الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

علاقة مستوى مغنزيوم المصل مع مستوى ضبط الأعراض عند مرضى الربو

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية
في أمراض الجهاز التنفسي

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. فايزه خانم البندقجي

بإشراف:
م.د. عمار الزين
مدرّس في قسم الأمراض الباطنة ـ كلية الطب البشري
جامعة دمشق

1447 هـ ـ 2025 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقِّعُ أدناهُ أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشـــاركِ مع جامعةِ دمشـــق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشـرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّـاً أو مضـــموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشـــرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

2- أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسـهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصـولِ على شـهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشـــق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

عائلتي و أصدقائي و أساتذتي

فهرسُ المحتوياتِ (Table of Contents)

قائمةُ الجداولِ	V
قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانيَّةِ	VI
قائمة الاختصاراتِ	VII
الملخَّص	VIII
الباب الأوَّل: القسمُ التَّمهيديُّ	1
الباب الثاني: القسمُ النظريُّ	**16**
الفصلُ الأوَّل: مقدِّمةٌ عن الرَّبو	**17**
1-1-مقدِّمة	17
1-2-تعريفُ الرَّبو	18
1-3-التَّشريحُ	19
1-4-الوبائيَّاتُ	20
1-5-الفزيولوجيا المرضيَّةُ للرَّبو	21
1-6-الأنماطُ الظَّاهريَّةُ للرَّبو (Phenotypes)	23
1-7-الأنماطُ الدَّاخليَّةُ للرَّبو (Endotypes)	25
1-8-الواسماتُ الحيويَّةُ غيرُ الغازيةِ	28
الفصلُ الثَّاني: تشخيصُ وتقويمُ الرَّبو	**29**
2-1-المظاهرُ السَّريريَّةُ	29
2-2-اختباراتُ وظائفِ الرِّئةِ	32
2-3-الاستقصاءاتُ الأخرى	36
2-4-التَّشخيصُ	37
2-5-التَّقويمُ الأوَّليُّ	39
الفصلُ الثَّالثُ: العلاجُ الأوَّليُّ للرَّبو	**40**
3-1-أهدافُ علاجِ الرَّبو	40
3-2-مبادئُ علاجِ الرَّبو	43
3-3-العلاجُ الدَّوائيُّ الأوَّليُّ	45
الفصلُ الرَّابعُ: متابعةُ علاجِ الرَّبو والتَّعديلُ الدَّوائيُّ	**49**
4-1-المراقبةُ في المتابعةِ	49

2-4-تعديلُ العلاجِ الدَّوائي	55
الفصلُ الخامسُ: أهميَّةُ المغنيزيومِ في جسمِ الإنسان	**57**
1-5-مقدِّمة	57
2-5-منظورٌ بيولوجيٌّ	57
3-5-اعتباراتٌ تحليليَّةٌ	60
4-5-نقصُ مغنيزيومِ الدَّمِ وأمراضُ الجهازِ التنفسي	62
البابُ الثَّالثُ: القسمُ العملي	**65**
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ	**66**
1-1-هدفُ البحثِ	66
2-1-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ	66
3-1-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ	67
الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ	**73**
1-2-الخصائصُ القاعديَّةُ لمرضى البحث	73
2-2-حالةُ مغنيزيومِ المصلِ	79
3-2-العلاقةُ بين مغنيزيومِ المصلِ ومستوى ضبطِ الأعراضِ	80
4-2-العلاقةُ بين نقصِ مغنيزيومِ المصل ونتائجِ spirometry	83
5-2-خصائصُ مرضى البحثِ وفقاً لحالةِ مغنيزيومِ المصلِ	84
الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بنتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	**88**
الفصلُ الرَّابعُ: الخُلاصةُ، والمُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ	**93**
1-4-الخُلاصةُ	93
2-4-المُحدِّداتُ	93
3-4-التَّوصياتُ	94
المراجعُ	95
الملاحقُ	102
Abstract	104

قائمةُ الجداولِ (List of Tables)

رقم الجدول	محـــــــــتـوى الجـــــــدول	رقم الصفحة
1	الأسئلةُ المتعلّقةُ بتشخيصِ الرَّبو	30
2	عواملُ الخطرِ للنَّتائجِ السَّلبيَّةِ المستقبليَّةِ المُتعلّقةِ بالرَّبو	42
3	الاستراتيجيَّاتُ غيرُ الدَّوائيَّةِ في الرَّبو	43
4	تقويمُ ضبطِ أعراضِ الرَّبو	50
5	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ	73
6	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ	74
7	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لفئاتِ مشعرِ كتلةِ الجسمِ (BMI)	75
8	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمدَّةِ تشخيصِ الرَّبو	76
9	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لعددِ أدويةِ الرَّبو المستخدمةِ	77
10	متوسِّطَ نتائجِ اختبارِ قياسِ التَّنفُّسِ (spirometry) بعدَ الموسِّعِ القصبي	77
11	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو	78
12	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لحالةِ مغنيزيومِ المصلِ	79
13	مقارنةُ متوسِّطِ مغنيزيومِ المصلِ بين مستوياتِ ضبطِ أعراضِ الرَّبو	80
14	المقارنةُ الثنائيَّةُ لمتوسِّطِ مغنيزيومِ المصلِ بينَ فئاتِ ضبطِ أعراضِ الرَّبو	80
15	العلاقةُ بينَ مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو وحالةِ مغنيزيومِ المصلِ	81
16	المقارنةُ الثنائيَّةُ بينَ فئاتِ ضبطِ أعراضِ الرَّبو وحالةِ مغنيزيومِ المصل	82
17	مقارنةُ متوسِّطِ نتائجِ spirometry وفقاً لحالةِ مغنيزيومِ المصلِ	83
18	مقارنةُ متوسِّطِ العمر بين مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ	84
19	العلاقةُ بين جنسِ المرضى ومستوى مغنيزيومِ المصلِ	84
20	مقارنةُ متوسِّطِ BMI بين مستوياتِ مغنيزيومِ الدَّمِ	85
21	مقارنةُ متوسِّطِ مدَّةِ تشخيصِ الرَّبو بين مستوياتِ مغنيزيومِ الدَّمِ	86
22	العلاقةُ بين عددِ أدويةِ الرَّبو ومستوى مغنيزيومِ المصلِ	87
23	مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ	98

قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانية (List of Figures)

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	الإمراضيَّةُ المناعيَّةُ في الرَّبو	26
2	قشعٌ محرَّضٌ من مريضٍ لديهِ ربو بالعدلات وآخر مع ربو بالحمضات	28
3	عروةُ الحجم–الجريان التي تشيرُ إلى عيبٍ انسداديٍّ	33
4	مخطَّطُ GINA لتدبيرِ الربو عندَ البالغين والمراهقين لضـــبطِ الأعراضِ وتقليلِ المخاطرِ المُستقبليَّةِ	46
5	نموذجُ اختبارِ ضبطِ الرَّبو (ACT)	51
6	صورةٌ تلخِّصُ تأثيرَ المغنيزيومِ على الرِّئتين	64
7	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ	73
8	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ	74
9	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لفئاتِ مشعرِ كتلةِ الجسمِ (BMI)	75
10	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمدَّةِ تشخيصِ الرَّبو	76
11	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو	78
12	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لحالةِ مغنيزيومِ المصلِ	79
13	العلاقةُ بينَ مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو وحالةِ مغنيزيومِ المصلِ	81
14	العلاقةُ بين جنسِ المرضى ومستوى مغنيزيومِ المصلِ	85
15	العلاقةُ بين عددِ أدويةِ الرَّبو ومستوى مغنيزيومِ المصلِ	87

قائمةُ الاختصاراتِ (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ACT	Asthma Control Test	اختبارُ ضبطِ الرَّبو
ATS	American Thoracic Society	جمعيَّةُ الصَّدرِ الأمريكيَّةُ
BMI	body mass index	مشعرُ كتلةِ الجسم
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	الدَّاءُ الرِّئويُّ الانسداديُّ المزمنُ
CSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps	التهابُ الجيوبِ المزمنِ مع البولياتِ الأنفيَّةِ
EIA	exercise-induced asthma	الرَّبو المُحدَثُ بالجهدِ
EIB	exercise-induced bronchoconstriction	التَّشنُّجُ القصبيُّ المُحدَثُ بالجهدِ
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	مُقايسةُ المُمتَزِ المناعي المرتبطِ بالإنزيم
FeNO	fractional concentration of exhaled nitric oxide	التَّركيزُ الجزئيُّ لأكسيدِ النتريك الزفيري
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	حجمُ الزَّفيرِ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ
FVC	forced vital capacity	السِّعةُ الحيويَّةُ القسريَّةُ
GERD	gastroesophageal reflux disease	مرضُ القلسِ المعدي المريئي
GINA	Global Initiative for Asthma	المبادرةُ العالميَّةُ للرَّبو
ICS	inhaled corticosteroids	الستيروئيداتُ القشريَّةُ الإنشاقيَّةُ
IgE	immunoglobulin E	الغلوبولينُ المناعيُّ E
LABA	long acting beta agonist	مقلِّدُ بيتَّا طويلُ المفعولِ
LAMA	long-acting antimuscarinic receptor antagonis	مضادٌّ موسكاريني طويلُ المفعولِ
NAEPP	National Asthma Education and Prevention Program	البرنامجُ الوطنيُّ للتَّثقيفِ والوقايةِ من الرَّبو
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	مضادَّاتُ الالتهابِ غيرُ الستيروئيديَّةِ
OCS	oral corticosteroids	الستيروئيداتُ القشريَّةُ الفمويَّةُ
PEF	peak expiratory flow	الجريانُ الزَّفيريُّ الأعظميُّ
RAST	radioallergosorbent test	اختبارُ المُمتَزِ الأرجي الشِّعاعي
SABA	short acting beta agonist	مقلِّدُ بيتَّا قصيرُ المفعولِ

المُلخَّصُ

الخلفيَّة: المغنيزيوم هو شاردةٌ موجبةٌ داخلَ الخلايا ويُشاركُ في وظائفٍ مُختلفةٍ بما في ذلكَ تقلُّصُ العضلاتِ الملساءِ. أظهرت الدِّراساتُ أنَّ مستوى مغنيزيوم المصل ليسَ لهُ تأثيرٌ كبيرٌ على شدَّةِ الرَّبو. لا توجدُ سوى بياناتٌ مُتفرِّقةٌ حولَ تأثيرِ مستوى مغنيزيوم المصلِ على ضبطِ أعراضِ الرَّبو.

الهدف: تهدفُ هذه الدِّراسةُ إلى تقويمِ تأثيرِ مستوى مغنيزيوم المصلِ على ضبطِ أعراضِ الرَّبو.

الموادُّ والطَّرائقُ: أجريت هذهِ الدِّراسةُ المقطعيَّةُ–المستعرضةُ في مستشفيي الوطني والمواساةِ الجامعيين بدمشق، سوريا، خلال الفترة ما بين أيار 2023 وأيار 2024. كان المشاركونَ من مرضى الرَّبو البالغين الذين تزيدُ أعمارهم عن 18 عاماً المراجعين للعياداتِ الخارجيَّةِ في قسمِ الأمراضِ الصَّدريَّة. تمَّ تقويمُ المرضى عن طريقِ اختبارِ قياسِ التَّنفُّسِ (spirometry) وتمَّ تقديرُ مستوياتُ مغنيزيوم المصلِ للجميع. قُوِّمَ ضبطُ أعراضِ الرَّبو باستخدامِ الاستبيانِ.

النَّتائجُ: شملت هذه الدِّراسةُ 120 مريضاً يعانون من الرَّبو المُزمنِ المُستقرِّ. كان الرَّبو "مضبوطاً" لدى 51 مريضاً، و "مضبوطاً جزئيَّاً" لدى 30 مريضاً، و "غيرَ مضبوطٍ" لدى 39 مريضاً. كانَ مُتوسِّطُ مستوى مغنيزيومِ المصل (مغ/دل) 1.97 ± 0.2، و1.89 ± 0.24، و1.72 ± 0.28 في مجموعاتِ الرَّبو المضبوطِ، والمضبوطِ جزئيَّاً، وغيرِ المضبوطِ، على التوالي. كانَ هناكَ انخفاضاً تدريجيّاً ذي دلالةٍ إحصائيَّةٍ في متوسِّطِ مستوياتِ مغنيزيومِ المصل من الضَّبطِ الجيِّدِ إلى غيابِ الضَّبطِ (P<0.0001). وُجدَ أنَّ 27.5% من مرضى الربو يعانون من نقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ. كان لدى مرضى الرَّبو غيرِ المضبوطِ أعلى معدَّلِ انتشارٍ لنقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ (48.7%) مقارنةً بمرضى الرَّبو المضبوطِ جزئيَّاً (20%) ومرضى الرَّبو المضبوطِ (15.7%) (P=0.0013). ارتبطَ نقصُ مغنيزيومِ الدَّمِ ارتباطاً مهمَّاً إحصائيَّاً مع استخدامِ ثلاثةِ أدويةٍ أو أكثرَ لعلاجِ الرَّبو (P=0.016). كانت كلٌّ من FEV_1، ونسبةِ FEV_1 من القيمةِ المتوقَّعةِ، وPEF، ونسبةِ PEF من القيمةِ المتوقَّعةِ أقلَّ بشكلٍ مهمٍّ إحصائيَّاً في مرضى الربو الذين يعانون من نقص مغنيزيومِ الدَّمِ مقارنةً بمرضى الرَّبو مع مغنيزيوم الدَّم الطبيعي.

الاستنتاج: مستوياتُ مغنيزيوم المصلِ لها علاقةٌ إيجابيَّةٌ مع مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو. في حالاتِ الرَّبو غيرِ المضبوطِ، يكونُ مغنيزيومُ المصلِ منخفضاً بشكلٍ ملحوظٍ. وبالتَّالي، قد يكونُ مفيداً كواسمٍ حيوي في تقويمِ ضبطِ الرَّبو أو شدَّتهِ.

الكلمات المفتاحيَّة: الربو المستقر، المغنيزيوم، ضبطُ الأعراض، نقصُ مغنيزيوم الدَّم، قياسُ التَّنفس

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي

أولاً: المقدّمةُ

الرَّبو (asthma) هو مرضٌ التهابيٌّ مزمنٌ غيرُ متجانسٍ يتميَّزُ بقصَـــةٍ لأعراضٍ تنفســيَّةٍ مثلَ الوزيزِ، والزلَّةِ ، وضيقِ الصَّدرِ، والسُّعالِ والتي تختلفُ مع مرورِ الوقتِ وفي شدَّتِها، بالإضافةِ إلى تحدُّدٍ مُتغايرٍ في جريانِ الهواءِ الزَّفيري [1]. زادَ انتشـــارُ الرَّبو بشـــكلٍ مُطَّردٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ على مدى العقودِ القليلةِ الماضـيةِ. تُشـيرُ التَّقديراتُ الحاليَّةُ إلى أنَّ الرَّبو يؤثِّرُ على 300 مليونِ شـخصٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ، ويُســبِّبُ ألفَ وفاةٍ في اليومِ [2]. للرَّبو تأثيرٌ كبيرٌ على المرضـــى وأُسَـــرِهم ونظامِ الرِّعايةِ الصـــحيَّةِ والمُجتمعِ ككلٍّ من حيثِ فقدانِ أيَّامِ العملِ والأيَّامِ الدِّراســـيَّةِ، وســـوءِ نوعيَّةِ الحياةِ، والزياراتِ المُتكرِّرةِ لقسمِ الإسعافِ، والاستشفاءِ، والوفيَّاتِ [3].

يسبِّبُ الرَّبو تضـيُّقاً في لُمعَةِ الطَّريقِ الهوائي بسـببِ تقلُّصِ العضـلاتِ الملسـاءِ، وزيادةِ سـماكةِ الطَّريقِ الهوائي، والتَّشـنُّجِ القصـبي، وزيادةِ إفرازِ المُخاطِ، إضـافةً إلى سـماكةِ الجدارِ القصـبي بسـببِ الوذمةِ، وضـخامةِ العضـلاتِ الملسـاءِ، والتَّليُّفِ تحتَ الظَّهارةِ. الآليَّاتُ الفيزيولوجيَّةُ المرضـيَّةُ التي تكمنُ وراءَ هذهِ التَّغيُّراتِ متنوّعةٌ وغيرُ متجانسةٍ [1].

في البالغين والمراهقين، يعتمدُ ضـبطُ الرَّبو على تقويمِ أعراضِ الرَّبو، واسـتخدامِ الأدويةِ المُخفِّفةِ (reliever) (المُزيلةِ للأعراضِ)، والتَّأثيرِ على الأنشـطةِ اليوميَّةِ. يَعكسُ ضـبطُ الرَّبو مدى كفايةِ التَّدبيرِ من خلالِ وصفِ الحالةِ السَّريريَّةِ للمريض على أنَّها مضبوطةٌ بشكلٍ جيّدٍ، أو مضبوطةٌ جزئيّاً، أو غيرُ مضـبوطةٍ خلالَ الأسـابيعِ الأربعةِ الماضـيةِ. قد تختلفُ حالةُ الضَّـبطِ اختلافاً ملحوظاً مع مرورِ الوقتِ، ويوصـــى بأن تتضـــمَّن تقويماً مُتكرّراً لحالةِ الرَّبو الحالية، وعبءِ الرَّبو، والعلاجِ الدَّوائي [4]. قد يؤدّي التَّركيزُ على ضـــبطِ الرَّبو إلى تحسـينِ تصـوُّراتِ المريضِ وتوقُّعَاتِهِ ما يؤدّي إلى تحسـينِ الإبلاغِ عن

الأعراضِ وبالتَّالي قراراتِ العلاجِ من قِبَلِ الأطبَّاءِ [5]. يرتبطُ ضـعفُ ضـبطِ الربو بزيادةِ عبءِ المرضِ وهجماتِ الرَّبو والوفيَّاتِ [6]. لذلكَ، ينبغي إجراءُ تقويمِ ضبطِ الأعراضِ خلالَ كلِّ تقويمٍ سريريٍّ.

المغنيزيوم (magnesium) هو رابعُ أكثرِ الشَّواردِ الموجبةِ وفرةً في الجسمِ وثاني أكثرِ الشَّواردِ الموجبةِ شـيوعاً داخلَ الخلايا. يبلغُ إجماليُّ المغنيزيوم في الجسـمِ حوالي 25 غرام (1000 ميلي مول). يوجدُ قرابةُ 50% منه في العظامِ، و1% فقط في السَّائلِ خارجَ الخليَّةِ، والباقي داخلَ الخلايا [7].

بما أنَّ المغنيزيوم يتدخَّلُ في آليَّاتِ نقلِ الكالسـيومِ وتفاعلاتِ الفسـفرةِ داخلَ الخلايا، فإنَّهُ يُشـكِّلُ عاملاً مُهمّاً في تحديدِ حالةِ التقلُّصِ والاسترخاءِ في العضـلاتِ الملساءِ القصبيَّةِ. لشاردةِ المغنيزيوم تأثيرٌ مُثبّطٌ على تقلُّصِ العضـلاتِ الملساءِ، وإطلاقِ الهيستامين من الخلايا البدينةِ وإطلاقِ الأسيتيل كولين من نهاياتِ الأعصابِ الكولينرجيَّةِ [8]. يرتبطُ نقصُ مغنيزيومِ المصلِ بزيادةِ انقباضِ خلايا العضـلاتِ الملساءِ [9]. وبما أنَّ انقباضَ العضـلاتِ الملسـاءِ القصـبيَّةِ مُهمٌّ في المرضـى الذين يعانونَ من الرَّبو، فإنَّ نقصَ مغنيزيوم المصـلِ يمكنُ أن يؤدِّي إلى تقلُّصِ العضـلاتِ الملسـاءِ القصـبيَّةِ أو عدمِ اسـترخاءِ العضـلاتِ القصبيَّةِ [9].

ثانياً: المشكلةُ البحثيَّةُ

تُشيرُ الأدلَّةُ الوبائيَّةُ إلى أنَّ تناولَ كميَّاتٍ منخفضةٍ من المغنيزيومِ يرتبطُ بضعفِ وظائفِ الرِّئةِ، وفرطِ الارتكاسِ القصـــبي، والوزيز. وقد وُجِدَ أنَّ تناولَ كميَّاتٍ كبيرةٍ من المغنيزيومِ يرتبطُ بتحسُّـــنٍ في الأعراضِ، ولكن ليسَ في المقـاييسِ الموضـــوعيَّةِ للجريـانِ الهوائي أو ارتكـاسِ الطُّرقِ الهوائيَّـةِ في الأشـخاصِ المُصـابينَ بالرَّبو المُسـتقرِّ [10]. أبلغَ عددٌ من الدِّراسـاتِ عن انخفاضٍ ملحوظٍ في مسـتوياتِ مغنيزيومِ المصلِ لدى البالغينَ المُصابينَ بالرَّبو مقارنةً مع عامَّةِ السُّكَّانِ [7] [11].

وجدَ عددٌ من الدِّراسـاتِ أنَّ مستوياتِ مغنيزيوم المصـلِ لها علاقةٌ إيجابيَّةٌ مع شدَّةِ (severity) الرَّبو (وليسَ مع مسـتوى ضـبطِ أعراضِ الرَّبو)، حيثُ يكونُ مسـتوى مغنيزيوم المصـلِ منخفضـاً بشـكلٍ

ملحوظٍ كلَّما زادت شـدَّةُ الرَّبو [11] [12]. في المقابلِ، وجدت دراسـةٌ واحدةٌ عدمَ ارتباطٍ بينَ مسـتوى شـدَّةِ الرَّبو ومستوى مغنيزيومِ المصلِ. ومعَ ذلكَ، كانَت مشعراتُ اختبارِ قياسِ التنفُّسِ (spirometry) في تلكَ الدِّراسـةِ أخفضَ عندَ مرضـى الربو الذينَ يعانونَ من نقصِ مغنيزيوم الدَّمِ [13]. هنالكَ قلَّةٌ في الدِّراسـاتِ المنشـورةِ في الأدبِ العالمي التي بحثت في العلاقةِ بين مسـتوى ضـبطِ الأعراضِ عندَ مرضـى الرَّبو ومسـتوى مغنيزيوم المصـلِ. وجدت دراسـةٌ واحدةٌ أنَّ مسـتوياتِ مغنيزيوم المصـلِ لها علاقةٌ إيجابيَّةٌ مع مستوى ضـبطِ أعراضِ الرَّبو. في حالاتِ الرَّبو غيرِ المضـبوطِ، يكونُ مغنيزيومُ المصـلِ منخفضـاً بشكلٍ ملحوظٍ. وبالتَّالي، قد يكونُ مفيداً كواسمٍ حيوي في تقويمِ ضبطِ الرَّبو أو شدَّتهِ [14].

انطلاقاً ممَّا سـبق، كان الهدفُ من هذا البحثِ هو تقويمُ العلاقةِ بين مسـتوى مغنيزيوم المصـلِ ومستوى ضبطِ الأعراضِ عندَ مرضى الرَّبو.

ثالثاً: التَّساؤلات

هل هناكَ علاقةُ ارتباطٍ بين مستوى مغنيزيومِ المصلِ ودرجةِ ضبطِ أعراضِ الرَّبو؟

رابعاً: هدفُ البحث

الهدفُ الرَّئيسيُّ: دراسةُ العلاقةِ بين مستوى مغنيزيومِ المصلِ ومستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو.

الأهدافُ الثانويَّةُ:

- دراسةُ العلاقةِ بين مستوى مغنيزيومِ المصلِ ومشعراتِ اختبارِ قياس التنفس (spirometry).
- دراسةُ خصائصِ مرضى الرَّبو الذينَ يعانونَ من نقصِ مغنزيومِ المصلِ.

خامساً: أهميَّةُ البحثِ

تأتي أهميَّةُ البحثِ من أنَّ ضُـعفَ ضـبطِ أعراضِ الربو يترافقُ بزيادةِ عبءِ المرضِ وهجماتِ الرَّبو والوفيَّاتِ [6]، حيثُ يوصـى بتقويمِ ضبطِ الأعراضِ خلالَ كلِّ تقويمٍ سريريٍّ. نظراً إلى ندرةِ الأبحاثِ

العالميَّةِ وكذلكَ في بلادنا، والانتشارِ الكبيرِ لهذا المرض، والأعباءِ الاقتصاديَّةِ المُترتِّبةِ عليه، فإنَّ تحقيقَ الضَّـبطِ التَّامّ للأعراضِ مطلوبٌ لتخفيفِ عددِ الهجماتِ والحاجةِ للاسـتشـفاء. في حالِ ثبتَ أنَّ مسـتوى المغنيزيومِ في المصـلِ يرتبطُ مع مسـتوى ضـبطِ أعراضِ الرَّبو، فإنَّ من شـأنِ ذلكَ أن يسـاعدَ في تحقيقِ الضّبطِ المطلوبِ.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ

تصميمُ البَحثِ: دراسةٌ مقطعيَّةٌ–مستعرضةٌ (cross–sectional study). شملتِ الدِّراسةُ مرضـى الرَّبو المراجعينَ لعيادةِ الأمراضِ الصَّدريَّةِ في مستشفيي الوطني والمواساةِ الجامعيَّين في دمشق ما بين شهري أيّار 2023 وأيّار 2024، بعدَ تطبيقِ معاييرِ الاشتمالِ والاستبعادِ التَّاليةِ:

معاييرُ الاشتمالِ:

- تشـــخيصُ الرَّبو وفقاً لمعاييرِ المبادرةِ العالميَّةِ للرَّبو (Global Initiative for Asthma (GINA)) [2].
- العمر 18 سنة فما فوق.
- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدِّراسةِ.

معاييرُ الاستبعادِ:

- المرضى الذينَ تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة.
- المرضـى المصـابونَ بالدَّاءِ الرِّئوي الانسدادي المزمن (chronic obstructive pulmonary disease) (COPD)، أو الدَّاءِ السُّـــكري، أو أمراضِ القلبِ، أو الأمراض الكلويَّةِ والكبديَّةِ المزمنةِ.
- الحواملُ.
- مدمنو الكحول والمدخنون.

- المرضى الذين يعانونَ من الإسهال.
- المرضى الذين خضعوا لاستئصالِ المعدةِ أو جراحةٍ بطنيَّةٍ.
- المرضى الذينَ يتلقُّونَ أيَّ أدويةٍ قد تؤثّرُ على امتصاصِ أو طرحِ المغنيزيوم بما في ذلكَ الدِّيجوكسين، ومدرَّاتِ البولِ، والأدويةِ التي تحتوي على الكالسيوم.
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا أو ذويهم الموافقة).

طريقةُ العمل:

جُمِعت البياناتُ في هذهِ الدِّراسةِ بشكلٍ استقبالي (prospective) وكان جميعُ المرضى (أو ذويهم عندَ الضرورةِ) على درايةٍ تامةٍ بالدِّراسةِ وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقِّي المعلوماتِ الكافيَةِ (مُدرجةٌ ضمن ملاحقِ البحثِ).

❖ تشخيصُ الرَّبو:

استندَ تشخيصُ الرَّبو إلى معاييرِ المبادرةِ العالميَّةِ للرَّبو (GINA) لعامِ 2023 [2]. حيثُ يعتمدُ التَّشخيصُ على قصَّةِ أنماطِ الأعراضِ النَّموذجيَّةِ، ودليلٍ على تحدُّدٍ متغايرٍ في الجريانِ الهوائي الزَّفيري والذي يتحقَّقُ باختبارِ قياسِ التَّنفُّسِ (spirometry)، مع عكوسيَّةٍ في حجمِ الزَّفيرِ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (forced expiratory volume in 1 second) (FEV_1) بمقدارِ > 12% و200 مل من القيمةِ القاعدية. على النَّحو الذي تحدِّدهُ المعادلةُ التَّاليةُ:

الاستجابةُ للموسِّع القصبي= ([FEV_1 بعدَ الموسِّع− FEV_1 قبل الموسِّع]) /FEV_1 قبل الموسِّع

حيثُ يقاسُ التَّغيُّرُ في FEV_1 بعدَ 10−15 دقيقةً من تلقي 200−400 ميكروغرام سالبوتامول، مقارنةً بقراءاتِ ما قبلِ الموسِّعِ القصبي. تكونُ الدِّقةُ أكبر إذا ما أوقفَ مقلِّدُ بيتَّا قصيرُ المفعولِ (short acting beta agonist) (SABA) قبلَ الاختبارِ بأربعِ ساعاتٍ على الأقلِّ، ومقلِّدُ بيتَّا طويلُ المفعولِ

(LABA) (long acting beta agonist) الذي يستعمل مرتين في اليوم قبلَ الاختبارِ بـــ 24 ساعةً، LAMA الذي يستعمل مرةً واحدةً في اليوم قبلَ الاختبارِ بـ 36 ساعةً.

❖ جمعُ البياناتِ:

قامَ الباحثونَ في هذهِ الدِّراســـةِ بتوثيقِ البياناتِ من خلالِ التَّواصُـــلِ المباشـــرِ مع المريضِ أو ذويه والعودةِ إلى الأضابير:

- العمر
- الجنس
- الطول
- الوزن
- مشعرُ كتلةِ الجسم (BMI) (body mass index)
- مدَّةُ تشخيصِ الرَّبو
- عددُ أدويةِ الرَّبو المُستخدمة
- مشعراتُ اختبارِ قياسِ التنفس (spirometry) بعدَ الموسِّع القصبي
- مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو
- قياسُ مغنيزيومِ المصـــلِ: باســـتخدامِ مُقايســـةِ المُمتَزِ المناعي المرتبطِ بالإنزيم (enzyme-linked immunosorbent assay) (ELISA). كان المجالُ المرجعيُّ لمســتوياتِ مغنيزيوم المصـــل لدى الذكور البالغين 1.8-2.6 مغ/دل و1.9-2.5 مغ/دل لدى الإناث البالغات. وصنِّفَ المرضى وفقاً لتركيزِ مغنزيومِ المصل إلى مجموعتين:
  - نقص مغنيزيوم المصل
  - مغنيزيوم المصل طبيعي

❖ إجراء قياس التنفس (Spirometry):

بعدَ إدخالِ بياناتِ المريضِ إلى جهازِ قياسِ التنفُّسِ، يُجرَى الاختبارُ قبلَ وبعدَ إعطاءِ الموسِّعِ القصبي بـ 10 –15 دقيقة (تُعطَى بخَّتان إلى أربعِ بخَّاتٍ من سالبوتامول فمويَّاً أو باستخدامِ الحجرةِ) في وضعيَّةِ الجلوسِ. يُطلَبُ منَ المريضِ أخذُ شهيقٍ عميقٍ ليصلَ بذلكَ إلى السِّعةِ الرِّئويَّةِ الكُليَّةِ ثمَّ يقومُ بإجراءِ زفيرٍ فمويّ بأقوى ما يُمكِن وبأسرعَ ما يُمكِن لمدَّة ستِّ ثوانٍ على الأقلِّ وصولاً إلى الحجم المتبقي. وتُسجَّلُ القياساتُ التاليةُ:

- حجمُ الزَّفيرِ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) (لتر)
- حجمُ الزَّفيرِ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) (النسبةُ المئويَّةُ من القيمةِ المتوقَّعةِ)
- الجريان الزَّفيري الأعظمي (peak expiratory flow) (PEF) (لتر/ثانية)
- الجريان الزَّفيري الأعظمي (PEF) (النسبةُ المئويَّةُ من القيمةِ المتوقَّعةِ)

بعدَ أن يُجري المريضُ الاختبارَ السابقَ ثلاثَ مرَّاتٍ على الأقلِّ، يتمُّ اختيارُ النتيجةِ الأفضَلِ لكلِّ مُشعرٍ من بينها وتسجيلها في الاستمارةِ.

❖ تعريفُ ضبطِ أعراضِ الرَّبو (asthma symptoms control):

صُنِّفَ الرَّبو وفقاً لوجودِ الأعراضِ النهاريَّةِ والليليَّةِ، ومدى الحاجةِ إلى البخَّاخاتِ الإسعافيَّةِ المخفِّفةِ (SABA)، وتحدُّدِ النَّشاطِ بسببِ الرَّبو إلى ثلاثةِ فئاتٍ [2]:

- **الرَّبو المضبوط:** يعرَّفُ بأنَّهُ عدمُ وجودِ أيٍّ مما يلي: أعراضٍ نهاريَّةٍ أكثر من مرتين/الأسبوع، أيِّ استيقاظٍ ليليٍّ بسببِ الرَّبو، الحاجةِ إلى SABA أكثر من مرتين في الأسبوع، والتَّحدُّدِ في النشاطِ بسببِ الرَّبو.
- **الرَّبو المضبوط جزئيَّاً:** يعرَّفُ بأنَّهُ وجودُ واحدٍ أو اثنين ممَّا سبق.
- **الرَّبو غيرُ المضبوط:** يعرَّفُ بأنَّهُ وجودُ ثلاثةٍ أو أربعةٍ ممَّا سبق.

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ

1- دراسةُ Hassan وزملائهِ [11]

عنوانُ الدراسةِ:

Study The Relation between Serum Magnesium level and The Severity of Asthma

وهي دراسةُ حالة–شاهد مقطعيَّةٌ مستعرضةٌ أجراها Yousif Muhammad Hassan وزملاؤهُ في العراقِ ونُشرَت في عام 2023 في مجلَّةِ Kirkuk Journal of Medical Sciences. كانَ الهدفُ من الدِّراسةِ هو تقويمُ مستوياتِ مغنيزيوم المصلِ لدى مرضى الرَّبو القصبي وعلاقتها بمرحلةِ الشِّدَّةِ.

أُجرِيَت الدِّراسةُ في مستشفى بغداد التَّعليمي في مجمع المدينةِ الطبيَّةِ ببغداد على 50 مريضاً ممَّن شُخِّصَت إصابتهم بالرَّبو القصبي وفقاً لإرشاداتِ المبادرةِ العالميَّةِ للرَّبو (GINA) و50 فرداً سليماً كمجموعةِ شاهدٍ. صُنِّفت شدَّةُ الرَّبو وفقاً لقياسِ الجريانِ الأعظمي (peak flow meter) إلى خفيفٍ، ومتوسِّطٍ، وشديدٍ.

في النَّتائجِ: كانت مستوياتُ مغنيزيوم المصلِ أقلَّ لدى مرضى الرَّبو (36%)، مقارنةً مع الأصحَّاءِ (4%)، وكانت أقلَّ بشكلٍ مهمٍّ إحصائيَّاً في مرضى الرَّبو أثناءَ الهجمةِ مقارنةً مع مرضى الرَّبو المُستقرِّين.

خَلُصَت الدِّراسةُ إلى أنَّ مستوياتِ مغنيزيوم المصلِ لها علاقةٌ إيجابيَّةٌ مع مستوى شدَّةِ الرَّبو. كلَّما زادت شدَّةُ الرَّبو، يكونُ مستوى مغنيزيوم المصلِ منخفضاً بشكلٍ ملحوظٍ. وبالتَّالي، قد يكونُ مستوى مغنيزيوم المصلِ مُفيداً كواسمٍ حيوي في تقويمِ ضبطِ الرَّبو أو شدَّتهِ.

2- دراسةُ Daliparty وزملائهِ [14]

عنوانُ الدراسةِ:

Serum magnesium levels and its correlation with level of control in patients with asthma: A hospital-based, cross-sectional, prospective study

وهي دراسـةٌ مقطعيَّةٌ مسـتعرضـةٌ مسـتقبليَّةٌ أجراها Vasudev Malik Daliparty وزملاؤُهِ في الهندِ ونُشـرَت في عام 2018 في مجلَّةِ Lung India. كانَ الهدفُ من الدِّراسـةِ هو تقويمُ تأثيرِ مسـتوى مغنيزيوم المصلِ على ضبطِ أعراضِ الرَّبو.

شـملتِ الدِّراسـةُ 160 مريضـاً بتشـخيصِ الرَّبو ممَّن تزيدُ أعمارهم عن 18 عاماً من المراجعينَ لقسمِ العياداتِ أو الإسعافِ. تمَّ تقويمُ ضبطِ الرَّبو باستخدامِ الاستبيانِ، وصُنِّفَ المرضى إلى ثلاثِ فئاتٍ: الرَّبو المضـــبوطُ، والرَّبو المضـــبوطُ جزئيَّـاً، والرَّبو غيرُ المضـــبوطِ. أجريَ اختبـارُ قيـاسِ التَّنفُّسِ (spirometry) قبلَ وبعدَ إعطاءِ الموسِّعِ القصـبي. قُدِّرَ مستوى مغنيزيوم المصـلِ لدى جميعِ المرضـى. استُخدِمَ اختبارُ ANOVA لتحليلِ العلاقةِ بين مستوى مغنيزيوم المصلِ ومستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو.

في النَّتائجِ: من أصـلِ 160 مريضـاً، كانَ 48 مريضـاً في مجموعةِ " الرَّبو المضـبوطِ"، و59 مريضـاً في مجموعةِ "الرَّبو المضـبوطِ جزئيَّاً"، و53 مريضـاً في مجموعةِ "الرَّبو غيرِ المضـبوطِ". كان متوسِّـطُ مسـتوى مغنيزيوم المصـلِ كما يلي: 2.08 ± 0.37 مغ/دل في مجموعةِ الرَّبو المضـــبوطِ، و2.07 ± 0.28 مغ/دل في مجموعةِ الرَّبو المضـــبوطِ جزئيَّاً، و1.83 ± 0.34 مغ/دل في مجموعةِ الرَّبو غيرِ المضـبوطِ. معَ انخفاضِ مستوى ضـبطِ أعراضِ الرَّبو من مستوى الضَّـبطِ الجيِّدِ إلى مستوى عدمِ الضَّبطِ، انخفضَ أيضاً متوسِّطُ مستوى مغنيزيوم المصلِ.

خَلُصَت الدِّراسةُ إلى أنَّ مستوياتِ مغنيزيوم المصلِ لها علاقةٌ إيجابيَّةٌ مع مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو. في حالاتِ الرَّبو غيرِ المضـبوطِ، يكونُ مغنيزيومُ المصـلِ منخفضـاً بشـكلٍ ملحوظٍ. وبالتَّالي، قد يكونُ مفيداً كواسمٍ حيوي في تقويمِ ضبطِ الرَّبو أو شدَّتهِ.

3- دراسةُ Ali وزملائِه [7]

عنوانُ الدراسةِ:

Assessment of serum magnesium level in patients with bronchial asthma

وهي دراسةُ حالة-شاهد مقطعيَّةٌ-مستعرضةٌ مستقبليَّةٌ أجراها Ahmad Ali وزملاؤُه في مصر ونُشِرَت في عام 2015 في مجلَّةِ Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.

كان الهدفُ من الدِّراسةِ هو تقويمُ مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ لدى مرضى الرَّبو القصبي خلالَ الحالاتِ السَّريريَّةِ المُستقرَّةِ والهجماتِ.

شملتِ الدّراسةُ 40 مريضاً ممَّن شُخِّصت إصابتهم بالرَّبو القصبي و20 شخصاً من الأصحَّاءِ كمجموعةِ شاهدٍ. قُسِّمَ مرضى الرَّبو إلى مجموعتين: الرَّبو القصبي المُزمنُ المُستقرُّ والهجمةُ الحادَّةُ للربو.

في النَّتائجِ: كانت مستوياتُ مغنيزيوم المصلِ أقلَّ بشكلٍ مهمٍّ إحصائيّاً في مرضى الرَّبو مقارنةً مع الأصحَّاءِ، وكذلكَ أقلَّ بشكلٍ ملحوظٍ في مرضى الربو أثناءَ الهجماتِ الحادَّةِ مقارنةً مع مرضى الرَّبو المُستقرّين. كان هناكَ ارتباطٌ إيجابيٌّ بين مستوياتِ مغنيزيوم المصلِ وكلٍّ من نسبةِ FEV_1/FVC وFEV_1.

خَلُصَت الدِّراسةُ إلى وجودِ نقصٍ في مستوى مغنيزيوم المصلِ لدى مرضى الرَّبو المزمنِ المُستقرِّ وأيضاً في أولئك الذين يعانون من هجمةٍ حادَّةٍ للرَّبو مقارنةً مع الرَّبو المضبوطِ.

4- دراسةُ Kılıc وزملائها [13]

عنوانُ الدراسةِ:

The Relationship between Hypomagnesaemia and Pulmonary Function Tests in Patients with Chronic Asthma

وهي دراسةُ حالة–شاهد أجرتها Hatice Kılıc وزملاؤُهَا في تركيا ونُشِرَت في عام 2017 في مجلَّةِ Medical Principles and Practice. كانَ الهدفُ من البحثِ هو دراســـةُ العلاقةِ بين قِيَمِ مغنيزيومِ المصلِ ومُشعراتِ قياسِ التَّنفُّسِ (spirometry) لدى مرضى الرَّبو المزمنِ.

شـملتِ الدِّراسـةُ 50 مريضـاً بتشـخيصِ ربو مزمن مسـتقر وفقاً لمعاييرِ المبادرةِ العالميَّةِ للرَّبو (GINA) و40 شخصاً سليماً كمجموعةِ شاهدٍ. جُمِعَت البياناتُ عن العمرِ، والجنسِ، وشدَّةِ الرَّبو، ومُشعراتِ قياسِ التَّنفُّسِ، وتفاصـيلِ العلاجِ الدَّوائي من كلِّ مجموعةٍ. تمَّ قياسُ مستوياتِ المغنيزيومِ والبوتاسيومِ والفوسفورِ والكالسيومِ والصُّوديومِ في المصلِ.

في النَّتائجِ: كانَ متوسِّـطُ مسـتوياتِ مغنيزيومِ المصـلِ في مرضــى الرَّبو (2.16 ± 0.43 مغ/دل) أقلَّ بفارقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً منهُ في مجموعةِ الشَّاهدِ (2.29 ± 0.3 مغ/دل) (P=0.04). في مجموعةِ مرضى الرَّبو، وُجِدَ نقصُ مغنيزيومِ الدَّمِ لدى 10% ونقصُ فوسـفاتِ الدَّمِ لدى 5.5%. قُسِّـمَ مرضــى الرَّبو إلى مجموعتين: مجموعةُ نقصِ مغنيزيوم الدَّمِ (9 مرضــى) ومجموعةُ مغنيزيوم الدَّم الطَّبيعي (41 مريضــاً). لم يكن هنالكَ اختلافٌ مهمٌّ إحصـائيًّاً في مسـتوى ضـبطِ أعراضِ الرَّبو بين مجموعةِ نقصِ مغنيزيوم الدَّمِ ومجموعةِ مغنيزيوم الدَّم الطَّبيعي (P>0.05). ومعَ ذلكَ، وجدت علاقةٌ عكسيَّةٌ غيرُ مهمَّةٍ إحصائيَّةٍ بين مسـتوياتِ مغنيزيومِ المصـلِ وشـدَّةِ الرَّبو في مجموعةِ مرضــى الرَّبو (P=0.07، r = −0.25). كانَ متوسِّــطُ FEV_1، وFEV_1/FVC، وPEF أقلَّ بفرقٍ مهمٍّ إحصــائيًّاً في مجموعةِ نقصِ مغنيزيوم الدَّمِ. كانت الشَّواردُ الأخرى ضمنَ المُعدَّلِ الطبيعي في كلا المجموعتين.

خَلُصَت الدِّراسةُ إلى أنَّ نقصَ مغنيزيوم الدَّمِ ونقصَ فوسفاتِ الدم هما أكثرُ الاضطراباتِ الشَّارديَّةِ شيوعاً في مرضى الرَّبو المُزمنِ المُستقرّ. لم يرتبط مستوى ضبطِ الرَّبو مع مستوى مغنيزيومِ المصلِ. ومعَ ذلكَ،

كانَ متوسِّطُ FEV_1، وFEV_1/FVC، وPEF أقلَّ بفارقٍ مهمٍّ إحصائيّاً في مجموعةِ نقصِ مغنيزيوم الدَّمِ مقارنةً بمجموعةِ مغنيزيوم الدَّم الطَّبيعي.

5- دراسةُ Sopnajothi وزملائِهِ [12]

عنوانُ الدراسةِ:

Prognostic Implication of Serum Magnesium Levels in Patients with Chronic Stable Asthma

وهي دراسةُ حالة-شاهد أجراها S. Sopnajothi وزملاؤُهُ في الهندِ ونُشِرَت في عام 2017 في مجلَّةِ Journal of Dental and Medical Sciences. كانَ الهدفُ من الدِّراسةِ هو تقويمُ مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ وآثارها الإنذاريَّةِ في المرضى الذين يعانونَ من الرَّبو المُزمنِ المُستقرّ ومعرفةُ أيِّ علاقةٍ بين شدَّةِ الرَّبو ونقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ.

شملتِ الدِّراسةُ 100 مريضٍ مُصابٍ بالرَّبو المُزمنِ المُستقرّ من المراجعينَ لأقسامِ العياداتِ الخارجيَّةِ و50 شخصاً من الأصحَّاءِ. تمَّ تقويمُ مرضى الربو عن طريقِ قياسِ التَّنفُّسِ وحُدِّدت مستوياتُ مغنيزيومِ المصلِ للجميعِ.

في النَّتائجِ: كانَ متوسِّطُ مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ في مرضى الرَّبو (1.55 مغ/دل) أقلَّ بفارقٍ مهمٍّ إحصائيّاً منهُ في مجموعةِ الشَّاهدِ (2.03 مغ/دل) ($P<0.01$). وُجِدَ أنَّ 34% من مرضى الربو يعانونَ من نقصِ مغنيزيوم الدَّمِ مقارنةً بـــ 4% من مجموعةِ الشَّاهدِ. كان انتشارُ نقصِ مغنيزيوم الدَّمِ يتزايدُ مع زيادةِ شدَّةِ المرضِ، وكان هذا الاختلافُ عبرَ مختلفِ مستوياتِ الشِّدَّةِ ذا دلالةٍ إحصائيَّةٍ (12.1% في الربو الخفيف، و27.6% في الربو المتوســـط، و48% في الربو الشَّـــديدِ). لم يكن هناك ارتباطٌ مهمٌّ إحصائيّاً بين مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ والعمرِ أو الجنسِ أو مدَّةِ الرَّبو.

خلصت الدِّراسةُ إلى وجودِ انتشارٍ مهمٍّ لنقصِ مغنيزيوم الدَّمِ في المرضى الذين يعانون من الربو المزمن المستقر. وُجِدَ أنَّ مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ ترتبطُ عكسيًّاً مع شدَّةِ الرَّبو.

ثامناً: مكوّناتُ البحث

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسمُ النظريُّ، ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضوعِ الدراسةِ وعنِ التَّعريفاتِ الأساسيَّةِ ليكونَ لدى القارئِ الإلمامُ الكاملُ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من خمسةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، مقدِّمةٌ عن الرَّبو:** ويتحدَّثُ عن تعريفِ الرَّبو ووبائيَّاتِ انتشارِهِ ويشرحُ بشكلٍ مفصَّلٍ الفزيولوجيا المرضيَّةَ للرَّبو، ويعرضُ الأنماطَ الظَّاهريَّةَ والدَّاخليَّةَ للرَّبو وأنماطَ الالتهابِ والواسماتِ غيرِ الغازيةِ في الرَّبو.
- **الفصلُ الثَّاني، تشخيصُ وتقويمُ الرَّبو:** يتحدَّثُ عن المظاهرِ السَّريريَّةِ للرَّبو وموجوداتِ القصَّةِ المرضيَّةِ والفحصِ السَّريري. يشرحُ الفصلُ اختباراتِ وظائفِ الرِّئةِ المفيدةَ في الرَّبو مثلَ اختبارِ قياسِ التنفس (spirometry) ومقياسِ الجريان الزَّفيري الأعظمي واختبار الاستثارةِ القصبيَّةِ. يوضِّحُ الفصلُ معاييرَ تشخيصِ الرَّبو والتَّقويمَ الأوَّليَّ بعدَ التَّشخيصِ من أجلِ بدءِ العلاجِ.
- **الفصلُ الثَّالثُ، العلاجُ الأوَّليُّ للرَّبو:** يشرحُ الفصلُ أهدافَ علاجِ الرَّبو المتعلِّقةَ بضبطِ الأعراضِ وتقليلِ المخاطرِ المستقبليَّةِ. يعرضُ الفصلُ مبادئَ العلاجِ الأوَّلي للرَّبو ويشرحُ بشكلٍ مفصَّلٍ العلاجَ الدَّوائيَّ الأوَّليَّ وفقاً للإرشاداتِ العالميَّةِ الحديثةِ.
- **الفصلُ الرَّابعُ، متابعةُ علاجِ الرَّبو والتَّعديلُ الدَّوائيُّ:** يتحدَّثُ الفصلُ عن أسسِ المراقبةِ أثناءَ متابعةِ علاجِ الرَّبو والمتمثِّلةِ بتقويمِ ضبطِ الأعراضِ وخطرِ الهجماتِ وشدَّةِ الرَّبو، والتزامِ المريضِ بالأدويةِ، ووظائفِ الرِّئةِ، وواسماتِ التهابِ الطَّريقِ الهوائي من النَّمطِ 2، والحالاتِ

المرضـيَّةِ المرافقةِ التي قد تؤثّرُ على ضـبطِ أعراضِ الرَّبو. يشـرحُ الفصـلُ أيضـاً طريقةَ تعديلِ العلاجِ الدَّوائي أثناءَ المتابعةِ والخياراتِ الإضافيَّةَ لعلاجِ الرَّبو الشَّديدِ.

- **الفصلُ الخامسُ، أهميَّةُ المغنيزيومِ في جسمِ الإنسان:** يتحدَّثُ الفصـلُ عن شـاردةِ المغنيزيومِ في جسمِ الإنسانِ من منظورٍ بيولوجيٍّ ويعرضُ الجوانبَ المتعلّقةَ بالامتصاصِ والإطراحِ ونِسَبَ توزُّعِ المغنيزيوم في الجسـمِ وأدوارَهُ البيولوجيَّةَ المختلفةَ. ويشـرحُ الفصـلُ عن طرائقِ تحليلِ المغنيزيومِ وعلاقةِ نقصِ المغنيزيوم مع أمراضِ الجهازِ التنفسي.

البابُ الثَّالثُ: القسـمُ العمليُّ، وهو الإطارُ العمليُّ للدِّراسـةِ والخططُ التي اتُّبِعَت خلالَ مدَّةِ الدِّراسـةِ للوصولِ إلى النَّتائجِ في هذا البحثِ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصـلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ:** ويحوي خلفيَّةَ البحثِ وأهميَّتَهُ، وهدفَ البحث، وموادَّ وطُرُقَ البحثِ (تصـميمَ الدِّراسـةِ، وعيّنةَ البحثِ، ومعاييرَ الاشـتمالِ والاسـتبعادِ، وطريقةَ العملِ وكذلكَ الدِّراسةَ الإحصـائيَّةَ المُتَّبعَةَ ونموذجَ الموافقةِ المُستنيرةِ والاستمارةَ التي استُخدِمت في البحث).
- **الفصلُ الثَّاني، نتائجُ البحثِ:** ويحوي عرضاً للنَّتائجِ الإحصائيَّةِ.
- **الفصـلُ الثَّالثُ، المُناقشـةُ والمقارنةُ مع الدِّراسـاتِ العالميَّةِ:** ويحوي مراجعةً للنتائجِ التي تمَّ التوصُّلُ إليها ومقارنتُها مع نتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ المُشابهةِ.
- **الفصلُ الرَّابعُ، الاستنتاجاتُ والمُحدِّداتُ والتَّوصياتُ:** ويحوي خلاصـةَ نتائجِ البحثِ والصُّعوباتِ أو العيوبِ في الدِّراسةِ والمُقترحاتِ المستقبليَّةَ لإجراءِ دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

البابُ الثَّاني: القسمُ النَّظري

يتكوَّن هذا البابُ من خمسةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** مقدِّمةٌ عن الرَّبو
- **الفصلُ الثَّاني:** تشخيصُ وتقويمُ الرَّبو
- **الفصلُ الثالثُ:** العلاجُ الأوَّليُّ للرَّبو
- **الفصلُ الرَّابعُ:** متابعةُ علاجِ الرَّبو والتَّعديلُ الدَّوائيُّ
- **الفصلُ الخامسُ:** أهميَّةُ المغنيزيومِ في جسمِ الإنسان

الفصلُ الأوَّلُ: مقدِّمةٌ عن الرَّبو

1-1-مقدِّمة:

الرَّبو مرضٌ مزمنٌ شـــائعٌ في جميعِ أنحاءِ العالمِ، وهو المرضُ المزمنُ الأكثرُ شـــيوعاً في مرحلةِ الطُّفولةِ [1]. الفيزيولوجيا المرضـــيَّةُ للرَّبو مُعقَّدةٌ وتتضـــمَّنُ التهابَ الطُّرقِ الهوائيَّةِ، والانســـدادَ المُتقطِّعَ للجريانِ الهوائي، وفرطَ الاســـتجابةِ القصـــبيَّةِ. قد تكونُ آليَّةُ الالتهابِ في الرَّبو حادَّةً، أو تحتَ حادَّةٍ، أو مزمنةً، كما يسهمُ أيضـاً وجودُ وذمةِ الطُّرقِ الهوائيَّةِ وإفرازُ المخاطِ في انسدادِ الجريانِ الهوائي والارتكاسِ القصـــبي. توجدُ درجاتٌ متفاوتةٌ من الارتشـــاحِ بالخلايا وحيدةِ النَّواةِ والحَمِضـــاتِ، وفرطِ إفرازِ المُخاطِ، وتقشُّرِ الظَّهارةِ، وفرطِ تنسُّجِ العضلاتِ الملساءِ، وإعادةِ تشكيلِ (remodeling) الطَّريقِ الهوائي [15].

فرطُ اســـتجابةِ الطُّرقِ الهوائيَّةِ (airway hyperresponsiveness) أو فرطُ الارتكاسِ القصـــبي (bronchial hyperreactivity) في الرَّبو هو اســـتجابةٌ مبالغٌ فيها لعددٍ من المُحفِّزاتِ الخارجيَّةِ والدَّاخليَّةِ. تشملُ الآليَّاتُ المَعنيَّةُ التَّحفيزَ المُباشرَ للعضـلاتِ الملساءِ في الطَّريقِ الهوائي والتَّحفيزَ غيرَ المباشرِ بواسطةِ الموادِّ الفعَّالةِ دوائيَّاً من الخلايا المُفرزةِ للوسائطِ مثلَ الخلايا البدينةِ أو الخلايا العصبيَّةِ الحسيَّةِ. ترتبطُ درجةُ فرطِ استجابةِ الطُّرقِ الهوائيَّةِ عموماً بالشدَّةِ السَّريريَّةِ للرَّبو [16].

ينبغي إجراءُ اختبارِ قياسِ التَّنفُّسِ (spirometry) مع الاســـتجابةِ بعدَ إعطاءِ المُوسِّـــع القصـــبي كاختبارٍ أوَّليٍّ لتشخيصِ الرَّبو. من المُستحسنِ قياسُ الأكسجةِ في جميعِ المرضى الذين يعانونَ من الرَّبو الحادِّ لاستبعادِ نقصِ الأكسجةِ. يظلُّ التَّصويرُ الشُّعاعيُّ للصَّدرِ هو الاستقصاءُ التَّصويريُّ الأوَّليُّ لدى معظمِ الأفرادِ الذين يعانونَ من أعراضِ الرَّبو، ولكن في معظمِ مرضـــى الرَّبو، تكونُ موجوداتُ التَّصـــويرِ الشُّعاعي للصَّدرِ طبيعيَّةً أو قد تشيرُ إلى فرطِ الانتفاخِ (hyperinflation). قياسُ التَّنفُّسِ الجهدي هو الطَّريقةُ القياسيَّةُ لتقويمِ المرضى الذين يعانونَ من التَّشنُّجِ القصبي المُحدَثِ بالجهدِ [2].

تختلفُ موجوداتُ الفحصِ السَّريري باختلافِ شدَّةِ الرَّبو ومع غيابِ أو وجودِ هجمةٍ حادَّةٍ وشدَّتِها. يُصنَّفُ الرَّبو وفقاً لشدَّتهِ على أنَّهُ خفيفٌ، أو متوسّطٌ، أو شديدٌ. قد يختبرُ المرضى الذين يعانونَ من الرَّبو بأيّ مستوى من الشِّدَّةِ هجمةً خفيفةً أو متوسِّطةً أو شديدةً.

يتضمَّنُ التَّدبيرُ الدَّوائيُّ استخدامَ أدويةٍ للضَّبطِ وأخرى لعلاجِ الأعراضِ. تشملُ أدويةُ الضَّبطِ الستيروئيداتِ القشريَّةَ الإنشاقيَّةَ (inhaled corticosteroids) (ICS)، والموسِّعاتِ القصبيَّةَ طويلةَ المفعولِ (مقلِّدات بيتا ومضادَّاتُ الكولين)، والثيوفيلين، ومعدِّلاتِ اللُّوكوترين، وأضدَّادَ الغلوبولين المناعي E (immunoglobulin E) (IgE)، وأضدَّادَ الإنترلوكين-5، وأضدَّادَ الإنترلوكين-13/4. تشملُ أدويةُ علاجِ الأعراضِ الموسِّعاتِ القصبيَّةَ قصيرةَ المفعولِ، والستيروئيداتِ القشريَّةَ الجهازيَّةَ. في الهجماتِ الشَّديدةِ، تعتمدُ استطباباتُ العلاجِ في المستشفى على الموجوداتِ بعد أن يتلقَّى المريض ثلاثَ جرعاتٍ من الموسِّعاتِ القصبيَّةِ الإنشاقيَّةِ. عموماً، ينبغي تقويمُ المرضى كلَّ شهرٍ إلى ستَّةِ أشهرٍ لضبطِ الرَّبو [2].

2-1-تعريفُ الرَّبو:

2-1-1- تعريفُ لجنة الخبراء رقم 3 التَّابعةُ للبرنامجِ الوطني للتَّثقيفِ والوقايةِ من الرَّبو (National Asthma Education and Prevention Program) :(NAEPP)

"الرَّبو هو اضطِرابٌ مزمنٌ شائعٌ في الطُّرقِ الهوائيَّةِ وهو مُعقَّدٌ ويتميَّزُ بأعراضٍ مُتغايرةٍ ومُتكرِّرةٍ، وانسدادِ الجريانِ الهوائي، وفرطِ استجابةِ الطُّرقِ الهوائيَّةِ، والتهابٍ مستبطنٍ. يحدِّدُ تفاعلُ هذهِ السِّماتِ الخاصَّةِ بالرَّبو المظاهرَ السَّريريَّةَ وشدَّةَ الرَّبو والاستجابةَ للعلاجِ" [17].

2-2-2- تعريفُ المُبادرةِ العالميَّةِ للرَّبو (GINA):

"الرَّبو هو مرضٌ غيرُ متجانسٍ، وعادةً ما يتميَّزُ بالتهابِ الطُّرقِ الهوائيَّةِ المُزمنِ. ويعرَفُ من خلالِ قصَّـةِ الأعراضِ التَّنفسيَّةِ مثلَ الوزيزِ، والزلَّةِ ، وضيقِ (tightness) الصَّدرِ، والسُّعالِ والتي تتغايرُ مع مرورِ الوقتِ وفي شدَّتها، بالإضافةِ إلى تحدُّدٍ متغايرٍ في الجريانِ الهوائي الزَّفيري" [2].

3-1-التَّشريحُ:

تتكوَّنُ الطُّرقُ الهوائيَّةُ في الرِّئتين من القصـباتِ الغضـروفيَّةِ، والقصـباتِ الغشـائيَّةِ، والقصـباتِ التي تتبادلُ الغازَ والتي تُسمَّى القُصيباتِ التَّنفسيَّةَ والقنواتِ السَّنخيَّةِ. في حين أنَّ النَّوعين الأوَّلين يعملانَ في الغالبِ كمسـاحةٍ تشـريحيَّةٍ ميّتةٍ، إلَّا أنَّهما يُسـهمانِ أيضـاً في مقاومةِ الطُّرقِ الهوائيَّةِ. أصـغرُ الطُّرقِ الهوائيَّةِ التي لا تتبادلُ الغازَ هي القُصـيباتُ الانتهائيَّةُ، ويبلغُ قطرُها قرابةَ 0.5 مم، تُعتَبَرُ الطُّرقُ الهوائيَّةُ صغيرةً إذا كانَ قطرُها أقلَّ من 2 مم. يتكوَّنُ هيكلُ الطَّريقِ الهوائي ممَّا يلي [18]:

- المخاطيَّةُ، التي تتكوَّنُ من خلايا ظهاريَّةٍ قادرةٍ على إنتاجِ مُخاطٍ مُتخصِّصٍ
- غشاءٌ قاعديٌّ
- مصفوفةٌ من العضلاتِ الملساءِ تمتَدُّ إلى المداخلِ السَّنخيَّةِ
- نسيجٌ ضامٌّ داعمٌ ليفيٌّ غضروفيٌّ أو ليفيٌّ مرنٌ.

تشملُ العناصرُ الخلويَّةُ الخلايا البدينةَ، التي تُشارِكُ في الضَّبطِ المُعقَّدِ لإطلاقِ الهيستامينِ والوسائطِ الأخرى. تُعدُّ الخلايا القاعديَّةُ (basophils)، والحمضـاتُ، والعدلاتُ، والبالعاتُ مسـؤولةً أيضـاً عن إطلاقِ الوسـيطِ على نطاقٍ واسـعٍ في المراحلِ المُبكِّرةِ والمُتأخِّرةِ من الرَّبو. توجدُ مسـتقبلاتُ التَّمدُّدِ (stretch) والتَّهيُّجِ في الطُّرقِ الهوائيَّةِ، وكذلكَ الأعصـابُ الحركيَّةُ الكولينرجيَّةُ، التي تعصِّـبُ العضـلاتِ الملسـاءَ والوحداتِ الغديَّةَ. في الرَّبو القصـبي، يكونُ انقباضُ العضـلاتِ الملسـاءِ في أحدِ الطُّرقِ الهوائيَّةِ أكبرَ من المُتوقَّعِ بالنِّسبةِ لحجمهِ إذا كان يعملُ بشكل طبيعي، ويختلفُ هذا الانقباضُ في توزُّعهِ [15].

4-1-الوبائيَّاتُ:

زادَ انتشـــارُ الرَّبو بشـــكلٍ مُطَّردٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ على مدى العقودِ القليلةِ الماضـــيةِ. تُشـــيرُ التَّقديراتُ الحاليَّةُ إلى أنَّ الرَّبو يؤثِّرُ على 300 مليونِ شـخصٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ، ويُسـبِّبُ ألفَ وفاةٍ في اليومِ [2].

يؤثِّرُ الرَّبو على 5-10% من سكَّانِ الولاياتِ المُتَّحدةِ أو ما يُقدَّرُ بنحوِ 25 مليونَ شـخصٍ، بما في ذلكَ ستَّةُ ملايينِ طفلٍ [19]. المعدَّلُ الإجماليُّ لانتشارِ التَّشنُّجِ القصبي المُحدَث بالجهدِ هو 3-10% من عامَّةِ السُّـكَّانِ عندَ اسـتبعادِ الأشـخاصِ الذين لا يعانونَ من الرَّبو أو الأرجيَّةِ، ولكن يرتفعُ المعدَّلُ إلى 12-15% من عمومِ السُّكَّانِ إذا ما أُدرِجَ مرضـى الرَّبو المُستبطِنِ. في الولاياتِ المُتَّحدةِ، يكونُ انتشـارُ الرَّبو، وخاصَّـةً معدَّلاتُ المراضـةِ والوفيَّاتِ، أعلى بينَ السُّودِ مقارنةً بالبيضِ. على الرُّغمِ من أنَّ العواملَ الوراثيَّةَ لها أهميَّةٌ كبيرةٌ في تحديدِ الاسـتعدادِ للإصـابةِ بالرَّبو، إلَّا أنَّ العواملَ البيئيَّةَ تلعبُ دوراً أكبرَ من العواملِ العرقيَّةِ في ظهورِ الرَّبو [20].

يُعدُّ الرَّبو شائعاً في الدُّولِ الصِّناعيَّةِ مثلَ كندا وإنكلترا وأستراليا وألمانيا ونيوزيلندا، حيثُ تُجمَعُ الكثيرُ من بياناتِ الرَّبو. ويتراوحُ معدَّلُ انتشـــارِ الرَّبو الشَّـــديدِ في الدُّولِ الصِّـــناعيَّةِ بين 2-10%. تُشـــيرُ الاتِّجاهاتُ إلى زيادةٍ في معدَّلِ انتشارِ ومراضـةِ الرَّبو، خاصَّـةً عندَ الأطفالِ الذين تقلُّ أعمارهم عن ستِّ سـنواتٍ. وتشـملُ العواملُ المُتورِّطةُ التَّحضُّـرَ، وتلوُّثَ الهواءِ، والتَّدخينَ السَّـلبيَّ، والتَّغيُّرَ في التَّعرُّضِ للمؤرِّجاتِ البيئيَّةِ [21].

يحدثُ الرَّبو في الغالبِ عندَ الصِّـبيانِ في مرحلةِ الطُّفولةِ، وتبلغُ نسـبةُ الذُّكورِ إلى الإناثِ 2:1 حتَّى البلوغِ، حيثُ تُصـــبحُ نســـبةُ الذُّكورِ إلى الإناثِ 1:1. يكونُ انتشـــارُ الرَّبو أكبرَ عندَ الإناثِ بعدَ البلوغِ، وتحدثُ غالبيَّةُ الحالاتِ التي تظهرُ عندَ البالغين والتي تُشـخَّصُ لدى الأفرادِ الذين تزيدُ أعمارهم عن 40 عاماً عندَ الإناثِ. الصبيانُ أكثرُ ميلاً من الفتياتِ لانخفاضِ الأعراضِ في أواخرِ مرحلةِ المُراهقةِ [21].

يزدادُ انتشـارُ الرَّبو لدى طرفي العمرِ بسـببِ اسـتجابةِ الطُّرقِ الهوائيَّةِ وانخفاضِ مسـتوياتِ وظائفِ الرِّئةِ. يُشـخَّصُ ثلثا حالاتِ الرَّبو قبلَ أن يبلغَ المريضُ 18 عاماً. يختبرُ ما يقربُ من نصـفِ الأطفال الذين تمَّ تشخيصُ إصابتهم بالرَّبو انخفاضاً أو غياباً للأعراض بحلولِ المرحلةِ المبكّرةِ من البلوغِ [21].

5-1-الفزيولوجيا المرضيَّةُ للرَّبو:

أشـارَ تقريرُ لجنة الخبراءِ رقم 3 لعام 2020 التَّابعةِ للبرنامجِ الوطني للتَّثقيفِ والوقايةِ من الرَّبو (NAEPP) إلى عددٍ من التَّغيُّراتِ الرَّئيسيَّةِ في فهمِ الفيزيولوجيا المرضيَّةِ للرَّبو [17]:

- أُثبِتَ الدَّورُ الحاسـمُ للالتهابِ بشـكلٍ أكبرَ، ولكن ظهرت أدلَّةٌ تُشـيرُ إلى وجودِ تباينٍ كبيرٍ في نمطِ الالتهاب، ما يشيرُ إلى اختلافاتٍ في النَّمطِ الظَّاهري والتي قد تؤثِّرُ على استجاباتِ العلاجِ
- من بينِ العواملِ البيئيَّةِ، تبقى الارتكاسـاتُ الأرجيَّةُ (allergic) مهمَّةً. تُشـيرُ الأدلَّةُ أيضـاً إلى الدَّورِ الرَّئيسي والمُتوسِّعِ للإنتاناتِ التَّنفسيَّةِ الفيروسيَّةِ في هذهِ الحدثيَّاتِ.
- تكونُ بدايةُ الرَّبو لدى معظمِ المرضـى في وقتٍ مُبكِّرٍ من الحياةِ، ويُحدَّدُ نمطُ اسـتمرارُ المرضِ عبرَ عواملِ الخطرِ المُبكِّرةِ التي يمكنُ التَّعرُّفُ عليها، بما في ذلكَ المرضُ التَّأتبيُّ (atopic)، والوزيزُ المُتكرِّرُ، وقصَّةُ إصابةِ الوالدين بالرَّبو.
- لا يبدو أنَّ العلاجَ الحاليَّ للربو باسـتخدامِ العلاجِ المُضـادِّ للالتهابِ يمنعُ ترقِّي شـدَّةِ المرضِ المستبطنِ.

الرَّبو مرضٌ التهابيٌّ مزمنٌ في الطُّرقِ الهوائيَّةِ يؤدِّي إلى تضيُّقِ لمعةِ الطَّريقِ الهوائي. يحدثُ تضيُّقُ الطَّريقِ الهوائي بسـببِ تقلُّصِ العضـلاتِ الملسـاءِ، وزيادةِ سـماكةِ الطَّريقِ الهوائي، والتَّشـنُّجِ القصـبي، وزيادةِ إفرازِ المُخاطِ، إضـافةً إلى سماكةِ الجدارِ القصـبي بسببِ الوذمةِ، وضـخامةِ العضـلاتِ الملسـاءِ، والتَّليُّفِ تحتَ الظَّهارةِ. الآليَّاتُ الفيزيولوجيَّةُ المرضـيَّةُ التي تكمنُ وراءَ هذهِ التَّغيُّراتِ متنوِّعةٌ وغيرُ متجانسـةٍ [1]. يقودُ هذهِ الآليَّاتِ الفيزيولوجيَّةَ المرضـيَّةَ مجموعةٌ متنوِّعةٌ من أنواعِ الخلايا بما في ذلكَ

الخلايا المناعيَّةُ، وخاصَّـــةً الخلايا التَّائيَّةِ المُســـاعدة (Th2، Th17، Th1)، والخلايا البائيَّةِ، والخلايا البدينةِ، والحمضـــــاتِ، والخلايا الجذعيَّةِ، والعدلاتِ، وكذلكَ الخلايا القصـــــبيَّةِ الهيكليَّةِ مثلَ الخلايا الظهاريَّةِ، والأوروماتِ الليفيَّةِ العضليَّةِ، وخلايا العضلاتِ الملساءِ [22].

على الرُّغمِ من هذا الفهمِ للفيزيولوجيا المرضـــيَّةِ، يظلُّ الرَّبو مرضـــاً مُعقَّداً ومن المعروفِ منذُ فترةٍ طويلةٍ أنَّهُ يشملُ عدداً من المتغيّراتِ المرضيَّةِ. يشيرُ مفهومُ "النَّمطِ الظَّاهري" "phenotype" للرَّبو إلى "الخصائصِ التي يمكنُ ملاحظتُها سريريَّاً" للمرضِ وقد يرتبطُ بظهورِ الرَّبو ومحفِّزاتهِ والاستجابةِ للعلاجِ. الأنماطُ الظَّاهريَّةُ مفيدةٌ في وصفِ الخصائصِ ذاتِ الصِّلةِ سريريَّاً للمرضِ ولكنَّها لا ترتبطُ بشكلٍ مباشرٍ بمسبِّباتِ المرضِ والفيزيولوجيا المرضيَّةِ. فضلاً عن ذلكَ، قد يكونُ فصلُ الرَّبو إلى أنماطٍ ظاهريَّةٍ مُتميِّزةٍ أمراً صعباً بسببِ عدمِ وجودِ علاماتٍ نوعيَّةٍ ومُثبَتةٍ [23].

يتضـــمَّنُ التَّطوُّرُ الرَّئيســـيُّ في فهمِ للفيزيولوجيا المرضـــيَّةِ للربو تحديدَ الرَّبو إلى "أنماطٍ داخليَّةٍ" "endotypes" تعتمدُ على مســـاراتِ الالتهابِ المناعي. يســـمحُ هذا النَّهجُ المُعتمدُ على النَّمطِ الدَّاخلي بتشخيصٍ أفضلَ ورصدِ وتقسيمِ المرضى إلى طبقاتٍ وتقويمٍ أفضلَ لخياراتِ العلاجِ، لا سيَّما في حالاتِ الرَّبو الشَّـــديدِ [24]. وُصِـــفَ الالتهابُ من النَّمطِ 2 المرتفعُ، والنَّمطُ 2 المنخفضُ (غير T2)، والأنماطُ الدَّاخليَّةُ المُختلطةُ للحالاتِ الشَّديدةِ من الرَّبو. وُصِـفَ أيضـاً عددٌ من المسـاراتِ الفيزيولوجيَّةِ المرضـيَّةِ المُشتركةِ، مثلَ الأنواعِ الفرعيَّةِ الوراثيَّةِ، واللَّاجينيَّةِ، والاستقلابيَّةِ، وإعادةِ التَّشكيلِ [24].

إنَّ التَّنميطَ الدَّاخليَّ للرَّبو، من خلالِ اسـتخدامِ الواسـماتِ الحيوية من سـوائلِ الجسـمِ أو الأنسـجةِ المُصـابةِ، لديهِ القدرةُ على تخصـيصِ تدبيرِ الرَّبو للمرضـى وربطِ الآليَّةِ الإمراضـيَّةِ الرَّئيسـيَّةِ مع النَّمطِ الظَّاهري للرَّبو السَّريري [23].

باســـتخدامِ كلٍّ من الأنماطِ الظَّاهريَّةِ والأنماطِ الدَّاخليَّةِ، يمكنُ إيجادُ خياراتٍ علاجيَّةٍ مُوجَّهةٍ فعَّالةٍ لمرضــى الربو، ممَّا يؤدِّي إلى تحسينِ النَّتائجِ الصـحيَّةِ تحسيناً كبيراً. وقد أصـبحَ هذا الأمرُ أكثرَ أهميَّةً مع تطوُّرِ العواملِ البيولوجيَّةِ واستخدامِها على نطاقٍ واسعٍ لعلاجِ الرَّبو الشَّديدِ.

6-1-الأنماطُ الظَّاهريَّةُ (phenotypes) للرَّبو:

تشملُ بعضُ الأمثلةِ على أنماطِ الرَّبو المعروفةِ ما يلي:

6-1-1- الرَّبو التَّحسُّسي (allergic asthma):

الرَّبو التَّحسـسـيُّ هو النَّمطُ الظَّاهريُّ الأكثرُ شـيوعاً للرَّبو ويتميَّزُ بقصَّـةٍ شـخصـيَّةٍ أو عائليَّةٍ للرَّبو التَّحسُّـسـي ويتزامنُ مع التهابِ الأنفِ التَّحسُّـسـي (allergic rhinitis) والتهابِ الجلدِ التَّأتُّبي (atopic dermatitis) [25]. وهو يتظاهرُ عادةً، ولكن ليسَ حصـراً، في مرحلةِ الطُّفولةِ. السِّـمةُ المناعيَّةُ المُميِّزةُ هي المسـتوياتُ العاليةُ من الغلوبولين المناعي E (IgE) الخاصِّ بالمؤرِّجِ. يعدُّ الدَّليلُ على وجودِ التَّأتُّبِ (atopy) من خلالِ اختبارِ وخزِ الجلدِ مفتاحَ التَّشخيصِ، ومنَ المُرجَّحِ أن يؤدِّي الالتهابُ التَّحسُّسيُّ إلى زيادةِ الحمضاتِ في الدَّمِ والقشعِ [26].

6-1-2- الرَّبو بالحمضات (eosinophilic asthma):

الرَّبو بالحمضـــات هو مرضٌ غالباً ما يبدأُ عندَ البالغين، ويتميَّزُ بمســـتوياتٍ عاليةٍ من الالتهابِ بالحمضـاتِ في ظلِّ غيابِ التَّأتُّبِ [25]، ويتمُّ التَّعرُّفُ عليهِ مبدئيَّاً من خلالِ ارتفاعِ الحمضـاتِ في القشـعِ المحرَّضِ. يعدُّ عددُ الحمضـــاتِ في الدَّمِ ≤300 خلية/ميكرولتر مؤشِّـــراً مُفيداً لوجودِ التهابِ الطَّريقِ الهوائي. يسـتجيبُ الرَّبو بالحمضـاتِ عموماً للسـتيروئيداتِ على الرُّغمِ من أنَّهُ قد يكونُ مقاوماً للعلاجاتِ الإنشاقيَّةِ وقد يتطلَّبُ الستيروئيداتِ القشريَّةَ الفمويَّةَ (oral corticosteroids) (OCS) وعلاجاً بيولوجيَّاً لتحقيقِ الضَّبطِ [25].

6-1-3- الرَّبو المُحدَثُ بالأسبرين (aspirin induced asthma):

يؤثِّرُ الثَّلاثيُّ المكوَّنُ من الرَّبو، والحساسيَّةِ للأسبرين، والبوليباتِ الأنفيَّةِ على 5-10% من مرضى الرَّبو. يعاني معظمُ المرضى من الأعراضِ خلالَ العقدِ الثَّالثِ إلى الرَّابعِ. يمكنُ لجرعةٍ واحدةٍ أن تسبِّبَ هجمةَ ربو حادَّةً، يرافقُها سيلانُ الأنفِ، وتهيُّجُ المُلتحمةِ، وتوهُّجٌ في الرَّأسِ والعُنقِ. يمكنُ أن يحدثَ أيضاً مع مضادَّاتِ الالتهابِ غيرِ الستيروئيديَّةِ الأخرى وينتجُ عن زيادةِ الحَمضاتِ ولوكوترين سيستينيل (cysteinyl leukotrienes) بعدَ التَّعرُّضِ لها [25]. يتضمَّنُ العلاجُ تجنُّبَ هذهِ الأدويةِ، وتحسينَ الرَّبو المستبطن، واستخدامَ البخَّاخاتِ الستيروئيديَّةِ الأنفيَّةِ لعلاجِ التهابِ الجيوبِ الأنفيَّةِ وقد يشملُ استئصالَ البوليباتِ الأنفيَّة. أظهرت مضادَّاتُ اللوكوترين مثلَ montelukast نتائجاً واعدةً في العلاج، كما أُبلِغَ عن أنَّ إزالةَ حساسيَّةِ الأسبرين (desensitization) تقلِّلُ من أعراضِ الجيوبِ الأنفيَّةِ، وأظهرتِ الأدويةُ المضادَّةُ للحمضاتِ فعاليَّةً أيضاً [25] [26].

6-1-4- الرَّبو بالعدلات (neutrophilic asthma):

يعرَّفُ على أنَّهُ وجودُ عدلاتٍ بنسبةٍ تبلغُ ≤ 40% من الكريَّاتِ البيضِ في عيِّنةِ القشعِ المحرَّضِ. يُعدُّ الرَّبو بالعدلاتِ أقلَّ وضوحاً من الأنماطِ الظَّاهريَّةِ الأخرى ويَصعُبُ تشخيصهُ نظراً إلى أنَّ ممارسةَ التَّحليلِ الخلوي للقشعِ المُحرَّضِ ليست روتينيَّةً في مُعظمِ المراكزِ [25]. يصعُبُ ضبطُ الرَّبو بالعدلات عموماً وهو غيرُ حسَّاسٍ للستيروئيداتِ ولا يتوفَّرُ حالياً علاجٌ بيولوجيٌّ نوعيٌّ [25]. استُخدمت الماكروليدات لعلاجِ هذهِ المجموعةِ [27].

6-1-5- الرَّبو المترافقُ مع البدانةِ (obesity associated asthma):

الرَّبو المترافقُ مع البدانةِ هو نمطٌ ظاهريٌّ غيرُ تحسسيٍّ للرَّبو الذي يحدثُ غالباً عندَ النِّساءِ البدينات مع بدايةٍ متأخِّرةٍ وعبءٍ مُرتفعٍ من الأعراضِ والحاجةِ إلى دخولِ المستشفى. استكشفت إحدى الدِّراساتِ العلاقةَ بين الرَّبو والبدانةِ والاستقلابِ غيرِ الطَّبيعي للدُّهونِ والغلوكوز [28]. وجدت الدِّراسةُ علاقةً ذاتَ دلالةٍ إحصائيَّةٍ بين الرَّبو والاستقلابِ الشَّاذِّ للدُّهونِ والغلوكوز بما يتجاوزَ الارتباطَ بكتلةِ

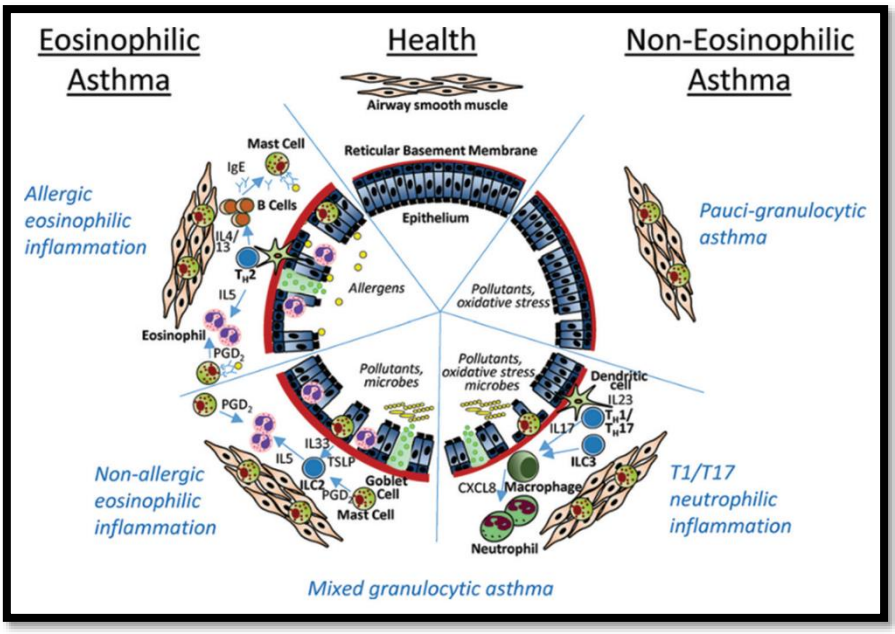
الجسمِ. تتراكمُ الأدلَّةُ على أنَّ الأفرادَ الذين لديهم مشعرُ كتلةِ الجسم (BMI) (body mass index) مرتفعُ لديهم ضبطٌ أسوأ للرَّبو، كما أنَّ فقدانَ الوزنِ المُستمرّ يحسّنُ ضبطَ الرَّبو [29].

6-1-6- الرَّبو المُحدَثُ بالجهدِ:

الرَّبو المُحدَثُ بالجهدِ (EIA) (exercise-induced asthma)، أو التَّشنُّجُ القصبيُّ المُحدَثُ بالجهدِ (EIB) (exercise-induced bronchoconstriction)، هو أحدُ مُتغيراتِ الرَّبو الذي يُعرَّفُ على أنَّهُ حالةٌ يؤدّي فيها الجهدُ أو النَّشاطُ البدنيُّ القويُّ إلى تشنُّجٍ قصبيٍّ حادٍّ لدى الأشخاصِ الذينَ يعانونَ من الارتكاسِ الشَّديدِ في الطُّرقِ الهوائيَّةِ. يُلاحَظُ في المقامِ الأوَّلِ عندَ مرضى الرَّبو ولكن يمكنُ ملاحظتهُ أيضاً في المرضى الذين لديهم نتائجٌ طبيعيَّةٌ لقياسِ التَّنفُّسِ (spirometry) أثناءَ الرَّاحةِ المصابينَ بالتَّأتُّبِ أو التهابِ الأنفِ التَّحسُّسي أو التَّليُّفِ الكيسي وحتَّى في الأشخاصِ الأصحَّاءِ. غالباً ما يكونُ التَّشنُّجُ القصبيُّ المُحدَثُ بالجهدِ تشخيصاً مُهمَلاً، وقد يكونُ الرَّبو المُستبطنُ صامتاً لدى ما يصلُ إلى 50% من المرضى، باستثناءِ الجهدِ [25]. يستخدمُ اختبارُ التَّحدي بالجهدِ للتَّشخيصِ. يوفِّرُ استخدامُ مشاركةِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) مع مقلِّدٍ بيتَّا طويلِ المفعولِ (LABA) قبلَ الجهدِ ضبطاً أفضلَ من مقلِّدٍ بيتَّا قصيرِ المفعولِ (SABA) لوحدهِ [30].

7-1-الأنماطُ الدَّاخليَّةُ (endotypes) للرَّبو:

على النَّقيضِ من الأنماطِ الظَّاهريَّةِ، التي تصفُ الخصائصَ السَّريريَّةَ والمورفولوجيَّةَ، فإنَّ الأنماطَ الدَّاخليَّةَ هي وسيلةٌ لتجميعِ الأنواعِ الفرعيَّةِ للمرضِ باستخدامِ الفيزيولوجيا المرضيَّةِ (الشكل 1) [1]. وهذا مهمٌّ لفهمِ التَّطوُّراتِ في العلاجِ الهدفي. ومعَ ذلكَ، فإنَّ عدمَ القدرةِ على قياسِ السِّيتوكيناتِ يحدُّ بشكلٍ مباشرٍ من التَّطبيقاتِ السَّريريَّةِ للتَّنميطِ الدَّاخلي.



الشكل (1): الإمراضيَّةُ المناعيَّةُ في الرَّبو [1]

7-1-1- الرَّبو من النَّمطِ الثَّاني (ارتفاعُ اللمفاويات التائية المساعدة 2):

هو النَّمطُ الأكثرُ شيوعاً ويصيب 40%-70% من مرضى الربو. يعرَّفُ عن طريق كثرةِ الحمضاتِ في القشـــعِ بنســـبةِ ≤2% من الكريَّاتِ البيضِ في العيِّنةِ. هناك طرائقٌ أخرى لتأكيدِ وجود الالتهابِ من النَّمطِ 2 وهي كثرةُ الحمضاتِ في الدَّمِ بمقدار ≤150/ميكرولتر والتَّركيزُ الجزئيُّ لأكسيدِ النتريك الزفيري (fractional concentration of exhaled nitric oxide) (FeNO) ≤20 جزء في المليار [1].

من منظورٍ مناعيٍّ، غالباً ما تتوسَّطُ الخلايا التَّائيَّةُ المُساعدةُ 2 (T helper 2) (Th2) في الرَّبو. يمكنُ أن يحدثُ هذا من خلالِ مســـارين على الأقل. في الأفرادِ المؤهَّبين، يؤدِّي التَّعرُّضُ للمُؤرِّجاتِ أو المُلوِّثاتِ أو الكائناتِ الحيَّةِ الدَّقيقةِ إلى قيامِ الخلايا الظَّهاريَّةِ القصـــبيَّةِ بإفرازِ إنترلوكين-33 (الذي يُصطَنعُ أيضاً من العضلاتِ الملساءِ في الطُّرقِ الهوائيَّةِ والخلايا البدينةِ)، وإنترلوكين-25. يعزِّزُ ذلكَ تنشيطَ سيتوكيناتِ Th2، على وجه الخصوصِ إنترلوكين-4، وإنترلوكين-5، وإنترلوكين-9، وإنترلوكين-13 [26]. ويكونُ المسارُ المُنفصلُ من خلالِ عرضِ المُستضدِّ للخلايا التَّائيَّةِ والتَّوليدِ اللَّاحقِ لاستجابةِ الخلايا البائيَّةِ ما يؤدِّي إلى إنتاجِ IgE، وكثرةِ الحمضـــاتِ، وتفعيلِ الخلايا البدينة. يلعبُ إنترلوكين-4

دوراً رئيسيّاً في تنظيمِ تمايزِ Th2. يعدُّ إنترلوكين-5 وإنترلوكين-9 مسؤولانِ عن تفعيلِ الحمضاتِ والخلايا البدينةِ على التَّوالي [31]. يستحثُّ إنترلوكين-13 فرطَ تنسُّجِ الخلايا الكأسية، وفرطَ الإفرازِ المخاطي، وفرطَ الحمضاتِ، وفرطَ الاستجابةِ في الطَّريقِ الالتهابي [31] [25]. المسارُ النِّهائيُّ المشتركُ هو الرَّبو بالحمضاتِ. الأنماطُ الظَّاهريَّةُ للرَّبو من النَّمطِ الثاني المُحدَّدةُ حالياً هي الرَّبو التحسسي، والرَّبو بالحمضاتِ، والربو المحدث بالأسبرين [32].

7-1-2- الرَّبو غيرُ النَّمطِ الثَّاني (انخفاضُ اللمفاويات التَّائيَّةِ المساعدة 2):

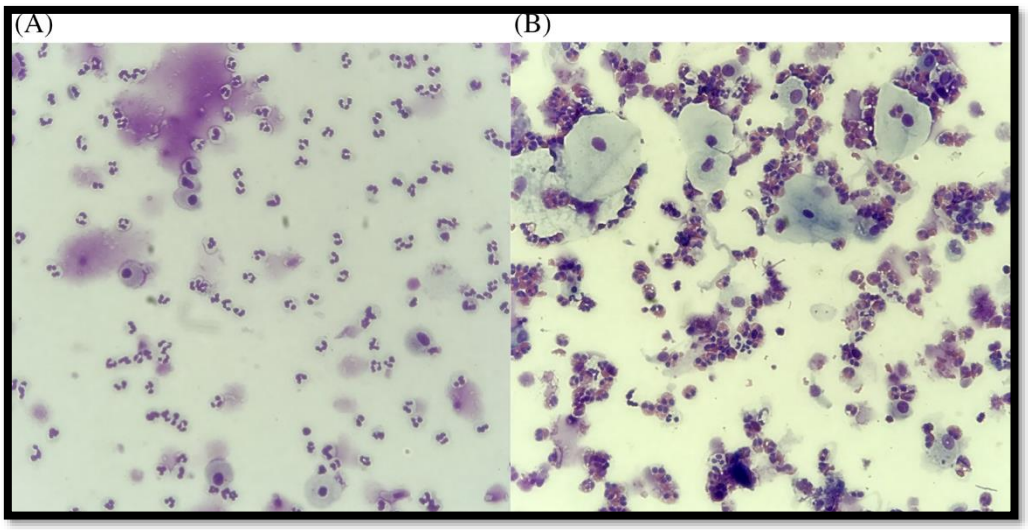
يتضمَّنُ الرَّبوُ غيرُ النَّمطِ الثاني، والذي يشارُ إليهِ غالباً باسم بالرَّبو بغيرِ الحمضات (noneosinophilic asthma)، أنماطاً داخليَّةً التهابيَّةً (حيث تشاركُ السيتوكيناتُ غيرُ T2 في تحفيزِ الرَّبو) وأنماطاً داخليَّةً غيرَ التهابيَّةٍ (حيثُ توجدُ شذوذاتٌ هيكليَّةٌ والتهابٌ عصبيٌّ). يمكن أن يساعِدَ التَّحليلُ الخلويُّ للقشعِ في التَّمييزِ بينَ الأنواعِ الفرعيَّةِ للأنماطِ الدَّاخليَّةِ [24]. الأنماطُ الظَّاهريَّةُ المحدَّدةُ للنَّمطِ غيرِ الثاني هي الرَّبو بالعدلات، والرَّبو قليلُ المُحبَّباتِ (paucigranulocytic asthma) (غيابُ فرطِ الحمضاتِ والعدلاتِ في الطَّريقِ الهوائي)، والرَّبو المترافقُ مع البدانةِ. السِّيتوكيناتُ الرَّئيسيَّةُ في الرَّبو بالعدلات هي إنترلوكين-17، وإنترلوكين-8، وإنترلوكين-6، في حين يتميَّزُ الرَّبو قليلُ المُحبَّباتِ بغيابِ التهابِ الطَّريقِ الهوائي مع استمرارِ أعراضِ الرَّبو ودليلٍ على فرطِ استجابةِ الطَّريقِ الهوائي [24]. قد يعكسُ الرَّبو قليلُ المُحبَّباتِ أيضاً الرَّبو المُعالَج بشكلٍ جيّدٍ [33].

7-1-3- الرَّبو المختلطُ (الغني بالمحبَّبات):

يحتوي هذا النَّمطُ على سماتِ الالتهابِ بالحمضاتِ والعدلاتِ بما في ذلكَ صورةُ السِّيتوكيناتِ الخاصَّةِ بهما. وهو أقلُّ شيوعاً من النَّمطين الرَّئيسيين السَّابقين ويميلُ إلى أن يكونُ أكثرَ شدَّةً وأصعبَ في العلاجِ [34].

8-1-الواسماتُ الحيوية غير الغازية:

القشــعُ المُحَرَّضُ هو النَّهجُ القياســيُّ الذَّهبيُّ للدِّراســةِ غيرِ الغازيةِ لالتهابِ الطَّريقِ الهوائي ويمكنُ اســتخدامهُ أيضــاً لدراســةِ العواملِ الإنتانيَّةِ في الطَّريقِ الهوائي. تُعدُّ أعدادُ الخلايا وصــيغتها التي يتمُّ الحصولُ عليها ذاتَ صلةٍ في توصيفِ الرَّبو (الشكل 2). ترتبطُ أعدادُ الحمضاتِ في القشعِ ارتباطاً جيّداً مع الاختباراتِ الأكثرِ غزواً مثلَ الغسالةِ القصبيَّةِ السنخيَّةِ أو الخزعاتِ القصبيَّةِ [33].



الشكل (2): قشعٌ محرَّضٌ من مريضٍ لديهِ ربو بالعدلات (A) وآخر مع ربو بالحمضات (B) [26]

هناكَ طريقةٌ غيرُ غازيةٍ تعملُ كواسمٍ بديلٍ لالتهابِ الطريقِ الهوائي بالحمضاتِ وهي قياسُ التَّركيزِ الجزئيِّ لأكسيدِ النتريك الزفيري (FeNO). غالباً ما يكونُ FeNO مرتفعاً في المرضى الذين يعانون من الرَّبو بالحمضات ويمكنُ استخدامهُ للتَّنبُّؤِ بالاستجابةِ للستيروئيداتِ. FeNO هو اختبارٌ تنفسيٌّ للجهد دونِ الأقصى، وهو أسرعُ من قياسِ التَّنفُّسِ (spirometry) ويمكنُ إجراؤهُ بجانبِ السَّريرِ. على الرُّغمِ من أنَّهُ ليس تشخيصيَّاً، إلَّا أنَّ FeNO يرتبطُ بحمضاتِ القشعِ، كما أنَّ ارتفاعَ FeNO يدعمُ تشخيصَ التهابَ الطَّريقِ الهوائي التَّحسُّسي أو بالحمضات [35].

الفصلُ الثَّاني: تشخيصُ وتقويمُ الرَّبو

1-2-المظاهرُ السَّريريَّةُ:

قد يتطوَّرُ الرَّبو في أيِّ عمرٍ. على الرُّغمِ من أنَّهُ مرضٌ شـــائعٌ في مرحلةِ الطُّفولةِ، فإنَّ عدداً من الأطفالِ يختبرونَ هجوعاً لأعراضِ الرَّبو في وقتٍ قريبٍ من البلوغ، مع احتمالِ تكرارها بعدَ ســـنواتٍ. قد يكون لدى المراهقين والبالغين الذين يعانون من أعراضِ الرَّبو "الجديدةِ" قصَّةٌ لأعراض الرَّبو أو تشخيصهِ في مرحلةِ الطُّفولةِ [36]. ومعَ ذلكَ، تُشـيرُ بعضُ الدِّراسـاتِ إلى أنَّ الرَّبو يكون متأخِّرَ الظُّهورِ لدى قُرابةِ نصـفِ البالغين المُصـابين بالربو، مع اختلافِ الخصـائصِ السَّـريريَّةِ وعواملِ الخطرِ عن الرَّبو المُبكِّرِ [37]، على الرُّغمِ من عدمِ وجودِ اختلافٍ في مسـتوى الشِّـدَّةِ [38]. الأنماطُ الظَّاهريَّةُ المُحدَّدةُ الأخرى مثل الرَّبو المُحدَثِ بالأسبرين والرَّبو بالحمضاتِ هي متلازماتٌ متميِّزةٌ تبدأ عادةً في مرحلةِ البلوغِ [25].

يعتمدُ تشـخيصُ الرَّبو على التَّقويمِ السَّريري من خلال القصَّـةِ المرضـيَّةِ المفصَّـلةِ والفحصِ السَّريري المدعومِ بقياسِ التَّنفُّسِ مع اختبارِ العكوسيَّةِ.

1-2-1- القصَّةُ المرضيَّةُ:

أعراضُ الرَّبو هي الوزيزُ، والسُّـعالُ، والزلَّةُ، وضـيقُ الصَّـدرِ ولكنَّها ليسـت نوعيَّةً للرَّبو ويمكنُ مشاهدتُها مع أمراضٍ رئويَّةٍ أُخرى. إلَّا أنَّ اجتماعَ هذهِ الأعراضِ يزيدُ من احتماليَّةِ الإصابةِ بالرَّبو. عادةً ما يكونُ نمطُ الأعراض متغايراً بمرورِ الوقتِ، وقد يكونُ المريضُ بدونِ أعراضٍ تماماً بين الهجماتِ [39]. عادةً ما تسـوءُ الأعراضُ في اللَّيلِ ويمكنُ أن تتحرَّضَ بالتَّمرينِ أو عواملٍ مُحفِّزةٍ أخرى مثلَ الإنتاناتِ الفيروسيَّةِ والتَّدخين. يمكنُ دعمُ تشخيصِ الرَّبو من خلالِ أخذِ قصَّـةٍ مفصَّـلةٍ بما في ذلكَ مهنةُ المريضِ، والقصَّـةُ العائليَّةُ للرَّبو، واضـطِّراباتُ الحسـاسـيَّةِ الأخرى، والتَّدخينُ، واسـتخدامُ السَّـجائرِ الإلكترونيَّةِ. يعرضُ الجدولُ (1) الأسـئلةَ ذاتَ الصِّـلةِ التي تُؤخَذُ في الاعتبارِ عادةً عند اسـتجوابِ

المريضِ حينَ يكونُ تشخيصُ الرَّبو قيدَ النَّظرِ [1]. قد يسوءُ ضبطُ الرَّبو من خلالِ وجودِ أمراضٍ مرافقةٍ مثلَ مرضِ القلسِ المعدي المريئي (gastroesophageal reflux disease) (GERD)، والتهابِ الجيوبِ الأنفيَّةِ، والبدانةِ، واضطِّراباتِ النَّومِ، أو استخدامِ بعضِ الأدويةِ مثلَ حاصراتِ بيتَّا ومضادَّاتِ الالتهابِ غيرِ الستيروئيديَّةِ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) (NSAIDs) بما في ذلكَ الأسبرين [26].

الجدول (1): الأسئلةُ المتعلِّقةُ بتشخيصِ الرَّبو [1]

هل لدى المريضِ أو عائلتهِ قصَّةٌ للإصابةِ بالرَّبو أو الحالات التأتبيَّةِ الأخرى، مثل الأكزيما أو التهابِ الأنفِ التَّحسُّسي؟
هل يعاني المريضُ من نوباتٍ متكرِّرةٍ من الوزيز؟
هل يعاني المريضُ من سعالٍ مُزعجٍ في اللّيل؟
هل يعاني المريضُ من الوزيز أو السُّعالِ بعدَ ممارسةِ الرِّياضةِ؟
هل يعاني المريضُ من الوزيز أو ضيقِ الصَّدرِ أو السُّعالِ بعدَ التَّعرُّضِ لحبوبِ الطَّلعِ، أو الغبارِ، أو الحيواناتِ ذاتِ الرِّيشِ أو الفرو، أو بعدَ ممارسةِ الرِّياضةِ، أو الإنتانِ الفيروسي، أو الدُّخانِ البيئي (السَّجائرِ أو حرق البخور أو الخشب)؟
هل يعاني المريضُ من تفاقمِ الأعراضِ بعدَ تناولِ الأسبرين/NSAIDs أو استخدامِ حاصراتِ بيتَّا؟
هل نزلاتُ البردِ لدى المريض "تنتقلُ إلى الصَّدرِ" أو تستغرقُ أكثرَ من عشرةِ أيَّامٍ للتخلُّصِ منها؟
هل تتحسَّنُ الأعراضُ بالعلاجِ المناسبِ للرَّبو؟
هل هناكَ أيُّ سماتٍ توحي بالرَّبو المهني؟

المرضى الذين يعانونَ من الرَّبو لديهم أنماطٌ ظاهريَّةٌ سريريَّةٌ مختلفةٌ مع خصائصٍ سريريَّةٍ مُحدَّدةٍ مثلَ الرَّبو التَّحسُّسي الذي يبدأُ عادةً خلالَ مرحلةِ الطُّفولةِ [40]. ويمكن أيضاً أن يترافقَ مع التهابِ

الجيوبِ المزمنِ والبولياباتِ الأنفيَّةِ (chronic rhinosinusitis with nasal polyps) (CSwNP). يُسمَّى النَّمطُ الظَّاهريُّ الآخرُ الرَّبوَ غيرَ التَّحسُّسي والذي لا يترافقُ بقصَّةٍ للتأتُّبِ (atopy) أو الأرجيَّةِ (allergy). وتشملُ الأنماطُ الظَّاهريَّةُ الأخرى الرَّبوَ المُتأخِّرَ، والرَّبوَ المُصحوبَ بانسدادٍ ثابتٍ في الطُّرقِ الهوائيَّةِ، والرَّبو المُرتبطَ بالبدانةِ [40].

1-2-2- الفحصُ السَّريريُّ:

قد يكونُ الفحصُ السَّريريُّ للصَّدرِ طبيعيَّاً في حالاتِ الرَّبو المُستقرِّ والمضبوطِ، لكنَّ وجودَ وزيزٍ موسيقيٍّ متغايرٍ، ومنتشرٍ، وثنائي الجانبِ، وعالي النَّبرةِ هو سمةٌ مُميَّزةٌ للرَّبو. قد يكون ذلكَ مصحوباً بضيقٍ في التَّنفُّسِ أو انخفاضِ إشباعِ الأكسجين. يُشيرُ وجودُ الوزيزِ إلى تضيُّقِ الطَّريقِ الهوائي، لكنَّهُ لا يرتبطُ بشدَّةِ الرَّبو.

من المُهمِّ فحصُ الطُّرقِ الهوائيَّةِ العلويَّةِ للبحثِ عن أدلَّةٍ على التهابِ الأنفِ التَّحسُّسي، مثلَ وذمةِ الغشاءِ المُخاطي للأنفِ، والبولياباتِ الأنفيَّةِ، والسَّيلانِ الأنفي الخلفي. تدعمُ المظاهرُ التَّحسسيَّةُ الأخرى، مثلَ التهابِ الجلدِ التَّأتُّبي، أيضاً تشخيصَ الرَّبو التَّحسُّسي [41].

ينبغي أن يشيرَ وجودُ وزيزٍ موضَّعٍ، أو خراخرٍ، أو صريرٍ، أو تبقرُطِ الأصابعِ، أو نفخةٍ قلبيَّةٍ إلى تشخيصاتٍ بديلةٍ [41]. لذلكَ، ينبغي إجراءُ دراسةٍ مُتأنيَّةٍ لأيِّ تشخيصاتٍ بديلةٍ قبلَ البدءِ في علاجِ الرَّبو من قِبَلِ الطَّبيبِ.

تُركِّزُ الاستقصاءاتُ للمريضِ المُشتَبَهِ في إصابتهِ بالرَّبو في الغالبِ على اختبارِ وظائفِ الرِّئةِ. تُعَدُّ الاستقصاءاتُ الأخرى، بما في ذلكَ التَّصويرُ الشُّعاعيُّ للصَّدرِ وفحوصُ الدَّمِ واختباراتُ الحساسيَّةِ، مفيدةً لمزيدٍ من التَّنميطِ الظَّاهري لمرضى مختارين ولكنَّها لا تستطيعُ في حدِّ ذاتها إثباتَ أو دحضَ تشخيصِ الرَّبو.

2-2- اختباراتُ وظائفِ الرِّئةِ:

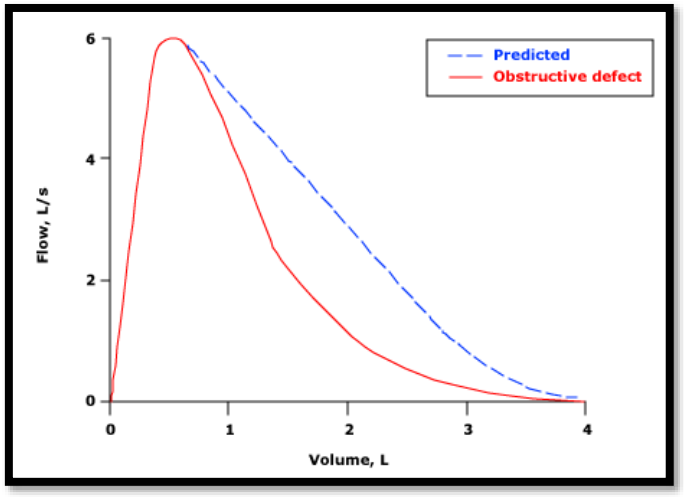
2-2-1- قياسُ التَّنفُّسِ (spirometry):

يُعدُّ قياسُ التَّنفُّسِ (spirometry)، الذي يُتبَعُ فيهِ الشَّـــهيقُ الأعظميُّ بزفيرٍ كاملٍ ســـريعٍ وقويٍّ، ضـرورياً لتأكيدِ انسدادِ الجريانِ الهوائي وإظهارِ عكوسيَّةٍ مهمَّةٍ. يتضـمَّنُ قياسُ التَّنفُّسِ قياسَ حجمِ الزَّفيرِ القسـري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) والسِّـعةَ الحيويَّةَ القسـريَّةَ (forced vital capacity) (FVC) [42]. توفِّرُ هذه القياساتُ معلوماتٍ ضروريَّةً لتشخيصِ الرَّبو [2]. يُجرَى قياسُ التَّنفُّسِ القاعديُّ لجميعِ المرضـى تقريباً الذين يُشـــتَبَهُ في تشـــخيصِ إصـــابتهم بالرَّبو، ومن النَّاحيةِ المثاليَّةِ قبلَ البدءِ التَّجريبي للعلاجِ بالموسِّعاتِ القصبيَّةِ أو علاجِ الضَّبطِ. يمكنُ استخدامُ نتائجِ قياسِ التَّنفُّسِ لتحديدِ ما يلي [42]:

- تحديدُ ما إذا كان هناك تحدُّدٌ (انسدادٌ) قاعديٌّ في الجريان الهوائي (انخفاضُ FEV_1/FVC)
- تقويمُ إمكانيَّةِ عكسِ الشُّذوذِ الانسدادي عن طريقِ إعادةِ الاختبارِ بعدَ تلقي الموسِّعِ القصبي
- تحديدُ شدَّةِ انسدادِ الجريانِ الهوائي (استناداً إلى FEV_1)
- تحديدُ وجودِ نمطٍ حاصـرٍ كتفسـيرٍ بديلٍ للزلَّةِ لدى المرضـى الذين لديهم جريانٌ هوائيٌّ طبيعيٌّ (FEV_1/FVC طبيعيَّةٌ)، على سبيل المثال، FVC أقلُّ من 80% من المُتوقَّعِ

يُحدَّدُ نمطُ الانسـدادِ في قياسِ التَّنفُّسِ رقميَّاً من خلالِ انخفاضِ نسـبةِ FEV_1 إلى FVC إلى ما دونِ الحدِّ الأدنى الطبيعي، وهو الحدُّ الفاصل عند الشَّريحةِ المئويَّةِ الخامسة من فاصلِ الثِّقةِ المُقدَّمِ إلكترونيَّاً بواسـطةِ مقاييس التَّنفُّسِ المُحوسَـبةِ الحديثةِ. بعدَ تحديدِ وجودِ انسـدادٍ في الجريانِ الهوائي، تُصـنَّفُ شدَّةُ انسدادِ الجريانِ الهوائي وفقاً لدرجةِ انخفاضِ FEV_1 إلى ما دونِ المُعدَّلِ الطَّبيعي على أنَّها خفيفةٌ ومتوسِّطةٌ وشديدةٌ، على الرُّغمِ من أنَّهُ يمكنُ استخدامُ أنظمةِ تصنيفٍ أخرى [42] [43]. لا ترتبطُ فئاتُ الشِّدَّةِ هذهِ بالضَّرورةِ بالأعراضِ، وتُستَخدَمُ لتفسيرِ وظائفِ الرِّئةِ وهي ليست نفسَ الفئاتِ المُستخدمةِ لتحديدِ شدَّةِ الرَّبو [2].

يمكنُ أيضاً تحديدُ نمطِ الانسداد بصريًّاً من خلالِ فحصِ شكلِ عروةِ الحجم–الجريان التي غالباً ما توفِّرُها مقاييسُ التَّنفُّسِ الحديثةُ. يُشـيرُ المَظهرُ المُجوَّفُ والمُقعَّرُ للجزءِ الزَّفيري من عروةِ الحجم–الجريان إلى انسدادٍ مُنتشرٍ لجريانِ الهواءِ داخلَ الصَّدرِ، وهو نموذجيٌّ للرَّبو وعددٍ من أمراضِ الرِّئةِ الانسداديَّةِ الأخرى (الشكل 3) [42].



الشكل (3): عروةُ الحجم–الجريان التي تشيرُ إلى عيبٍ انسداديٍّ (الأحمر) [42]

نادراً، في بعضِ حالاتِ الانسدادِ الشَّديدِ، قد تكونُ نسبة FEV_1/FVC طبيعيَّةً بشكلٍ خاطئٍ بسببِ عدمِ قُدرةِ المريضِ على الزَّفيرِ بشـــكلٍ كاملٍ، ما يؤدّي إلى التَّقليلِ من تقديرِ FVC الحقيقيَّةِ. وبالتَّالي، فإنَّ تفسيرَ نسبة FEV_1/FVC دونَ تقويمِ منحنياتِ الزمن–الجريان يمكنُ أن يستبعدَ الانسدادَ بشكلٍ غيرِ مناسبٍ ويقترحُ عيباً حاصراً [43].

2-2-2- الاستجابةُ للمُوسِّعِ القصبي:

تُقوَّمُ العكوسيَّةُ بالموسِّع القصبي في جميعِ المرضى الذين يعانونَ من تحدُّدٍ في الجريانِ الهوائي وفقاً لقياسِ التَّنفُّس القاعدي، على النَّحو الموصى به في الإرشاداتِ الحاليَّةِ [2]. تُعطَى بخَّتان إلى أربعِ بخَّاتٍ من موسِّعٍ قصبيٍّ قصيرِ المفعولِ (مثلَ، ألبوتيرول)، ويفضَّلُ أن يكونَ ذلكَ باستخدامِ الحجرةِ، ويُكرَّرُ قياسُ التَّنفُّسِ بعد 10 إلى 15 دقيقةً. يمكن أيضاً إجراءُ القياساتِ قبلَ وبعدَ المُوسِّعِ القصبي.

تُعتَبَرُ الزِّيادةُ بنسبة ≤ 12% و200 مل في FEV_1 استجابةً مهمَّةً للموسِّعِ القصبي.

تجدُرُ الإشارةُ إلى أنَّ وجودَ استجابةٍ للموسِّعِ القصبي، بمُفردِها، لا يكفي لتشخيصِ الرَّبو. يمكنُ ملاحظةُ استجابةٍ للموسِّعِ القصبي في حالاتٍ أخرى، مثلَ الدَّاءِ الرِّئوي الانسدادي المُزمنِ (COPD)، والتَّليُّفِ الكيسي، والتَّوسُّعِ القصبي غيرِ الكيسي، والتهابِ القُصيباتِ. يمكنُ تمييزُ الرَّبو عن هذه الحالاتِ الأخرى من خلالِ القدرةِ على حدوثِ زيادةٍ "كبيرةٍ" في FEV_1. إنَّ تعريفَ الاستجابةِ "الكبيرةِ" للموسِّع القصبي ليسَ مُوحَّداً، يُصنِّفُ الباحثونَ عموماً الاستجابةَ الكبيرةَ على الأقلِّ بنسبة 15 أو 20%. ومعَ ذلكَ، لا توجدُ عتبةٌ دقيقةٌ تُحدِّدُ الاستجابةَ "الرَّبويَّةَ" للموسِّع القصبي [43].

في بعضِ الأحيانِ، يُظهرُ مرضى الرَّبو انسداداً في الجريانِ الهوائي في قياسِ التَّنفُّسِ ولكنَّهم يفشلونُ في إظهارِ تحسُّنٍ ملحوظٍ بعدَ استخدامِ المُوسِّع القصبي (استجابةٌ "سلبيَّةٌ كاذبةٌ"). تشملُ أسبابُ السَّلبيَّاتِ الكاذبةِ ما يلي [42]:

- عدمُ كفايةِ استنشاقِ المُوسِّع القصبي بسببِ مشاكلٍ في استخدامِ البخَّاخاتِ مضبوطةِ الجرعةِ بشكلٍ صحيحٍ
- الاستخدامُ الحديثُ لموسِّعاتِ القصبيَّةِ سريعةِ المفعولِ أو غيرها من الأدويةِ المُضادَّةِ للرَّبو (مثلَ، LABA)، ممَّا يؤدّي إلى حدوثِ توسُّعٍ قصبي قريبٍ من الحدِّ الأقصى قبلَ الاختبارِ
- تحدُّدٌ أصغريٌّ في الجريانِ الهوائي في وقتِ الاختبارِ (نسبةُ FEV_1 تقتربُ بالفعلِ من 100%)
- في بعضِ مرضى الرَّبو، وجودُ انسدادٍ غيرِ قابلٍ للعلاجِ في الطُّرقِ الهوائيَّةِ بسببِ التهابِ القصباتِ المُزمنِ أو التَّندُّبِ
- العلاجُ بأدويةِ الضَّبطِ (مثلَ، الستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ أو مضادَّاتِ مُستقبلات اللوكوترين) التي لم توقف قبلَ الاختبارِ

2-2-3- قياسُ الجريانِ الزَّفيري الأعظمي (PEF):

قد تكونُ قياساتُ معدَّلِ الجريانِ الزَّفيري الأعظمي (PEF) التَّسلسليَّةُ مفيدةً في تشخيصِ الرَّبو من خلالِ إظهارِ التَّغايريَّةِ المُميَّزةِ بنسبةٍ أكثر من 10% في PEF الذي يُجرَى مرَّتين يوميَّاً على مدارِ أسبوعين، وأيضاً للمُتابعةِ بعدَ بدءِ العلاجِ. قد تكونُ تجربةٌ علاجيَّةٌ تشخيصيَّةٌ مع عكوسيَّةٍ مهمَّةٍ بعدَ أربعةِ أسابيعٍ من العلاجِ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) مفيدةً في تأكيدِ التَّشخيصِ عندما تُظهِرُ عكوسيَّةً مواتيةً [44].

2-2-4- اختبارُ الاستثارةِ القصبيَّةِ:

يتوفَّرُ اختبار الاستنشاق المُثير للقصبات (bronchoprovocation inhalation test) في مُعظَمِ مُختبراتِ اختبارِ وظائفِ الرِّئةِ وهو أداةٌ مُفيدةٌ لتشخيصِ الرَّبو لدى المرضى الذين لديهم جريانٌ هوائيٌّ قاعديٌّ طبيعيٌّ. يُعدُّ الاختبارُ آمناً جدَّاً بشكلٍ عامٍّ مع وجودِ مضادَّاتِ استطبابٍ قليلةٍ، على الرُّغمِ من أنَّ FEV_1 التي تقلُّ عن 60% أو التي تقلُّ عن 1.5 لتر تُعَدُّ مضادَّ استطبابٍ نسبيٍّ [45]. يمكنُ استخدامُ هذا الاختبار لتشخيصِ أو استبعادِ فرطِ استجابةِ الطرق الهوائيَّةِ لدى المرضى الذين يتظاهرونَ بشكلٍ غيرِ نمطيٍّ (على سبيلِ المثالِ، قياسُ التَّنفُّسِ القاعدي طبيعي، عدمُ وجودِ تغايريَّةٍ في تحدُّدِ الجريانِ الهوائي بقياساتِ PEF التَّسلسليَّةِ) أو أعراضٍ معزولةٍ للرَّبو، وخاصَّةً السُّعال [45].

يُستَخدَمُ مُحفِّزٌ (مثلَ استنشاقِ الميثاكولين، أو استنشاقِ المانيتول، أو ممارسةِ الرياضة) لتحريضِ تشنُّجٍ قصبيٍّ. يكونُ الأشخاصُ المُصابونَ بالرَّبو أكثرَ حساسيَّةً لمثلِ هذهِ المُحفِّزات من غيرِ المصابين بالرَّبو. إضافةً إلى ذلكَ، قد يُنبِئُ التَّحسُّنُ في النِّسبةِ المئويَّةِ عندَ إعطاءِ موسِّعٍ قصبيٍّ بعدَ التَّشنُّجِ القصبي بشخصٍ مُعرَّضٍ للهجماتِ [46].

2-3-الاستقصاءاتُ الأخرى:

3-2-1- تصويرُ الصَّدرِ بالأشعَّةِ السِّينيَّةِ:

لا يوصى بإجراءِ تصويرِ الصَّدرِ بالأشعَّةِ السِّينيَّةِ روتينيَّاً ما لم يكن التَّشخيصُ موضِعَ شكٍّ عندما لا تكونُ الأعراضُ نموذجيَّةً أو تقترحُ تشخيصاتٍ بديلةً، أو عندَ تقويمِ مريضٍ يعاني من الرَّبو الشَّديدِ، أو عندما يترافقُ الرَّبو بحالاتٍ طبيَّةٍ أخرى [2].

3-2-2- اختباراتُ الدَّمِ:

تدعمُ كثرةُ الحمضاتِ المحيطيَّةُ وارتفاعُ مستوياتِ الغلوبولين المناعي E (IgE) التَّشخيصَ ولكن لا يُنصَحُ بها روتينيَّاً إلَّا في حالةِ التَّعامُلِ مع الرَّبو المتوسِّطِ إلى الشَّديدِ.

3-2-3- التَّركيزُ الجزئيُّ لأكسيدِ النتريك الزفيري:

يرتبطُ التَّركيزُ الجزئيُّ لأكسيدِ النتريك الزفيري (FeNO) ارتباطاً وثيقاً بالالتهاب من النَّمطِ الثَّاني ويرتفعُ عادةً في الرَّبو بالحمضاتِ. يُقتَرحُ أنَّ FeNO < 25 جزء في المليار يشيرُ إلى أنَّ كثرةَ الحمضاتِ غيرُ محتملةٍ، وFeNO ما بين 25-49 جزء في المليار يشيرُ إلى كثرةِ الحمضاتِ المحتملةِ، وFeNO > 50 جزء في المليار إلى إمكانيَّةٍ أكبرَ لوجودِ كثرةِ الحمضاتِ. ومع ذلكَ، يمكنُ أيضاً أن يرتفعَ FeNO في حالاتٍ غيرِ الرَّبو مثلَ التهابِ الأنفِ التَّحسُّسي، والتأتُّبِ، والأكزيما، والتهابِ القصباتِ مفرطِ الحمضاتِ. يمكنُ أيضاً أن ينخفضَ الاختبارُ لدى المُدخنِّين والرَّبو بالعدلات (neutrophilic asthma). قد تقيِّدُ هذهِ الاعتباراتُ تطبيقَهُ على تشخيصِ الرَّبو. ومع ذلكَ، في السِّياقِ السَّريري الصَّحيحِ مع وجودِ أعراضٍ تنفسيَّةٍ مُتغايرةٍ، فإنَّ ارتفاعَ FeNO > 50 جزء في المليار يسمحُ بتشخيصِ الرَّبو بشكلٍ صحيحٍ. لا يمكنُ للمستوى المُنخفضِ من FeNO أن يستبعدَ الإصابةَ بالرَّبو. يُعدُّ وجودُ مستوى عالٍ من FeNO أيضاً عاملَ خطرٍ لهجماتِ الرَّبو الشَّديدةِ والمُتكرِّرةِ في المستقبلِ وانخفاضِ وظائفِ الرِّئةِ. يُشيرُ FeNO ≤ 20 جزء في المليار إلى الالتهابِ من النَّمطِ الثَّاني، وهو مؤشِّرٌ جيِّدٌ للاستجابةِ للعواملِ البيولوجيَّةِ المُناسبةِ. يمكنُ أن يُساعدَ FeNO أيضاً في تحديدِ الاستجابةِ للستيروئيداتِ وتحسينِ جرعاتِ الستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) [47].

4-2-3- اختباراتُ الحساسيَّةِ:

لا يُطلَبُ اختبارُ وخزِ الجلدِ (skin prick testing) واختبارُ المُمتَزِ الأرجي الشُّعاعي (radioallergosorbent test) (RAST) روتينيّاً لتشخيصِ الرَّبو ولكنَّهما قد يكونان مفيدينِ في تحديدِ المُؤرِّجاتِ التي يتحسَّسُ عليها المريضُ وفي تطويرِ استراتيجيَّةٍ لتجنُّبِ التَّعرُّضِ للمؤرِّجات [48].

4-2-التّشخيصُ:

تشيرُ قصَّةُ الأعراضِ المُتقطِّعةِ النَّموذجيَّةِ للرَّبو بالإضافةِ إلى اكتشافِ الوزيزِ بالفحصِ السَّريري (الموجودِ بالتَّزامنِ مع الأعراضِ والغائبِ عندَ زوالِ الأعراض) بقوَّةٍ إلى تشخيصِ الرَّبو. يعتمدُ تأكيدُ تشخيصِ الرَّبو على عنصرين إضافيين رئيسيين [2]:

- إظهارُ تحدُّدٍ متغايرٍ في الجريانِ الهوائي الزَّفيري، ويفضَّلُ أن يكونَ ذلكَ عبرَ قياسِ التَّنفُّسِ
- استبعادُ التَّشخيصاتِ البديلةِ

قياسُ التَّنفُّسِ (spirometry) هو الطَّريقةُ الأساسيَّةُ لتأكيدِ التَّحدُّدِ المُتغايرِ في الجريانِ الهوائي. يمكنُ إثباتُ التغايريَّةِ عن طريقِ الاختبارِ قبلَ وبعدَ الموسِّعِ القصبي، أو من زيارةٍ إلى أخرى للعيادةِ، أو قبلَ وبعدَ تحدي اختبارِ الاستنشاق المُثير للقصبات [42] [43].

4-2-1- تحدُّدُ الجريانِ الهوائي في اختبارِ قياسِ التَّنفس الأوَّلي:

يُشخَّصُ الرَّبو افتراضيّاً بوجودِ أعراضٍ نموذجيَّةٍ للرَّبو وتحدُّدِ الجريانِ الهوائي في قياسِ التَّنفُّسِ الأوَّلي، والذي ينعكس تماماً إلى الوضعِ الطبيعي بعدَ الموسِّعِ القصبي. وبالمثلِ، فإنَّ الأعراضَ النموذجيَّةَ والعكوسيَّةَ الكبيرةَ لتحدُّدِ الجريانِ الهوائي في قياس التنفس تؤكِّدُ عموماً تشخيصَ الرَّبو.

4-2-2- قياسُ التَّنفُّسِ الأوَّليُّ طبيعيٌّ:

غالباً ما تكونُ وظائفُ الرِّئةِ لدى مرضـــى الرَّبو غيرِ العرضـــيين في وقتِ التَّقويمِ طبيعيَّةً. بالنِّســبةِ لهؤلاءِ المرضى، يمكنُ استخدامُ الاستراتيجيَّاتِ التَّاليةِ لتأكيدِ التَّشخيصِ السَّريري [2]:

- تكرارُ قياسِ التَّنفُّسِ في الزِّياراتِ اللَّاحقةِ للعيادةِ عندما تظهرُ الأعراضُ على المريضِ
- قياساتٌ تسلسليَّةٌ لـ PEF مُسجَّلةٌ من قِبَلَ المريضِ مع مرورِ الوقتِ (على سبيل المثال، في الصَّباحِ والمساءِ، عندَ حدوثِ الأعراض، وبعدَ تلقي الموسّع القصبي)
- اختبارُ الاستنشاق المُثير للقصبات بالميثاكولين أو المانيتول أو تحدِّي التمارين الرياضية

4-2-3- التَّشخيصُ على أساسِ القصَّةِ والمسارِ السَّريري:

في بعضِ الحالاتِ، تقترحُ القصَّـــةُ والمَســـارُ السَّـــريريُّ بقوَّةٍ تشـــخيصَ الرَّبو، ويتمُّ البدءُ بتجربةٍ علاجيَّةٍ كجزءٍ من عمليَّةِ التَّشخيصِ. يمكنُ الاعتمادُ على مجموعةٍ من التَّظاهراتِ النَّموذجيَّةِ (مثلَ النُّوبِ المُتكرِّرةِ من الأعراضِ النَّموذجيَّةِ النَّاجمةِ عن محفِّزاتٍ نموذجيَّةٍ)، والوزيزِ عندَ الإصـــغاءِ، والاســـتجابةِ السَّـريعةِ للأدويةِ المُضـادَّةِ للرَّبو لوضـعِ تشـخيصٍ افتراضـيٍّ. ومعَ ذلكَ، تنصُّ إرشـاداتُ GINA على ضرورةِ التَّحقُّقِ من صحَّةِ التَّشخيصِ السَّريري للرَّبو باستخدامِ بياناتٍ موضوعيَّةٍ، كلَّما أمكنَ ذلكَ [2].

2-5-التَّقويمُ الأوَّليُّ:

عادةً ما يتمُّ التَّقويمُ الأوَّليُّ للرَّبو في وقتٍ قريبٍ من التَّشخيصِ. يُعدُّ تقويمُ الأعراضِ، ووظائفِ الرِّئةِ، ومخاطرِ الهجماتِ بمثابةِ دليلٍ لكثافةِ العلاجِ اللَّازمِ لضـــبطِ الرَّبو بشـــكلٍ جيّدٍ. تتأثَّرُ شـــدَّةُ الرَّبو بعواملٍ مُتعدِّدةٍ، بما في ذلكَ فرطُ استجابةِ الطُّرقِ الهوائيَّةِ والاستعدادُ للحساسيَّةِ (التَّأتُّبُ)، والعواملُ البيئيَّةُ (مثلَ

التَّعرُّضِ للمُهيّجاتِ والفيروســاتِ والمُؤرِّجات)، والأمراضُ المُرافقةُ (مثلَ البدانةِ أو التهابِ الجيوبِ الأنفيَّةِ المُزمنِ)، وبالتَّالي يمكنُ أن تتغيَّرَ شـــدَّةُ الرَّبو مع مرورِ الوقتِ. تتعرَّفُ المبادرةُ العالميَّةُ للرَّبو (GINA) عملياً على أربعةِ مستوياتٍ مُختلفةٍ من الأعراضِ ومخاطرِ الهجماتِ لمُعايرةِ العلاجِ الأوَّلي [2].

إلى جانبِ مُلاحظةِ تواترِ الأعراضِ وعواملِ الخطرِ للهجمةِ، يجبُ أن يشـــمَلَ التَّقويمُ الأوَّليُّ تقويمَ (وتوثيقَ) وظائفِ الرِّئةِ لدى جميعِ الأشـــخاصِ البالغين من العمرِ ما يكفي لإجراءِ الاختبارِ [2]. إذا كانَ المريضُ يعاني من هجمةٍ في وقتِ التَّقويمِ الأوَّلي، فيجبُ تكرارُ تقويمِ وظائفِ الرِّئةِ بعدَ زوالِ الهجمةِ. يتضـــمَّنُ البرنامجُ الوطنيُّ للتَّثقيفِ والوقايةِ من الرَّبو (NAEPP) قِيَمَ spirometry أو قياسَ الجريانِ الزَّفيري الأعظمي (PEF) في تحديدِ شـــدَّةِ الرَّبو [17]. في المقابلِ، لا تَســـتخدمُ المبادرةُ العالميَّةُ للرَّبو (GINA) قِيَمَ spirometry لتوجيهِ اختيارِ الدَّواءِ بعدَ تأكيدِ تشخيصِ الرَّبو باستثناءِ حجمِ الزَّفيرِ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) التي تقلُّ عن 60% من المُتوقَّعِ، وهي عاملُ خطرٍ للهجمةِ [2].

الفصلُ الثَّالثُ: العلاجُ الأوَّليُّ للرَّبو

1-3-أهدافُ علاجِ الرَّبو:

يمكنُ تقسيمُ أهدافِ علاجِ الرَّبو المزمنِ إلى مجالين: الأوَّلُ هو تحقيقُ ضبطٍ جيّدٍ للأعراضِ المُرتبطةِ بالرَّبو، والثَّاني هو تقليلُ المخاطرِ المُستقبليَّةِ (مثلَ هجماتِ الرَّبو، وانخفاضِ وظائفِ الرِّئةِ، والآثارِ الجانبيَّةِ للأدويةِ) [1] [49]. ينبغي دمجُ الأهدافِ والتَّفضيلاتِ الشَّخصيَّةِ للمريضِ في مقاربةٍ مشتركةٍ لاتِّخاذِ القرارِ فيما يتعلَّقُ بتدبيرِ الرَّبو.

1-3-1- ضبطُ أعراضِ الرَّبو:

الضَّبطُ الجيّدُ للرَّبو يعني تقليلَ شدَّةَ وتواترَ أعراضِ الرَّبو والحفاظَ على مستوياتِ النَّشاطِ الطَّبيعيَّةِ أو القريبةِ من الطَّبيعيَّةِ. تشملُ الأهدافُ المُحدَّدةُ لضبطِ الرَّبو ما يلي:

- التَّخلُّصُ من أعراضِ الرَّبو المُتكرّرةِ والمزعجةِ (مثلَ السُّعالِ، أو ضيق الصدر، أو الوزيزِ، أو الزلَّةِ)
- عدمُ الاستيقاظِ ليلاً بسببِ الرَّبو
- الحدُّ الأدنى من الحاجةِ إلى الأدويةِ للتَّخفيفِ الحادِّ من أعراضِ الرَّبو
- تحسينُ وظيفةِ الرِّئةِ
- الحفاظُ على الأنشطةِ اليوميَّةِ المعتادةِ، بما في ذلكَ العملُ أو الحضورُ إلى المدرسةِ وممارسةُ الرِّياضةِ
- الرِّضا عن رعايةِ الرَّبو من جانبِ المرضى ومقدِّمي الرِّعايَةِ

1-3-2- الحدُّ من المخاطرِ المُستقبليَّةِ:

يشـملُ مفهومُ المخاطرِ النَّتائجَ السَّـلبيَّةَ المُختلفةَ المُرتبطةَ بالرَّبو وعلاجِه [2]. وتشـملُ هذهِ الحالاتُ هجمـاتِ الرَّبو، والنُّموَّ غيرَ الطَّبيعي للرِّئـةِ (عندَ الأطفالِ)، وفقدانَ وظـائفِ الرِّئـةِ بمرورِ الوقتِ (عندَ البالغين) [50]، والآثارَ الجانبيَّةَ الضَّـارَّةَ لأدويةِ الرَّبو. تُعدُّ قصَّـةُ هجمةٍ واحدةٍ على الأقلِّ في العامِ السَّابقِ عاملَ خطرٍ مُستقلٍّ للهجماتِ في المستقبلِ، كما هو الحالُ مع ضـعفِ الالتزامِ بأدويةِ الرَّبو، أو استخدامِ البخَّاخاتِ بتقنيَّةٍ غيرِ صـحيحةٍ، أو انخفاضِ وظائفِ الرِّئةِ، أو التَّدخين، أو ارتفاعِ تركيزِ أكسيد النيتريك الزَّفيري (FENO)، وفرطِ الحمضاتِ في الدَّمِ (الجدول 2) [2].

تشملُ الأهدافُ المُحدَّدةُ للحدِّ من المخاطرِ ما يلي:

- الوقايةُ من الهجماتِ المُتكرِّرةِ والحاجةِ إلى الستيروئيداتِ القشريَّةِ الجهازيَّةِ وزيارةِ قسمِ الإسعافِ أو القبولِ في المستشفى
- الوقايةُ من انخفاضِ نُموِّ الرِّئةِ عندَ الأطفالِ وفقدانِ وظائفِ الرِّئةِ عندَ البالغين (بسـببِ سـوءِ ضبطِ الرَّبو)
- تحسينُ العلاجِ الدَّوائي للرَّبو مع آثارٍ جانبيَّةٍ قليلةٍ أو معدومةٍ

الجدول (2): عواملُ الخطرِ للنَّتائجِ السَّلبيَّةِ المستقبليَّةِ المُتعلِّقةِ بالرَّبو [2]

<table>
<tr><td colspan="3">يجبُ تقويمُ عواملِ الخطرِ عندَ التَّشخيصِ وبشكلٍ دوريٍّ، على الأقلِّ كلَّ سنةٍ إلى سنتين، خاصَّةً بالنِّسبةِ للمرضى الذين يعانونَ من الهجمات. يجبُ قياسُ FEV_1 في بدايةِ العلاجِ، وبعدَ 3 إلى 6 أشهر من العلاجِ لتسجيلِ أفضلِ وظائفِ رئةٍ على المستوى الشخصي، ثمَّ بشكلٍ دوريٍّ لتقويمِ المخاطرِ المُستمرِّ.</td></tr>
<tr><td colspan="2">يعدُّ وجودُ أعراضِ الرَّبوِ غيرِ المضبوطِ أحدَ عواملِ الخطرِ المُهمَّةِ للهجماتِ. تشملُ عواملُ الخطرِ الإضافيَّةُ القابلةُ للتَّعديلِ لهجمةِ الرَّبو، حتَّى في المرضى مع أعراضٍ قليلةٍ للرَّبو، ما يلي:
▪ الأدويةُ: عدمُ العلاجِ بـــ ICS، ضعفُ الالتزامِ، تقنيَّةُ البخاخةِ غيرُ الصَّحيحةِ، زيادةُ استخدامِ SABA
▪ الأمراضُ المرافقةُ: البدانةُ، التهابُ الجيوبِ الأنفيَّةِ المُزمنُ، GERD، الحساسيَّةُ الغذائيَّةُ المُؤكَّدةُ، القلقُ، الاكتئابُ، الحملُ
▪ التَّعرُّضُ: التَّدخين، التَّعرُّضُ للمؤرِّجاتِ في حالةِ الحساسيَّةِ، تلوُّثُ الهواءِ
▪ المشاكلُ الاجتماعيَّةُ والاقتصاديَّةُ الكُبرى
▪ وظيفةُ الرِّئةِ: انخفاضُ FEV_1 (خاصَّةً < 60% من المتوقع)، عكوسيَّةٌ مرتفعةٌ
▪ اختباراتٌ أخرى: كثرةُ الحمضاتِ في القشعِ أو الدَّمِ، ارتفاعُ FeNO لدى البالغين الذين يعانونَ من الحساسيَّةِ المُعالجَين بـ ICS
تشملُ عواملُ الخطرِ الرَّئيسيَّةُ المُستقلَّةُ الأخرى للهجماتِ:
▪ التَّنبيبُ أو دخولُ العنايةِ المركَّزةِ بسببِ الرَّبو في أيِّ وقتٍ مضى.
▪ قصَّةُ هجمةٍ واحدةٍ على الأقلِّ في العامِ السَّابقِ</td><td>يزيدُ وجودُ أيٍّ من عواملِ الخطرِ هذهِ من خطرِ الهجماتِ لدى المريضِ حتَّى لو كان لديهِ أعراضٌ قليلةٌ للرَّبو.</td></tr>
<tr><td colspan="3">تشملُ عواملُ الخطرِ لتطويرِ تحدُّدٍ ثابتٍ في الجريانِ الهوائي: الولادةُ المبكِّرةُ وانخفاضُ الوزنِ عندَ الولادةِ وزيادةُ وزنِ الرضيع، عدمُ العلاجِ بـــ ICS، التَّعرُّضُ لدخانِ التَّبغِ أو الموادِّ الكيميائيَّةِ الضَّارَّةِ أو التَّعرُّضُ المهني، انخفاضُ FEV_1، فرطُ إفرازِ المُخاطِ المُزمنُ، كثرةُ الحمضاتِ في القشعِ أو الدَّمِ</td></tr>
<tr><td colspan="3">تشملُ عواملُ الخطرِ للآثارِ الجانبيَّةِ للأدويةِ:

الجهازيَّة: الستيروئيدات الفمويَّة المُتكرِّرة، جرعة ICS العالية و/أو القوية المطوَّلة، تلقي مثبطات سيتوكروم P450
الموضعيَّة: جرعة ICS العالية و/أو القوية، تقنيَّةُ البخاخةِ غيرُ الصَّحيحةِ</td></tr>
</table>

2-3- مبادئُ علاجِ الرَّبو:

الرَّبو هو مرضٌ يُعالَجُ بشكلٍ أساسيٍّ في العياداتِ الخارجيَّةِ، نادراً ما تكونُ هناكَ حاجةٌ للعلاجِ في المستشفى. تتوفَّرُ استراتيجيَّاتٌ دوائيَّةٌ وغيرُ دوائيَّةٍ لتدبيرِ الرَّبو (الجدول 3) [51]. من خلالِ استخدامِ التَّدابيرِ الدَّوائيَّةِ وغيرِ الدَّوائيَّةِ، ترمي الأهدافُ طويلةِ الأمدِ لتدبيرِ الرَّبو إلى الحفاظِ على ضبطِ الرَّبو، وتقليلِ الهجماتِ، وتجنُّبِ الوفاةِ المُرتبطةِ بالرَّبو. لقد كانَ هناكَ تحوُّلٌ في مفاهيمِ علاجِ الرَّبو من ضبطِ الأعراضِ نحوَ هجومٍ سريريٍّ يهدفُ إلى الغيابِ المُستمرِّ للأعراضِ والهجماتِ، ووظيفةِ رئةٍ مُستقرَّةٍ، وعدمِ الحاجةِ إلى الستيروئيداتِ القشريَّةِ الفمويَّةِ (OCS) [52]. ويهدفُ التَّنفيذُ المُناسبُ للتَّدابيرِ غيرِ الدَّوائيَّةِ أيضاً إلى استخدامِ أقلِّ جرعاتٍ مُمكنةٍ من أدويةِ الرَّبو لتقليلِ آثارِها الجانبيَّةِ.

الجدول (3): الاستراتيجيَّاتُ غيرُ الدَّوائيَّةِ في الرَّبو [51]

- التثقيفُ عن الرَّبو
- خطَّةُ عملٍ مكتوبةٌ للرَّبو
- إعادةُ التَّأهيلِ
- ممارسةُ الرِّياضةِ البدنيَّةِ بانتظامٍ
- تمارينُ التَّنفُّسِ
- الإقلاعُ عن التَّدخينِ/تجنُّبُ التَّعرُّضِ للدُّخانِ السَّلبي
- التَّحسينُ الأمثلُ لوزنِ الجسمِ
- تجنُّبُ المُؤرِّجاتِ
- القضاءُ على الرُّطوبةِ والعفنِ في البيئاتِ الدَّاخليَّةِ

وفقاً للتَّحليلِ التَّلوي الذي أجراهُ Bateman وزملاؤهُ (64 تجربةً مُعشَّاةً محكمةً، 42527 مريضاً)، فإنَّ أنظمةَ الأدويةِ التي تحتوي على الستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) فقط هي التي تعملُ على تحسينِ نوعيَّةِ حياةِ المرضى [53]. توصي المبادرةُ العالميَّةُ للرَّبو (GINA) بمعالجةِ جميعِ مرضى الرَّبو بنظامٍ يحتوي على الستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) كعلاجٍ مُنتظمٍ أو عندَ الحاجةِ (للرَّبو الخفيف) لضبطِ الأعراضِ ومنعِ الهجماتِ، ويجبُ مراجعتُها بعدَ ثلاثةِ أشهرٍ من بدء و/أو تغييرِ العلاجِ [2].

أثناءَ استشارةِ المريضِ مع الطَّبيبِ، يُحدَّدُ هدفُ العلاجِ مع الأخذِ في الاعتبار ظروفَ حياةِ المريضِ وتفضيلاتهِ الفرديَّةِ. يجب أن تأخُذَ توصياتُ العلاجِ في الاعتبارِ شدَّةَ المرضِ المُتغيَّرةَ مع مرورِ الوقتِ، مع تعديلِ العلاجِ على أساسِ مُستوى ضبطِ الرَّبو. في كثيرٍ من الأحيانِ، تكونُ خططُ العلاجِ بمثابةِ حلٍّ وسطٍ بين توصياتِ الطَّبيبِ للعلاجِ واستعدادِ المريضِ للالتزامِ بالعلاجِ [51]. باستخدامِ النَّهجِ المُتدرِّجِ، يمكن تصعيدُ العلاجِ وتخفيضهُ كما يلي [51]:

- عندما يكون الرَّبو غيرَ مضبوطٍ أو مضبوطٍ جزئيّاً فقط، يجبُ تكثيفُ العلاجِ إلى أن يتحقَّقَ الضَّبطُ الجيّدُ.
- عندما يُضبَطُ الرَّبو بشكلٍ جيّدٍ لمدَّةِ ثلاثةِ أشهرٍ على الأقل، يمكنُ تخفيفُ العلاجِ. في المرضى الذين يعانون من أعراضٍ موسميَّةٍ فقط، قد يكونُ العلاجُ محكوماً بالتَّعرُّضِ للمؤرِّجاتِ في ذلكَ الوقتِ، بحيث قد يكونُ التَّخفيضُ مُمكناً حتَّى بعدَ فترةِ علاجٍ قصيرةٍ جدّاً. يوصى بتقويمِ ضبطِ الرَّبو مرَّةً أخرى بعدَ كل ثلاثةِ أشهرٍ من كلِّ تصعيدٍ أو تخفيضٍ.
- الهدفُ هو الحفاظُ على الضَّبطِ الجيّدِ للرَّبو باستخدامِ أقلِّ عددٍ مُمكنٍ من الأدويةِ وبأقلِّ جرعةٍ مُمكنةٍ.

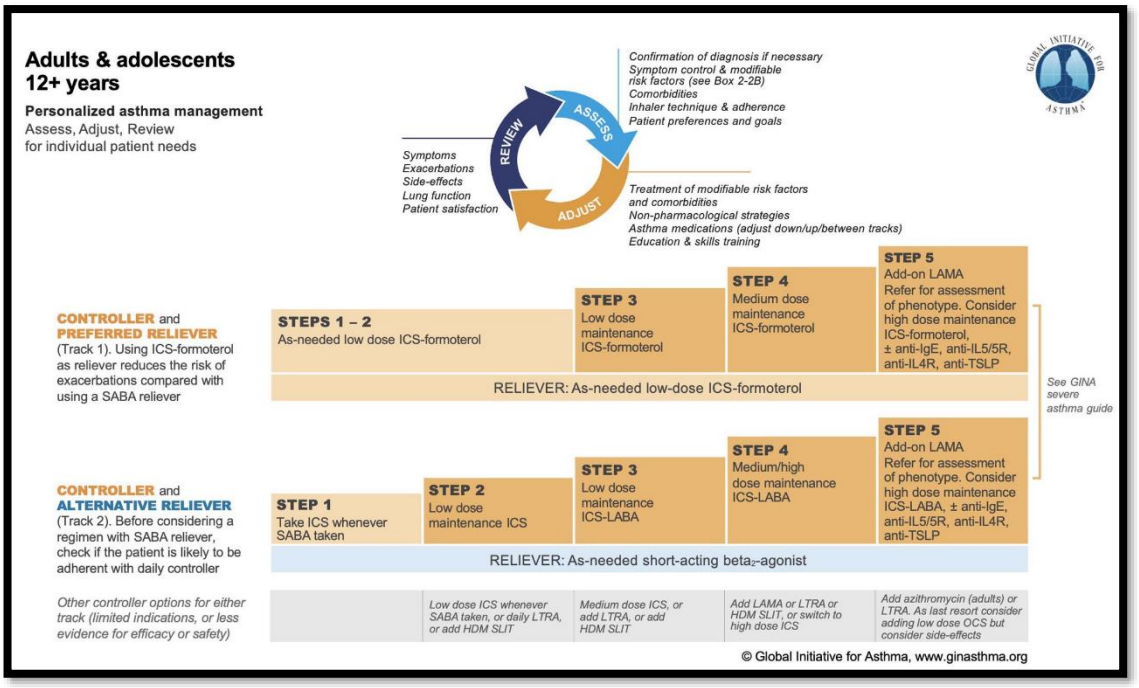
لم تَعُد مُستحضرات الثيوفيلين (theophylline) تلعبُ دوراً في العلاجِ طويلِ الأمدِ، بسببِ نطاقها العلاجي الضَّيقِ، وآثارِها الضَّارَّةِ المُحتَمَلةِ، ووجودِ بدائلٍ أكثرَ فعاليَّةً [51]. لا تُستَطبُّ

مضادَّاتُ السُّعالِ ومنظِّماتُ القشعِ، حيث يمكنُ عادةً السَّيطرةُ على أعراضِ السُّعالِ النموذجيَّةِ للرَّبو عن طريقِ الأدويةِ المُضادَّةِ للالتهابِ والموسِّعاتِ القصبيَّةِ [51].

لم تَعُد توصي المبادرةُ العالميَّةُ للرَّبو (GINA) بعلاجِ الرَّبو باستخدامِ SABA وحده (بدونِ ICS) لدى البالغين والمراهقين والأطفال الذين تزيدُ أعمارهم عن 5 سنوات (الشكل 4) بسببِ خطرِ الهجماتِ الشَّديدةِ التي تتطلَّبُ مراجعةَ قسمِ الإسعافِ أو العلاجِ في المستشفى، والوفاةِ المُرتبطةِ بالرَّبو [2]. تُقلَّلُ هذهِ المخاطرُ بشكلٍ ملحوظٍ عن طريقِ العلاجِ الذي يحتوي على الستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) [54]. كما أنَّ العلاجَ باستخدامِ ICS يقلِّلُ بشكلٍ كبيرٍ من الحاجةِ إلى أشواطٍ من الستيروئيداتِ القشريَّةِ الفمويَّةِ (OCS)، ممَّا يُقلِّلُ من الخطرِ التَّراكمي للآثارِ الضَّارَّةِ طويلةِ المدى مثلَ هشاشةِ العظامِ والسَّاد [55]. سببٌ آخرٌ لتجنُّبِ علاجِ الرَّبوِ باستخدام SABA وحدهُ هو أنَّ تخفيفَ الأعراضِ السَّريعِ قد يغرسُ شعوراً زائفاً بالأمانِ لدى المرضى، الذين قد يفترضونَ بشكلٍ خاطئٍ أنَّ هذهِ الأدويةَ وحدها كافيةٌ لعلاجِ الرَّبو. إضافةً إلى ذلكَ، فإنَّ الاستخدامَ المُنتظمَ لـ SABA (على سبيل المثال، 2–4 مرات يوميًّاً لمدَّةٍ لا تقلُّ عن 1–2 أسابيع) يزيدُ من فرطِ الاستجابةِ القصبيَّةِ والتهابِ الطَّريقِ الهوائي، ويترافقُ الإفراطُ في استخدامِ SABA بزيادةِ خطرِ الهجماتِ الشَّديدةِ والوفاةِ، حتَّى في المرضى الذين يتلقون ICS [56] [57].

3-3- العلاجُ الدَّوائيُّ الأوَّليُّ:

العلاجُ الدَّوائيُّ هو حجرُ الأساسِ لتدبيرِ معظمِ مرضى الرَّبو. بالنِّسبةِ للمرضى الذين لم يتمَّ علاجهم سابقاً والذينَ يستوفونَ معاييرَ الرَّبو المضبوطِ جزئيًّاً، يجب أن يبدأ العلاجُ طويلُ الأمدِ في الخطوةِ 2. أمَّا بالنِّسبةِ للمرضى الذينَ يستوفونَ معاييرَ الرَّبو غيرِ المضبوطِ، يجبُ أن يبدأ العلاجُ طويلُ الأمدِ في الخطوةِ 3 على الأقلِّ [58].



الشكل (4): مخطَّطُ GINA لتدبيرِ الربو عندَ البالغين والمراهقين لضبطِ الأعراضِ وتقليلِ المخاطرِ المُستقبليَّةِ [2]

3-3-1- الخطوتين 1 و2 (Step 1 and 2):

في الخطوةِ 1، يُوصَـــى باســـتخدامِ مشـــاركةِ (ICS + فورموتيرول) عندَ الحاجةِ أو SABA عندَ الحاجةِ [59] (الشكل 2). في الخطوةِ 2، يوصـى بالعلاج باسـتخدامِ السـتيروئيداتِ القشـريَّةِ الإنشـاقيَّةِ (ICS) لأنَّ هذهِ الأدويةَ تُقلِّلُ الالتهابَ وفرطَ الاستجابةِ القصبيَّةِ، وتؤدّي إلى تحسينِ ضبطِ الرَّبو ونوعيَّةِ الحياةِ، وتقلِّلُ من خطرِ الهجماتِ التي تُهدِّدُ الحياةَ [60]. في الخطوة 2، يمكن اسـتخدامُ جرعةٍ مُنخفضـةٍ من ICS على المدى الطويل أو مشـــاركةُ (ICS + فورموتيرول) عندَ الحاجةِ فقط. البديلُ الأقلُّ فعاليَّةً هو مضـادٌّ مُستقبلاتِ اللوكوترين (montelukast)، والذي يمكنُ استخدامهُ في المرضـى الذين يرفضـون العلاجَ بـ ICS أو غيرُ القادرينَ على تحمُّلِهِ بسببِ الآثارِ الجانبيَّةِ الموضعيَّةِ على سبيلِ المثالِ [61]. إذا ظهرتِ الأعراضُ فقط عند الجهدِ ("الرَّبو المُحدَثُ بالجهدِ)، فلا يزالُ يوصـى باسـتخدامِ SABA قبلَ بذلِ جهدٍ بدنيٍّ [51]. غالباً ما يتجنَّبُ مرضـى الرَّبو النَّشـاطَ البدنيَّ خوفاً من ظهورِ الأعراضِ. ومعَ ذلكَ، فإنَّ

النَّشـــاطَ البدنيَّ لهُ تأثيراتٌ إيجابيَّةٌ على المرضِ نفســـهِ وعلى الحالاتِ المُرافقةِ المُحتَمَلةِ، لذا يجبُ أن يوصـــى بالنَّشـــاطِ البدنيّ المُنتظمِ (مع الدواء) [2]. غالباً ما تُقلّلُ النِّســـاءُ الحواملُ المُصـــاباتُ بالرَّبو من العلاجِ بالبخَّاخاتِ خوفاً من الآثارِ الجانبيَّةِ على الجنين. ومعَ ذلكَ، فإنَّ جميعَ الإرشاداتِ تُقدِّمُ توصياتٍ قويَّةً للالتزامِ المُســـتمرِّ بالعلاج باســـتخدامِ الســـتيروئيداتِ القشـــريَّةِ الإنشـــاقيَّةِ (ICS) أو مشـــاركةِ (ICS+LABA) أثناءَ الحمل، نظراً إلى أنَّ المَخاطرَ المُرتبطةَ بعدمِ ضبطِ الرَّبو أو الهجماتِ تفوقُ بكثيرٍ المخاطرَ المُحتمَلةَ للتَّأثيراتِ الجانبيَّةِ للأدويةِ [51].

3-3-2- الخطوة 3 (Step 3):

من الخطوةِ 3 فصـاعداً، يُوصَـى أيضـاً بعلاجِ الصِّـيانةِ المُنتظَمِ طويلِ الأمدِ بواحدٍ ممَّا يلي (الشكل 4):

- مشاركةٌ ثابتةُ الجرعةِ من (ICS بجرعةٍ منخفضةٍ+LABA) مع استخدامٍ إضافيٍّ لـ SABA عندَ الحاجةِ للتَّخفيفِ السَّريعِ
- مشاركةٌ ثابتةُ الجرعةِ من (ICS بجرعةٍ منخفضةٍ+ فورموتيرول) تُستَخدمُ لكلٍّ من الصيانةِ وعندَ الحاجةِ

وبدلاً من ذلكَ، في الخطوة 3، يمكنُ البدءُ بالعلاجِ الأحادي بـــ ICS بجرعةٍ متوسِّطةٍ: ومعَ ذلكَ، تُفضَّلُ المشاركةُ ثابتةُ الجرعةِ (LABA + ICS) لأنَّها أكثرُ تحمُّلاً وفعاليَّةً [60]. في الحالات التي يكونُ فيها LABA مضـادَّ اسـتطبابٍ أو يعاني المريض من آثارٍ جانبيَّةٍ لهُ، يمكنُ اسـتخدامُ مشـاركةٍ من ICS (جرعة منخفضـة) ومضـادِّ موسـكاريني طويلِ المفعولِ (long-acting antimuscarinic receptor antagonist) (LAMA)، أو مشـاركةِ (ICS بجرعةٍ منخفضـةٍ+ montelukast). لم تتمَّ الموافقةُ على اسـتخدامِ LAMA (مثل تيوتروبيوم) لهذا الاسـتطبابِ [62]. لا ينبغي إعطاءُ أيٍّ من LABA أو LAMA كعلاجٍ وحيدٍ في الرَّبو، ولا ينبغي أيضاً إعطاءُ مشاركةٍ تتكوَّنُ حصريَّاً من LABA+LAMA [2].

3-3-3- الخطوتين 4 و5 (Step 4 and 5):

من الخطوةِ 4 فصاعداً، الخيارُ المُفضَّلُ هو مشاركةٌ ثابتةُ الجرعةِ من (ICS بجرعةٍ متوسّطةٍ أو عاليةٍ +LABA)، وفي الخطوةِ 5، يجبُ أن تكونَ ICS بأعلى جرعةٍ (الشكل 4). تكونُ نسبةُ المخاطرِ إلى الفوائدِ أكثرَ مُلاءمةً في نطاقِ الجرعاتِ المُنخفضةِ [60]. يمكنُ أن يؤدّي رفعُ جرعةِ ICS إلى أعلى إلى ضبطٍ أفضلَ للرَّبو لدى المرضى الذين يعانونَ من أشكالٍ شديدةٍ للرَّبو، ولكنَّهُ يزيدُ من خطرِ الآثارِ الجانبيَّةِ الموضعيَّةِ والجهازيَّةِ (مثلَ هشاشةِ العظامِ، والدَّاءِ السُّكري، والسَّاد، وتثبيطِ وظيفةِ الغدَّةِ الكظريَّةِ) [60]. يمكنُ لأعلى جرعةٍ من ICS أن تُعادِلَ جرعةً من 2 إلى 5 مغ من بريدنيزولون في اليوم [63]. لهذا السَّببِ، هناكَ حاجةٌ إلى متابعةٍ مُنتظمةٍ (على سبيل المثال، كلَّ ثلاثةِ أشهرٍ) للتَّحقُّقِ ممَّا إذا كان العلاجُ بأعلى جرعةٍ من ICS لا يزالُ ضروريًّاً [2] [51].

من الخطوةِ 4 فصاعداً، ومن أجلِ تحسينِ ضبطِ الرَّبو ووظيفة الرِّئةِ وتقليلِ معدَّلِ الهجماتِ ومُتطلَّباتِ ICS، يمكنُ إضافةُ LAMA، إما كبخَّاخٍ منفصلٍ (حتى الآن تمَّتِ الموافقة على تيوتروبيوم فقط) أو في بخَّاخٍ واحدٍ يجمعُ ICS+LABA+LAMA (وهو غيرُ مُعتمَدٍ حاليًّاً كعلاجٍ للرَّبو) [64].

في الخطوةِ 5، قبلَ دراسةِ خياراتِ العلاجِ الإضافيَّةِ، يجبُ تجربةُ العلاجِ بأعلى جرعةٍ من ICS مع LABA أو LAMA لمدَّةِ ثلاثةِ أشهرٍ على الأقل. إذا لم يكن من المُمكنِ تحقيقُ ضبطٍ جيّدٍ للربو في ظلِّ هذا النظام، أو إذا استمرَّتِ الهجماتُ في الحدوثِ، فيجبُ التفكيرُ في استخدامِ مُستحضراتٍ بيولوجيَّةٍ قويَّةٍ للغايةِ [51]. لتجنُّبِ الآثارِ الضَّارَّةِ الشَّديدةِ، يجبُ إعطاءُ العلاجِ طويلِ الأمدِ بالقشرانيَّاتِ السكريَّةِ الجهازيَّةِ فقط في حالاتٍ فرديَّةٍ مُختارةٍ بعنايةٍ [2].

الفصلُ الرَّابعُ: متابعةُ علاجِ الرَّبو والتَّعديلُ الدَّوائيُّ

1-4- المراقبةُ في المتابعةِ:

1-4-1- نظرةٌ عامَّةٌ:

يتطلَّبُ التَّدبيرُ الفعَّالُ للرَّبو اتِّباعَ نهجٍ وقائيٍّ استباقيٍّ، على غرارِ علاجِ ارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ أو الدَّاءِ السُّكري. يُوصَى بزياراتِ المُتابعةِ الرُّوتينيَّةِ للمرضى الذين يعانون من الربو النَّشطِ، بمعدَّلِ زيارةٍ كلَّ شهرٍ إلى ستَّةِ أشهرٍ، اعتماداً على شدَّةِ الرَّبو ومدى كفايةِ الضَّبطِ. ينبغي استخدامُ زياراتِ المُتابعةِ لتقويمِ ضبطِ الرَّبو، ووظائفِ الرِّئةِ، وهجماتِ المرض، وتقنيَّةِ استخدامِ البخَّاخاتِ، والالتزامِ، والآثارِ الجانبيَّةِ الضَّارَّةِ للأدويَةِ، ونوعيَّةِ الحياةِ، ورضا المريضِ عن الرِّعايةِ [2].

1-4-2- تقويمُ ضبطِ الرَّبو:

يُركِّزُ تقويمُ ضبطِ الرَّبو على أعراضِ الرَّبو لدى المريض وخطرِ الهجماتِ المستقبليَّةِ. تُقوَّمُ أعراضُ الرَّبو عموماً بأثرٍ رجعي على مدى الأسابيعِ الأربعةِ السَّابقةِ ويجب أن تشمل الزلَّةَ والسُّعالَ والوزيزَ أثناءَ النَّهارِ، والاستيقاظَ أثناءَ اللَّيلِ بسببِ أعراضِ الرَّبو، وتواترِ استخدامِ مقلِّداتِ بيتًّا قصيرةِ المفعولِ (SABA) لتخفيفِ الأعراضِ، وصعوبةِ أداءِ الأنشطةِ العاديَّةِ والتَّمارينِ الرِّياضيَّةِ [2].

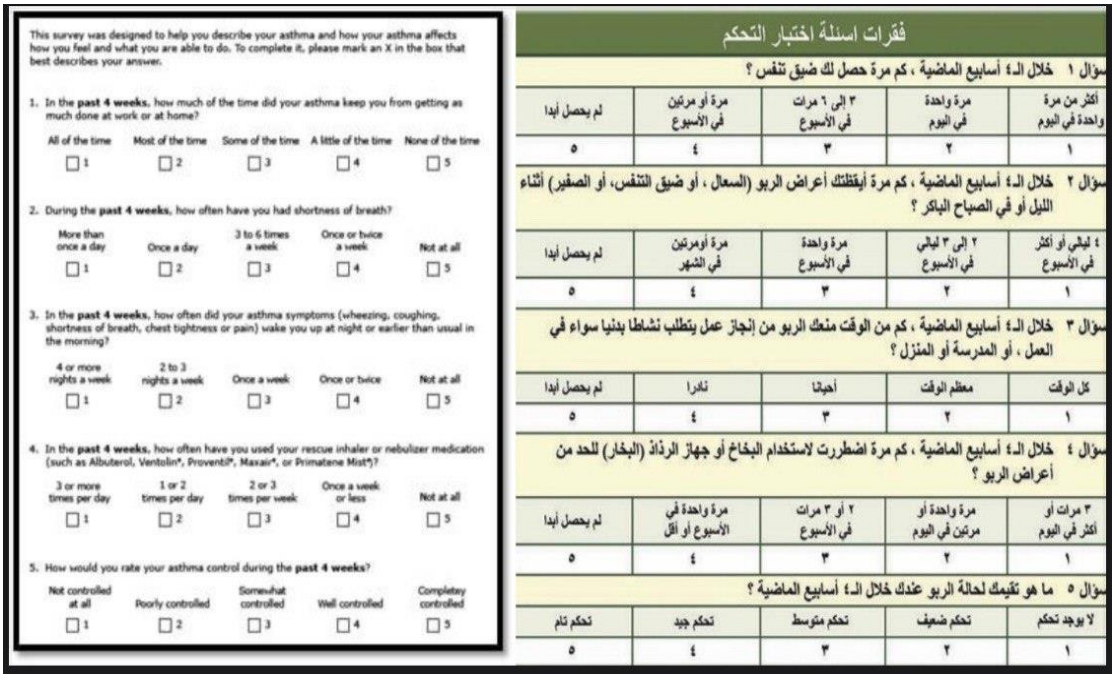
ضبطُ الأعراضِ: يحدَّدُ الضَّبطُ الجيِّدُ لأعراضِ الرَّبو عموماً من خلالِ ما يلي (الجدول 4) [2]:

- أعراضُ الرَّبو خلالَ النَّهارِ التي تقلُّ عن يومين في الأسبوع
- الاستيقاظُ الليليُّ المعدومُ أو النَّادرُ بسببِ الرَّبو (<1 في الشهر)
- استخدامُ SABA أقل من يومين في الأسبوع
- غيابُ أيِّ تحدٍّ في الأنشطةِ العاديَّةِ

الجدول (4): تقويمُ ضبطِ أعراضِ الرَّبو [2]

مستوى ضبطِ أعراض الرَّبو				
في الأسابيعِ الأربعةِ الماضيةِ، هل عانى المريض من:			مضبوط	مضبوط جزئيّاً	غير مضبوط
أعراضٍ نهاريَّةٍ > مرتين/الأسبوع	☐ نعم	☐ لا	ولا واحد	1 أو 2	3 أو 4
أيُّ استيقاظٍ ليليٍّ بسببِ الرَّبو	☐ نعم	☐ لا			
الحاجةُ إلى SABA > مرتين/الأسبوع	☐ نعم	☐ لا			
أيُّ تحدُّدٍ في النَّشاطِ بسببِ الرَّبو	☐ نعم	☐ لا			

يُعدُّ الاستجوابُ المُباشرُ مُهمَّاً لتقويمِ ضبطِ الأعراضِ، حيث قد لا يذكرُ المرضى الأعراضَ الأقلَّ شدَّةً دونَ مطالبةٍ. بالنِّسبةِ للمرضى الذين يتلقُّونَ علاجاً مخفِّفاً مُضادَّاً للالتهابِ يحتوي على ستيروئيداتٍ قشريَّةٍ إنشاقيَّةٍ (ICS) بالإضافةِ إلى SABA، قد تكونُ الأعراضِ النَّهاريَّةِ واستخدام البخاخاتِ المخففةِ أكثرَ من يومين في الأسبوع (ولكن ليسَ يوميَّاً) مقبولاً إذا كان الربو مضبوطاً خلافَ ذلكَ (أي لا يوجدُ تحدُّدٌ في نشاطِ المريضِ أو استيقاظٌ ليليٌّ أو هجماتُ). عموماً، لا يُحتَسبُ استخدامُ SABA لمنعِ التَّشنُّجِ القصبي المُحدَثِ بالجهد، على الرُّغمِ من أنَّ الحاجةَ إلى SABA يوميَّاً لمنعِ التَّشنُّجِ القصبي المُحدَثِ بالجهد تُشيرُ إلى ضبطٍ دونَ المستوى الأمثلِ والتي غالباً ما تستدعي إضافةَ دواءٍ للضبطِ [65]. يوفِّرُ عددٌ من الاستبياناتِ السَّريعةِ والمُصادَقِ عليها، مثلَ اختبارِ ضبطِ الرَّبو (Asthma Control Test) (ACT) (الشكل 5) [51]، طرائقاً موحَّدةً لتسجيلِ ضبطِ الرَّبو وتسجيلِ التَّغيُّراتِ بمرورِ الوقتِ.



This survey was designed to help you describe your asthma and how your asthma affects how you feel and what you are able to do. To complete it, please mark an X in the box that best describes your answer.

1. In the **past 4 weeks**, how much of the time did your asthma keep you from getting as much done at work or at home?

All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

2. During the **past 4 weeks**, how often have you had shortness of breath?

More than once a day	Once a day	3 to 6 times a week	Once or twice a week	Not at all
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

3. In the **past 4 weeks**, how often did your asthma symptoms (wheezing, coughing, shortness of breath, chest tightness or pain) wake you up at night or earlier than usual in the morning?

4 or more nights a week	2 to 3 nights a week	Once a week	Once or twice	Not at all
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

4. In the **past 4 weeks**, how often have you used your rescue inhaler or nebulizer medication (such as Albuterol, Ventolin®, Proventil®, Maxair®, or Primatene Mist®)?

3 or more times per day	1 or 2 times per day	2 or 3 times per week	Once a week or less	Not at all
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

5. How would you rate your asthma control during the **past 4 weeks**?

Not controlled at all	Poorly controlled	Somewhat controlled	Well controlled	Completey controlled
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

فقرات اسئلة اختبار التحكم

سؤال ١ خلال الـ٤ أسابيع الماضية ، كم مرة حصل لك ضيق تنفس ؟

أكثر من مرة واحدة في اليوم	مرة واحدة في اليوم	٣ إلى ٦ مرات في الأسبوع	مرة أو مرتين في الأسبوع	لم يحصل أبدا
١	٢	٣	٤	٥

سؤال ٢ خلال الـ٤ أسابيع الماضية ، كم مرة أيقظتك أعراض الربو (السعال ، أو ضيق التنفس، أو الصفير) أثناء الليل أو في الصباح الباكر ؟

٤ ليالي أو أكثر في الأسبوع	٢ إلى ٣ ليالي في الأسبوع	مرة واحدة في الأسبوع	مرة أومرتين في الشهر	لم يحصل أبدا
١	٢	٣	٤	٥

سؤال ٣ خلال الـ٤ أسابيع الماضية ، كم من الوقت منعك الربو من إنجاز عمل يتطلب نشاطا بدنيا سواء في العمل ، أو المدرسة أو المنزل ؟

كل الوقت	معظم الوقت	أحيانا	نادرا	لم يحصل أبدا
١	٢	٣	٤	٥

سؤال ٤ خلال الـ٤ أسابيع الماضية ، كم مرة اضطررت لاستخدام البخاخ أو جهاز الرذاذ (البخار) للحد من أعراض الربو ؟

٣ مرات أو أكثر في اليوم	مرة واحدة أو مرتين في اليوم	٢ أو ٣ مرات في الأسبوع	مرة واحدة في الأسبوع أو أقل	لم يحصل أبدا
١	٢	٣	٤	٥

سؤال ٥ ما هو تقييمك لحالة الربو عندك خلال الـ٤ أسابيع الماضية ؟

لا يوجد تحكم	تحكم ضعيف	تحكم متوسط	تحكم جيد	تحكم تام
١	٢	٣	٤	٥

الشكل (5): نموذجُ اختبارِ ضبطِ الرَّبو (ACT). تتراوح الدرجات من 5 (ضبط سيء للربو) إلى 25 (ضبطٌ كاملٌ للربو)، وتعكسُ الدَّرجاتُ الأعلى ضبطاً أكبرَ للربو. تُشيرُ درجةُ ACT > 19 إلى الرَّبو المضبوطِ جيّداً [51].

الهجماتُ ووظائفُ الرِّئةِ: إضـافةً إلى مراجعةِ الأعراض، يتمُّ أيضـاً تقويمُ ضـبطِ الربو من خلالَ النَّظرِ في العواملِ التَّاليةِ [2]:

- عدد الهجماتِ التي تطلَّبت استخدامَ القشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الفمويَّةِ في العامِ السَّابقِ
- المستوى الحالي لوظيفة الرئة، إذا كان قادراً على إجراءِ الاختبارِ (FEV_1 ونسبةُ FEV_1/FVC، أو PEF إذا لم يكن قياسُ التَّنفُّسِ مُتاحاً)

تُسهِمُ هذهِ العواملُ في خطرِ هجماتِ الرَّبو. يجبُ دائماً تقويمُ مخاطرِ الهجماتِ بشكلٍ مُنفصلٍ، حتَّى في المرضـى الذين لديهم ضـبطٌ جيّدٌ لأعراضِ الرَّبو [1]. أظهرت الدِّراسـاتُ الرَّقابيَّةُ أنَّ 30 إلى 40% من هجماتِ الرَّبو الحادَّةِ، و15% من هجماتِ الرَّبو شـبهِ المُميتةِ، و15 إلى 30% من هجماتِ الرَّبو

المُميتةِ تحدثُ لدى المرضى الذين يبلغون عن أعراضٍ أقل من أسبوعيَّةٍ أو فقط مع بذلِ مجهودٍ خلالَ الأشهرِ الثَّلاثةِ السَّابقةِ [66].

بالنِّسبةِ للمرضى مع ضبطٍ جيّدٍ للرَّبو، يجبُ أن يظلَّ قياسُ الجريانِ الزَّفيري الأعظمي (PEF) وقياسُ التَّنفُّسِ (spirometry) طبيعيَّاً أو قريباً من الطَّبيعي. لا ينبغي أن تكونَ هناكَ حاجةٌ لأشواطٍ من القشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الفمويَّةِ و/أو مراجعاتٍ إسعافيَّةٍ أكثرَ من مرَّةٍ واحدةٍ سنويَّاً، وحتَّى هذا المعدلُ (إذا كان مستمراً) يُشيرُ إلى الحاجةِ إلى تحسينِ ضبطِ المرض لتقليلِ خطرِ الهجماتِ والتَّعرُّضِ التَّراكمي للقشرانيَّاتِ السُّكريَّةِ الفمويَّةِ [67].

1-4-3- تصنيفُ شدَّةِ الرَّبو:

يَستخدِمُ التَّصنيفُ القائمُ على المبادئِ التَّوجيهيَّةِ لشدَّةِ الرَّبو تعريفاتٍ بأثرٍ رجعي قد تكونُ مُربكةً للمرضى والأطبَّاءِ. للتَّصنيفِ أهميَّةٌ ضئيلةٌ في اتِّخاذِ القراراتِ السَّريريَّةِ (التي تسترشدُ في المقامِ الأوَّلِ بضبطِ الأعراضِ) باستثناءِ تحديدِ المُصابين بالرَّبو الشَّديدِ، الذين يحتاجونَ إلى تقويمٍ إضافيٍّ وقد يحتاجونَ إلى علاجاتٍ مُتقدِّمةٍ.

شكَّكت المُبادرةُ العالميَّةُ للرَّبو (GINA) [2] ولجنةُ أبحاثِ جمعيَّةِ الصَّدرِ الأمريكيَّةِ (ATS) [68] في التَّمييزِ الذي أُجرِيَ سابقاً بين الرَّبو "المُتقطِّع" و "المُستمرِّ" باعتبارهِ يفتقرُ إلى الأساسِ البيولوجي والأدلَّةِ. ربَّما يكونُ هذا التَّقسيمُ قد قدَّمَ طمأنينةَ زائفةً بأنَّ المرضى الذين يعانونَ من أعراضٍ غيرِ مُتكرِّرةٍ كانوا أقلَّ عُرضةً لخطرِ الهجماتِ. أدَّت هذهِ المشكلاتُ، من بينِ أمورٍ أخرى، إلى التَّعريفاتِ التَّاليةِ المُوصى بها لشدَّةِ الرَّبو:

- **الرَّبو الخفيفُ (mild asthma)**: يُعرَّفُ بوجودِ حدٍّ أدنى من الأعراضِ وحدٍّ أدنى من مخاطرِ الهجماتِ لدى المرضى الذين لا يستخدمونَ العلاجاتِ الإنشاقيَّةَ، أو الذين يستخدمونُ العلاجَ المُخفِّفَ للأعراضِ وحدَه، أو الذين يستخدمونَ جرعةً منخفضةً من الستيروئيداتِ القشريَّةِ

الإنشـــاقيَّةِ (ICS) إلى جانبِ العلاجِ المُخفِّفِ للأعراضِ [68]. تنصَـــحُ المُبادرةُ العالميَّةُ للرَّبو (GINA) بتجنُّبِ مُصـطَلحِ "الرَّبو الخفيف" تماماً لتجنُّبِ إعطاءِ الانطباعِ بأنَّ الأعراضَ الخفيفةَ تعادُلُ مخاطراً منخفضةً [2].

- **الرَّبو المتوسِّـــطُ (moderate asthma)**: يُعرَّفُ بأنَّهُ الرَّبو المضـــبوطُ باســـتخدامِ جرعةٍ متوسِّـطةٍ من الســتيروئيداتِ القشــريَّةِ الإنشــاقيَّةِ (ICS) أو جرعةٍ منخفضــةٍ–متوسِّــطةٍ من الستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) مع علاجاتِ ضـبطٍ إضـافيَّةٍ (الضَّـبطُ عندَ الخطوة 3 أو 4) [2] [68].
- **الرَّبو الشَّـــديدُ (severe asthma)**: يعرَّفُ بـأنَّـهُ الرَّبو الـذي يتطلَّـبُ جرعـةً عـاليـةً من الستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) مع علاجاتِ ضـبطٍ إضـافيَّةٍ للحفاظِ على ضـبطٍ جيِّدٍ (الضَّبطُ عندَ الخطوة 5)، أو الرَّبو غيرُ المضبوطِ على الرُّغمِ من هذهِ العلاجاتِ [2] [68].

من خلالِ هذهِ التَّعريفاتِ بأثرٍ رجعيٍّ، لا يمكنُ تقويمُ شـدَّةِ الرَّبو إلا بعدَ تحقيقِ الضَّـبطِ الجيد وتخفيضِ العلاجِ لاكتشافِ الحدِّ الأدنى من العلاجِ الفعَّالِ المُحقِّقِ للضَّبطِ.

1-4-4- الالتزامُ بالأدويةِ:

يجبُ أن تتضمَّنَ زياراتُ المتابعةِ أيضاً الاستفسارَ عن أيِّ آثارٍ ضارَّةٍ أو مخاوفٍ بشأنِ أدويةِ الرَّبو. يُعدُّ ضـعفُ الالتزامِ أمراً شـائعاً جدَّاً ويمكنُ تحديدهُ وتدبيرهُ بالشَّـراكةِ مع المريضِ من خلال الاسـتجوابِ التَّعاطفي والاعترافِ بالعوائقِ المُحتمَلةِ التي تحولُ دونَ الاســـتخدامِ الأمثلِ للأدويةِ [69]. يجبُ على المرضى إحضـارُ أجهزةِ الاستنشاقِ الخاصَّـةِ بهم في كلِّ موعدٍ وشرحُ كيفيَّةِ استخدامها (سواءً التَّقنيَّةُ أو الجرعات). يتيحُ ذلك لمقدمي الرِّعايةِ التأكُّدُ من أنَّ أجهزةَ الاستنشـاقِ ليست فارغةً أو منتهيةَ الصَّـلاحيَّةِ وأن المرضى يستخدمونُ تقنيَّةَ الاستنشاقِ الصَّحيحةَ [69].

1-4-5- وظيفةُ الرِّئةِ:

قياسُ التَّنفُّسِ (spirometry) هو الطَّريقةُ المُفضَّلةُ لمراقبةِ وظيفةِ الرِّئةِ، يعدُّ تقويمُ الجريانِ الزفيري الأعظمي (PEF) باستخدامِ مقياسِ الجريانِ الأعظمي بمثابةِ استراتيجيَّةٍ بديلةٍ. تفضلُ الإرشاداتُ استخدامَ قياسِ التَّنفُّسِ على قياسِ الجريانِ الأعظمي في العيادةِ، عندما يكون ذلك متاحاً، نظراً لزيادةِ دقَّةِ القياسِ، عندما يُجرَى بعنايةٍ بواسطةِ طاقمٍ فنيٍّ ماهرٍ [2]. يمكنُ لمقارنةِ وظائفِ الرِّئةِ لدى المرضى الذي يعانونَ من ضبطٍ سيّءٍ للأعراضِ مع وظائفِ الرِّئةِ التي أجريت خلالَ فتراتِ الضَّبطِ الجيد أن تساعدَ في التَّدبيرِ.

1-4-6- التهابُ الطَّريقِ الهوائي من النَّمطِ الثَّاني:

قد يكونُ استخدامُ واسماتِ الالتهابِ من النَّمطِ 2، مثلَ تعدادِ الحمضاتِ في الدَّمِ والقشعِ، وإجمالي IgE في المصل، والتَّركيزِ الجزئيّ لأكسيدِ النتريك الزفيري (FeNO)، من أجلِ تعديلِ العلاجِ في حالاتِ الرَّبو غيرِ الشَّديدِ مفيداً في بعضِ الحالاتِ. وجدت المراجعاتُ المنهجيَّةُ أدلَّةً متضاربةً فيما يتعلَّقُ باستخدامِ FeNO لتوجيهِ علاجِ الرَّبو [70] [71] ولا يوصى بهِ للمراقبةِ الرُّوتينيَّةِ [2]. ومعَ ذلكَ، بالنِّسبةِ للمرضى الذين يعانونَ من الرَّبو الشَّديدِ، يُعدُّ تحديدُ نمطِ الالتهابِ المستبطنِ أو النَّمطِ الظَّاهري للرَّبو أمراً ضروريَّاً لتوجيهِ اختيارِ العلاجِ، وخاصَّةً الأدويةِ البيولوجيَّة [2].

1-4-7- الحالاتُ المرضيَّةُ المرافقةُ:

يمكنُ أن تسهمَ الحالاتُ المرضيَّةُ المرافقةُ التَّاليةُ في ظهورِ أعراضِ الرَّبو وتؤثِّر على ضبطِ الرَّبو [51]:

- التهابُ الأنفِ التَّحسُّسي
- التهابُ الجيوبِ الأنفيَّةِ مع أو بدونِ بوليباتٍ أنفيَّةٍ
- الرَّبو المُحدَثُ بالأسبرين/مضادَّاتِ الالتهابِ غيرِ الستيروئيديَّةِ (NSAIDs)
- الدَّاءُ الرِّئويُّ الانسداديُّ المزمنُ (COPD)/النفاخ

- داءُ الرَّشاشيَّاتِ (aspergillosis) القصبي الرئوي التحسسي
- القلسُ المعدي المريئي
- البدانةُ
- انقطاعُ التَّنفُّسِ الانسدادي أثناءَ النَّومِ
- انسدادُ الحُنجرةِ المُستحثُّ (inducible) (يُسمَّى أيضاً سوءَ وظيفةِ الحبالِ الصَّوتيَّةِ)
- الاكتئابُ/الشدَّةُ المزمنةُ

إضافةً إلى ذلك، هناكَ وعيٌ متزايدٌ حولَ تأثيرِ المُحدِّداتِ الاجتماعيَّةِ للصَّحَّةِ على مسارِ الربو وتشملُ:

- ظروفَ السَّكنِ السيِّئةَ
- زيادةَ التَّعرُّضِ لتلوُّثِ الهواءِ
- عدمَ القدرةِ على الوصولِ بسهولةٍ إلى الأدويةِ والرِّعايةِ الطبيَّةِ

2-4- تعديلُ العلاجِ الدَّوائي:

2-4-1- المُعايرةُ التَّدرُّجيَّةُ لعلاجِ الرَّبو:

عادةً ما يُعَدَّلُ علاجُ الرَّبو بطريقةٍ تدرُّجيَّةٍ (stepwise)، حيث تتمُّ زيادةُ الدَّواءِ حتَّى يتحقَّقَ ضبطُ الرَّبو ثم تُنقص جرعة الدَّواءُ، عندما يكونُ ذلكَ مُمكناً، لإنقاصِ الآثارِ الجانبيَّةِ (الشكل 4). يعتمدُ التَّصعيدُ (stepping up) على درجةِ ضبطِ الرَّبو وخطرِ الهجماتِ المستقبليَّةِ [2].

بالنِّسبةِ للمرضى الذين تمَّ ضبطُ الرَّبو لديهم بشكلٍ جيِّدٍ لمدَّةِ ثلاثةِ إلى ستَّةِ أشهرٍ باتِّباعِ نظامٍ مُستقرٍّ، يمكنُ إنقاص جرعة أدويةِ الضَّبطِ بطريقةٍ تدريجيَّةٍ. غالباً ما تُفضَّلُ فتراتُ ضبطٍ أطول قبلَ تخفيفِ العلاجِ لدى المرضى الذين يعانون من الرَّبو الشديد أو التَّعرُّضِ المُستمرِّ للمُحفِّزاتِ المُحتَمَلةِ. عموماً، يُعدُّ إيقافُ الموسِّعاتِ القصبيَّةِ طويلةِ المفعولِ أو الانتقالُ من الستيروئيدات القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ

(ICS) إلى الموسّـعاتِ القصـبيَّةِ قصـيرةِ المفعولِ وحدها هي التَّغييراتُ التي من المُرجَّحِ أن تؤدّي إلى زيادةِ خطرِ الهجماتِ [2].

2-4-2- خياراتٌ إضافيَّةٌ للرَّبو الشَّديدِ:

في علاج الرَّبو الشَّـديدِ، يُضـيفُ عددٌ من الأطبَّاءِ مضـادّات موسكارينيَّةِ طويلة المفعول (LAMA) (مثلَ تيوتروبيوم) و/أو معدِّلَ لوكوترين إلى مشـاركةِ (LABA+ICS). يجبُ أن يخضـعَ المرضـى الذين لا يزالونَ تحتَ ضـبطٍ سـيئٍ لتقويمِ العلاجاتِ البيولوجيَّةِ لتجنُّبِ الاسـتخدامِ المُطوَّلِ والمُتكرّرِ للقشـرانيَّاتِ السُّكريةِ الفمويَّةِ [51].

أحدثَ توفُّرُ العلاجاتِ البيولوجيَّةِ (الأضدَّاد وحيدة النسيلة التي تستهدفُ الجُزيئاتِ الرَّئيسيَّةَ المُشاركةَ في التهابِ الطَّريقِ الهوائي) ثورةً في علاجِ مرضى الرَّبو الشَّديدِ [51].

- **العلاجُ المضـادُّ لـــ IgE**: بالنِّسـبةِ للمرضـى مع ضـبطٍ سـيءٍ للرَّبو عندَ اسـتخدامِ (ICS بجرعةٍ متوسّطةٍ أو عاليةٍ +LABA)، يمكنُ استخدامُ العلاجِ المُضادِّ لـــ IgE (omalizumab) عندما يكونُ هناكَ دليلٌ موضـوعيٌّ على الحسـاسـيَّةِ تجاهَ مُؤرّجاتٍ دائمةٍ (عن طريقِ اختباراتِ حسـاسـيَّةِ الجلدِ أو في القياسـات المخبريَّةِ لـــ IgE الخاصِّ بالمُؤرِّج) وإذا كان مسـتوى IgE الإجمالي في المصل ضمنَ المجالِ المُستهدفِ المُحدَّدِ.
- **العلاجُ المضـادُّ للحمضـات**: يعملُ إنترلوكين-4، وإنترلوكين-5، وإنترلوكين-13 على تعزيزِ فرطِ الحمضـاتِ الرِّئويَّةِ عبرَ آليَّاتٍ مُتميِّزةٍ. يحفِّزُ إنترلوكين-4 أيضـاً إنتاجَ IgE من خلالِ تأثيرِهِ على الخلايا البائيَّةِ. تتوفَّرُ الأضـــدَّادُ وحيدةُ النَّســـيلةِ ضـــدَّ إنترلوكين-5 (mepolizumab، وreslizumab)، ومُســـتقبِلِ إنترلوكين-5 ألفا (benralizumab)، والوحدةِ الفرعيَّةِ لمُســـتقبل إنترلوكين-4 ألفا (dupilumab) لعلاجِ الرَّبو بالحمضـاتِ الشَّـديدِ الذي لا يتمُّ ضـبطهُ باسـتخدامِ العلاجِ التَّقليدي [26].

الفصلُ الخامسُ: أهميَّةُ المغنيزيومِ في جسمِ الإنسان

5-1-مقدِّمة:

المغنيزيوم هو شـاردةٌ ثنائيَّةُ التَّكافؤِ توجدُ بكثرةٍ داخلَ الخلايا. يُعدُّ المغنيزيومُ ضـرورياً للحفاظِ على اسـتقلابِ وفيزيولوجيا الخليَّةِ الطَّبيعيَّةِ لأنَّهُ يعملُ كعاملٍ مُسـاعدٍ (cofactor) لإنزيماتٍ متعدِّدةٍ، ويُنظِّمُ القنواتِ الشَّـارديَّةَ وتوليدَ الطَّاقةِ [72]. يلعبُ المغنيزيومُ دوراً حيويَّاً في جوانبٍ مُختلفةٍ من وظيفةِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ، بما في ذلكَ المقويَّةُ الوعائيَّةُ، وتطوُّرُ التَّصـلُّبِ العصـيدي وتكوينُ الخثرةِ، وتكلُّسُ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ، ونمو وحركةِ الخلايا في البطانة الدَّاخليَّةِ والعضلاتِ الملساءِ للأوعيةِ الدَّمويَّةِ. فضلاً عن ذلكَ، يلعبُ المغنيزيوم دوراً حيويَّاً في العمليَّاتِ البيولوجيَّةِ المُختلفةِ، بما في ذلكَ نقلُ الإشـارةِ، والفسـفرةُ التَّأكسديَّةُ، وتحلُّلُ السُّكَّرِ، وإنتاجُ البروتينات والحمض النووي [73].

5-2-منظورٌ بيولوجيٌّ:

المغنيزيوم هو أكثرُ الشَّواردِ الموجبةِ ثنائيَّةِ التَّكافؤِ وفرةً داخلَ الخلايا ورابعُ أكثرِ الشَّواردِ الموجبةِ وفرةً في الجسمِ كلِّهِ. يمثِّلُ الكالسيومُ والمغنيزيوم معاً أهم شاردتين موجبتين ثنائيتي التكافؤ داخل الخلايا [74].

5-2-1- الامتصاصُ والإطراحُ:

في البشـرِ، يبلغُ متوسِّـطُ متطلَّباتِ الوارِدِ من المغنيزيومِ 300-400 مغ/يوم اعتماداً على الجنسِ، والعمرِ، وعادةِ الجسـمِ، والحاجةِ الفزيولوجيَّةِ بالإضـافةِ إلى الاختلافِ الفردي في الامتصـاصِ (الأمعاءِ والكليـةِ) والإطراحِ [75]. الواردُ الغـذائيُّ من الأطعمـةِ التي تحتوي على المغنيزيوم مثـل البـازلَّاءِ، والفاصـولياءِ، والسَّـبانخِ، والمكسَّـراتِ، والمأكولات البحريَّةِ، والخضـرواتِ، والحبوبِ يكفي عموماً أو يمكنُ استكمالهُ بمصادرٍ أخرى، أي الفيتامينات و/أو المعادن [76]. على العكسِ من ذلكَ، فإنَّ الأنظمةَ الغذائيَّةَ

التي تحتوي على نسبةٍ عاليةٍ من البروتين أو الدُّهونِ أو الكالسيومِ أو الفوسفورِ أو الكحولِ قد تُقلّلُ من المغنيزيومِ المُتاحِ وكذلكَ امتصاصِهِ [76]. على الرُّغمِ من أنَّ الموقعَ الرَّئيسيَّ لامتصاصِ المغنيزيومِ هو الأمعاءُ الدَّقيقةُ، إلَّا أنَّ إعادةَ الامتصاصِ الكلوي والتَّغذيةَ الرَّاجعةَ السَّلبيَّةَ تساعدُ أيضاً في تنظيمِ توازنه [75] [76]. يُطرَحُ المغنيزيوم بشكلٍ رئيسيٍّ عن طريقِ الكليةِ، ولكن يمكنُ أن يتفاقمَ فقدانُهُ بسببِ التَّعرُّقِ الزَّائدِ [74].

2-5-2- التَّوزُّعُ:

يحتوي جسمُ الإنسانِ البالغِ على 21-28 غرام من المغنيزيوم موزَّعةً في الغالب في الهيكل العظمي (65%) وداخلَ الخلايا (34%) [73]. توجدُ نسبةٌ منخفضةٌ نسبيّاً (1%) في الحيّزِ خارجِ الخليَّةِ (السَّوائلِ/الدَّمِ). في الدَّمِ، قد يرتبطُ المغنيزيومُ بالبروتيناتِ (معظمُها الألبومين)، والأحماضِ الدُّهنيَّةِ الحرَّةِ، النيوكليوتيدات (ATP)، أو يتعقَّدُ مع الشَّواردِ السَّالبةِ (الكربونات والفوسفات)، أو يكونُ حرّاً [73]. يعتمدُ توزُّعُ المغنيزيوم في الدَّورانِ الدَّموي على عددٍ من العواملِ بما في ذلكَ درجةُ الحرارةِ، ودرجةُ الحموضةِ (PH)، ووجودُ الشَّواردِ السَّالبةِ المتنافسةِ. في ظلِّ الظُّروفِ الفزيولوجيَّةِ الطَّبيعيَّةِ، يوجدُ المغنيزيومُ في الدَّمِ مرتبطاً بالبروتين (23-31%)، ومعقَّداً (5-11%)، وحرّاً (59-72%) [73]، ويعدُّ الشَّكلُ الحرُّ نشطاً استقلابيّاً [73]. على هذا النحو، فإنَّ حركيَّةَ الارتباطِ لهذهِ الأجزاءِ وغيرها لها أهميَّةٌ كبيرةٌ في تنظيمِ توازنِ المغنيزيومِ. على سبيلِ المثالِ، قد يتمُّ إطلاقُ المغنيزيومِ ببطءٍ من العظامِ أو بسرعةٍ من الأشكالِ الموجودةِ في الدَّورانِ الدَّموي من أجلِ الحفاظِ على التَّوازنِ [77].

2-5-3- الوظيفةُ البيولوجيَّةُ:

المغنيزيوم ضروريٌّ لعددٍ من الوظائفِ الفزيولوجيَّةِ. يُعدُّ التَّوازنُ بين الأشكالِ الشَّارديَّةِ المُعقَّدةِ والحُرَّةِ أمراً بالغَ الأهميَّةِ لتحقيقِ التَّوازنِ من خلالِ تنظيمِ ومراقبةِ العمليَّاتِ الاستقلابيَّةِ. يلعبُ المغنيزيوم دوراً أساسيّاً كعاملٍ مساعدٍ في أكثر من 300 تفاعلٍ إنزيميٍّ يُنظِّمُ عدداً لا يُحصى من العمليَّاتِ الخلويَّةِ في جميعِ أنحاءِ الجسمِ [74]. يتمُّ تخليبُ المغنيزيوم بقوَّةٍ إلى ATP ليُشكِّلَ معقَّداً مطلوباً للعديدِ من الإنزيماتِ

وخاصَّةً الكينازات (kinases) [78]. تُشاركُ الكينازاتُ في تفاعلاتِ الفسفرة التي تنقلُ مجموعة الفسفوريل من ATP إلى جزيءٍ مُستقبلٍ [78]. بالنِّسبةِ للإنزيماتِ التَّحفيزيَّةِ التي تتطلَّبُ جُزيءَ ماءٍ مُحبٍّ للنَّواةِ، يعملُ المغنيزيومُ كحاملٍ [74].

يلعبُ المغنيزيومُ دوراً مُهمَّاً في استقلابِ الكربوهيدراتِ حيث يُنظِّمُ الإنزيماتِ المُشاركةَ في تحلُّلِ الغلوكوز، وتوازنِ الغلوكوز، وعمل الأنسولين. قد يتأثَّرُ تنظيمُ استقلابِ الغلوكوز الخلوي وإفراز الأنسولين بواسطة المغنيزيوم بتفاعلِ المغنيزيوم مع الكالسيوم الخلوي أيضاً [74]. العمليَّاتُ الاستقلابيَّةُ الأخرى التي تنطوي على المغنيزيومِ مباشرةً أو كعاملٍ مُساعدٍ هي استقلابُ الدُّهون، واصطناعُ البروتين والحمض النووي [74].

للمغنيزيومِ دورٌ مُثبِّتٌ للبروتيناتِ والأحماضِ النَّوويَّةِ والأغشيةِ البيولوجيَّةِ. يشاركُ في الإشاراتِ داخلِ الخلايا عن طريقِ تنظيمِ القنواتِ الشَّارديَّةِ والنَّقلِ. على سبيلِ المثالِ، المغنيزيوم لهُ تأثيرٌ مُثبِّطٌ على النَّقلِ المُشتركِ لكلورِ البوتاسيومِ، ممَّا يُؤثِّرُ على توازنِ البوتاسيوم بينَ الأجزاءِ داخل وخارج الخليَّةِ [79]. إضافةً إلى ذلكَ، يُحفِّزُ المغنيزيوم دخولَ وخروجَ الصوديوم والبوتاسيوم الخلوي. يتنافسُ المغنيزيوم مع الكالسيومِ الشَّاردي على مواقعِ الرَّبطِ في الأغشيةِ الخلويَّةِ ويمنعُ نشاطَ الكالسيوم من خلال كونهِ مانعاً طبيعيَّاً للكالسيوم. تخدمُ عمليَّاتُ الإشارةِ هذهِ وظائفاً مُهمَّةً تتعلَّقُ باستثارةِ ونشاطِ العضلاتِ والخلايا العصبيَّةِ [74].

يُعدُّ المغنيزيوم حيويَّاً لاستقلابِ/إعادة تشكيل العظامِ عن طريقِ امتصاصِ الكالسيومِ، أي تحفيزِ الكالسيتونين، وإفرازِ هرمونِ الغدَّةِ الدَّرقيَّةِ، والتصاق الخلايا العظمية، وتكوين العظام [74].

3-5-اعتباراتٌ تحليليَّةٌ:

يتمُّ التَّحكُّمُ بتوازنِ المغنيزيومِ في الخلايا الحيَّةِ بواسطةِ قنواتِ وناقلاتِ شاردةِ المغنيزيوم. كما هو متوقَّعُ، فإنَّ اختلالَ التَّوازنِ بسببِ زيادةِ/انخفاضِ امتصاص/إطراحِ المغنيزيوم قد يؤدّي إلى عددٍ من الحالاتِ الفيزيولوجيَّةِ المرضيَّةِ. يتمُّ قياسُ هذهِ الشُّذوذاتِ في تركيزِ شاردةِ المغنيزيوم عادةً في المُختبراتِ السَّريريَّةِ [74].

3-5-1- نقصُ المغنيزيومِ والفيزيولوجيا المرضيَّةُ:

في البشر، يكونُ إجماليُّ المغنيزيوم ثابتاً نسبيَّاً مع مجالٍ طبيعيٍّ في المصلِ يبلغُ 1.8-2.6 مغ/دل لدى الذكور البالغين و1.9-2.5 مغ/دل لدى الإناث البالغات [74]. في المقابلِ، يختلفُ المجالُ المرجعيُّ للمغنيزيوم الشَّاردي وفقاً لطريقةِ التَّحليلِ، ونوعِ الأداةِ، والمَصفوفةِ، وتكوينِ الكاشفِ، وتوقيتِ جمعِ العيّناتِ، وغيرها. على الرُّغمِ من أنَّ اضطرابَ توازنِ المغنيزيوم قد يكون مؤشّراً سريريَّاً جيّداً، إلَّا أنَّهُ من الصُّعوبةِ بمكانِ التَّأكُّدُ من تأثيرِ المغنيزيومِ في مرضٍ مُعيَّنٍ تحليليَّاً [80].

بحثَ عددٌ من الدِّراساتِ في علاقةِ المغنيزيوم مع حالاتٍ مرضيَّةٍ مُختلفةٍ. وتشملُ هذه أمراضَ القلبِ الإقفاريَّةَ، وارتفاعَ ضغطِ الدَّمِ، وقصورَ القلبِ، وفقرَ الدَّمِ المنجلي، والمتلازمةَ الاستقلابيَّةَ، والنَّوع الثاني من الداء السكري، ومقاومةَ الأنسولين، ومتلازمةَ المبيضِ مُتعدِّدِ الكيسات، وسلَّ الجنبِ، وتأخُّرَ النُّمو، والتهابَ المفاصل، وداءَ باركنسون، والقلقَ، والصَّرعَ، والتَّصلُّبَ المُتعدِّدَ، واضطرابَ الوسواس القهري، ومرضَ الزهايمر، والاكتئابَ، والإرجاجَ وما قبلَ الإرجاجِ، والمرضَ الكلويَّ المزمنَ، وسرطان البروستات [74]. ركَّزت معظمُ الدِّراساتِ على المغنيزيوم الكلي وليسَ الشَّاردي. أظهرَ الجميعُ تقريباً تبايناً كبيراً في تركيزِ المغنيزيومِ بين المرضى والشَّواهدِ. ومع ذلكَ، فقد لوحظت بعضُ الاستثناءاتِ. منَ الجديرِ بالذِّكرِ أنَّ عدداً من الدِّراساتِ ذكرت عدمَ وجودِ فروقٍ في تركيزِ المغنيزيوم خارج الخلية للمرضى مقابل الشواهد. تؤكِّدُ هذهِ النَّتيجةُ على أهميَّةِ استخدامِ الشَّواهدِ المُناسبةِ. تُشيرُ البياناتُ أيضاً إلى صعوبةِ المقارنةِ بين الدِّراساتِ عندَ استخدامِ طرائقٍ تحليليَّةٍ مُختلفةٍ [74].

3-5-2- القياساتُ في الدَّمِ الكاملِ:

أنواعُ التَّحليلِ:

يوفِّرُ الدَّمُ الكاملُ مؤشِّـــراً جيّداً للعناصـــرِ النَّزرةِ في البشـــرِ ويُعدُّ تركيبهُ الكيميائيُّ، ودرجةُ الحموضـــةِ وغيرُها من المُشـــعراتِ الفيزيائيَّةِ-الكيميائيَّةِ ثابتةً نسـبيَّاً بسـببِ التَّوازنِ. يتطلَّبُ تحليلُ الدَّمِ الكاملِ استخدامَ مُضادِّ التَّخثُّرِ المُناسبِ. على الرُّغمِ من تفضيلِ الهيبارين لأنَّهُ متوازنٌ شارديَّاً، إلَّا أنَّ هذا العاملَ يرتبطُ أيضاً بالمغنيزيوم. على هذا النَّحوِ، ينبغي أن يكون تركيزهُ منخفضاً قدرَ الإمكانِ لتقليلِ هذا التَّأثيرِ. يجبُ جمعُ الدَّمِ في أنابيبٍ خاليةٍ من السِّيليكون. ومن المعروفِ أنَّ السيليكون يزيدُ بشكلٍ خاطئٍ من تركيزِ المغنيزيومِ [74].

يمكنُ تحديدُ المغنيزيومِ كشـاردةٍ حرَّةٍ أو بشـكلٍ كُلِّيٍّ حسـبَ درجةِ التَّعقيدِ [81]. كما ذُكِرَ أعلاهُ، فإنَّ المغنيزيومَ الشَّـارديَّ الحرَّ نشـطٌ اسـتقلابيَّاً. على هذا النَّحو، قد يُوفِّرُ قياسُ هذا الشَّـكلِ علامةً أكثرَ حسـاسـيَّةً وموثوقيَّةً [80]. على سـبيلِ المثالِ، لم يُلاحَظ أيُّ ارتباطٍ بين المغنيزيومِ الكُلِّي والشَّـاردي في المرضـــى الحرجين [81]. من المُحتَمَلِ أن يكونَ ذلكَ بســـببِ الاختلافاتِ في تركيزِ البروتينِ، والتَّوازنِ الحمضـــي القاعدي، والاضـــطِّراباتِ الاســـتقلابيَّةِ، و/أو الأدويةِ التي تؤثِّرُ على توازنِ المغنيزيومِ. على الرُّغمِ من أنَّ الأقطابَ الكهربائيَّةَ الانتقائيَّةَ للشَّـــواردِ (ion-selective electrodes) (ISEs) متاحةٌ تجاريَّاً لقياسِ المغنيزيومِ الشَّاردي الحرِّ، إلَّا أنَّ مُعظمَ المختبراتِ السَّريريَّةِ تواصلُ قياسَ المغنيزيوم الكلي [74]. يمكنُ تحديدُ المغنيزيومِ إمَّا في الدَّمِ الكاملِ أو البلازما أو المصلِ. ومعَ ذلكَ، تجدرُ الإشارةُ إلى أنَّ تركيزَ المغنيزيومِ الشَّـــارديِّ الحرِّ يعتمدُ على PH، أي أنَّ ارتباطَ المغنيزيومِ بالبروتين يزدادُ عندَ زيادةِ PH [81]. تحليلُ الدَّمِ الكاملِ ليسَ هو الأمثلُ بسـببِ الاسـتقرارِ المَحدودِ، أي انحلالِ الدَّمِ، والذي يُمكنُ أن يُغيِّرَ توزُّعَ المغنيزيومِ [82]. فضـــلاً عن ذلكَ، فإنَّ قياسَ المغنيزيومِ الكلِّي قد لا يعكسُ حالةَ الجســـمِ الحاليَّةَ بسببِ تركيزهِ المُستقرِّ نسبيَّاً حتَّى في ظلِّ ظروفِ عوزِ المغنيزيومِ الشَّاردي الحرِّ [74]. على هذا النَّحو، من الصَّعبِ للغايةِ تحديدُ اضطِّرابِ توازنِ المغنيزيومِ بسببِ عدمِ وجودِ تحليلٍ دقيقٍ وقابلٍ للتَّكرارِ.

يمكنُ لهذهِ القيودِ أن تُؤثِّرَ على التَّقويمِ والعلاجِ لدى المرضـــى الحرجين [80]. يُركِّزُ التَّقويمُ السَّـــريريُّ الحاليُّ على تدبيرِ المغنيزيومِ ضـــمنَ مجالهِ الطَّبيعي [74]. يتغايرُ تركيزُ المغنيزيومِ الشَّـــارديّ الحرّ اســـتجابةً للظُّروفِ الفيزيولوجيَّةِ المرضـــيَّةِ [80] ويعتمدُ على الجنسِ، والعمرِ، وعادةِ الجســـمِ، والحاجةِ الفزيولوجيَّةِ بالإضافةِ إلى الاختلافِ الفردي في الامتصاصِ (الأمعاءِ والكليةِ) والإطراحِ [75].

طرائقُ التَّحليلِ:

تُعدُّ الطَّريقةُ التَّحليليَّةُ القويَّةُ والموثوقةُ للشَّـــوارِدِ في العيّناتِ البيولوجيَّةِ ضـــروريَّةً لفهمِ علاقتها بالحالاتِ الفيزيولوجيَّةِ المرضـــيَّةِ فهماً كاملاً [83]. تُســـتَخدمُ عدَّةُ طرائقٍ تحليليَّةٍ للمغنيزيومِ. يمكنُ تحديدُ المغنيزيومِ الكلي عن طريقِ قياسِ طيفِ الامتصـــاصِ الذَّريّ للَّهبِ (flame atomic absorption spectrometry)، وقياسِ طيفِ انبعاثِ اللَّهبِ (flame emission spectrometry)، وقياسِ الطَّيفِ الكتلي البلازمي المُقترَن الحثي (inductively coupled plasma–mass spectrometry)، وقياسِ طيفِ الانبعـاث البلازمي البصـــري المقترن الحثي (inductively coupled plasma–optical emission spectrometry)، وعن طريقِ التَّحليـلِ بـالتنشـــيطِ النتروني (neutron activation analysis) [74].

4-5-نقصُ مغنيزيومِ الدَّمِ وأمراضُ الجهازِ التَّنفسي:

منذُ ما يقربُ من قرنٍ من الزَّمنِ، تبيَّنَ أنَّ إعطاءَ المغنيزيوم لمرضـى الرَّبو يُقلِّلُ بشكلٍ فعَّالٍ من شدَّةِ الأعراضِ التَّنفســـيَّةِ. تؤكِّدُ هذهِ النَّتيجةُ على إمكاناتِ المغنيزيومِ في علاجِ الأمراضِ التَّنفســـيَّةِ [73]. لا يمكنُ لاستخدامِ المغنيزيومِ وحدَهُ أنهاءُ الحالاتِ الرَّبويَّةِ الشَّديدةِ. لذلكَ، تمَّ الحصولُ على نتائجٍ متناقضـةٍ بناءً على النَّتائجِ الإيجابيَّةِ الأوَّليَّةِ في أوائلِ التِّســـعينياتِ. بعدَ الكثيرِ من النِّقاشِ، أُجريَت تجربةٌ مزدوجةُ التَّعميَّةِ، عشـوائيَّةٌ، محكومةٌ بالسُّواغ شـملت أكبرَ عددٍ من المرضـى لتحديدِ مدى فعاليَّةِ المغنيزيومِ. على الرُّغمِ من أنَّ الفرقَ لم يكن مهمَّاً مقارنةً بالسِّـــواغِ، إلَّا أنَّهُ يمكنُ اعتبارُ اســـتخدامِ المغنيزيومِ أثناءَ هجمةِ

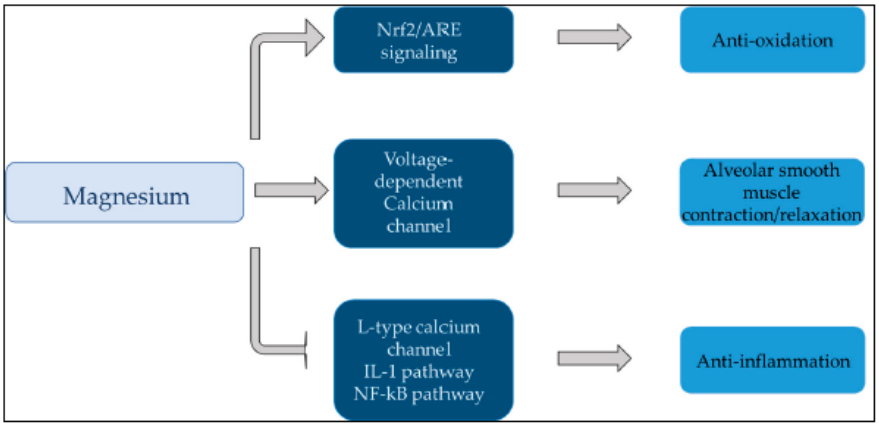
الرَّبو الحادَّةِ خياراً علاجيًّاً إضـــافيًّاً [84]. لا يمكنُ تجاهلُ أهميَّةِ المغنيزيومِ في علاجِ الأمراضِ التَّنفســيَّةِ [85].

من الضَّــروري ملاحظةُ أنَّ المغنيزيوم قد ثبتَ بقوَّةٍ كوسـيلةٍ مُسـاعدةٍ أسـاسـيَّةٍ في علاجِ الأمراضِ التَّنفســيَّةِ عندَ الأطفالِ [73]. ومعَ ذلكَ، لا يمكنُ ملاحظةُ التَّأثيرِ العلاجي الإيجابي إلَّا عندَ تلقِّيهِ وريديًّاً. بالمقارنةِ مع السُّواغِ القائمِ على ألبوتيرول، لم ينخفض معدَّلُ دخولِ المستشفى للأطفالِ المصـابين بالرَّبو الحادِّ المُقاومِ بشكلٍ ملحوظٍ خلال 24 سـاعة بواسـطةِ إرذاذِ المغنيزيوم مع ألبوتيرول في قسـمِ الإسـعاف الطوارئ [86].

عادَ الاســتخدامُ العلاجيُّ للمغنيزيومِ إلى دائرةِ الضَّــوءِ بســببِ علاجِ المرضــى المُصــابين بفيروس كوفيد-19. لدى كبريتاتِ المغنيزيومِ القدرةُ على تحسينِ عددٍ من الحالاتِ الفيزيولوجيَّةِ المرضـيَّةِ المُتعلِّقةِ بالأوعيةِ الدَّمويَّةِ الرِّئويَّةِ والعضـلاتِ الملسـاءِ القصـبيَّةِ. يمكنُ للمغنيزيومِ أن يُسـهِّلَ تمدُّدَ الشَّـرايينِ الرِّئويَّةِ المُتضـيِّقةِ، ويُقلِّلَ المقاومةَ داخلَ الشَّـرايينِ الرِّئويَّةِ، ويُحفِّزَ الاسـترخاءَ في العضـلاتِ الملسـاءِ القصـبيَّةِ. ترافقت شـدَّةُ عدوى كوفيد-19 والاسـتشـفاءُ لفترةٍ طويلةٍ بمسـتوياتِ مغنيزيوم المصـلِ [87]. وفقاً لبعضِ المُؤلِّفين، يمكنُ أن يكونَ نقصُ مغنيزيومِ الدَّمِ على مستوى السكان قد ساهمَ في شدَّةِ جائحةِ كوفيد-19 [88].

نوقشـــت تأثيراتُ المغنيزيومِ على الرِّئتين في عددٍ من الدِّراســـاتِ. يؤثِّرُ المغنيزيوم على خلايا العضـلاتِ الملساءِ القصبيَّةِ عن طريقِ تعديلِ حالتها الانقباضيَّةِ. ومن المُعترَفِ به على نطاقٍ واسعٍ أنَّ المغنيزيوم يلعبُ دوراً مُهمًّاً في الأداءِ الفزيولوجي للقصــباتِ. على وجهِ التَّحديدِ، يُســاعِدُ المغنيزيومُ على تنظيمِ مقويَّةِ العضــلاتِ الملســاءِ القصــبيَّةِ وارتكاسِ الطَّريقِ الهوائي، ممَّا قد يُؤثِّرُ على التَّنفُّسِ وصــحَّةِ الجهازِ التَّنفسـي. أظهرت الأبحاثُ أيضـاً أنَّ المغنيزيوم قد يكونُ لهُ تأثيراتٌ مُضـادَّةٌ للالتهابِ في الطَّريقِ

الهوائي، ممَّا يُؤكِّدُ أهميَّتهُ في دعمِ الوظيفةِ القصبيَّةِ [89]. يوضِّحُ الشَّكلُ (6) دورَ المغنيزيومِ في الرِّئتين بطريقةٍ مُبسَّطةٍ.



الشكل (6): صورةٌ تلخِّصُ تأثيرَ المغنيزيومِ على الرِّئتين. يلعبُ المغنيزيوم دوراً مركزيَّاً كمضادٍّ للالتهابِ ومضادٍّ للأكسدةِ واسترخاءِ العضلاتِ الملساءِ في الرِّئتين [73]

وبالتَّالي، أكَّدتِ الأبحاثُ حتَّى الآنِ وجودَ علاقةٍ قويَّةٍ بين المغنيزيومِ وأمراضِ الرِّئةِ. على الرُّغمِ من شيوعِ انخفاضِ مستوياتِ المغنيزيومِ في الدَّمِ، إلَّا أنَّهُ كثيراً ما يتمُّ تجاهلها في المرضى الحرجين في وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ. يؤدِّي التَّعرُّضُ لنسبةٍ عاليةٍ من الأكسجين إلى إتلافِ الظِّهارةِ التَّنفسيَّةِ ويُسبِّبُ تليُّفاً ووفيَّاتٍ على المدى الطويل في الحيواناتِ والبشـــرِ. في المقابلِ، وُجِدَ أنَّ العلاجَ بجرعةٍ عاليةٍ من المغنيزيوم يُخفِّفُ من الآثارِ الضَّارَّةِ لفرطِ الأكسجةِ [90]. وُجِدَ أنَّ نقصَ مغنيزيومِ الدَّمِ يرتبطُ بزيادةِ خطرِ الوفاةِ، والإنتانِ، والتَّهويةِ الآليَّةِ، والبقاءِ المطوَّلِ في وحدة العناية المركزة للمرضى الذين يتمُّ إدخالُهم إلى وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ [91]. تُسلِّطُ هذهِ النَّتائجُ الضَّوءَ على أهميَّةِ التَّعرُّفِ المُبكِّرِ على نقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ وتدبيرهِ لدى المرضى الحرجين لتحسينِ نتائجهم السَّريريَّةِ وتحسينِ نوعيَّةِ حياتهم عموماً.

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ

يتألَّف البابُ الثَّالثُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ
- **الفصلُ الثَّاني:** نتائجُ البحثِ
- **الفصلُ الثالثُ:** المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ
- **الفصلُ الرَّابعُ:** الخلاصةُ، المُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

1-1-هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرَّئيسيُّ: دراسةُ العلاقةِ بين مستوى مغنيزيومِ المصلِ ومستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو.

الأهدافُ الثانويَّةُ:

- دراسةُ العلاقةِ بين مستوى مغنيزيومِ المصلِ ومشعراتِ اختبارِ قياس التنفس (spirometry).
- دراسةُ خصائصِ مرضى الرَّبو الذينَ يعانونَ من نقصِ مغنزيومِ المصلِ.

2-1-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ:

الرَّبو مرضٌ التهابيٌّ مزمنٌ غيرُ متجانسٍ يتميَّزُ بقصَـــةٍ لأعراضٍ تنفســـيَّةٍ مثلَ الوزيزِ، والزلَّةِ التنفسـيَّةِ، وضـيقِ الصَّـدرِ، والسُّـعالِ والتي تختلفُ مع مرورِ الوقتِ وفي شـدَّتِها، بالإضـافةِ إلى تحدُّدٍ مُتغايرٍ في جريانِ الهواءِ الزَّفيري [1]. يســبِّبُ الرَّبو تضـــيُّقاً في لُمعَةِ الطَّريقِ الهوائي بســـببِ تقلُّصِ العضـلاتِ الملسـاءِ، وزيادةِ سماكةِ الطَّريقِ الهوائي، والتَّشـنُّجِ القصـبي، وزيادةِ إفرازِ المُخاطِ، إضـافةً إلى سـماكةِ الجدارِ القصـبي بسـببِ الوذمةِ، وضـخامةِ العضـلاتِ الملسـاءِ، والتَّليُّفِ تحتَ الظَّهارةِ. الآليَّاتُ الفيزيولوجيَّةُ المرضيَّةُ التي تكمنُ وراءَ هذهِ التَّغيُّراتِ متنوِّعةٌ وغيرُ متجانسةٍ [1].

في البالغين والمراهقين، يعتمدُ ضبطُ الرَّبو على تقويمِ أعراضِ الرَّبو، واستخدامِ الأدويةِ الإسعافيَّةِ (المُزيلةِ للأعراضِ)، والتَّأثيرِ على الأنشـــطةِ اليوميَّةِ. يَعكسُ ضـــبطُ الرَّبو مدى كفايةِ التَّدبيرِ من خلالِ وصفِ الحالةِ السَّريريَّةِ للمريض على أنَّها مضبوطةٌ بشكلٍ جيِّدٍ، أو مضبوطةٌ جزئيَّاً، أو غيرُ مضبوطةٍ خلالَ الأسابيعِ الأربعةِ الماضيةِ. قد تختلفُ حالةُ الضَّبطِ اختلافاً ملحوظاً مع مرورِ الوقتِ، ويوصى بأن تتضـــمَّن تقويماً مُتكرِّراً لحالةِ الرَّبو الحالية، وعبءِ الرَّبو، والعلاجِ الدَّوائي [4]. قد يؤدِّي التَّركيزُ على ضبطِ الرَّبو إلى تحسينِ تصوُّراتِ المريضِ وتوقُّعَاتِهِ ما يؤدِّي إلى تحسينِ الإبلاغِ عن الأعراضِ وبالتَّالي

تحسين قراراتِ العلاجِ من قِبَلِ الأطبَّاءِ [5]. يرتبطُ ضعفُ ضبطِ الربو بزيادةِ عبءِ المرضِ وهجماتِ الرَّبو والوفيَّاتِ [6]. لذلكَ، ينبغي إجراءُ تقويمِ ضبطِ الأعراضِ خلالَ كلِّ تقويمٍ سريريٍّ.

المغنيزيوم (magnesium) هو رابعُ أكثرِ الشَّواردِ الموجبةِ وفرةً في الجسمِ وثاني أكثرِ الشَّواردِ الموجبةِ شيوعاً داخلَ الخلايا. يبلغُ إجماليُّ المغنيزيوم في الجسمِ حوالي 25 غرام (1000 ميلي مول). يوجدُ قرابةُ 50% منه في العظامِ، و1% فقط في السَّائلِ خارجَ الخليَّةِ، والباقي داخلَ الخلايا [7]. بما أنَّ المغنيزيوم يتدخَّلُ في آليَّاتِ نقلِ الكالسيومِ وتفاعلاتِ الفسفرةِ داخلَ الخلايا، فإنَّهُ يُشكِّلُ عاملاً مُهمّاً في تحديدِ حالةِ التقلُّصِ والاسترخاءِ في العضلاتِ الملساءِ القصبيَّةِ. لشاردةِ المغنيزيوم تأثيرٌ مُثبِّطٌ على تقلُّصِ العضلاتِ الملساءِ، وإطلاقِ الهيستامين من الخلايا البدينةِ وإطلاقِ الأسيتيل كولين من نهاياتِ الأعصابِ الكولينرجيَّةِ [8]. يرتبطُ نقصُ مغنيزيومِ المصلِ بزيادةِ انقباضِ خلايا العضلاتِ الملساءِ [9]. وبما أنَّ انقباضَ العضلاتِ الملساءِ القصبيَّةِ مُهمٌّ في المرضى الذين يعانونَ من الرَّبو، فإنَّ نقصَ مغنيزيوم المصلِ يمكنُ أن يؤدِّي إلى تقلُّصِ العضلاتِ الملساءِ القصبيَّةِ أو عدمِ استرخاءِ العضلاتِ القصبيَّةِ [9].

تُشيرُ الأدلَّةُ الوبائيَّةُ إلى أنَّ تناولَ كميَّاتٍ منخفضةٍ من المغنيزيومِ يرتبطُ بضعفِ وظائفِ الرِّئةِ، وفرطِ الارتكاسِ القصبي، والوزيز. وقد وُجِدَ أنَّ تناولَ كميَّاتٍ كبيرةٍ من المغنيزيومِ يرتبطُ بتحسُّنٍ في الأعراضِ، ولكن ليسَ في المقاييسِ الموضوعيَّةِ للجريانِ الهوائي أو ارتكاسِ الطُّرقِ الهوائيَّةِ في الأشخاصِ المُصابينَ بالرَّبو المُستقرِّ [10]. كشف عددٌ من الدِّراساتِ عن انخفاضٍ ملحوظٍ في مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ لدى البالغينَ المُصابينَ بالرَّبو مقارنةً مع عامَّةِ السُّكَّانِ [7] [11]. وجدَ عددٌ من الدِّراساتِ أنَّ مستوياتِ مغنيزيوم المصلِ لها علاقةٌ إيجابيَّةٌ مع شدَّةِ (severity) الرَّبو (وليسَ مع مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو)، حيثُ يكونُ مستوى مغنيزيوم المصلِ منخفضاً بشكلٍ ملحوظٍ كلَّما زادت شدَّةُ الرَّبو [11] [12]. في المقابلِ، وجدت دراسةٌ واحدةٌ عدمَ ارتباطٍ بينَ مستوى شدَّةِ الرَّبو ومستوى مغنيزيومِ المصلِ. ومعَ ذلكَ، كانَت مشعراتُ اختبارِ قياسِ التنفُّسِ في تلكَ الدِّراسةِ أخفضَ عندَ مرضى الربو الذينَ يعانونَ

من نقصِ مغنيزيوم الدَّمِ [13]. هنالكَ قلَّةٌ في الدِّراساتِ المنشورةِ في الأدبِ العالمي التي بحثت في العلاقةِ بين مستوى ضبطِ الأعراضِ عندَ مرضى الرَّبو ومستوى مغنيزيوم المصلِ. وجدت دراسةٌ واحدةٌ أنَّ مستوياتِ مغنيزيوم المصلِ لها علاقةٌ إيجابيَّةٌ مع مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو. في حالاتِ الرَّبو غيرِ المضبوطِ، يكونُ مغنيزيومُ المصلِ منخفضاً بشكلٍ ملحوظٍ. وبالتَّالي، قد يكونُ مفيداً كواسمٍ حيوي في تقويمِ ضبطِ الرَّبو أو شدَّتهِ [14].

3-1-منهاجُ البحثِ وأدواتهُ:

3-1-1- مكانُ الدِّراسةِ وزمنُها:

المكانُ: مستشفيي الوطنيّ والمواساةِ الجامعيَّين بدمشق.

الزَّمن: في الفترةِ ما بين شهري أيار 2023 وأيار 2024.

3-1-2- تصميمُ البحثِ:

دراسةٌ مقطعيَّةٌ-مستعرضةٌ (cross-sectional study)

3-1-3- معاييرُ الاشتمالِ والاستبعادِ:

شملتِ الدِّراسةُ مرضى الرَّبو المراجعينَ لعيادةِ الأمراضِ الصَّدريَّةِ في مستشفيي الوطني والمواساةِ الجامعيَّين في دمشق خلالَ مدَّةِ الدِّراسةِ وحقَّقوا الشُّروط التالية:

- العمر 18 سنة فما فوق.
- تشخيصُ الرَّبو وفقاً لمعاييرِ المبادرةِ العالميَّةِ للرَّبو (GINA) [2].
- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدِّراسةِ.

استُبعِدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التَّاليةِ:

- المرضى الذينَ تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة.

- المرضى المصابونَ بالدَّاءِ الرِّئوي الانسدادي المزمن (COPD)، أو الدَّاءِ السُّكري، أو أمراضِ القلبِ، أو الأمراض الكلويَّةِ والكبديَّةِ المزمنةِ.
- الحواملُ.
- مدمنو الكحول والمدخنون.
- المرضى الذين يعانونَ من الإسهال.
- المرضى الذين خضعوا لاستئصالِ المعدةِ أو جراحةٍ بطنيَّةٍ.
- المرضى الذينَ يتلقُّونَ أيَّ أدويةٍ قد تؤثِّرُ على امتصاصِ أو طرحِ المغنيزيوم بما في ذلكَ الدِّيجوكسين، ومدرَّاتِ البولِ، والأدويةِ التي تحتوي على الكالسيوم.
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا أو ذويهم الموافقة).

3-1-4- حجمُ العَّينةِ:

حُسِبَ حجمُ العيّنةِ باستخدامِ حاسبةٍ الكترونيَّةٍ موجودةٍ على الموقع: www.surveysystm.com/sscalc لحسابِ حجمِ العيّنةِ في الدِّراساتِ المقطعيَّةِ المستعرضةِ الحشديَّةِ. فكانَ حجمُ الجمهرةِ الكلي 135 (مرضى الرَّبو المراجعين لقسمِ العياداتِ الخارجيَّةِ في مستشفيي المواساة والوطني الجامعيين خلالَ الفترةِ المُحدَّدةِ للدِّراسةِ)، وحجمُ العيّنةِ المطلوبةِ 120 مريضٍ بفاصل ثقة 95% (طُبِّقت علاقةُ هيربرت أركين للتأكد من حجمِ العينةِ).

Confidence level	95
Confidence interval	5
Population	135
Sample size needed	120

3-1-1- طريقةُ الدّراسةِ:

جُمِعت البياناتُ في هذهِ الدّراسةِ بشكلٍ استقبالي (prospective) وكان جميعُ المرضى (أو ذويهم عندَ الضرورةِ) على درايةٍ تامةٍ بالدّراسةِ وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقّي المعلوماتِ الكافيَةِ (مُدرجةٌ ضمن ملاحقِ البحثِ).

❖ **تشخيصُ الرَّبو:**

استندَ تشخيصُ الرَّبو إلى معاييرِ المبادرةِ العالميَّةِ للرَّبو (GINA) لعامِ 2023 [2]. حيثُ يعتمدُ التَّشخيصُ على قصَّةِ أنماطِ الأعراضِ النَّموذجيَّةِ، ودليلٍ على تحدُّدٍ متغايرٍ في الجريانِ الهوائي الزَّفيري والذي يتحقَّقُ باختبارِ قياسِ التَّنفُّسِ (spirometry)، مع عكوسيَّةٍ في حجمِ الزفير القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) بمقدارِ > 12% و 200 مل من القيمةِ القاعدية (أي قبل الموسع). على النَّحو الذي تحدِّدهُ المعادلةُ التَّاليةُ:

الاستجابةُ للموسِّع القصبي= [FEV_1 بعدَ الموسِّع– FEV_1 قبل الموسِّع] /القيمة القاعدية

حيثُ يقاسُ التَّغيُّرُ في FEV_1 بعدَ 10–15 دقيقةً من تلقي 200–400 ميكروغرام سالبوتامول، مقارنةً بقراءاتِ ما قبلِ الموسِّعِ القصبي. تكونُ الدِّقةُ أكبر إذا ما أوقفَ مقلِّدُ بيتَّا قصيرُ المفعولِ (SABA) قبلَ الاختبارِ بأربعِ ساعاتٍ على الأقلّ، ومقلِّدُ بيتَّا طويلُ المفعولِ (LABA) الذي يستعمل مرتين في اليوم قبلَ الاختبارِ بـ 24 ساعةً، LAMA الذي يستعمل مرةً واحدةً في اليوم قبلَ الاختبارِ بـ 36 ساعةً.

❖ **جمعُ البياناتِ:**

قامَ الباحثونَ في هذهِ الدّراسةِ بتوثيقِ البياناتِ من خلالِ التَّواصلِ المباشرِ مع المريضِ أو ذويه والعودةِ إلى الأضابير:

- العمر
- الجنس

- الطول
- الوزن
- مشعرُ كتلةِ الجسم (BMI)
- مدَّةُ تشخيصِ الرَّبو
- عددُ أدويةِ الرَّبو المُستخدمة
- مشعراتُ اختبارِ قياسِ التنفس (spirometry) بعدَ الموسِّع القصبي
- مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو
- قياسُ مغنزيومِ المصلِ: أُجريَ الطَّردُ المركزيُّ لعيِّناتِ الدمِّ ثمَّ تمَّ تحليلُ المصلِ باستخدامِ مُقايسةِ المُمتَزِ المناعي المرتبطِ بالإنزيم (ELISA). كان المجالُ المرجعيُّ لمستوياتِ مغنيزيوم المصل لدى الذكور البالغين 1.8–2.6 مغ/دل و1.9–2.5 مغ/دل لدى الإناث البالغات. تم استخدام جهاز 400^{+} cobas integra وصنِّفَ المرضى وفقاً لتركيزِ مغنزيومِ المصل إلى مجموعتين:
  - نقص مغنزيوم المصل
  - مغنزيوم المصل طبيعي

❖ إجراء قياس التنفس (Spirometry):

بعدَ إدخالِ بياناتِ المريضِ إلى جهازِ قياسِ التنفُّسِ mir spirolab III، يُجرَى الاختبارُ قبلَ وبعدَ إعطاءِ الموسِّعِ القصبي بـــ 10 –15 دقيقة (تُعطَى بخَّتان إلى أربعِ بخَّاتٍ من سالبوتامول فمويًّا أو باستخدامِ الحجرةِ) في وضعيَّةِ الجلوسِ. يُطلَبُ منَ المريضِ أخذُ شهيقٍ عميقٍ ليصلَ بذلكَ إلى السِّعةِ الرِّئويَّةِ الكُليَّةِ ثمَّ يقومُ بإجراءِ زفيرٍ فمويٍّ بأقوى ما يُمكِن وبأسرعَ ما يُمكِن لمدَّة ستِّ ثوانٍ على الأقلِّ وصولاً إلى الحجم المتبقي. وتُسجَّلُ القياساتُ التاليةُ:

- حجمُ الزَّفيرِ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) (لتر)

- حجمُ الزَّفيرِ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) (النسبةُ المئويَّةُ من القيمةِ المتوقَّعةِ)
- الجريان الزَّفيري الأعظمي (PEF) (لتر/ثانية)
- الجريان الزَّفيري الأعظمي (PEF) (النسبةُ المئويَّةُ من القيمةِ المتوقَّعةِ)

بعدَ أن يُجري المريضُ الاختبارَ السابقَ ثلاثَ مرَّاتٍ على الأقلِّ، يتمُّ اختيارُ النتيجةِ الأفضَلِ لكلِّ مُشعرٍ من بينها وتسجيلها في الاستمارةِ.

❖ **تعريفاتُ البحث:**

ضبطُ أعراضِ الرَّبو (asthma symptoms control): صُنِّفَ الرَّبو وفقاً لوجودِ الأعراضِ النهاريَّةِ والليليَّةِ، ومدى الحاجةِ إلى البخَّاخاتِ الإسعافيَّةِ المخفِّفةِ (SABA)، وتحدُّدِ النَّشاطِ بسببِ الرَّبو إلى ثلاثةِ فئاتٍ [2]:

- **الرَّبو المضبوط:** يعرَّفُ بأنَّهُ عدمُ وجودِ أيٍّ مما يلي: أعراضٍ نهاريَّةٍ أكثر من مرتين/الأسبوع، أيِّ استيقاظٍ ليليٍّ بسببِ الرَّبو، الحاجةِ إلى SABA أكثر من مرتين في الأسبوع، والتَّحدُّدِ في النشاطِ بسببِ الرَّبو.
- **الرَّبو المضبوط جزئيّاً:** يعرَّفُ بأنَّهُ وجودُ واحدٍ أو اثنين ممَّا سبق.
- **الرَّبو غيرُ المضبوط:** يعرَّفُ بأنَّهُ وجودُ ثلاثةٍ أو أربعةٍ ممَّا سبق.

3-1-2- الميزانيَّة:

لم يكن هناكَ أيُّ ميزانيَّةٍ أو كلفٍ إضافيَّةٍ.

3-1-3- المُحدِّداتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميِّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أو المشاركين في البحثِ أو المُستهدفِين في البحثِ، وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميِّ

عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيّ وتجنُّبِ الضَّـــررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيّ الاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ خلالَ عمليَّةِ البحثِ. وفي بحثنا هذا، ســـيتمُّ الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصـــداقيَّةِ، والثِّقةَ، والالتزامَ بِسـريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سـجلَّاتِ المرضـى والحصـولِ على النتائجِ دونَ إلحاق الأذَى بهم.

3-1-4- تحليلُ البيانات:

جُمِعَت البياناتُ على اسـتبانةٍ خاصَّـةٍ لكلِّ مشـاركٍ (مدرجةٌ ضـمنَ ملاحقِ البحثِ)، وأُدخِلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن ثمَّ صُـــدِّرت لإجراءِ التَّحليلِ الإحصـــائي إلى برنامج IBM SPSS النَّسخةِ 26. اعتُبِرَت القيمةُ التنبؤيَّةُ التي تقلُّ عن 0.05 (P value < 0.05) مهمَّةً إحصائيًّاً.

الإحصـــاءُ الوصـــفيُّ (Description Statistical): للمتغيّراتِ الفئويَّةِ، قمنا بالاعتمادِ على التَّكرارِ، والنِّسـبِ المئويَّةِ، والأشكالِ البيانيَّةِ. للمتغيّراتِ المتواصـلةِ، استُخدِمَت مقاييسُ النَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسِّطُ الحسابي والانحراف المعياري، والمجالُ).

الإحصـــاءُ الاســـتدلاليُّ (Inferential Statistical): بالنســـبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصـــائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ قمنا باستخدامِ الأساليبِ الإحصائيَّةِ التاليةِ:

- ❖ اختبار ت – ســـتودنت (t-test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيَّراتِ المرضـــيَّةِ بين المجموعاتِ (مقارنة بين متوسِّطين حسابيَّين).
- ❖ اختبار ANOVA one-way للمقارنةِ بين أكثرِ من متوسِّطين حسابيَّين
- ❖ اختبار كاي مربع (X^2-test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيَّراتِ الفئويَّةِ بين المجموعات.

3-1-5- الاستبيانُ والموافقةُ المستنيرةُ:

أُدرِجا في الملاحقِ في نهايةِ البحثِ.

الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ (Results)

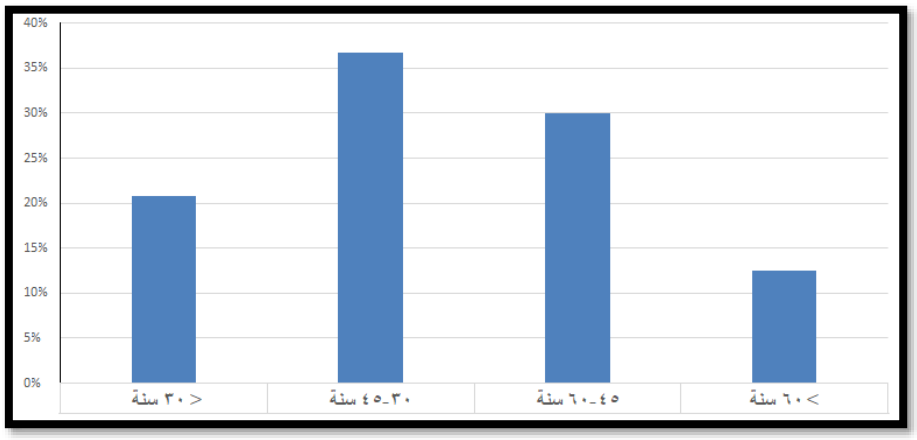
1-2-الخصائصُ القاعديَّةُ لمرضى البحثِ:

1-2-1- العمر:

بلغَ متوسِّطُ عمرِ مرضى الرَّبو في البحثِ 49.6 ± 7.4 سنة بمجالٍ تراوحَ ما بين 18-71 سنة. كان الجزءُ الأكبرُ من المرضى ضمنَ الفئة العمريَّةِ 30-45 سنة. يوضِّحُ الجدولُ (5) والشَّكلُ (7) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ.

الجدول (5): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ

الفئةُ العمريَّةُ	العدد	النسبة المئوية
< 30 سنة	25	%20.8
30-45 سنة	44	%36.7
45-60 سنة	36	%30
> 60 سنة	15	%12.5
المجموع	**120 مريض**	**%100**



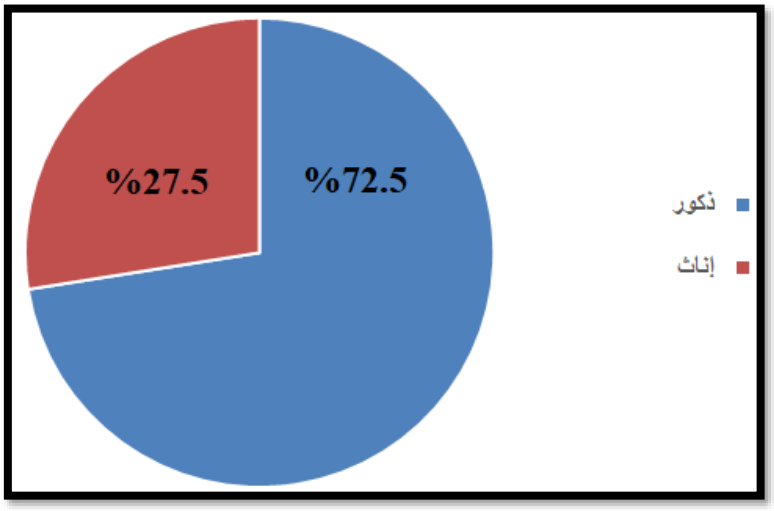
الشكل (7): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ

1-2-2- الجنس:

بلغَ عددُ المرضى الذُّكور 87 مريضاً بنسبةِ 72.5% من عيّنةِ البحثِ، وبلغَ عددُ المريضاتِ الإناث 33 مريضةً بنسبةِ 27.5%. يوضّحُ الجدولُ (6) والشَّكلُ (8) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً للجنسِ.

الجدول (6): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	87	%72.5
إناث	33	%27.5
المجموع	**120 مريض**	**%100**



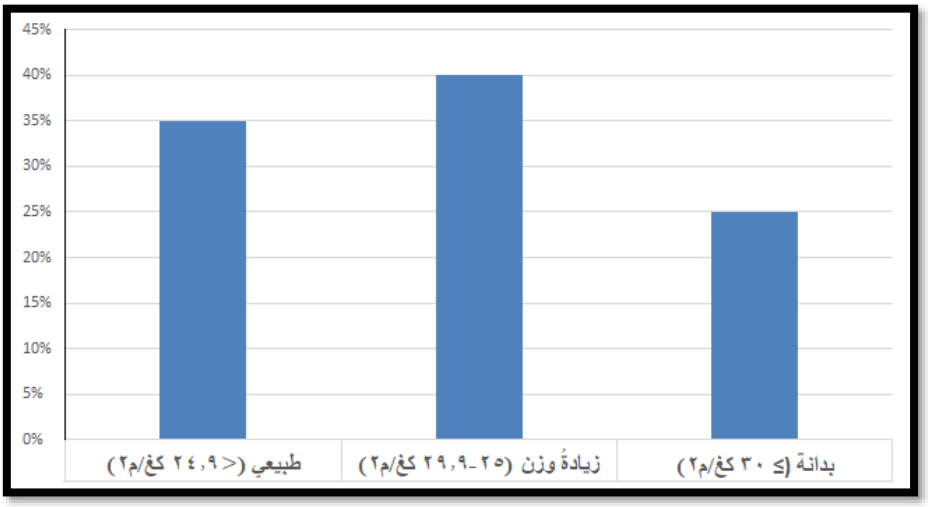
الشكل (8): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ

1-2-3- مشعرُ كتلةِ الجسمِ (BMI):

بلغَ متوسّطُ مشعرِ كتلةِ الجسمِ لدى مرضى الرَّبو في البحثِ 28.2 ± 5.1 كغ/م^2 بمجالٍ تراوحَ ما بين 19 -40.5 كغ/م^2. يوضّحُ الجدولُ (7) والشَّكلُ (9) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً لفئاتِ مشعرِ كتلةِ الجسمِ (BMI).

الجدول (7): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لفئاتِ مشعرِ كتلةِ الجسمِ (BMI)

فئةُ BMI	العدد	النسبة المئوية
طبيعي (< 24.9 كغ/م^2)	42	%35
زيادةُ وزن (25-29.9 كغ/م^2)	48	%40
بدانة (≤ 30 كغ/م^2)	30	%25
المجموع	**120 مريض**	**%100**



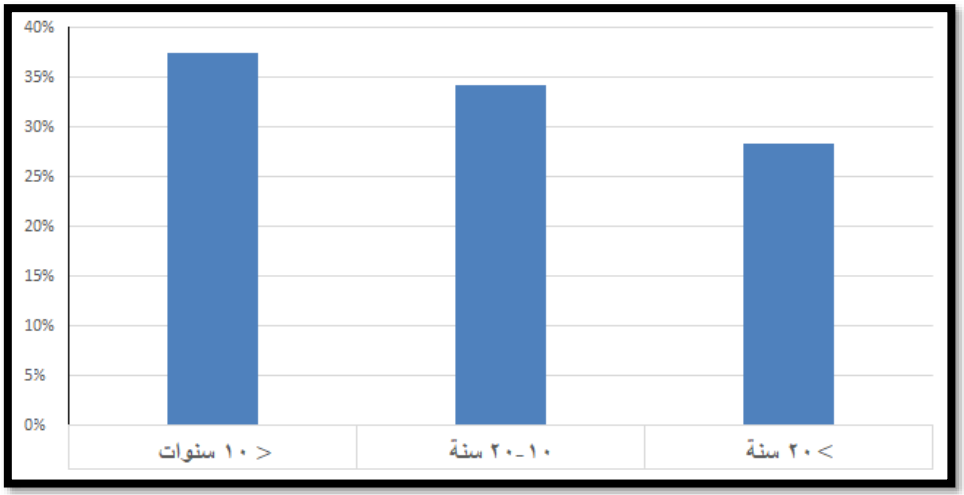
الشكل (9): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لفئاتِ مشعرِ كتلةِ الجسمِ (BMI)

1-2-4- مدَّةُ تشخيصِ الرَّبو:

بلغَ متوسِّطُ مدَّةِ تشخيصِ الرَّبو لدى المرضى في البحثِ 22.9 ± 13 سنة بمجالٍ تراوحَ ما بين 3 -26 سنة. يوضِّحُ الجدولُ (8) والشَّكلُ (10) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً لمدَّةِ تشخيصِ الرَّبو.

الجدول (8): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمدَّةِ تشخيصِ الرَّبو

مدَّةُ تشخيصِ الرَّبو	العدد	النسبة المئوية
< 10 سنوات	45	%37.5
10-20 سنة	41	%34.2
> 20 سنة	34	%28.3
المجموع	**120 مريض**	**%100**



الشكل (10): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمدَّةِ تشخيصِ الرَّبو

1-2-5- عددُ أدويةِ الرَّبو المستخدمة:

كان الجزءُ الأكبرُ من مرضى الرَّبو في البحثِ يستخدمُ ثلاثةَ أدويةٍ للرَّبو (51.7%). يوضِّحُ الجدولُ (9) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً لعددِ أدويةِ الرَّبو المستخدمةِ.

الجدول (9): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لعددِ أدويةِ الرَّبو المستخدمةِ

عددُ أدويةِ الرَّبو المستخدمةِ	العدد	النسبة المئوية
1	25	%20.8
2	13	%10.8
3	62	%51.7
4	20	%16.7
المجموع	**120 مريض**	**%100**

1-2-6- نتائجُ spirometry:

يوضِّحُ الجدولُ (10) متوسِّطَ نتائجِ اختبارِ قياسِ التَّنَفُّسِ (spirometry) بعدَ الموسِّعِ القصبي لدى مرضى البحثِ.

الجدول (10): متوسِّطَ نتائجِ اختبارِ قياسِ التَّنَفُّسِ (spirometry) بعدَ الموسِّعِ القصبي

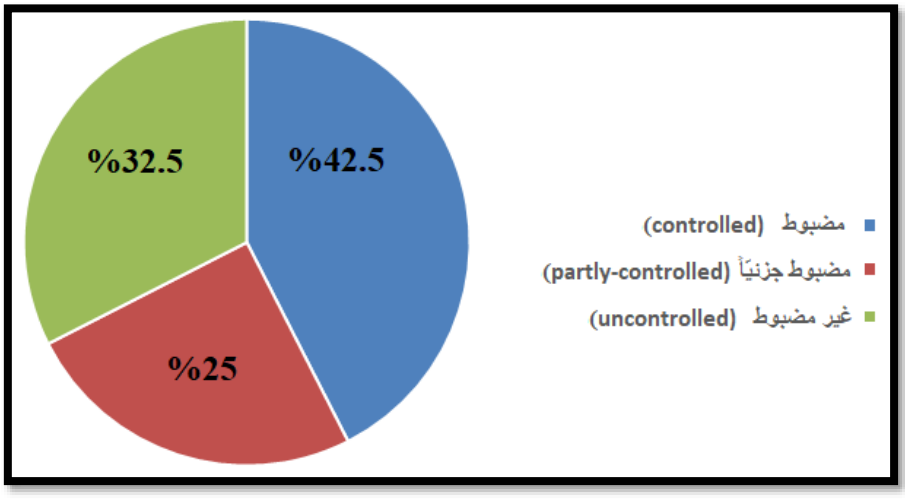
مشعر spirometry	المتوسِّط	الانحراف المعياري
FEV_1 (لتر)	2.1	0.7
FEV_1 (%)	81.3	15.5
PEF (لتر/ثانية)	5.3	2.2
PEF (%)	68.12	24

1-2-7- مستوى ضبطِ الأعراض:

بعدَ الاعتمادِ على تواترِ أعراضِ الرَّبو النهاريَّةِ والليليَّةِ، والحاجةِ إلى استخدامِ البخَّاخاتِ الإسعافيَّةِ، وتحدُّدِ النَّشاطِ اليومي بسببِ الرَّبو، تبيَّن أنَّ الرَّبو مضبوطٌ لدى 51 مريضاً (42.5%)، ومضبوطٌ جزئيّاً لدى 30 مريضاً (25%)، وغيرُ مضبوطٍ لدى 39 مريضاً (32.5%). يوضِّحُ الجدولُ (11) والشَّكلُ (11) توزُّعَ مرضى البحثِ وفقاً لمستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو.

الجدول (11): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو

مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو	العدد	النسبة المئوية
مضبوط (controlled)	51	%42.5
مضبوط جزئيّاً (partly-controlled)	30	%25
غير مضبوط (uncontrolled)	39	%32.5
المجموع	**120 مريض**	**%100**



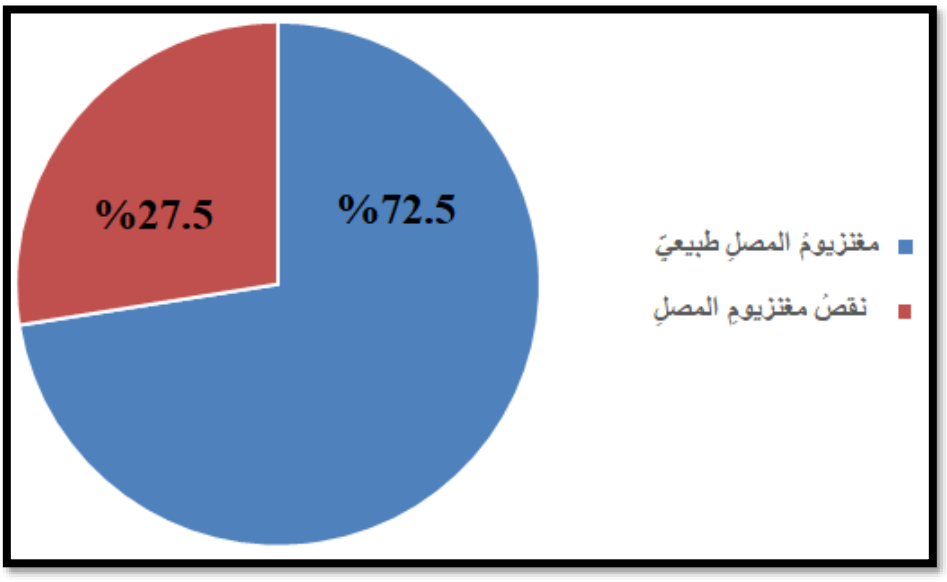
الشكل (11): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو

2-2-حالةُ مغنيزيومِ المصل:

بلغَ متوسّـطُ تركيزِ مغنيزيومِ المصـلِ لدى مرضـى الرَّبو في البحثِ 1.92 ± 0.3 مغ/دل بمجالٍ تراوحَ ما بين 1.2-2.6 مغ/دل. وُجِدَ نقصُ مغنيزيومِ المصـلِ لدى 33 مريضـاً (27.5%). يوضِّـحُ الجدولُ (12) والشَّكلُ (12) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً لحالةِ مغنيزيومِ المصلِ.

الجدول (12): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لحالةِ مغنيزيومِ المصلِ

حالةُ مغنيزيومِ المصلِ	العدد	النسبة المئوية
نقصُ مغنيزيومِ المصلِ	33	%27.5
مغنيزيومُ المصلِ طبيعيٌّ	87	%72.5
المجموع	**120 مريض**	**%100**



الشكل (12): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لحالةِ مغنيزيومِ المصلِ

3-2- العلاقةُ بين مغنيزيومِ المصل ومستوى ضبطِ الأعراضِ:

بلغَ متوسّطُ مغنيزيومِ المصلِ لدى مرضى الرَّبو المضبوطِ 1.97 ± 0.2 مغ/دل، ولدى مرضى الرَّبو المضبوطِ جزئيّاً 1.89 ± 0.24 مغ/دل، ولدى مرضى الرَّبو غيرِ المضبوطِ 1.72 ± 0.28 مغ/دل. يوضّحُ الجدولُ (13) مقارنةً لمتوسّطِ مغنيزيومِ المصلِ بين مستوياتِ ضبطِ أعراضِ الرَّبو.

الجدول (13): مقارنةُ متوسّطِ مغنيزيومِ المصلِ بين مستوياتِ ضبطِ أعراضِ الرَّبو

المتغيّر	ربو مضبوط (51 مريض)	ربو مضبوط جزئيّاً (30 مريض)	ربو غير مضبوط (39 مريض)	F-test	P-value
مغنزيوم المصل (مغ/دل)	0.2 ± 1.97	0.24 ± 1.89	0.28 ± 1.72	12.31	0.0001 >

كان هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيّاً في متوسّطِ مغنيزيومِ المصلِ بين فئاتِ مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو (P<0.0001). يوضّحُ الجدولُ (14) المقارنةَ الثنائيَّةَ لمتوسّطِ مغنيزيومِ المصلِ بينَ فئاتِ ضبطِ أعراضِ الرَّبو.

الجدول (14): المقارنةُ الثنائيَّةُ لمتوسّطِ مغنيزيومِ المصلِ بينَ فئاتِ ضبطِ أعراضِ الرَّبو

المقارنةُ الثنائيَّةُ لفئاتِ ضبطِ الرَّبو		t-test	P-value
الربو المضبوط	الربو المضبوط جزئيّاً	1.613	0.11
الربو المضبوط	الربو غيرِ المضبوط	4.94	0.0001 >
الربو المضبوط جزئيّاً	الربو غيرِ المضبوط	2.657	0.0098

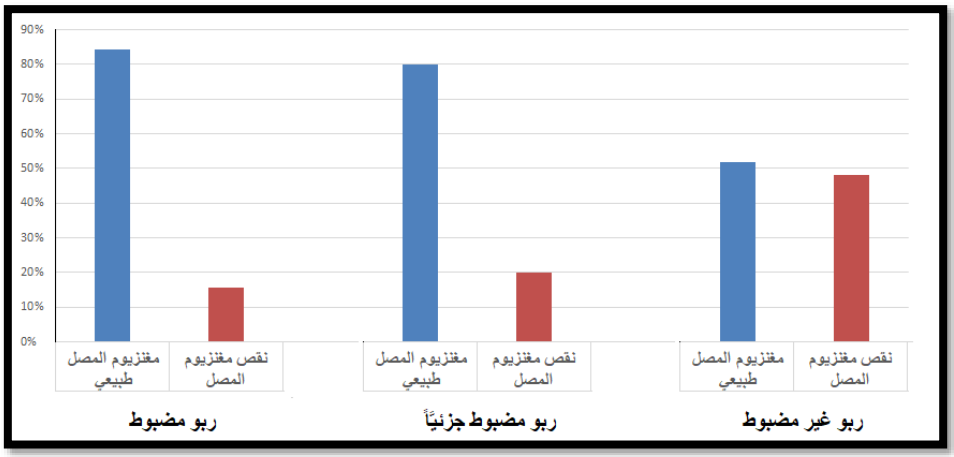
كانَ متوسّطُ مغنيزيومَ المصلِ في مرضى الرَّبو غيرِ المضبوطِ أخفضَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بمرضى الرَّبو المضبوطِ جزئيّاً ومرضى الرَّبو المضبوط (P<0.05)، في حين كان الفرقُ غيرَ مهمٍّ إحصائيّاً في متوسّطِ مغنيزيومَ المصلِ بين مرضى الرَّبو المضبوطِ ومرضى الرَّبو المضبوطِ جزئيّاً.

وُجِدَ نقصُ مغنيزيومِ المصلِ لدى 15.7% من مرضى الرَّبو المضبوطِ، ولدى 20% من مرضى الرَّبو المضبوطِ جزئيّاً، ولدى 48.2% من مرضى الرَّبو غيرِ المضبوطِ. يوضّحُ الجدولُ (15) والشَّكلُ (13) العلاقةَ بينَ مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو وحالةِ مغنيزيومِ المصلِ.

الجدول (15): العلاقةُ بينَ مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو وحالةِ مغنيزيومِ المصلِ

	ربو مضبوط (51 مريض)	ربو مضبوط جزئيّاً (30 مريض)	ربو غير مضبوط (39 مريض)	X^2-test	P-value
نقص مغنيزيوم المصل	(%15.7) 8	(%20) 6	(%48.2) 19	13.22	0.0013
مغنيزيوم المصل طبيعي	(%84.3) 43	(%80) 24	(%51.8) 20		

كان هنالكَ ارتباطٌ مهمٌّ إحصائيّاً بين حالةِ مغنزيومِ المصلِ ومستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو (P=0.0013).



الشَّكل (13): العلاقةُ بينَ مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو وحالةِ مغنيزيومِ المصلِ

يوضِّحُ الجدولُ (16) المقارنةَ الثنائيَّةَ بينَ فئاتِ ضبطِ أعراضِ الرَّبو وحالةِ مغنيزيومِ المصل.

الجدول (16): المقارنةُ الثنائيَّةُ بينَ فئاتِ ضبطِ أعراضِ الرَّبو وحالةِ مغنيزيومِ المصل

المقارنةُ الثنائيَّةُ لفئاتِ ضبطِ الرَّبو		X^2-test	P-value
الربو المضبوط	الربو المضبوط جزئيَّاً	0.246	0.619
الربو المضبوط	الربو غيرِ المضبوط	11.48	0.0007
الربو المضبوط جزئيَّاً	الربو غيرِ المضبوط	6.053	0.013

كانَ انتشارُ نقصِ مغنيزيومِ المصلِ في مرضى الرَّبو غيرِ المضبوطِ أكبرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً مقارنةً بمرضى الرَّبو المضبوطِ جزئيَّاً ومرضى الرَّبو المضبوط ($P<0.05$)، في حين كان الفرقُ غيرَ مهمٍّ إحصائيَّاً في انتشارِ نقصِ مغنيزيومِ المصلِ بين مرضى الرَّبو المضبوطِ ومرضى الرَّبو المضبوطِ جزئيَّاً.

4-2-العلاقةُ بين مغنزيومِ المصل ونتائجِ spirometry:

يوضِّـــحُ الجدولُ (17) مقارنةً لمتوسِّـــطِ نتائجِ اختبارِ قياسِ التَّنفُّس (spirometry) وفقاً لحالةِ مغنيزيومِ المصلِ.

الجدول (17): مقارنةُ متوسِّطِ نتائجِ spirometry وفقاً لحالةِ مغنيزيومِ المصلِ

المتغيِّر	نقص مغنيزيوم المصل (33 مريض)	مغنيزيوم المصل طبيعي (87 مريض)	t-test	P-value
FEV_1 (لتر)	0.69 ± 1.8	0.74 ± 2.4	4.038	0.0001 >
FEV_1 (%)	14.6 ± 73	16 ± 87	4.567	0.0001 >
PEF (لتر/ثانية)	2.2 ± 4.5	2.1 ± 5.69	2.735	0.0072
PEF (%)	17 ± 58.2	23.5 ± 71	2.855	0.0051

كانَ متوسِّـــطُ كلٌّ من FEV_1، ونســـبةِ FEV_1 من القيمةِ المتوقَّعةِ، وPEF، ونســـبةِ PEF من القيمةِ المتوقَّعةِ أقلَّ بشكلٍ مهمٍّ إحصائيًّاً في مرضى الربو الذين يعانون من نقص مغنيزيومِ الدَّمِ مقارنةً بمرضى الرَّبو مع مغنيزيوم الدَّم الطبيعي ($P<0.05$).

5-2-خصائصُ مرضى البحثِ وفقاً لحالةِ مغنيزيومِ المصلِ:

5-2-1- العمر:

بلغَ متوسّطُ العمرِ لمرضى نقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ 51.2 ± 7 سنة، وللمرضى مع مغنيزيوم دم طبيعي 48.4 ± 7.5 سنة. يوضّحُ الجدولُ (18) مقارنةً لمتوسّطِ العمرِ بين مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ.

الجدول (18): مقارنةُ متوسّطِ العمر بين مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ

المتغيّر	نقص مغنيزيوم المصل (33 مريض)	مغنيزيوم المصل طبيعي (87 مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة)	51.2 ± 7	48.4 ± 7.5	1.858	0.065

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيّاً في متوسّطِ العمرِ بين مرضى الرَّبو مع نقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ ومرضى الرَّبو مع مغنيزيوم دم طبيعي (P=0.065).

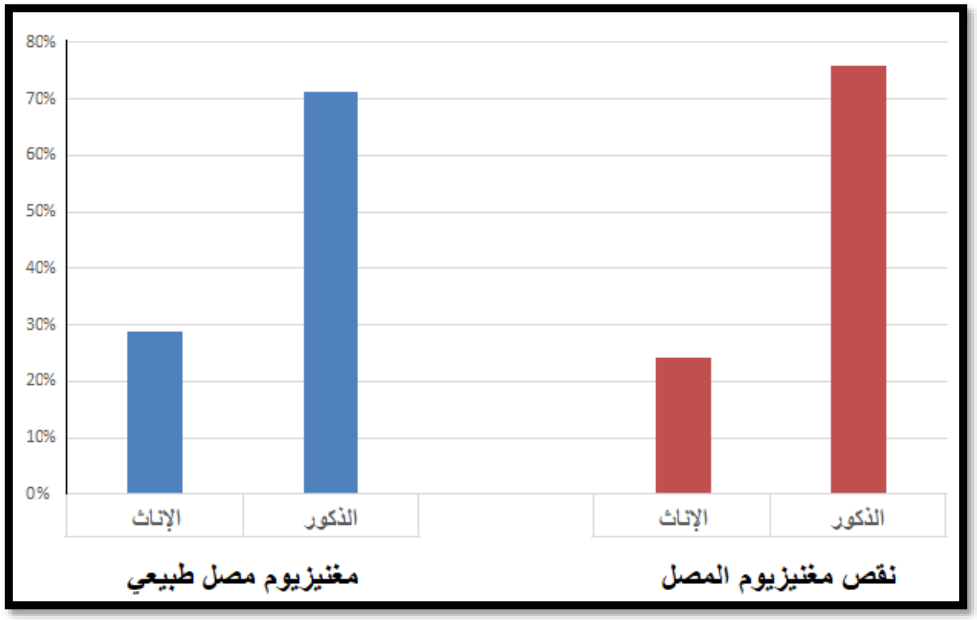
5-2-2- الجنس:

من بين مرضى نقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ، شكَّلَ الذكورُ نسبةَ 75.8%، والإناث نسبةَ 24.2%. يوضّحُ الجدولُ (19) والشَّكلُ (14) العلاقةَ بينَ جنسِ المرضى ومستوى مغنيزيومِ المصلِ.

الجدول (19): العلاقةُ بين جنسِ المرضى ومستوى مغنيزيومِ المصلِ

الجنس	نقص مغنيزيوم المصل (33 مريض)	مغنيزيوم المصل طبيعي (87 مريض)	X^2-test	P-value
الذكور	25 (75.8%)	62 (71.2%)	0.242	0.622
الإناث	8 (24.2%)	25 (28.8%)		

لم يكن هنالكَ علاقةٌ مهمَّةٌ إحصـــائيَّاً بين جنسِ مرضـــى الرَّبو ومســـتوى مغنيزيومِ المصـــلِ (P>0.05).



الشكل (14): العلاقةُ بين جنسِ المرضى ومستوى مغنيزيومِ المصلِ

5-2-3- مشعرُ كتلةِ الجسم (BMI):

بلغَ متوسِّـطُ BMI لمرضـــى نقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ 29 ± 4.9 كغ/م^2، وللمرضـــى مع مغنيزيوم دم طبيعي 28 ± 5.2 كغ/م^2. يوضِّحُ الجدولُ (20) مقارنةً لمتوسِّطِ BMI بين مستوياتِ مغنيزيومِ الدَّمِ.

الجدول (20): مقارنةُ متوسِّطِ BMI بين مستوياتِ مغنيزيومِ الدَّمِ

المتغيِّر	نقص مغنيزيوم المصل (33 مريض)	مغنيزيوم المصل طبيعي (87 مريض)	t-test	P-value
BMI (كغ/م^2)	29 ± 4.9	28 ± 5.2	0.955	0.341

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصـائيًّاً في متوسِّـطِ BMI بين مرضـى الرَّبو مع نقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ ومرضـى الرَّبو مع مغنيزيوم دم طبيعي (P=0.341).

5-2-4- مدَّةُ تشخيصِ الرَّبو:

بلغَ متوسِّطُ مدَّة تشخيصِ الرَّبو للمرضـى مع نقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ 23.6 ± 12.7 سنة، وللمرضـى مع مغنيزيوم دم طبيعي 21 ± 13.1 سـنة. يوضِّـحُ الجدولُ (21) مقارنةً لمتوسِّـطِ مدَّةِ تشـخيصِ الرَّبو بين مستوياتِ مغنيزيومِ الدَّمِ.

الجدول (21): مقارنةُ متوسِّطِ مدَّةِ تشخيصِ الرَّبو بين مستوياتِ مغنيزيومِ الدَّمِ

المتغيِّر	نقص مغنيزيوم المصل (33 مريض)	مغنيزيوم المصل طبيعي (87 مريض)	t-test	P-value
مدَّة تشخيص الرَّبو (سنة)	12.7 ± 23.6	13.1 ± 21	0.978	0.329

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصـائيًّاً في متوسِّـطِ مدّة تشـخيص الرَّبو عند المرضـى الذين لديهم نقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ ومرضى الرَّبو مع مغنيزيوم دم طبيعي (P=0.329).

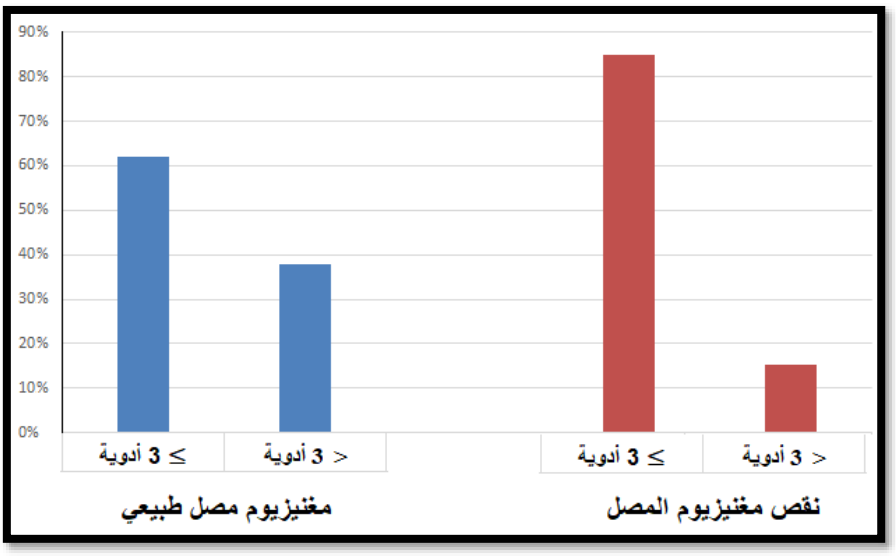
5-2-5- عددُ الأدويةِ:

من بين مرضـى الرَّبو مع نقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ، كان 84.8% من المرضـى يتلقَّون ≤ 3 أدويةٍ للرَّبو، وكانَ 15.2% يتلقون > 3 أدويةٍ للربو. يوضِّـحُ الجدولُ (22) والشَّـكلُ (15) العلاقةَ بينَ عددِ أدويةِ الرَّبو المستخدمةِ ومستوى مغنيزيومِ المصلِ.

الجدول (22): العلاقةُ بين عددِ أدويةِ الرَّبو ومستوى مغنيزيومِ المصلِ

عددُ الأدوية	نقص مغنيزيوم المصل (33 مريض)	مغنيزيوم المصل طبيعي (87 مريض)	X^2-test	P-value
3 >	(%15.2) 5	(%37.9) 33	5.737	0.016
3 ≤	(%84.8) 28	(%62.1) 54		

وجِدَ ارتباطٌ مهمٌّ إحصائيّاً بين عددِ أدويةِ الرَّبو المُستَخدمةِ ومستوى مغنيزيومَ المصلِ. حيثُ كانت نسبةُ المرضى الذينَ يستخدمونَ ثلاثةَ أدويةٍ على الأقل من أدويةِ الرَّبو أعلى بفرقٍ مهمّ إحصائيّاً في مجموعةِ نقصِ مغنزيومِ الدَّمِ مقارنةً بالمرضى مع مغنزيوم دم طبيعي (P=0.016).



الشكل (15): العلاقةُ بين عددِ أدويةِ الرَّبو ومستوى مغنيزيومِ المصلِ

الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بالدِّراساتِ العالميَّةِ

العلاقةُ بين المغنيزيوم والرَّبو راسخةٌ على مرِّ السِّنين. ومن بينِ هذه الارتباطاتِ، فإنَّ الارتباطَ الأكثرَ شهرةً هو الفائدةُ العلاجيَّةُ لسلفاتِ المغنيزيوم (MgSO4) في هجمةِ الرَّبو الشَّديدةِ. يتميَّزُ الرَّبو بانسدادِ الجريانِ الهوائي. تُعَدُّ زيادةُ مقويَّةِ العضلاتِ الملساءِ في الطَّريقِ الهوائي الآليَّةَ الرَّئيسيَّةَ التي تؤدِّي إلى هذا الانسدادِ. يشاركُ المغنيزيوم في تقلُّصِ العضلاتِ الملساءِ والهيكليَّةِ ووظيفةِ التَّشابُكِ العصبي [72]. وله تأثيرٌ مُثبِّطٌ لإفرازِ الأسيتيل كولين [8] [9]. وقد أثبتَ عددٌ من الدِّراساتِ هذا التَّأثيرَ المُثبِّطَ كأساسٍ لاستخدامِ سلفاتِ المغنيزيوم (MgSO4) في هجمةِ الرَّبو.

ومعَ ذلكَ، فإنَّ الجوانبَ الأخرى التي تبحثُ العلاقةَ بين المغنيزيوم والرَّبو أقلُّ وضوحاً. يُعدُّ مستوى مغنيزيومِ المصلِ في الرَّبو أحدَ هذهِ الجوانبِ التي تمَّت دراستُها. تؤكِّدُ غالبيَّةُ الدِّراساتِ الحديثةِ على حقيقةِ أنَّ نقصَ مغنيزيوم الدَّمِ منتشرٌ في الرَّبو [11] [13] [92]. وبالتَّالي، مع قبولِ أنَّ نقصَ مغنيزيومِ المصلِ هو السَّائدُ في الرَّبو، في هذهِ الدِّراسةِ، كنَّا نهدفُ إلى تقويمِ مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ وعلاقتها بضبطِ أعراضِ الرَّبو. وفقاً للمبادئِ التَّوجيهيَّةِ للمُبادرةِ العالميَّةِ للرَّبو (GINA)، يُصنَّفُ الربو إلى مضبوطٍ، ومضبوطٍ جزئيَّاً، وغيرِ مضبوطٍ، بناءً على استبيانٍ يتعلَّقُ بالأعراضِ [2]. الدِّراساتُ التي تقارنُ ضبطَ الرَّبو بمستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ نادرةٌ نسبيَّاً.

قُسِّمَ المشاركون في الدِّراسةِ الحاليَّةِ إلى ثلاثِ مجموعاتٍ وفقاً لمستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو. تمَّ قياسُ مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ لدى هؤلاءِ المُشاركين. لقد حاولنا التَّخلُّصَ من العواملِ التي قد تؤثِّرُ على مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ عن طريقِ استبعادِ المرضى الذينَ يُعانونَ من أمراضٍ مرافقةٍ مثلَ الدَّاءِ السُّكري، وأمراض القلب، وCOPD، وأمراضِ الكليةِ والكبدِ المُزمنةِ، والنِّساءِ الحواملِ، ومُدمني الكحول، والذين يعانونَ من الإسهالِ، والمرضى الذينَ يتلقُّونَ أيَّ أدويةٍ قد تؤثِّرُ على امتصاصِ أو طرحِ المغنيزيوم

بما في ذلكَ الدِّيجوكسين، ومدرَّاتِ البولِ، والأدويةِ التي تحتوي على الكالسيوم. وهكذا، نحن نهدفُ إلى دراسةِ علاقةٍ أكثرَ دقَّةً بين مغنيزيومِ المصلِ وضبطِ أعراضِ الرَّبو.

في الدِّراسةِ الحاليَّةِ، بلغَ متوسِّطُ تركيزِ مغنزيومِ المصلِ لدى مرضى الرَّبو 1.92 ± 0.3 مغ/دل، وُجِدَ نقصُ مغنزيومِ المصلِ لدى 27.5% من المرضى. أظهرت كثيرٌ من الدِّراساتِ انتشاراً متبايناً لنقصِ مغنزيومِ الدَّمِ عندَ مرضى الرَّبو. وُجِدَ نقصُ مغنزيومِ المصلِ عندَ 36% من مرضى الرَّبو في دراسةِ Hassan وزملائهِ [11]، و10% في دراسةِ Kılıc وزملائها [13]، و20% في دراسةِ Saidoka وزملائهِ [92]، و34% في دراسةِ Sopnajothi وزملائهِ [12]. على الرُّغمَ من أنَّ سببَ نقصِ مغنيزيوم الدَّمِ لدى مرضى الرَّبو لم يُحدَّد بشكلٍ جيِّدٍ، إلَّا أنَّهُ قد يكونُ مُتعدِّدَ العواملِ. قد يكون مرتبطاً بانخفاضِ الواردِ من المغنيزيوم في مرضى الربو، أو زيادةِ فقدانِ المغنيزيومِ في البول كأثرٍ جانبي للعلاج بمقلِّداتِ بيتا، والستيروئيداتِ القشريَّةِ، والثيوفيلين [93] [94]، أو قد يكونُ محدَّداً وراثيَّاً [95].

أظهرت الدِّراسةُ الحاليَّةُ ارتباطاً مهمَّاً إحصائيَّاً بين مستوى مغنيزيومَ المصلِ ومستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو. حيثُ كانَ متوسِّطُ مغنيزيومَ المصلِ في مرضى الرَّبو غيرِ المضبوطِ (1.72 ± 0.28 مغ/دل) أخفضَ بفرقٍ مهمٍ إحصائيَّاً مقارنةً بمرضى الرَّبو المضبوطِ جزئيَّاً (1.89 ± 0.24 مغ/دل) ومرضى الرَّبو المضبوط (1.97 ± 0.2 مغ/دل) (P<0.0001). كذلكَ وجدَ نقصُ مغنزيومِ الدَّمِ لدى مرضى الرَّبو غيرِ المضبوطِ بنسبةٍ أعلى (48.7%) مقارنةً بمرضى الرَّبو المضبوطِ جزئيَّاً (20%) ومرضى الرَّبو المضبوط (15.7%) (P=0.0013).

تتوافقُ نتائجُ الدِّراسةِ الحاليَّةِ مع دراسةِ Daliparty وزملائهِ [14] التي أظهرت أنَّ متوسِّطُ مستوى مغنيزيوم المصلِ كانَ كما يلي: 2.08 ± 0.37 مغ/دل في مجموعةِ الرَّبو المضبوطِ، و2.07 ± 0.28 مغ/دل في مجموعةِ الرَّبو المضبوطِ جزئيَّاً، و1.83 ± 0.34 مغ/دل في مجموعةِ الرَّبو غيرِ المضبوطِ

(P<0.05). معَ انخفاضِ مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو من مستوى الضَّبطِ الجيّدِ إلى مستوى عدمِ الضَّبطِ، انخفضَ أيضاً متوسّطُ مستوى مغنيزيوم المصلِ انخفاضاً مهمَّاً إحصائيَّاً.

أحدُ التَّفسيراتِ المُحتَمَلةِ لارتباطِ مستوى مغنيزيومِ الدَّمِ مع مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو هو أنَّ نقصَ مغنيزيوم الدّم قد يُحدِثُ تضيُّقاً قصبيَّاً عن طريقِ زيادةِ تدفُّقِ الكالسيوم إلى خلايا العضلاتِ الملساءِ في الطُّرق الهوائيَّةِ. التَّفسيرُ البديلُ هو أنَّ نقصَ مغنيزيومِ الدَّم قد يُحدِثُ فرطَ استجابةٍ قصبيَّةٍ من خلالِ زيادةِ إطلاقِ الهيستامين من الخلايا البدينة وإطلاقِ الأسيتيل كولين من نهاياتِ الأعصابِ الكولينرجيَّةِ [8].

لم تُظهر الدِّراسةُ الحاليَّةُ ارتباطاً بين نقصِ مغنزيومِ الدَّمِ والعمرِ أو الجنس أو مشعر كتلةِ الجسمِ وهي تتفقُ بذلكَ مع دراسةِ Hassan وزملائهِ [11] ودراسةِ Alamoudi وزملائهِ [96]. في حين أنَّ دراسةَ Saidoka زملائهِ [92] قد أظهرت أنَّ مرضى الرَّبو مع نقصِ مغنزيومِ الدَّمِ لديهم مدَّةٌ أطولُ لتشخيصِ الرَّبو مقارنةً بالمرضى مع مغنزيوم دم طبيعي، لم تظهر الدِّراسةُ الحاليَّةُ ارتباطاً بين نقصِ مغنزيومِ الدَّمِ ومدَّةِ تشخيصِ الرَّبو وهي تتفقُ بذلكَ مع دراسةِ Hassan وزملائهِ [11] ودراسةِ Alamoudi وزملائهِ [96].

أظهرت الدِّراسةُ الحاليَّةُ ارتباطاً مهمَّاً إحصائيَّاً بين عددِ أدويةِ الرَّبو المُستَخدمةِ ومستوى مغنيزيومَ المصلِ. حيثُ كانت نسبةُ المرضى الذينَ يستخدمونَ ثلاثةَ أدويةٍ على الأقل من أدويةِ الرَّبو أعلى بفرقٍ مهمّ إحصائيَّاً في مجموعةِ نقصِ مغنزيومِ الدَّمِ (84.8%) مقارنةً بالمرضى مع مغنزيوم دم طبيعي (62.1) (P=0.016). لم تجد دراسةُ Saidoka زملائهِ [92] ارتباطاً بين عددِ أدويةِ الرَّبو ومستوى مغنزيومِ المصلِ، في حين تتفقُ نتائجُ الدِّراسةِ الحاليَّةِ مع نتائجِ دراسةِ Hassan وزملائهِ [11] ودراسةِ Das وزملائهِ [97] ودراسةِ Ali وزملائهِ [7].

في الدِّراساتِ السَّابقةِ، كان سببُ نقصِ مغنيزيومِ الدَّمِ لدى مرضى الرَّبو الحادِّ مرتبطاً باستخدامِ مقلِّداتِ بيتا إمَّا فمويَّاً أو وريديَّاً أو عن طريقِ الإرذاذِ، وليس عن طريقِ البخَّاخاتِ [13]. في مرضى الرَّبو المزمنِ وجدت دراسةُ Ali وزملائهِ [7] ارتباطاً مُهمَّاً إحصائيَّاً بين استخدامِ LABA ونقصِ مغنزيومِ الدَّمِ. ووجدت دراسةُ Das وزملائهِ [97] ارتباطاً مُهمَّاً إحصائيَّاً بين استخدامِ كلٍّ من LABA والستيروئيداتِ القشريَّةِ الإنشاقيَّةِ (ICS) ونقصِ مغنزيومِ الدَّمِ. يمكنُ للعلاجِ باستخدامِ مقلِّداتِ بيتا وICS أن يُقلِّلَ مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ عن طريقِ الطَّرحِ البولي أو التَّحويلِ إلى داخلِ الخلايا [7].

لم تجد دراسةُ Alamoudi وزملائهِ [96] فرقاً مهمَّاً إحصائيَّاً في متوسِّطِ PEF بين مرضى الرَّبو مع نقصِ مغنزيوم الدَّمِ والمرضى مع مغنزيوم دم طبيعي. في الدِّراسةِ الحاليَّةِ، كانَ متوسِّطُ كلٌّ من FEV_1، ونسبةِ FEV_1 من القيمةِ المتوقَّعةِ، وPEF، ونسبةِ PEF من القيمةِ المتوقَّعةِ أقلَّ بشكلٍ مهمٍّ إحصائيَّاً في مرضى الربو الذين يعانون من نقص مغنيزيومِ الدَّمِ مقارنةً بمرضى الرَّبو مع مغنيزيوم الدَّم الطبيعي ($P<0.05$). تتوافقُ هذهِ النَّتيجةُ مع نتيجةِ دراسةِ Kılıc وزملائها [13].

في دراسةٍ وبائيَّةٍ سابقةٍ، ارتبطَ انخفاضُ الواردِ من المغنيزيومِ بفرطِ الارتكاسِ القصبي للميثاكولين. وخلُصَ الباحثونَ إلى أنَّ الواردَ الغذائيَّ من المغنيزيومِ كان مرتبطاً ارتباطاً مستقلَّاً بوظيفةِ الرِّئةِ، وبالتَّالي فإنَّ تناولَ كميَّاتٍ منخفضةٍ من المغنيزيومِ قد يكونُ متورِّطاً في سببيَّةِ الرَّبو [98]. في دراساتٍ سابقةٍ، حقَّقَ الباحثونَ في تأثيرِ الواردِ الغذائي من المغنيزيومِ على اختبارِ وظائفِ الرِّئةِ في الرَّبو. ومعَ ذلكَ، لم يجدوا تَحسُّناً ملحوظاً في FEV_1 مع تعويضِ المغنيزيومِ على المدى القصيرِ [99]. لا تزالُ فعاليَّةُ مكمِّلاتِ المغنيزيومِ الفمويَّةُ على المدى الطَّويلِ بحاجةٍ إلى توضيحٍ في الربو المزمن [99]. ونتيجةً لذلكَ، تُشيرُ المُلاحظاتُ السَّريريَّةُ إلى أنَّ عدمَ تجانُسِ الاستجابةِ، على الأرجحِ يتعلَّقُ بكثافةِ العلاجِ، والأدويةِ المُستخدمةِ، وشدَّةِ الرَّبو [13]. يلخَّصُ الجدول (23) مقارنةً بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدِّراساتِ العالميَّةِ.

الجدول (23): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ

	دراستنا	Hassan وزملائهِ [11]	Daliparty وزملائهِ [14]	Kılıc وزملائها [13]
مكان وزمان الدراسة	سوريا 2024	العراق 2023	الهند 2018	تركيا 2017
طريقةُ الدِّراسةِ	مقطعيَّة–مستعرضة	حالة شاهد مقطعيَّة–مستعرضة	مقطعيَّة–مستعرضة	حالة شاهد
حجم العينة	120 مريض ربو	50 مريض ربو 50 شاهد	120 مريض ربو	50 مريض ربو 40 شاهد
نسبةُ انتشارِ نقص مغنيزيومِ المصل	%27.5	36% (المرضى) 4% (الشاهد)		10% (المرضى) 0% (الشاهد)
علاقة مستوى المغنيزيوم مع ضبطِ الأعراض	يرتبطُ نقصُ مغنزيومِ الدَّمِ مع انخفاضِ مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو		يرتبطُ نقصُ مغنزيومِ الدَّمِ مع انخفاضِ مستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو	
المتغيّراتُ المرتبطةُ مع نقصِ مغنزيومِ المصلِ	– عدد أدوية الرَّبو المستخدمة (≤ 3) – انخفاضُ FEV_1 و PEF	– عدد أدوية الرَّبو المستخدمة (≤ 3) – شدَّة الرَّبو – سوابقُ هجمات		– انخفاضُ FEV_1 و PEF

الفصلُ الرابعُ: الخلاصةُ، المحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

4-1-الخُلاصةُ:

- بلغت نسبةُ انتشارِ نقصِ مغنزيومِ المصلِ لدى مرضى الرَّبو المستقرّ 27.5%.
- وجِدَ ارتباطٌ مهمٌّ إحصائيًّاً بين مستوى مغنيزيومَ المصلِ ومستوى ضبطِ أعراضِ الرَّبو. حيثُ كانَ متوسِّطُ مغنيزيومَ المصلِ في مرضى الرَّبو غيرِ المضبوطِ أخفضَ مقارنةً بمرضى الرَّبو المضبوطِ جزئيًّاً ومرضى الرَّبو المضبوط (P<0.0001). كذلكَ وجدَ نقصُ مغنزيومِ الدَّمِ لدى مرضى الرَّبو غيرِ المضبوطِ بنسبةٍ أعلى (48.7%) مقارنةً بمرضى الرَّبو المضبوطِ جزئيًّاً (20%) ومرضى الرَّبو المضبوط (15.7%) (P=0.0013).
- أظهرت الدِّراسةُ الحاليَّةُ ارتباطاً مهمًّاً إحصائيًّاً بين عددِ أدويةِ الرَّبو المُستَخدمةِ ومستوى مغنيزيومَ المصلِ. حيثُ كانت نسبةُ المرضى الذينَ يستخدمونَ ثلاثةَ أدويةٍ على الأقل من أدويةِ الرَّبو أعلى في مجموعةِ نقصِ مغنزيومِ الدَّمِ مقارنةً بالمرضى مع مغنزيوم دم طبيعي.
- ارتبطَ مستوى مغنزيومِ المصلِ ارتباطاً مهمًّاً مع نتائجِ اختبارِ قياسِ التنفُّسِ (spirometry).

4-2-المُحدِّداتُ:

لهذهِ الدِّراسةِ عددٌ من القيودِ منها:

- يوجدُ جزءٌ كبيرٌ من المغنيزيومِ الكلّي في الجسمِ داخلَ الخلايا، ومن الصَّعبِ تقديرُهُ [74]. قد لا ترتبطُ مستوياتُ مغنيزيومِ المصلِ بالمستوياتِ داخلَ الخلايا [73].
- لم تشمل الدِّراسةُ الحاليَّةُ مجموعةَ شاهدٍ من الأصحَّاءِ.

- لم يتمَّ قياسُ القيمِ التَّسلسليَّةِ في المُتابعةِ الطوليَّةِ لمعرفةِ ما إذا كانَ يسوءُ ضبطِ الرَّبو عندَ انخفاضِ مستوياتِ مغنيزيومِ المصلِ، أو إذا كان المريضُ يحقّقُ ضبطاً للرَّبو عندَ ارتفاعِ مستوياتِ المغنيزيومِ في المصلِ.
- لا تُمثِّلُ عيّنةُ الدّراسةِ السُّكّانَ العاديين المُصابينَ بالرَّبو حيث أنَّ مُتوسّطَ عمرِ عيّنةِ الدّراسةِ هو 49.6 عاماً.
- وأخيراً، لم تقوَّم التَّحاليلُ المخبريَّةُ مثلَ عددِ الحمضاتِ المطلقِ وقِيَمِ IgE في الدم وما إذا كان المرضى يعانون من الربو التأتبي/غير التأتبي.

3-4-التَّوصيات:

- قد يساعدُ الحفاظُ على مستوى مغنيزيومِ المصلِ ضمنَ المجالِ الطَّبيعي أو المرتفعِ في تحقيقِ ضبطٍ جيّدٍ لأعراضِ الرَّبو. استُخدمت سلفاتُ المغنيزيوم (MgSO4) في تدبيرِ هجمةِ الرَّبو الشَّديدةِ. تُثيرُ هذهِ الدّراسةُ احتمالَ أنَّهُ بالإضافةِ إلى استخدامهِ كعاملٍ علاجيٍّ مساعدٍ في تدبيرِ هجمةِ الرَّبو الشَّديدةِ، قد يلعبُ المغنيزيومُ أيضاً دوراً مُهمَّاً في الوقايةِ من هجماتِ الرَّبو (عن طريقِ تحسينِ الضَّبطِ).
- هناكَ حاجةٌ إلى مزيدٍ من الدّراساتِ لمعرفةِ دورِ المراقبةِ المنتظمةِ بقياسِ مستوى مغنزيومِ المصلِ كواسمٍ لضبطِ أعراضِ الرَّبو.
- هناكَ حاجةٌ إلى مزيدٍ من الدّراساتِ لمعرفةِ ما إذا كانت المُكمّلاتُ الغذائيَّةُ المُنتظمةُ من المغنيزيومِ تساعدُ في تحقيقِ ضبطِ أعراضِ الرَّبو.
- يجبُ فهمُ فيزيولوجيا المغنيزيوم في جسمِ الإنسانِ، والمخازنِ داخلَ الخلايا، وارتباطها بالمستوياتِ المصليَّةِ. قد تكون الطَّرائقُ البديلةُ لتقديرِ مستوى المغنيزيوم مثلَ مخزونِ كريَّاتِ الدَّمِ الحمراءِ مفيدةً.

المراجع:

1. Al-Moamary MS, Alhaider SA, Allehebi R, Idrees MM, Zeitouni MO, Al Ghobain MO, et al. The Saudi initiative for asthma – 2024 update: Guidelines for the diagnosis and management of asthma in adults and children. Ann Thorac Med. 2024; 19:1-55.
2. Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma. Lancet Respir Med. 2023; 11:589.
3. Taminskiene V, Alasevicius T, Valiulis A, Vaitkaitiene E, Stukas R, Hadjipanayis A, et al. Quality of life of the family of children with asthma is not related to asthma severity. Eur J Pediatr. 2019; 178:369-376.
4. Cope SF, Ungar WJ, Glazier RH. International differences in asthma guidelines for children. Int Arch Allergy Immunol. 2009; 148:265-678.
5. Apps LD, Chantrell S, Majd S, Eglinton E, Singh SJ, Murphy AC, et al. Patient perceptions of living with severe asthma: Challenges to effective management. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019; 7:2613-2621.e1.
6. Neffen H, Chahuàn M, Hernández DD, Vallejo-Perez E, Bolivar F, Sánchez MH, et al. Key factors associated with uncontrolled asthma – The asthma control in Latin America study. J Asthma 2020; 57: 113-122.
7. Ali AA, Bakr RM, Yousif M, Foad RE. Assessment of serum magnesium level in patients with bronchial asthma. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2015; 64(3): 535-539.
8. Yousif M, Ali AA, Bakr R, Eldin RE. Assessment of serum magnesium level in patients with bronchial asthma. European Respiratory Journal. 2016; 48: PA1005
9. De Valk HW, Kok PT, Struyvenberg A, Van Rijn HJ, Kreukniet J, Lammers JW. Extracellular and intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients. European Respiratory Journal. 1993; 6(8): 1122-1125.
10. Hill J, Micklewright A, Lewis S, Britton J. Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma. European Respiratory Journal. 1997; 10(10): 2225-2229.
11. Hassan, Y., W. AL Obiady, M. Study The Relation Between Serum Magnesium level and The Severity of Asthma. Kirkuk Journal of Medical Sciences. 2023; 11(2): 51-63. doi: 10.32894/kjms.2022.137484.1049
12. S.Sopnajothi, Sooriyakumar, S.Vadivelmurugan, T.Ravikumar. Prognostic Implication of Serum Magnesium Levels in Patients with Chronic Stable Asthma. Journal of Dental and Medical Sciences. 2017; 16(5): 56-60.
13. Kılıc H, Kanbay A, Karalezlı A, Babaoglu E, Hasanoglu HC, Erel O, Ates C. The Relationship between Hypomagnesemia and Pulmonary Function Tests in Patients with Chronic Asthma. Med Princ Pract. 2018; 27(2):139-144. doi: 10.1159/000487760.
14. Daliparty VM, Manu MK, Mohapatra AK. Serum magnesium levels and its correlation with level of control in patients with asthma: A hospital-based, cross-sectional, prospective study. Lung India. 2018; 35: 407-410.

15. Han X, Krempski JW, Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation. Allergy. 2020; 75 (12): 3100-3111.
16. Chung KF, Adcock IM. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. Allergy. 2019; 74 (9): 1649-1659.
17. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC), et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146 (6): 1217-1270.
18. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2019; 7 (5): 402-416.
19. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. Chest. 2008 Sep. 134(3 Suppl):1S-41S.
20. Zhang Y, McConnell R, Gilliland F, Berhane K. Ethnic differences in the effect of asthma on pulmonary function in children. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 1. 183(5):596-603.
21. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020; 396:1204.
22. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: Redefining airways diseases. Lancet 2018;391:350-400.
23. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. Allergy 2012; 67: 835–46.
24. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, Laculiceanu A, Del Giacco S, Zemelka-Wiacek M et al. Advances and highlights in asthma in 2021. Allergy 2021; 76: 3390–407.
25. Hamilton D, Lehman H. Asthma phenotypes as a guide for current and future biologic therapies. Clin Rev Allergy Immunol 2020; 59: 160–74.
26. Witt A, Douglass JA, Harun NS. Overview of recent advancements in asthma management. Intern Med J. 2022 Sep;52(9):1478-1487.
27. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; 390: 659–68.
28. Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Feb 15. 183(4):441-8.
29. Juel CT, Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? a systematic review. J Asthma Allergy. 2012. 5:21-6.
30. Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, Bjermer L, Dahlén B, Pullerits T et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. Thorax 2014; 69: 130–6.

31. Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. World Allergy Organ J 2018; 11: 13.
32. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. Nat Immunol 2015; 16: 45–56.
33. Schleich FN, Manise M, Sele J et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. BMC Pulm Med 2013; 13: 11.
34. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet 2018;391:783-800.
35. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. Clin Exp Allergy 2005; 35: 1175–9. 23
36. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003; 349:1414.
37. Tan DJ, Walters EH, Perret JL, et al. Clinical and functional differences between early-onset and late-onset adult asthma: a population-based Tasmanian Longitudinal Health Study. Thorax 2016; 71:981.
38. Tan DJ, Walters EH, Perret JL, et al. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. Expert Rev Respir Med 2015; 9:109.
39. Bloom CI, Palmer T, Feary J, Quint JK, Cullinan P. Exacerbation patterns in adults with asthma in England. A population-based study. Am J Respir Crit Care Med 2019;199:446-53.
40. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. Clin Rev Allergy Immunol 2019;56:219-33.
41. Al-Mobeireek AF, Al-Sarhani A, Al-Amri S, Bamgboye E, Ahmed SS. Chronic cough at a non-teaching hospital: Are extrapulmonary causes overlooked? Respirology 2002;7:141-6.
42. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200:e70.
43. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J 2022; 60.
44. Yi F, Han L, Liu B, Zhang X, Xue Y, Luo W, et al. Determinants of response to bronchodilator in patients with cough variant asthma- a randomized, single-blinded, placebo-controlled study. Pulm Pharmacol Ther 2020;61:101903.
45. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J 2017; 49.
46. Park HW, Song WJ, Chang YS, et al. Bronchodilator response following methacholine-induced bronchoconstriction predicts acute asthma exacerbations. Eur Respir J 2016; 48:104.
47. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, Won HK, Kang SY, Sohn KH, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2017;140:701-9. 47.

48. Lux H, Lenz K, Budnik LT, Baur X. Performance of specific immunoglobulin E tests for diagnosing occupational asthma: A systematic review and meta-analysis. Occup Environ Med 2019;76:269-78.
49. Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013; 131:724.
50. Soremekun S, Heaney LG, Skinner D, et al. Asthma exacerbations are associated with a decline in lung function: a longitudinal population-based study. Thorax 2023; 78:643.
51. Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. Dtsch Arztebl Int. 2020; 117(25): 434-444.
52. Lommatzsch M, Brusselle GG, Canonica GW, Jackson DJ, Nair P, Buhl R, et al. Disease-modifying anti-asthmatic drugs. Lancet 2022; 399:1664-1668.
53. Bateman ED, Esser D, Chirila C, et al.: Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 914–22.
54. Crossingham, I. et al. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. Cochrane Database Syst. Rev. 2021; 5, CD013518.
55. Price, D. B. et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. J. Asthma Allergy. 2018; 11: 193–204.
56. Bloom, C. I. et al. Asthma-related health outcomes associated with short-acting β(2)-agonist inhaler use: an observational UK study as part of the SABINA Global Program. Adv. Ther. 37, 4190–4208 (2020).
57. Nwaru, B. I. et al. Overuse of short-acting β2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. Eur. Respir. J. 55, 1901872 (2020).
58. Buhl R, Bals R, Baur X, et al.: Guideline for the diagnosis and treatment of asthma–guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in cooperation with the Paediatric Respi - ratory Society and the Austrian Society of Pneumology. Pneumologie 2017; 71: 849–919.
59. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al.: Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. Lancet 2019; 394: 919–28.
60. Beasley R, Harper J, Bird G, Maijers I, Weatherall M, Pavord ID: Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: 1471–7.
61. Chauhan BF, Ducharme FM: Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014: Cd003137.
62. Wang L, Zhou R, Xie X: Tiotropium added to low- to medium-dose inhaled cortico - steroids (ICS) versus low- to medium-dose ICS alone for adults with mild to moder ate uncontrolled persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. J Asthma 2019; 56: 69–78.

63. Maijers I, Kearns N, Harper J, Weatherall M, Beasley R. Oral steroid-sparing effect of high-dose inhaled corticosteroids in asthma. Eur Respir J. 2020; 55: 1901147.
64. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al.: Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet 2019; 394: 1737–49.
65. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, et al. Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. J Allergy Clin Immunol 2016; 138:1292.
66. Bergström SE, Boman G, Eriksson L, et al. Asthma mortality among Swedish children and young adults, a 10-year study. Respir Med 2008; 102:1335.
67. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:600.
68. Mohan A, Lugogo NL, Hanania NA, et al. Questions in Mild Asthma: An Official American Thoracic Society Research Statement. Am J Respir Crit Care Med 2023; 207:e77.
69. Bender BG. Overcoming barriers to nonadherence in asthma treatment. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:S554.
70. Essat M, Harnan S, Gomersall T, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. Eur Respir J 2016; 47:751.
71. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. Thorax 2018; 73:1110.
72. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: Implications for health and disease. Physiol Rev 2015;95:1-46.
73. Peth″o, Á.G.; Fülöp, T.; Orosz, P.; Tapolyai, M. Magnesium Is a Vital Ion in the Body—It Is Time to Consider Its Supplementation on a Routine Basis. Clin. Pract. 2024, 14, 521–535.
74. Glasdam SM, Glasdam S, Peters GH. The Importance of Magnesium in the Human Body: A Systematic Literature Review. Adv Clin Chem. 2016;73:169-93
75. H.T. Abdulsahib, Determination of magnesium in whole blood and serum of ischemic heart disease (IHD) patients by flame atomic absorption spectrometry, Am. J. Anal. Chem. 2011; 2 (8): 996–1002.
76. S.J. Yang, S.Y. Hwang, S.H. Baik, K.W. Lee, M.S. Nam, Y.S. Park, J.T. Woo, Y.S. Kim, S. Park, S.-Y. Park, C.H. Yim, H.K. Yoon, S.-H. Kim, Serum magnesium level is associated with type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus: the Korea National Diabetes Program Study, J. Korean Med. Sci. 2014; 29 (1): 84–89.
77. F.C. Mooren, S.W. Golf, A. Lechtermann, K. V€olker, Alterations of ionized Mg2+ in human blood after exercise, Life Sci. 2005; 77 (11): 1211–1225.
78. M. Barbagallo, G. Di Bella, V. Brucato, D. D'Angelo, P. Damiani, A. Monteverde, M. Belvedere, L.J. Dominguez, Serum ionized magnesium in diabetic older persons, Metabolism. 2014; 63 (4): 502–509.
79. B. Sharma, D. Sarmah, Serum calcium and magnesium in patients with essential hypertension and their first degree relatives, Int. J. Basic Med. Sci. Pharm. 2012; 2 (2): 66–69.
80. M.C. Ben Rayana, R.W. Burnett, A.K. Covington, A. St John, Guidelines for sampling, measuring and reporting ionized magnesium in undiluted serum, plasma

or blood: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC): IFCC Scientific Division, Committee on Point of Care Testing, Clin. Chem. Lab. Med. 2005; 43 (5): 564–569.

81. M.C. Ben Rayana, R.W. Burnett, A.K. Covington, P. D'Orazio, N. Fogh-Andersen, E. Jacobs, W.R. Ku¨lpmann, K. Kuwa, L. Larsson, A. Lewenstam, A.H.J. Maas, G. Mager, J.W. Naskalski, A.O. Okorodudu, C. Ritter, A. St John, IFCC guideline for sampling, measuring and reporting ionized magnesium in plasma, Clin. Chem. Lab. Med. 2008; 46 (1): 21–26.
82. H. Ozmen, S. Akarsu, F. Polat, A. Cukurovali, The levels of calcium and magnesium, and of selected trace elements, in whole blood and scalp hair of children with growth retardation, Iran. J. Pediatr. 2013; 23 (2): 125–130.
83. J.M. Harrington, D.J. Young, A.S. Essader, S.J. Sumner, K.E. Levine, Analysis of human serum and whole blood for mineral content by ICP-MS and ICP-OES: development of a mineralomics method, Biol. Trace Elem. Res. 160 (1) (2014) 132–142.
84. Goodacre, S.; Cohen, J.; Bradburn, M.; Gray, A.; Benger, J.; Coats, T.; 3Mg Research Team. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): A double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir. Med. 2013, 1, 293–300.
85. Zaidan, M.F.; Ameredes, B.T.; Calhoun,W.J. Management of Acute Asthma in Adults in 2020. JAMA 2020, 323, 563–564.
86. Schuh, S.; Sweeney, J.; Rumantir, M.; Coates, A.L.; Willan, A.R.; Stephens, D.; Atenafu, E.G.; Finkelstein, Y.; Thompson, G.; Zemek, R.; et al. Effect of Nebulized Magnesium vs Placebo Added to Albuterol on Hospitalization Among ChildrenWith Refractory Acute Asthma Treated in the Emergency Department: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020, 324, 2038–2047.
87. Beigmohammadi, M.T.; Bitarafan, S.; Abdollahi, A.; Amoozadeh, L.; Salahshour, F.; Mahmoodi Ali Abadi, M.; Soltani, D.; Motallebnejad, Z.A. The association between serum levels of micronutrients and the severity of disease in patients with COVID- 19. Nutrition 2021, 91–92, 111400.
88. Iotti, S.;Wolf, F.; Mazur, A.; Maier, J.A. The COVID-19 pandemic: Is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives. Magnes. Res. 2020, 33, 21–27.
89. Berthon, B.S.;Wood, L.G. Nutrition and respiratory health—feature review. Nutrients 2015, 7, 1618–1643.
90. Dedhia, H.V.; Banks, D.E. Pulmonary response to hyperoxia: Effects of magnesium. Environ. Health Perspect. 1994, 102 (Suppl. S10), 101–105. 53.
91. Jiang, P.; Lv, Q.; Lai, T.; Xu, F. Does Hypomagnesemia Impact on the Outcome of Patients Admitted to the Intensive Care Unit? A Systematic Review and Meta-Analysis. Shock 2017, 47, 288–295.
92. K M Saidoka , S N Zangana, R T Lak. Estimation of Serum Magnesium level among Patients with Bronchial Asthma in Erbil -Iraq. Diyala Journal of Medicine. 2019; 17 (1).
93. B.G. Vittal et al, A study of magnesium and other serum electrolyte levels during nebulized salbutamol therapy, J. Clin. Diagn. 2010; 4: 3460–3464.

94. H.A. Mohammad, M.T. Abdulfttah, A.O. Abdulazez, et al, A study of electrolyte disturbances in patients with chronic stable asthma and with asthma attacks, Egypt. J. Chest Dis. Tuberc. 2014; 63: 529–534.
95. Konrad M, Hou J, Weber S, Dotsch J, Kari JA, Seeman T, Kuwertz-Broking E, Peco-Antic A, Tasic V, Dittrich K, Alshaya HO, von Vigier RO, Gallati S, Goodenough DA, Schaller A. CLDN16 genotype predicts renal decline in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. J Am Soc Nephrol. 2008;19: 171–181
96. Alamoudi OS. Hypomagnesaemia in chronic, stable asthmatics: prevalence, correlation with severity and hospitalization. Eur Respir J. 2000 Sep;16(3):427-31.
97. Das SK, Haldar AK, Ghosh I, Saha SK, Das A, Biswas S. Serum magnesium and stable asthma: Is there a link?. Lung India: official organ of Indian Chest Society. 2010 Oct;27(4):205.
98. Swaminathan R: Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem 2003; 24: 47–66.
99. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK: Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? Nutr Rev 2012; 70: 153–164.

الملاحق

المُلحق رقم (1): الموافقةُ المُستنيرةُ:

نحنُ بصـدَدِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ عن علاقةِ مسـتوى مغنزيومِ المصـلِ مع مسـتوى ضـبطِ الأعراضِ عندَ مرضـى الرَّبو، وندعوكَ للمشاركةِ في هذا البحثِ ولكَ مُطلَقُ الحريَّةِ في قبولِ أو رفضِ ذلكَ، لكن قبلَ أن تتَّخِذَ قرارَكَ نرجو منكَ أن تقرأ بعنايةٍ المعلوماتِ التالية:

- سـيتمّ الاطِّلاعُ على المعلوماتِ من ملفِّكَ الطِّبيّ من قبلِ الباحثين المشـاركين في هذهِ الدِّراسةِ وذلكَ بعلمِ إدارةِ المُستشفى.
- لن يتمَّ نشرُ أيَّةِ معلوماتٍ متعلِّقةٍ بكَ ذاتِ طابَعٍ شخصيٍّ.
- أخيراً، يجبُ أن تعلَمَ أنَّ عدمَ موافقتكَ على الاشـتراكِ في هذه الدِّراسـةِ، لن يؤثِّرَ على تدبيرِ مرضِكَ.
- في حالِ موافقتكَ على الاشتراكِ يُرجى التوقيعُ أدنَى هذهِ الورقةِ.

لقد قرأتُ المعلوماتِ الواردةَ أعلاهُ وكانَ لديَّ الفرصـةُ لأطرَحَ الأسـئلةَ وحصـلتُ على إجاباتٍ مُقنِعَةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراكِ في الدِّراسةِ.

اسم المشرف: المدرّس الدكتور عمار الزين

التوقيع: .....

اسم الباحث: د. فايزه خانم البندقجي

التوقيع: .....

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

الملحق رقم (2): استمارةُ البحث:

علاقةُ مستوى مغنزيومِ المصلِ مع مستوى ضبطِ الأعراضِ عندَ مرضى الرَّبو

د. فايزه خانم البندقجي

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
مدَّةُ تشخيص الرَّبو:		
أدويةُ الرَّبو المستخدمة حاليًّا:		
الطول: الوزن: مشعرُ كتلةِ الجسم (BMI):		
نتائجُ Spirometry: FEV_1 (لتر): FEV_1 (%): PEF (لتر/ساعة): PEF (%):		
مستوى مغنزيوم المصل:		

استبيانُ ضبطِ أعراضِ الرَّبو		
في الأسابيعِ الأربعةِ الماضيةِ هل يوجد:	**نعم:**	**لا:**
أعراضٍ نهاريَّةٍ > مرتين/الأسبوع		
أيُّ استيقاظٍ ليليّ بسببِ الرَّبو		
الحاجةُ إلى SABA > مرتين/الأسبوع		
أيُّ تحدُّدٍ في النَّشاطِ بسببِ الرَّبو		

مستوى ضبط أعراض الرَّبو
مضبوط:
مضبوط جزئيًّا:
غير مضبوط:

المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ (Abstract)

Background: Magnesium is an intracellular cation which takes part in various functions including smooth muscle contractility. Studies have shown that serum magnesium level has no significant effect on asthma severity. There are only sparse data on the effect of serum magnesium level on asthma control.

Aim: This study aims to evaluate the effect of serum magnesium level on asthma control.

Materials and methods: This cross-sectional study was conducted at the Al-Watani and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between May 2023 and May 2024. The participants were adult asthma patients over 18 years of age attending outpatient department of Respiratory Medicine Department. Patients were assessed by spirometry and serum magnesium levels were estimated for all. Asthma control was assessed using a questionnaire

Results: This study recruited 120 patients with chronic stable asthma. Fifty-one patients belonged to the "controlled" group, 30 in "partly controlled" group, and the remaining 39 in "uncontrolled" group. The mean serum magnesium level (mg/dl) was 1.97 ± 0.2, 1.89 ± 0.24, and 1.72 ± 0.28 in controlled, partly controlled, and uncontrolled groups, respectively. There was a statistically significant stage-wise decline in mean serum levels of magnesium from well controlled to uncontrolled ($p<0.0001$). Hypomagnesaemia was found in 27.5% of asthmatic patients. Patients with uncontrolled asthma had the highest prevalence of hypomagnesaemia (48.2%) in comparison to partly controlled (20%) and controlled (15.7) cases ($p=0.0013$). Hypomagnesaemia was significantly correlated with the use of ≥ 3 medications ($P=0016$). FEV_1, FEV_1%, PEF, and PEF% were significantly lower in asthmatic patients with hypomagnesaemia compared to asthmatic patients with normomagnesemia.

Conclusion: Serum magnesium levels have a positive correlation with the level of symptom control in asthma. In uncontrolled asthma, serum magnesium is significantly low. Hence, it might be useful as a biomarker in assessing control or severity of asthma.

Keywords: Stable asthma, Magnesium, Symptom control, Hypomagnesaemia, Spirometry

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Internal Medicine

Serum Magnesium Level and its Correlation with Level of Control in Patients with Asthma

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Pulmonolngy

By:

Dr. Fayezeh k. Al Bundokji

Supervisor:

Dr. Ammar Al-Zain

2025 AD - 1447 H