون الدرقي من جهة و مستويات البروتين الكلي و الألبومين بالمصل من جهة أخرى عند مرضى سوء التغذية.

المواد و الطرائق:

تصميم الدراسة:

دراسة وصفية حشدية مستقبلية.

مكان و زمان الدراسة :

مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

مدة الدراسة : سنة كاملة من 1/1/ 2017 و لغاية 1/2/ 2018 .

المجتمع المستهدف :

الأطفال- المراجعون لكل من العيادة الداخلية ، العيادة الهضمية ، و المقبولون بالشعبة العامة بمستشفى الأطفال الجامعي- من عمر ستة أشهر و حتى 5 سنوات و لديهم سوء تغذية.

معايير الإدراج :

1. المشاركة الطوعية، مع الموافقة المستنيرة للأهل.
2. أطفال ينطبق عليهم تعريف سوء التغذية حسب منظمة الصحة العالمية.
3. الأطفال الذين تتروح أعمارهم بين 6 أشهر و حتى عمر 5 سنوات حيث تعتبر هذه الشريحة العمرية الأكثر عرضة للإصابة بسوء التغذية و أكثرها تأثراً بها بسبب النمو المتسارع لدى هذه الشريحة .

معايير الاستبعاد:

مرض مزمن مستبطن معروف أو مُشخص خلال الاستشفاء :

1. الأطفال الذين لديهم اضطرابات غدية و استقلابية.
2. الأطفال الذين لديهم إنتان مزمن مثل السل أو الإنتانات البولية.
3. الأطفال الذين لديهم داء زلاقي ، اعتلال معوي مضيع للبروتين ، المتلازمة الكلائية.
4. الأطفال الذين لديهم مرض كبدي أو كلوي مزمن.

الطرائق:

أجريت الدراسة في مستشفى الأطفال الجامعي على مجموعة من الأطفال المراجعين بقصّة سريرية موجهة لسوء التغذية.

حيث قمنا بقياس وزن الأطفال باستخدام ميزان الرضع الالكتروني للأعمار تحت 2 سنة و الميزان العادي للأعمار فوق 2 سنة كما هو موضح بالشكل رقم(14) ، و قياس الطول للرضع تحت عمر 2 سنة و الإرتفاع للأعمار فوق عمر 2 سنة بواسطة مسطرة مدرجة بالسم كما هو موضح بالشكل رقم(15) ، و حساب نسبة الوزن إلى الطول .

و تم إسقاط نتائج نسبة الوزن إلى الطول على مخططات **Z-scores** المعتمدة من قبل منظمة الصحة العالمية و المبينة بالشكلين رقم (16) (17).

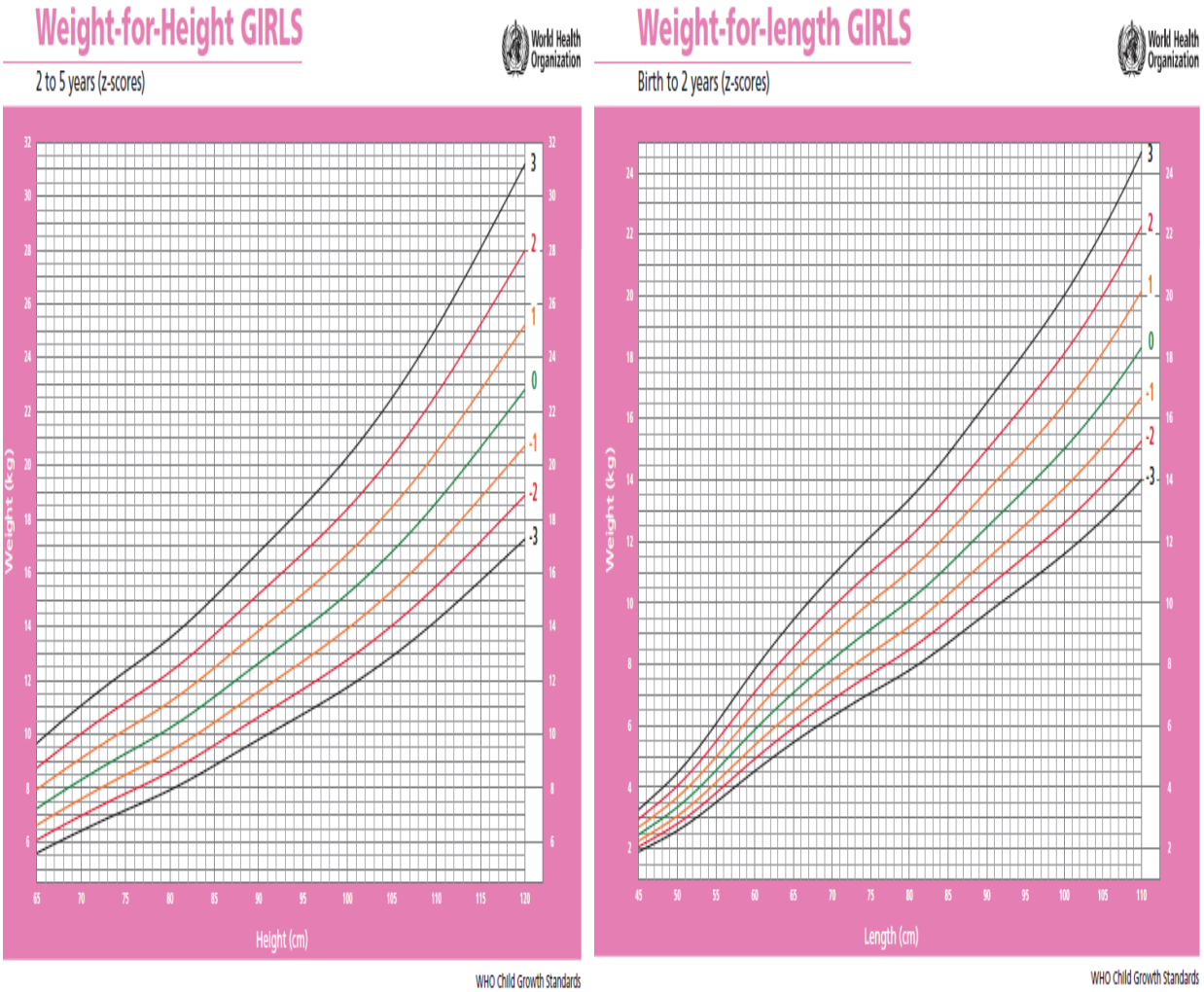


الشكل رقم(14) أشكال مختلفة للموازين

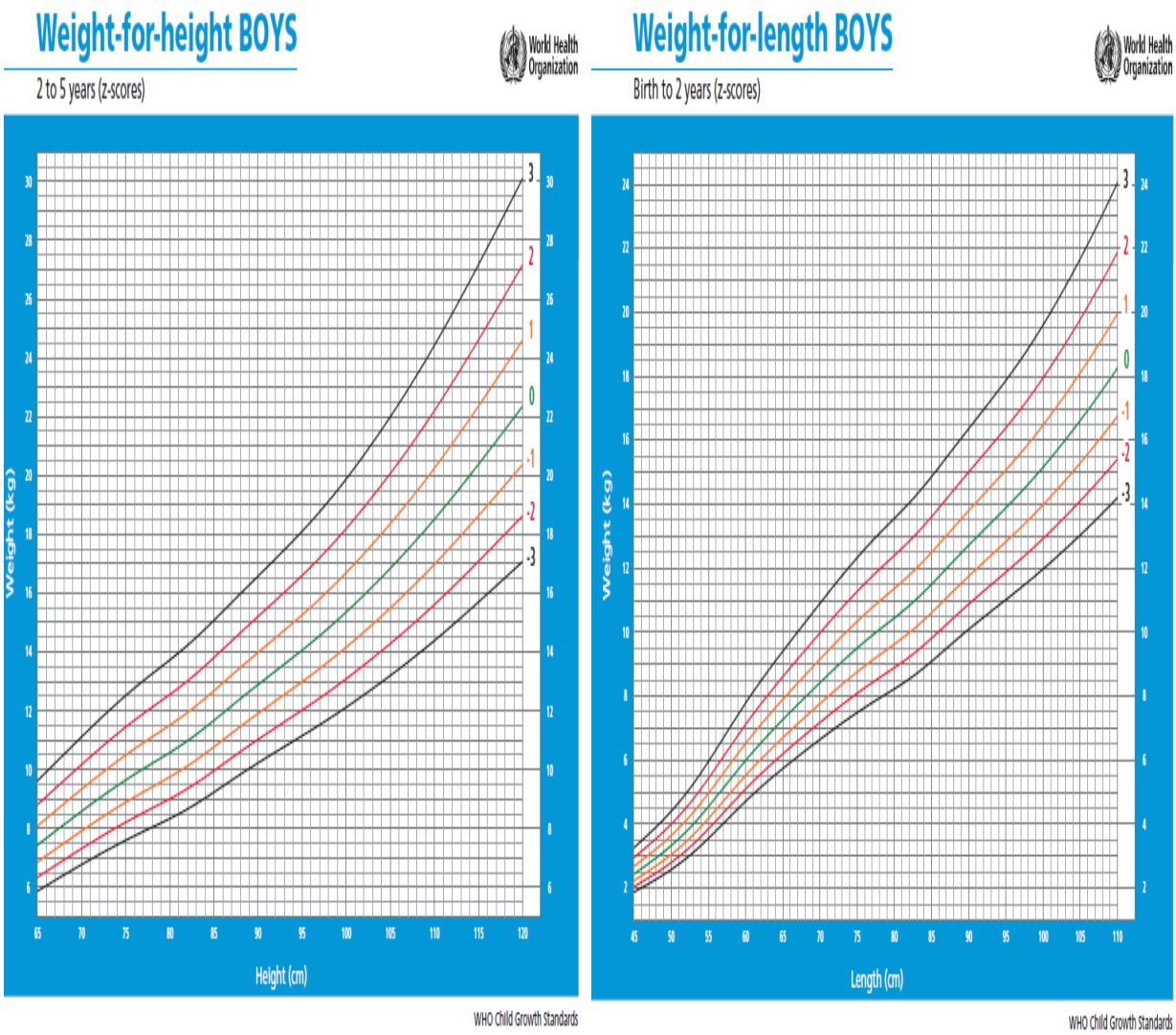




الشكل رقم(15) أشكال مختلفة لقياس الطول



الشكل رقم(16) مخططات Z-scores الوزن بالنسبة للطول عند الإناث حسب العمر



الشكل رقم(17) مخططات Z-scores الوزن بالنسبة للطول عند الذكور حسب العمر

تم تعريف سوء التغذية (بأنه الخلل بالتوازن الخلوي بين الوارد من الطاقة و التغذية و بين متطلبات الجسم لتأمين نمو كاف و صيانة وظائف الجسم) (27) و بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية تم فرز هؤلاء المرضى إلى مجموعتين هما سوء تغذية شديد و سوء تغذية معتدل بالاعتماد على مخططات **Z-scores** وفق ما يلي (34) :

<u>سوء تغذية معتدل</u>:

بحال الوزن بالنسبة للطول **-3≤SD-score< -2**

<u>سوء تغذية الشديد</u> :

بحال الوزن بالنسبة للطول **SD-score < -3** أو بحال وجود وذمة معممة شاملة.

و قمنا بإجراء التحاليل المخبرية لتقييم الوظيفة الدرقية (الهرمون الموجه للغدة الدرقية**(TSH)** ، هرمون الغدة الدرقية**(FT4)**) ، و قياس مستويات البروتين الكلي بالمصل **(TP)**، ألبومين المصل**(ALB)** و ذلك عبر سحب 3 سم ^{3} من الدم الوريدي للمرضى و وضعها بأنبوب الإختبار و تثفيل العينات بجهاز التثفيل (5000 دورة بالدقيقة) لمدة 5 دقائق و بعدها أخذ المصل الذي تم تثفيله و تحليله في مخبر مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

كان عدد المرضى الذين حققوا معايير القبول بالدراسة 85 مريضاً أجريت لهم القياسات و التحاليل المخبرية السابقة مع إجراء الدراسة الإحصائية المناسبة.

و قمنا بمتابعة **20** مريضاً منهم ممن عانوا من سوء تغذية شديد و وضعوا على بروتوكول سوء التغذية و تمت إعادة التحاليل المخبرية لهم (هرمون الموجه للغدة الدرقية **(TSH)** ، هرمون الغدة الدرقية**(FT4)** ، مستويات البروتين الكلي بالمصل **(TP)**، ألبومين المصل**(ALB)**) بعد ثلاثة أشهر من المعالجة.

الدراسة الإحصائية :

عولجت البيانات باستخدام برنامج **Microsoft Excel** الإصدار **2010**، و أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج **SPSS** (الإصدار عشرون). تم استخدام معامل ارتباط سيبرمان لدراسة العلاقة بين قيم بروتينات المصل الكلية و ألبومين المصل من جهة و هرمونات الغدة الدرقية من جهة أخرى و تم استخدام اختبار **t** لمقارنة متوسطات المتغيرات المخبرية حسب شدة سوء التغذية و حسب الإستجابة لبروتوكول سوء التغذية.

النتائج:

المعطيات الديمغرافية لأطفال الدراسة بشكل إجمالي:

بلغ عدد الحالات الدرجة في الدراسة 85 حالة ، 30 حالة (35%) إناث و 55 حالة (65%) ذكور، نسبة الذكور : إناث (1.8: 1) ، و قد تراوحت أعمار المرضى بين 6 أشهر و 5 سنوات مع متوسط الأعمار 15±6.2 شهراً ، و كان متوسط الوزن 7.4±1.1 كغ و متوسط الطول 72±8.2 سم كما هو موضح الجدول رقم(1).

جدول رقم (1) المتغيرات الديمغرافية لأطفال الدراسة

المتغيرات	المتوسط±SD
العمر(شهر)	15±6.2
الطول(سم)	72±8.2
الوزن(كغ)	7.4±1.1

المتغيرات المخبرية لأطفال الدراسة بشكل إجمالي:

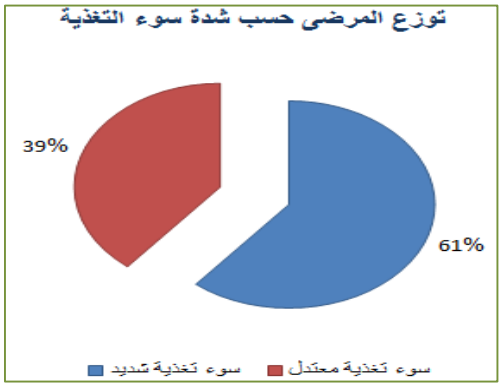
و يظهر الجدول رقم(2) النتائج المخبرية للمرضى، حيث كان متوسط قيم **TSH** ، **FT4** ، **TP** ، **ALB** بالترتيب **1.13±2.91** (mIU/ml) ، **0.15±0.87** (ng/dl) ، **0.31±4.54** (gm/dl) ، **0.31±1.75** (gm/dl).

جدول رقم (2) المتغيرات المخبرية لأطفال الدراسة

المتغيرات	المتوسط± SD
(mIU/ml)**TSH**	1.13±2.91
(ng/dl)**FT4**	0.15±0.87
(gm/dl)**TP**	0.31±4.54
(gm/dl)**ALB**	0.31±1.75

توزع المرضى حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية:

يظهر الشكل رقم(18) توزع المرضى حسب شدة سوء التغذية وفقاً لتصنيف منظمة الصحة العالمية ، 52 (61%) حالة سوء تغذية شديد و 33 (39%) حالة سوء تغذية معتدل.



الشكل رقم(18) توزع المرضى حسب شدة سوء التغذية

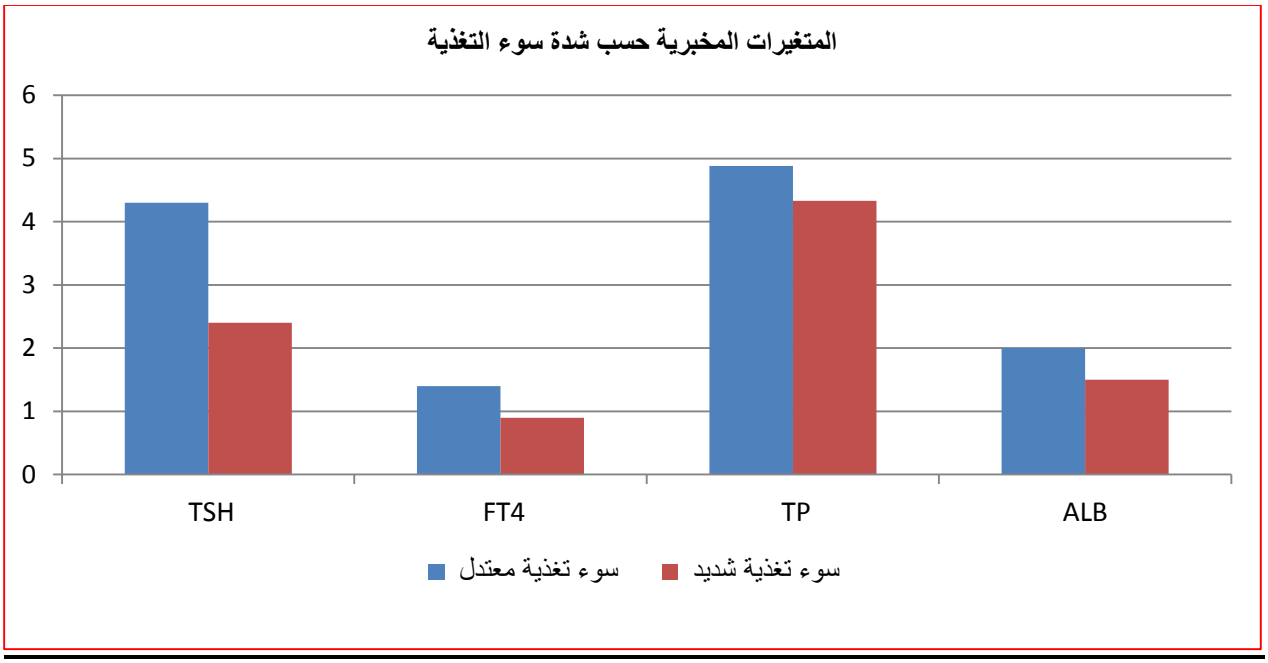
المتغيرات المخبرية حسب شدة سوء التغذية:

بدراسة النتائج المخبرية كان متوسط قيم TSH، FT4، TP، ALB عند مرضى سوء التغذية المعتدل بالترتيب 0.71±4.14 (mIU/ml) ، 0.6±1.04 (ng/dl) ، 0.12±4.88 (gm/dl) ، 0.19±2.08 (gm/dl) ، و عند مرضى سوء التغذية الشديد كان متوسط القيم بنفس الترتيب 0.47±2.14 (mIU/ml)، 0.9±0.77 (ng/dl) ، 0.19±4.33 (gm/dl) ، 0.12±1.53 (gm/dl).

تم تطبيق اختبار **t test** للعينات المستقلة للمقارنة بين متوسط قيم TSH، FT4، TP، ALB بالترتيب عند مجموعتي المرضى لسوء التغذية الشديد و المعتدل كما هو موضح بالجدول رقم (4) ، فكانت قيمة t=- **17.6** مع p value=**0.0001** وهي أصغر من **0.05** بالنسبة لمتوسط قيم TSH و هذا يدل على وجود فارق ذو أهمية إحصائية في قيم ال TSH بين سوء التغذية الشديد و المعتدل، و كذلك كانت قيمة t=- **16.19** مع p value=**0.0001** وهي أصغر من **0.05** بالنسبة لمتوسط قيم FT4 و هذا يدل على وجود فارق ذو أهمية إحصائية في قيم الFT4 بين سوء التغذية الشديد و المعتدل.

جدول رقم (4) المتغيرات المخبرية حسب شدة سوء التغذية

المتغيرات	سوء تغذية معتدل	سوء تغذية شديد	t-value	p-value
TSH **(mIU/ml)**	0.71±4.14	±2.14 0.47	17.6-	<0.0001
FT4 **(ng/dl)**	0.6±1.04	0.9±0.77	16.19-	<0.0001
TP **(gm/dl)**	0.12±4.88	±4.33 0.19	16.18-	<0.0001
ALB **(gm/dl)**	0.19±2.08	±1.53 0.12	16.18-	<0.001



العلاقة ما بين الهرمونات الدرقية و بين مستويات بروتينات المصل الكلية و الألبومين:

لقد تبين معنا في دراستنا وجود علاقة قوية بين قيم TSH و قيم FT4 من جهة و قيم البروتين الكلي بالمصل و الألبومين من جهة أخرى، حيث كان معامل ارتباط سيبرمان لتحديد العلاقة بين قيم ال TSH وبين TP : r= **0.91** مع قيمة p value = **0.0001** وهي أقل من **0.05** وهذا يدل على علاقة ذات دلالة إحصائية ، كما كان معامل ارتباط سيبرمان لتحديد العلاقة بين قيم ال TSH وبين ALB : r= **0.82** مع قيمة p value= 0.001 وهي أقل من **0.05** وهذا يدل على علاقة ذات دلالة إحصائية.

و أيضاً كان معامل ارتباط سيبرمان لتحديد العلاقة بين قيم ال FT4 و بين TP : r= **0.94** مع قيمة p value = **0.0001** وهي أقل من **0.05** وهذا يدل على علاقة ذات دلالة إحصائية ، كما كان معامل ارتباط سيبرمان لتحديد العلاقة بين قيم ال FT4 و بين ALB : r = **0.79** مع قيمة p value= **0.001** وهي أقل من **0.05** وهذا يدل على علاقة ذات دلالة إحصائية كما هو موضح بالجدول رقم(5).

جدول رقم (5) العلاقة ما بين الهرمونات الدرقية و بين مستويات بروتينات المصل الكلية و الألبومين

(gm/dl)ALB		**(gm/dl)**TP		المتغيرات
p-value	**r-value**	**p-value**	**r-value**	
<0.001	0.82	<0.0001	0.91	TSH **(mIU/ml)**
<0.001	<0.79	0.0001	0.94	FT4 **(ng/dl)**

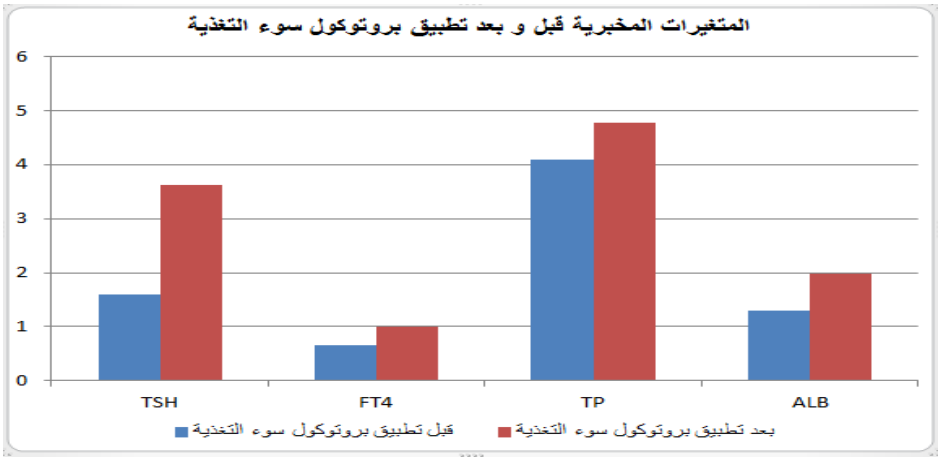
المتغيرات المخبرية قبل و بعد تطبيق بروتوكول سوء التغذية:

يظهر الجدول رقم(6) مقارنة النتائج المخبرية قبل و بعد تطبيق بروتوكول سوء التغذية لعشرين مريضاً ، حيث كان متوسط قيم TSH قبل العلاج 1.60 ±0.31 (mIU/ml) و متوسط القيم بعد العلاج 0.20 ±3.63 (mIU/ml) مع قيمة t=- 8.22 مع p value=0.005 وهي أصغر من 0.05 و هذا يدل على وجود فارق ذو أهمية إحصائية في قيم ال TSH قبل و بعد تطبيق بروتوكول سوء التغذية.

كان متوسط قيم FT4 قبل العلاج 0.65 ±0.02 (ng/dl) و متوسط القيم بعد العلاج 0.99 ±0.02 (ng/dl) مع قيمة t=- 7.06 مع p value=0.005 وهي أصغر من 0.05 و هذا يدل على وجود فارق ذو أهمية إحصائية في قيم ال FT4 قبل و بعد تطبيق بروتوكول سوء التغذية.

جدول رقم (6) المتغيرات المخبرية قبل و بعد تطبيق بروتوكول سوء التغذية

المتغيرات	قبل تطبيق بروتوكول سوء التغذية	بعد تطبيق بروتوكول سوء التغذية	t-value	p-value
TSH **(mIU/ml)**	1.60± 0.31	3.63± 0.20	-8.22	<0.005
FT4 **(ng/dl)**	0.65± 0.02	0.99± 0.02	-7.06	<0.005
TP **(gm/dl)**	4.09± 0.05	4.78± 0.05	-6.88	<0.001
ALB **(gm/dl)**	1.29± 0.05	1.98± 0.05	-6.88	<0.001



محددات الدراسة:

إن حجم العينة نسبياً قليل و هذا يقتضي إجراء دراسات أوسع و على نطاق أكبر لزيادة القيمة الإحصائية للنتائج بالإضافة لعدم القدرة على إجراء تحاليل مخبرية أكثر نوعية لحالة سوء التغذية لعدم توافرها لدينا مثل الغلوبولين الرابط للهرمون الدرقي **(TBG)** و سليفة الألبومين الرابط للهرمون الدرقي **(TBPA)** حيث تعطي معلومات أكثر موثوقية.

بالإضافة لصعوبة متابعة المرضى بسبب الأوضاع الراهنة و خصوصاً فيما يتعلق بالاستجابة لتطبيق بروتوكول سوء التغذية.

هذا و لم تتطرق الدراسة إلى الناحية العلاجية بهرمون الدرق أو الوفيات.

المناقشة

لا يزال سوء التغذية يشكل مشكلة رئيسية على المستوى العالمي خاصة بالبلدان النامية و إن حدوث سوء تغذية خلال الفترة (تحت **5** سنوات) يحمل أثاراً سلبية على الصحة العامة و أهبة للعديد من الأمراض مستقبلاً مثل الداء السكري.

كما و يؤثر على الأداء المدرسي و القدرة على التعلم و التواصل الإجتماعي و لذلك فقد أولت العديد من الحكومات و خاصة في البلدان الصناعية أهمية خاصة لهذه الشريحة العمرية (45).

شملت العينة 85 مريضاً ، عانى 61% منهم سوء تغذية شديد و يدل ذلك على تردي الوضع التغذوي لهؤلاء الأطفال في ظل الظروف الإجتماعية و المعيشية الراهنة ، و كان متوسط الأعمار في دراستنا 6.2±15 شهراً في حين كان بدرسة **Cartmell et al** 21.7 شهراً (46) و يفسر شيوع سوء التغذية تحت عمر السنتين بالعديد من العوامل مثل زيادة التشجيع على الإرضاع الطبيعي لأمهات سيئات التغذية (47) .

و في دراستنا كان متوسط قيم **FT4** بسوء التغذية الشديد أقل من متوسط القيم بسوء التغذية المعتدل بفارق إحصائي(P-value =0.0001) و هذا ما يتوافق مع العديد من الدراسات العالمية كدراسة **Dhanjal GS, Singh M** حيث كان متوسط قيم **FT4** بالشكل الشديد =1.1±0.2(ng/dl) و بالشكل المعتدل = 1.4±0.4(ng/dl) مع فارق إحصائي(P value =0.0001) (48)، و كذلك مع دراسة **Shaheen B et al** حيث كان متوسط قيم **FT4** = 1.42±0.31(ng/dl) مع (p<0.0001) (49)، و يفسر ذلك كما ذكرنا بالقسم النظري بنقص إفراز الغدة الدرقية و نقص البروتينات الرابطة للهرمونات الدرقية (42) و قد

توافقت نتائجنا مع هذا التفسير حيث أظهرت وجود علاقة إحصائية قوية بين مستويات ال**FT4** ، **TSH** من جهة و بين مستويات **TP** ، **ALB** من جهة أخرى مع فارق إحصائي (p-value<**0.001**) ، هذا و قد أكدت دراسات أخرى كالدراسة التي قام بها **(Kumar et al. 2009)** بأن الأطفال المصابين بعوز الوارد البروتيني الحروري لديهم نقص بمستويات الهرمون الدرقي بسبب نقص البروتينات الرابطة و من بينها الألبومين (42) .

و لقد أظهرت دراستنا أن متوسط قيم **TSH** بسوء التغذية الشديد أقل من متوسط القيم بسوء التغذية المعتدل مع فارق إحصائي (P-value= <**0.0001**>) مع ملاحظة بقاء مستويات ال**TSH** ضمن الحدود الطبيعية الدنيا و هذا ما يتفق مع دراسة **Dhanjal GS, Singh M** حيث كان متوسط القيم بالشكل الشديد =1.1±0.3(mIU/ml) و بالشكل المعتدل= 1.6±0.6(mIU/ml) مع فارق إحصائي (P value= 0.001) (48) و يفسر ذلك لزيادة مستويات الكورتيزول و مستقبلاته المشاهدة عند مرضى سوء التغذية و قد فسرت دراسة **(Joseph-Bravo et al 2015)** (43) هذه التبدلات ، حيث أظهرت أن مستويات الكورتيزول العالية تثبط التحول المحيطي ل**FT4** إلى **FT3** و تزيد من التحول المركزي ل**FT4** إلى **FT3**، و بالإضافة لذلك تعتبر مستقبلات الكورتيزول معززة لمستقبلات الهرمون الدرقي المركزية، و أيضاً لوحظ عدم وجود استجابة مركزية من قبل النخامى للمستويات المنخفضة ل**FT3** و ذلك لنقص سعة المستقبلات الداخل خلوية له، و كل ما سبق ينقص من التلقيم الراجع السلبي للمحور الوطائي النخامي(43).

هذا و قد أظهرت دراستنا وجود تحسن ملحوظ بالنتائج المخبرية بعد تطبيق بروتوكول سوء التغذية حيث ازدادت قيم **TSH** و **FT4** و بوجود فارق إحصائي مهم (P-value =<0.005) و ترافق ذلك بتحسن قيم **TP** و**ALB** و بوجود فارق إحصائي مهم (P-value =<0.001) و هذا يشير أن التبدلات بالغدة الدرقية الملاحظة عند مرضى سوء التغذية قابلة للتراجع عند تحسين الوارد التغذوي و هي تبدلات تكيفية تهدف لحماية الجسم و صيانة الطاقة هذا و لا توجد دراسات عالمية حول تحسن التقييم الدرقي بتحسن الوارد التغذوي.

الخلاصة:

من المهم إجراء التقييم الدرقي لمرضى سوء التغذية لتحري التبدلات الطارئة على وظيفتها ، و على ما يبدو أن التبدلات التكيفية الملاحظة بوظيفة الغدة الدرقية تهدف لصون الطاقة و الاستقلاب بالجسم قدر الإمكان و تعتبر ألية دفاعية تحمي المرضى من الموت المبكر.

تم التأكيد في هذه الدراسة على وجود علاقة ما بين الوظيفة الدرقية من جهة و بين شدة سوء التغذية و مستويات البروتينات و الألبومين بالمصل من جهة أخرى .

كما أظهرت الدراسة وجود تحسن ملحوظ بالوظيفة الدرقية عند تحسين الوارد التغذوي عند مرضى سوء التغذية.

التوصيات:

1. **ضرورة مراقبة حالة الغدة الدرقية عند مرضى سوء التغذية.**
2. **إجراء مناظرة مخبرية و سريرية عند مرضى سوء التغذية و الذين وجد لديهم اضطراب بوظيفة الغدة الدرقية و ذلك بعد تحسين الوارد التغذوي لديهم.**
3. **إجراء دراسات مستقبلية أوسع لتبيان عدم الحاجة لتطبيق علاج معيض بالهرمون الدرقي و الاكتفاء بتحسن التغذية و المناظرة المخبرية.**
4. **إجراء دراسات مستقبلية لتقييم الوظيفة الدرقية عند المرضى الذين يعانون من ضياع البروتينات مثل النفروز و اعتلال الأمعاء المضيع للبروتين.**
5. **إجراء دراسات مستقبلية باستخدام مشعرات أكثر نوعية لتقييم سوء التغذية و الوظيفة الدرقية.**

المراجع:

1. Werner SC. Historical resume. In: Ingbar SH, Brever man LE (Eds) Werner's The Thyroid, a fundamental and clinical text 5th edition, Philadelphia; Lippincott, 2005, p. 3-6.
2. Kim N, Lavertu P. Evaluation of at hyroid nodule. Otolaryngol Clin N Am, 2003; 36: 17-33.
3. Yeh TS, Jan YY, Hsu BRS, Chen KW, Chen MF. Video assisted Endoscopicthyroidectomy. AM J Surg, 2004; 180:82-85.
4. Standring S, Berkovitz BKB. Thyroid gland. In :Standring S, Ellis H, HealeyJC, Johnson D, Williams A, Collins P etal (eds) Gray's Anatomy, 39th edition,London; Churchill Livingstone, 2005, p.560-564.
5. Ganong WF. The thyroid gland. In: Review of medical physiology, 22ndedition, New York; McGraw-Hill, 2005, p. 317-332.
6. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.52.
7. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. Philadelphia 2000; 10:321.
8. Arvan P, Di Jeso B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.77.
9. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. Endocr Rev 2004; 5:151.
10. Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th, Braver man LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.97.
11. Robbins J. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: The Thyroid LE Braver man and RD Utiger Eds. Lippincott-Raven 2006. 96-110.
12. Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitates uniform distribution of thyroxine within tissues: A perfused rat liver study. Endocrinology 2007.120:1742-1749.
13. Pardridge WM Plasma protein-mediated transport of steroid and thyroid hormones. J Physiol 2007.252:E157-E164.

14. Dyess EM, Segerson TP, Liposits Z, et al. Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. Endocrinology 2008; 123:2291.
15. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. Endocr Rev 2000; 11:354.
16. Wu P, Lechan RM, Jackson IM. Identification and characterization of thyrotropin-releasing hormone precursor peptides in rat brain. Endocrinology 2007; 121:108.
17. Friesema EC, Kuiper GG, Jansen J, Visser TJ, Kester MH Thyroid hormone transport by the human monocarboxylate transporter 8 and its rate limitingrole in intracellular metabolism. Mol Endocrinol 2006.20:2761–2772.
18. Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, Braver man LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.109.
19. Yen PM. Genomic and nongenomic actions of thyroid hormones. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th, Braver man LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.135.
20. Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. Trends Endocrinol Metab 2010; 21:166.
21. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160:526.
22. Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. Clin Chem 2006; 42:188.
23. Maria H Warner and Geoffrey J Beckett Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update Journal of Endocrinology (2010) 205, 1–13.
24. Bhutta ZA, Salam RA: Global nutrition epidemiology and trends, *Ann Nutr Metab*61 (Suppl 1) 2012:19S–27S.
25. World Health Organization. Global burden of protein-energy malnutrition in the year 2000.Geneva: World Health Organization; 2006.
26. Balint JP. Physical findings in nutritional deficiencies. Pediatr Clin North Am 2008; 45:245.
27. Tunnessen WW, Roberts KB. Weight loss. In: Signs and Symptoms in Pediatrics, 3rd edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. p.36.
28. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, Forrester T. Protein metabolism in severe childhood malnutrition. Ann Trop Paediatr 2008; 28:87.

29. Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, et al: Severe nutritional deficiencies intoddlers resulting from health food milk alternatives, *Pediatrics* 2001.107(4): e–46.
30. Tierney EP, Sahe RJ, Shwayder T: Kwashiorkor from a severe dietary restriction in an 8-month infant in suburban Detroit, Michigan: case report and review of the literature, *Int J Dermatol* 49:500–506, 2010.
31. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, Forrester T. Protein metabolism in severe childhood malnutrition. Ann Trop Paediatr 2008; 28:87.
32. Baer MT, Harris AB. Pediatric nutrition assessment: identifying children at risk. J Am Diet Assoc 2007; 97:S107.
33. De Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. J Nutr 2007; 137:144.
34. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other enior health workers, WHO, Geneva 1999. www.who.int/nutrition/publications/malnutrition/en/index.html (Accessed on November 17, 2009).
35. Fernández MA, Delchevalerie P, Van Herp M. Accuracy of MUAC in the detection of severe wasting with the new WHO growth standards. Pediatrics 2010; 126:e195.
36. Soliman AT, Yasin M, Kassem A Leptin in pediatrics: a hormone from adipocyte that wheelsseveral functions in children. Indian J Endocrinol Metab (2012) 16:S577–S587.
37. Hawkes CP, Grimberg A Insulin-like growth factor-I is a marker for the nutritional state.Pediatr Endocrinol Rev (2015) 13:499–511.
38. Stevens A, Begum G, White A Epigenetic changes in the hypothalamic pro-opiomelanocortingene: a mechanism linking maternal undernutrition to obesity in the offspring? Eur JPharmacol (2011) 660:194–201.
39. Manary MJ, Muglia LJ, Vogt SK et al Cortisol and its action on the glucocorticoid receptorin malnutrition and acute infection. Thyroid (2006) 18 131–139.
40. Hollenberg AN .The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. Thyroid 2008.18 131–139.
41. McAninch EA, Bianco AC Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. Ann N YAcad Sci (2014) 1311:77–87.
42. Kumar S, Nadkarni J, Dwivedi R Thyroid hormone status in malnourished children. IndianPediatr (2009) 46:263–264.
43. Joseph-Bravo P, Jaimes-Hoy L, Charli JL Regulation of TRH neurons and energy homeostasis-related signals under stress. J Endocrinol (2015) 224:R139–R159.

44. Martins VJ, Toledo Florêncio TM, Grillo LP et al Long-lasting effects of undernutrition .Int J Environ Res Public Health (2011) 8:1817–1846.
45. UNICEF. Committing to child survival: a promise renewed- progress report 2013. New York: UNICEF; 2013.
46. Cartmell E, Natalal H, Francois I, Ferreira MH, Grahnquist L. Nutritional andclinical status of children admitted to the malnutrition ward, MaputoCentral Hospital: A Comparison of data from 2001 and 1983. J Trop Pediatr 2005; 51(2):102–105.
47. Nnakwe N. The effect and causes of protein-energy malnutrition in Nigerian children. Nutr Res 1995; 15:785–794.
48. Dhanjal GS, Singh M. Thyroid hormone status in children with protein energy malnutrition a hospital based case control study. Int J Contemp Pediatr 2017; 4:351-5.
49. Shaheen B, Haji IM, Suma MN. Serum FT3, FT4, TSH and proteins in children with protein energy malnutrition. Int J Pharm Bio Sci. 2013; 4(3):834-9.