جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دراسة العلاقة بين مستويات المغنيزيوم بالمصل وتكرار الهجمات الحادة عند مرضى الداء الرئوي الساد المزمن COPD

The Relation Between Serum Magnesium Levels And Frequency Of Acute Exacerbation In Chronic Obstructive Pulmonary Disease

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في أمراض الجهاز التنفسي

بإشراف

الأستاذ الدكتور

عمار الزين

برئاسة

الأستاذ الدكتور

رائد أبو حرب

إعداد

طالبة الدراسات العليا

نيرمين الياس السوقي

المحتوى

أولا: القسم النظري

- مرض الداء الرئوي الساد المزمن COPD
  - مقدمة
  - تعريف
  - الفيزيولوجيا المرضية
  - السير السريري
  - الفحص الجسدي
  - تقييم وتشخيص المرض
  - تحديد شدة المرض
  - الأمراض المرافقة
  - التظاهرات خارج الرئوية للـ COPD

- الهجمة الحادة للـ COPD
  - تعريف
  - الأسباب
  - عوامل الخطورة
  - التقييم المبدئي
  - التشخيص التفريقي
  - التدبير

- المغنيزيوم
  - فيزيولوجيا المغنيزيوم
  - دوره في الجسم
  - تنظيم توازن المغنيزيوم في الجسم
  - قياس المغنيزيوم
  - أسباب وأعراض نقصه
  - علاقته المحتملة بمرض الـ COPD

ثانياً: القسم العملي

- منهجية الدراسة
  - خلفية الدراسة
  - هدف الدراسة
  - المواد والطرائق
  - طريقة العمل
  - الموافقة المستنيرة
  - الاستبيان
- الدراسة الإحصائية (نتائج الدراسة)
- مناقشة النتائج
- التوصيات

ثالثاً: المراجع

القسم الأول

الدراسة النظرية

مقدمة:

<u>الداء الرئوي الساد المزمن (COPD)</u>: هو مرض رئوي شائع يصيب الطرق الهوائية، ويُعرَّف بأنه " تحدد بجريان الهواء في الطرق التنفسية" [2-1]، و هو يصيب أكثر من 5% من سكان العالم ويترافق مع مراضة ووفيات مرتفعة [3]. وينتشر هذا المرض بين الرجال بنسبة تفوق انتشاره بين النساء ولكن هذه النسب بدأت تتقارب بسبب زيادة عدد النساء المدخنات وانتشار النرجيلة، وتزيد في بعض البلدان نسبة وفيات النساء الناجمة عن المرض على نسبة وفيات الرجال. [4]

في إحدى الدراسات لتقدير نسبة انتشار الـCOPD اعتماداً على اختبارات وظائف الرئة في بلدان مختلفة كانت نسبة انتشاره تتراوح بين 2–22%، ويعود هذا التفاوت الواسع للاختلاف بالعمر وحالة التدخين إضافةً لوجود عوامل مؤثرة أخرى مثل (التعرض المهني، التلوث البيئي، تأهب وراثي، وجود قصة لتدخين الأم أثناء الحمل، نقص وزن الولادة وانتانات تنفسية متكررة خلال مرحلة الطفولة، فرط فعالية قصبية، الجنس، عوز α1-antitripsin والحالة الاقتصادية السيئة). [5]

هذا ويعد مرض الـCOPD السبب الثالث للوفيات بحسب الـGOLD بحلول العام 2020، ويعد المسبب الثاني عشر للعجز الناجم عن الأمراض ويتوقع أن يصبح الخامس بحلول العام 2020. [8-7-6]

يترقى مرض الـCOPD مع التقدم بالعمر وهو أكثر انتشاراً عند الكهول حيث نسبة انتشاره في الولايات المتحدة الأمريكية عند الأشخاص الذين أعمارهم بين 55–64 هي حوالي 15% وتزداد النسبة إلى 25% عند الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 75 سنة.

بالإضافة إلى أنه مرض مزمن يسبب استهلاكاً عالياً للموارد وزيارات متكررة للأطباء واستشفاء متكرر بسبب الهجمات الحادة والحاجة لعلاج مزمن (علاج بالأوكسجين وعلاج دوائي). [1]

و يعتبر التشخيص الصحيح لمرض الـCOPD مهماً لأنه يمكن للتدبير المناسب أن يقلل من الأعراض وخاصةً الزلة ويقلل من الخطورة وتكرار الهجمات الحادة ويحسّن الحالة الصحية وتحمّل الجهد ويطيل البقيا. [9]

تعريف مرض الـ COPD:

عرفت كل من الـGOLD و منظمة الصحة العالمية الـCOPD كما يلي:

هو مرض رئوي مزمن ساد شائع الانتشار قابل للوقاية والعلاج، وهو تحدد بجريان الهواء عادةً ما يكون مترق، مع استجابة التهابية مزمنة في الطرق الهوائية والرئتين كنتيجة للتعرض للجزيئات والغازات الضارة.

وهذا التعرض يسبب تراكم خلايا التهابية عديدة وتفعيل هذه الخلايا يطلق العديد من الوسائط الالتهابية والجذور الحرة المؤذية التي تعزز بدورها العملية الالتهابية وتقود إلى أذية سمية رئوية إضافةً إلى العديد من التأثيرات الجهازية خارج الرئوية مثل الداء السكري وارتفاع الضغط الشرياني والداء القلبي الوعائي. [10]

ويتضمن سير المرض مرحلة قبل سريرية تستمر حوالي (4–20) سنة و خلال هذه الفترة اللاعرضية يحدث تدهور في وظائف الرئة بشكل يتجاوز التدهور الناجم عن التقدم في العمر، ويشكل نقص FEV1 (الحجم الزفيري في الثانية الأولى) مشعراً هاماً على لتطور مرض الـCOPD، ولوحظ في دراسة أجريت في لندن عام 1970 نقص مستمر في مشعر الـFEV1 عند المدخنين وبشكل أقل عند غير المدخنين. [11]

ينقص FEV1 عند الأشخاص غير المدخنين ودون وجود مرض تنفسي بعد عمر 35 سنة حوالي 25–30 مل/السنة، وهذا النقص يترقى بشكل بطيء ولكنه لا يكون كافياً لتطور تحدد بالجريان الهوائي، في حين أن نقص FEV1 عند الأشخاص المدخنين يقدر بحوالي 60 مل/السنة وهذا يترافق مع درجات مختلفة من تحدد الجريان الهوائي، وفي النهاية تتطور زلة تنفسية جهدية عندما يصبح FEV1 بين 40–59% ويحدث عجز

وظيفي عند انخفاضه بمقدار 70%، ولا يؤدي إيقاف التدخين إلى استعادة النقص في FEV1 لكنه يخفض هذا النقص إلى المستوى الطبيعي المشاهد عند غير المدخنين. [12]

تساهم كل من الهجمات الحادة والإمراضيات المرافقة في الخطورة الكلية للمرض، ويكون تواتر الهجمات أقل من 2 هجمة في السنة في المراحل الخفيفة للداء بينما تكون أكثر تواتراً في المراحل الأشد. [6]

الفيزيولوجيا المرضية:

تصيب التبدلات المرضية المسيطرة في الـCOPD الطرق الهوائية ولكنها أيضاً تصيب البرانشيم الرئوي والأوعية الرئوية.

وللداء الرئوي الساد المزمن نمطين اعتماداً على موقع الإصابة وهما:

1. التهاب القصبات المزمن
2. النفاخ الرئوي

ويعتمد نمط التبدلات المرضية في كل مريض على المرض المستبطن (التهاب قصبات مزمن، نفاخ رئوي، عوز α1 antitripsin) وعلى قابلية المريض وخطورة وشدة المرض. [6]

تكون الحدثية المرضية في التهاب القصبات المزمن على مستوى الطرق الهوائية الكبيرة (القصبات) والصغيرة التي يقل قطرها عن 2ملم (القصيبات).

تتضمن إصابة القصبات حدوث مايلي:

1. فرط تصنع وضخامة الغدد تحت المخاطية وتوسع أقنيتها.
2. زيادة عدد الخلايا الكأسية (GOBLET) وبالتالي زيادة انتاج المخاط.
3. مناطق متفرقة من عسر التصنع والحؤول المالبيكي حيث تحل الظهارة المطبقة مكان الظهارة التنفسية المهدبة.

4. فرط تصنع العضلات الملساء.
5. ارتشاح التهابي في جدر القصبات تسيطر عليه الوحيدات إيجابية CD68 واللمفاويات التائية إيجابية CD8 والبالعات، وتكثر العدلات في لمعة القصبات وفي الغدد المخاطية وتزداد عدداً أثناء الهجمات [13]، بالمقارنة مع الربو الذي يتميز الالتهاب القصبي فيه بوجود اللمفاويات T إيجابية CD4 والحمضات وزيادة الانترلوكينات (IL4 - IL5). [14-15-16]

يصيب النفاخ البنى ما بعد القصبات الانتهائية المؤلفة من القصيبات التنفسية والقنوات السنخية والأكياس السنخية والأسناخ، والتي تعرف بشكل إجمالي "بالعنبة"، حيث يحدث تخرب وتوسع في هذه البنى ويحدث فقدان للارتباط بين الأسناخ وانخماص الطرق الهوائية الصغيرة.

<u>يقسم النفاخ الرئوي إلى:</u>

1. *نفاخ مركزي*: وهو عبارة عن بؤر تخرب محاطة بنسيج رئوي طبيعي، مرتبطة بالتدخين، وأشدها بالفصوص العلوية.
2. *نفاخ شامل*: لكل الفراغ السنخي بعد القصيبات التنفسية، مرتبط بعوز ألفا1 انتي تريبسين، ويسيطر في الفصوص السفلية.
3. *نفاخ حاجزي*: قد يؤدي لتطور ريح صدرية عند الشباب.

إن التدخين والجزيئات المؤذية تؤدي إلى تحرر الوسائط الالتهابية كالإيلاستاز (elastase) والبروتياز (protease) التي تؤدي إلى أذية حادة للنسيج خارج الخلوي وإلى تموت الخلايا نتيجة تغير الروابط في النسيج خارج الخلوي أو نتيجة مباشرة للتدخين، وبغياب الإصلاح تزول الأفضية الهوائية المخربة وتندمج فيما بينها مشكلةً أفضيةً متوسعةً شاذةً وهذا ما يعرف بالنفاخ. [17]

وتحدث تبدلات أيضاً بالمكون الوعائي الرئوي من تضخم بطاني وضخامة عضلية ملساء وهذا بسبب التقبض الوعائي للشرايين الرئوية الصغيرة المحرض بنقص الأكسجة

المزمن، وأيضا يؤدي تخرب الأسناخ بسبب النفاخ إلى خسارة في السرير الوعائي الرئوي المرافق لها.

سريريا:

✓ **<u>قصة تدخين و تعرض استنشاقي</u>:**

يعتبر التدخين أهم عامل خطورة للـCOPD وتساهم مدة وكمية التدخين في خطورة المرض، وهكذا فإن الخطوة الأولى في تقييم المرضى الذين يتوقع أن يكون لديهم COPD هي التأكد من عدد الباكيتات المدخنة في السنة (عدد باكيتات السجائر في اليوم مضروباً بعدد السنوات) لأن معظم المرضى الذين لديهم COPD لديهم قصة تدخين سجائر (80% منهم). [18-19]

ومن المهم معرفة عمر البدء وعمر الإقلاع عن التدخين وذلك لأن المرضى قد يقللون من عدد السنوات التي دخنوا بها.

والجدير بالذكر أنه مع كمية تدخين كافية فإن معظم المدخنين سيتطور لديهم نقص بالوظيفة الرئوية قابل للقياس. [9]

ومع أن الدراسات أظهرت وجود علاقة بين الاستجابة ووظائف الرئة وكمية التدخين إلا أن هناك بعض المرضى يطورون مرضاً شديداً مع كمية أقل من السجائر سنوياً وبالمقابل هناك آخرين لديهم أعراض قليلة أو بدون أعراض بالرغم من الكمية الكبيرة للتدخين. [9]

وتختلف عتبة التدخين (مدة/شدة) التي ستسبب الـCOPD من مريض لآخر ولكن بغياب تأهب (وراثي – بيئي – مهني) فإنه من غير الممكن لتدخين أقل من 10–15 باكيت سنة أن يؤدي إلى مرض COPD.

ومن ناحية أخرى فإن المتغير الأفضل الوحيد الذي يمكن له أن يتوقع الإصابة وحدوث آفة سادة (أي انسداد بجريان الهواء) على وظائف الرئة هو وجود قصة تدخين أكثر من 40 باكيت سنة. [21-20]

✓ **القصة المهنية و البيئية:**

قد تكشف هذه القصة عوامل خطورة أخرى هامة للإصابة بـCOPD، كالتعرض للأبخرة وللأغبرة العضوية واللاعضوية. وهذه التعرضات تفسر حوالي 20% من المرضى الذين لديهم COPD وتكتشف فقط من خلال وظائف الرئة، وتفسر الـ 20% من المرضى الذين يموتون من الـCOPD وهم من غير المدخنين. [23-22-19]

✓ **الأعراض و نماذج بدء المرض:**

الأعراض الثلاث الأساسية للـCOPD هي الزلة التنفسية والسعال المزمن وانتاج القشع. وتعتبر الزلة التنفسية الجهدية العرض الباكر الأكثر شيوعاً، أما الأعراض الأقل تواتراً هي الوزيز وضيق الصدر. وعلى أية حال فإن أياً من هذه الأعراض قد تتطور بشكل مستقل وبدرجة مختلفة من الشدة.

❖ **يراجع مريض الـCOPD الطبيب بحالات مختلفة:**

- فقد يعيش المريض حياةً تخلو من النشاط وهنا يجب السؤال بحرص من أجل كشف القصة المرضية التي قد تدل على COPD.
- وقد يكون غير مدرك لوجود تحدد بالوظيفة التنفسية أو غير مدرك بأن تحدد الوظيفة لديه هو بسبب أمراض تنفسية وهنا يشعر المريض فقط بالتعب.
- قد يأتي المرضى بنوب من اشتداد الأعراض السابقة، من زيادة في السعال والقشع القيحي والوزيز والزلة مع/أو بدون حرارة.

- قد يعاني مرضى الـCOPD من زيادة في الوزن بسبب نقص الفعالية الجسدية أو نقص في الوزن بسبب الزلة أثناء تناول الطعام، إضافةً للشعور بالقلق والإحباط، هذا وإن خسارة الوزن تعكس مراحل متقدمة من المرض وتترافق مع إنذار سيء. [24]

الفحص السريري:

تختلف الموجودات في الفحص السريري للصدر باختلاف درجة شدة المرض، بحيث:

- يمكن للفحص أن يكون طبيعياً في بداية المرض أو قد يُظهر فقط تطاولاً بزمن الزفير أو وزيزاً عند الزفير القسري، ومع ازدياد شدة الآفة السادة بالطرق الهوائية قد يُظهر الفحص فرط انتفاخ (على سبيل المثال زيادة الصدى بالقرع، خفوت أصوات تنفسية، وزيز، خراخر فقاعية في قاعدة الرئتين، أصوات قلبية خافتة). [25]
- ومن ميزات المرض المتقدم زيادة في القطر الأمامي الخلفي للصدر ليشكل ما يسمى بالصدر البرميلي (Barrel Shaped) وتسطح وانخفاض في الحجاب الحاجز مع تحدد بحركته بالاعتماد على قرع الصدر.
- قد يتخذ مرضى الـCOPD بالمراحل النهائية وضعيات معينة لتحسين الزلة مثل الانحناء للأمام مع يدين ممدودتين مع اسناد الوزن على الكفين أو المرفقين، وهذه الوضعية قد تكون واضحة أثناء الفحص أو قد تتوقعها عند وجود أجربة متصلبة أو متورمة على السطوح الباسطة للساعدين.
- من الموجودات الأخرى في الفحص في الحالات الشديدة هو استخدام العضلات التنفسية المساعدة للرقبة والحزام الكتفي والزفير من خلال شفاه مزمومة، سحب متناقض للمسافات الوربية السفلية خلال الشهيق (علامة هوفر Hoover)، زرقة، لا ثباتية بسبب ارتفاع ثنائي أكسيد الكربون في الدم، وضخامة كبدية ممضة بسبب قصور القلب الأيمن، ومن الممكن أن نلاحظ توسع الأوردة الرقبية بسبب زيادة الضغط داخل الصدر وخاصةً خلال الزفير.

- وجود بقع النيكوتين الصفراء على الأصابع هي دليل على استمرار التدخين وعلى التدخين الشديد.
- تبقرط الأصابع ليس نوعياً في الـCOPD حتى في حال وجود نقص أكسجة دموية، ووجودها يقترح إمراضيات مرافقة مثل سرطان الرئة وأمراض الرئة الخلالية وتوسع القصبات. [27-26]

تقييم المرضى:

يعتبر تقييم ومتابعة مرضى الCOPD هاماً في المرضى الذين لديهم زلة تنفسية وسعال مزمن وانتاج مزمن للقشع أو لديهم تدهور تدريجي في مستويات النشاط الجسدي وخاصةً في حال وجود قصة تعرض لعوامل خطورة للمرض (مثل تدخين السجائر، استنشاق أبخرة وقود الطبخ أو التدفئة، تعرض مهني).

وينبغي تقييم كل المرضى بواسطة قياس وظائف الرئة ومن خلال إجراء فحوص مخبرية و شعاعية لبعضهم. [20-6]

التشخيص:

يعتمد تشخيص مرض الـCOPD على الموجودات التالية: [28]

- وجود أعراض تتماشى مع المرض مثل (زلة تنفسية على الراحة أو على الجهد، سعال مع أو بدون إنتاج للقشع، تحدد مترقي بالفعالية) تقترح هذا التشخيص.
- *وظائف الرئة:* التي تُظهر وجود آفة سادة (تحدد بجريان الهواء) وهذا يعني نسبة FVC/FEV1 أقل من 70% أو أقل من الحد الأدنى الطبيعي مع FEV1 أقل من 80% من المتوقع مع عكوسية غير كاملة بعد إنشاق الموسعات القصبية، وهذه تعتبر علامة واسمة للتشخيص. كما أنه بحسب الـGOLD قد تكون نسبة FEV1 طبيعية.
- غياب وجود تفسير بديل للأعراض وللتحدد بجريان الهواء مثل الربو أو انسداد الطرق الهوائية المركزية بسبب سرطان من منشأ قصبي أو انتقالي، اعتلال العقد اللمفاوية،

تندبات بالأنبوب الرغامي، قصور قلب، توسع قصبي، تدرن، التهاب قصيبات ساد.[6]

- وبعد إثبات تشخيص الـCOPD فإن الخطوة التالية هي تحديد السبب، ويكون السبب عند معظم المرضى هو تدخين السجائر لفترة طويلة، ومع ذلك فإنه من المهم إعادة النظر في وجود ربو سابق عند المريض أو تعرض مهني في مكان العمل، أو التعرض لأبخرة حرق الوقود الحيوي داخل المنزل، أو قصة سابقة للسل، أو قصة تأهب وراثي. وذلك لأن التخفيف من التعرض المستمر قد يُنقص من ترقي المرض.
- وفي المناطق التي يوجد فيها معدل مرتفع لحدوث عوزα1-antitripsin فإنه من المناسب إجراء مسح لكل المرضى وذلك بالحصول على عيار مستواها في المصل.[6]

التشخيص التفريقي:

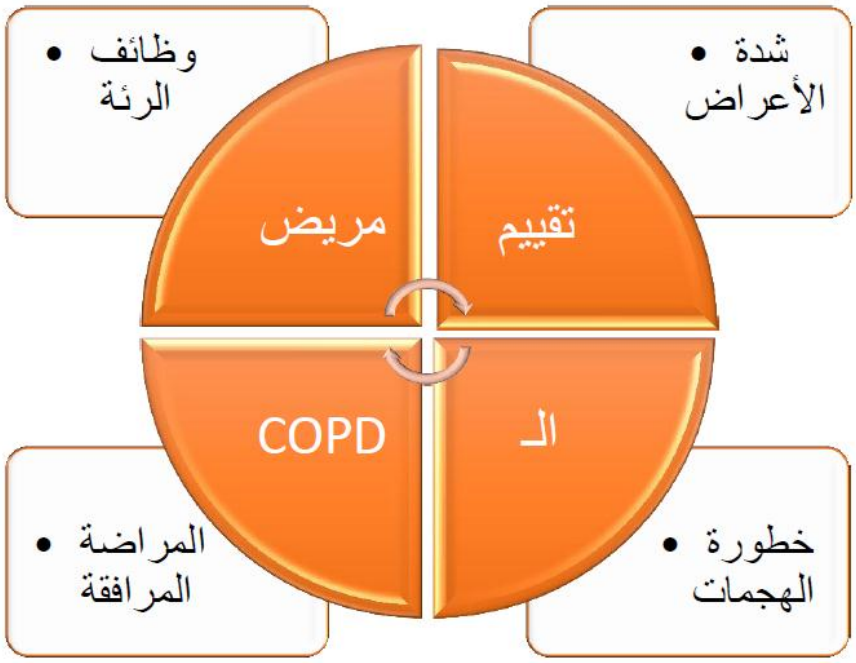
- **الربو**: يحدث عادةً في الحياة الباكرة (غالباً في مرحلة الطفولة) وتكون الأعراض مختلفةً من يوم لآخر وتشتد بالليل والصباح الباكر مع وجود قصة عائلية للربو أو الأكزيما أو التهاب الأنف التحسسي.
- **قصور القلب الاحتقاني**: تُظهر صورة الصدر الشعاعية البسيطة زيادة المشعر القلبي الرئوي وعلامات وذمة رئوية وعند إجراء اختبارات وظائف الرئة يلاحظ نقص بالحجوم الرئوية (آفة حاصرة) وليس آفة سادة.
- **التوسع القصبي**: وجود قشع قيحي بكميات كبيرة ويترافق مع إنتان جرثومي، ويُظهر التصوير الشعاعي تثخن في جدر القصبات مع علامات التوسع القصبي.
- **التدرن**: يظهر بأي عمر ويُظهر التصوير الشعاعي ارتشاحات رئوية وتثبت الإصابة بالفحص البيولوجي.
- **التهاب القصيبات المسد (Obstructive Bronchiolitis)**: يحدث في الأعمار الشابة عند غير المدخنين، قد يترافق مع قصة تعرض للأغبرة أو التهاب مفاصل رثياني، وتُشاهد بعد زرع الرئة أو نقي العظم.

- **<u>التهاب القصيبات المنتشر</u>**: أكثر المرضى من الذكور غير المدخنين ويترافق كثيراً مع التهاب الجيوب المزمن ويُظهر التصوير الشعاعي كثافات عقيدية حول قصيبية صغيرة منتشرة مع فرط انتفاخ. [6]

تحديد شدة المرض Staging:

يهدف تقييم المرضى إلى تحديد شدة المرض إضافةً لتقييم خطر تفاقمه مستقبلاً وذلك من أجل وضع خطة العلاج المناسبة، ويتم التقييم بالاعتماد على عدة مؤشرات وهي:

1. الأعراض السريرية
2. دراسة اختبارات الوظائف الرئوية
3. خطورة الهجمات
4. المراضة المرافقة



استَخدمت معايير الGOLD الـFEV1 (المعبَّر عنه كنسبة مئوية من المتوقع) لتحديد درجة المرض.

GOLD 1	خفيف	FEV1 ≥ 80%	Predicted
GOLD 2	متوسط	50%≤FEV1 < 80%	Predicted
GOLD 3	شديد	30 ≤FEV1 < 50%	Predicted
GOLD 4	شديد جدا	FEV1 < 30%	Predicted

وعلى أية حال يشكل الـFEV1 مكونة واحدة لدرجة شدة الـCOPD، فمريضين لديهم نفس نسبة الـFEV1 قد يكون لديهما درجة مختلفة من تحمل الجهد والإنذار. وتُعتبر الجوانب الأخرى للمرض مثل شدة الأعراض وخطورة الهجمات ووجود أمراض مرافقة، هامةً لواقع المرضى بهذا المرض، وتؤثر على الإنذار، وهي متضمنة في نظام التقييم المرحلي الجديد للمرضى(GOLD) . [6]

وقد أُقترحت طرق متعددة لتقييم شدة الأعراض، ومنها مقياس الزلة حسب mMRC (مجلس الأبحاث الطبية المعدلة) كمايلي:

- **صفر**: تحدث الزلة فقط عند الجهود الشديدة.
- **واحد**: تحدث الزلة فقط عند المشي بسرعة على أرض سوية أو عند صعود تلة صغيرة.
- **اثنان**: يمشي أبطأ من الناس الذين هم بنفس العمر على أرض سوية وذلك بسبب الزلة.
- **ثلاثة**: توقف للتنفس بعد المشي مسافة 100 ياردة أو عدة دقائق على أرضية سوية.
- **أربعة**: زلة شديدة لا يستطيع المريض الخروج من المنزل ويشعر بالزلة حتى عند ارتداء ثيابه.

- *وهناك أيضاً أداة أخرى لتقييم الأعراض في ال COPD وهي ال(CAT)*

أعاني من السعال طوال الوقت	٥	٤	٣	٢	١	٠	**لا أعاني من السعال**
صدري ممتلىء بالقشع	٥	٤	٣	٢	١	٠	صدري غير ممتلئ بالقشع
أشعر بضيق شديد في صدري	٥	٤	٣	٢	١	٠	لا أشعر بضيق في صدري أبداً
أعاني من اللهاث الشديد عند السير لأعلى تل أو أصعد دوراً واحداً من السلم	٥	٤	٣	٢	١	٠	لاأعاني من اللهاث عند السير لأعلى تل أو أصعد السلم
قدراتي محدودة جداً عند القيام بأنشطة المنزل	٥	٤	٣	٢	١	٠	أستطيع القيام بجميع أنشطة المنزل
لا أشعر بالثقة مطلقاً عند مغادرة المنزل بسبب حالة رئتي	٥	٤	٣	٢	١	٠	أستطيع مغادرة المنزل بثقة
لا أنام بعمق بسبب حالة رئتي	٥	٤	٣	٢	١	٠	أنام بعمق
ليس لدي طاقة على الإطلاق	٥	٤	٣	٢	١	٠	لدي الكثير من الطاقة

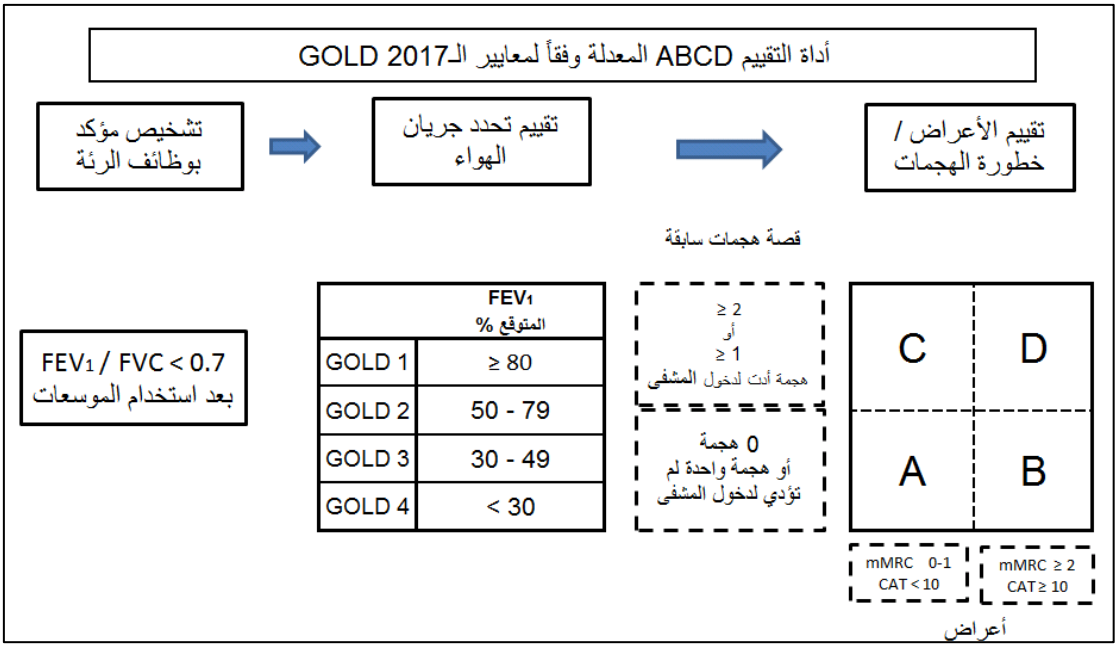
وغالباً ما يستخدم في الحياة العملية مقياس الـmMRC. [6-29-30]

وقد اقترحت معايير الـGOLD استخدام كل من أعراض المريض وقصة هجمات سابقة ونسبة FEV1 لتقييم خطورة هجمات لاحقة وتوجيه العلاج. [6]

يساعد عدد الهجمات خلال الاثني عشر شهراً الماضية على توقع الخطر مستقبلاً، ويقترح عدم وجود أو وجود هجمة واحدة لم تستدعي دخول المشفى خلال السنة الماضية

خطراً منخفضاً لحدوث هجمة مستقبلاً، بينما يقترح وجود هجمتان أو أكثر أو هجمة واحدة أدت للقبول في المشفى خطورة عالية لذلك. [6]

وصُنِّف مرض الـCOPD حسب الـ(GOLD 2017) إلى أربع مستويات وهي موضحة في الشكل التالي: [6]



ولا تُستخدم النسبة (FEV1/FVC) للتقييم المرحلي، لأن قياس FVC يصبح أقل موثوقية عند ترقي المرض، حيث يصبح الزفير الطويل صعباً للمرضى وبالتالي تصبح القيمة أقل دقة. [6]

الإمراضيات المرافقة:

تشمل سرطان الرئة، أمراض القلب الإكليلية، ترقق العظام، المتلازمة الاستقلابية، ضعف العضلات الهيكلية، اكتئاب، اضطرابات معرفية، وقد يذكر المريض قصة عائلية للـCOPD أو أمراض تنفسية مزمنة، وتعتبر الأمراض القلبية هي الأكثر تواتراً بين المرافقات والأكثر أهميةً، كما يشاهد سرطان الرئة بتواتر عالٍ بين مرضى الـCOPD ووجد أنه السبب الأشيع لوفيات مرضى الـCOPD من الدرجة الخفيفة. [32-31-6]

التظاهرات خارج الرئوية للـCOPD:

- الاضطرابات الاستقلابية:
  - الداء السكري من النمط الثاني
  - المتلازمة الاستقلابية
  - البدانة
  - الدنف
  - اضطرابات شحوم الدم
- خسارة العضلات الهيكلية
- أمراض العظام :تلين العظام وهشاشتها
- أمراض القلب والأوعية الدموية:
  - الداء القلبي الإقفاري
  - ارتفاع ضغط الدم
  - ارتفاع الضغط الرئوي
  - القلب الرئوي
- سرطانات الرئة صغير الخلايا وغير صغير الخلايا
- توقف التنفس أثناء النوم
- الاكتئاب واضطرابات القلق. [6]

الهجمة الحادة لمرض الـCOPD

تعريف:

عَرَّف الـGOLD ومنظمة الصحة العالمية (WHO) الهجمة الحادة لمرض COPD على أنها: زيادة حادة في الأعراض بما يتجاوز التبدلات اليومية الطبيعية. [6]

وهذا يتضمن بشكل عام زيادةً حادةً في واحد أو أكثر من الأعراض الرئيسية وهي:

- زيادة السعال بالتكرار والشدة.
- زيادة إنتاج القشع بالحجم أو تغير بلونه.
- زيادة الزلة التنفسية.

تُعتبر كل من الأعراض البنيوية وصورة الصدر الشعاعية غير المتبدلة وتدهور وظائف الرئة وتسرع النبض نوعيةً في الهجمات الحادة، وعلى أية حال قد تؤدي الحالات الخطيرة إلى قصور تنفسي والموت.

تُعد الهجمة الحادة حدثاً هاماً في سير المرض لأنها تؤثر على نوعية حياة المرضى وتُسبب تدهوراً سريعاً في قيم اختبارات وظائف الرئة، كما أنها تزيد نسبة الوفيات وخاصة عند المرضى الذين يحتاجون إلى الاستشفاء إضافةً للتكلفة المرتفعة للعلاج. [33-6]

الأسباب: [6]

- الإنتانات التنفسية الفيروسية والجرثومية، وتعتبر هي السبب الأشيع للهجمات حيث تسبب حوالي 70–80% منها:
  - الإنتان الفيروسي: يمكن كشف الفيروسات كسبب للهجمة الحادة لـCOPD في حوالي ثلث إلى ثلثا الهجمات وذلك بالاعتماد على الزروع والاختبارات المصلية وPCR، وتُعتبر الفيروسات الأنفية هي المسبب الأشيع بالإضافة

لفيروسات الانفلونزا وبارانفلونزا والفيروسات الغدية والـRSV، ووجود الفيروسات في عينة قشع شائع في مرضى COPD ولا يعني بالضرورة أنها سبب للهجمة.

- الإنتان الجرثومي: وهو يحرض ثلث إلى نصف الهجمات وتعتبر كل من المولراكسيلا النزلية والمكورات الرئوية والمستدمية النزلية الأشيع بينها، كما تُعزل الزوائف والجراثيم المعوية بشكل شائع، خاصةً عند مرضى الهجمة الشديدة.
- الإنتان المشترك: يلاحظ بأنه يزيد من خطورة الهجمة الحادة حيث يزيد من تدهور وظائف الرئة ومن مدة البقاء بالمشفى حيث لوحظ أنه يترافق مع حمل جرثومي أكبر مع علامات التهاب جهازي.

- تلوث الهواء.
- حالات مرضية مرافقة مثل: نقص التروية القلبية وقصور القلب والاستنشاق والصمة الرئوية واضطرابات نظم القلب والريح الصدرية وانصبابات الجنب.
- عدم الالتزام بالعلاج الدوائي الدائم.
- الانخماصات (سدادات مخاطية).
- استخدام أدوية مهدئة.

عوامل الخطورة :

وفقاً للدراسات فإن خطورة تطور وتكرار الهجمات الحادة للـCOPD تتوافق مع:

- العمر المتقدم.
- نوعية الحياة ونقص الفعالية الفيزيائية.
- استعمار جرثومي.
- نقص تركيز الألبومين بالمصل.
- السعال المنتج للقشع.
- مدة طويلة من الإصابة بالـCOPD.
- قصة علاج سابق بالصادات.
- استشفاء سابق بسبب الـCOPD خلال السنة الماضية.
- زيادة إفراز القشع المزمن.

- ارتفاع CO_2.
- علاج سابق بالثيوفيلين.
- وجود واحد أو أكثر من الإمراضيات المرافقة مثل قصور القلب ونقص التروية القلبية والداء السكري. [35-34]
- بشكل عام فإن زيادة التحدد في جريان الهواء (انخفاض الحجم الزفيري القسري في الثانية الأولى FEV1) يترافق مع زيادة خطورة هجمات الـCOPD، مع العلم أن التحدد بجريان الهواء لوحده لا يعطي تقييماً جيداً لخطورة الهجمة. [6]

وقد اقترحت معايير الـGOLD استخدام كلا العاملين الـFEV1 وقصة هجمات سابقة لتقييم الخطورة . [6]

تصنف هاتان المكونتان على النحو التالي:

- منخفض الخطورة: GOLD1 و GOLD2 (تَحَدُّد بجريان الهواء منخفض لمتوسط) مع/أو 0–1 هجمة في السنة.
- عالي الخطورة: GOLD3 و GOLD4 (تَحَدُّد بجريان الهواء شديد أو شديد جداً) مع/أو هجمتين أو أكثر في السنة(30).

وقد يشكل القلس المعدي المريئي عامل خطورة إضافي للهجمات الحادة للـCOPD، حيث ذكرت دراسة الـECLIPSE أن حدوث هجمتين أو أكثر سنوياً قد ترافقت مع قصة قلس معدي مريئي أو حرقة فؤاد. [6]

التقييم المبدئي:

يتضمن التقييم المبدئي للمريض الذي يُتوقع أن يكون لديه هجمة حادة لمرض الـCOPD كل من:

- القصة المرضية: نسأل عن ما يلي :
  - درجة شدة المرض وذلك بالاعتماد على درجة تحدد جريان الهواء.
  - مدة تدهور الأعراض السابقة أو ظهور أعراض جديدة.
  - عدد النوب السابقة الكلي وعدد مرات الاستشفاء.

- وجود الإمراضيات الأخرى.
- العلاج الدوائي الحالي.
- الاستخدام السابق للتهوية الآلية.

- الفحص الجسدي: يجب أن نبحث عن عوامل الخطورة وهي:
  - استخدام العضلات التنفسية الإضافية.
  - حركات جدار الصدر التناقضية.
  - زرقة مركزية مترقية أو ذات بدء حديث.
  - تطور وذمة محيطية.
  - عدم استقرار هيموديناميكي.
  - تدني بالحالة الذهنية.
- صورة الصدر: تعتبر مهمة في استبعاد التشاخيص البديلة.
- الفحوصات المخبرية الروتينية: الفحوص المخبرية التي تؤخذ بعين الاعتبار في تقييم خطورة الهجمة الحادة هي:

- قياس اشباع الأوكسجين: وهو هام لمتابعة العلاج بالأوكسجين ويعتبر إجراء فحص غازات الدم الشرياني ABGs أساسياً عند كل المرضى الذين يُتوقع لديهم وجود قصور تنفسي مرافق حاد أو حاد على أرضية مزمنة بحيث يكون عندهم (PaO2 < 60 ملم ز) مع/أو بدون (PaCO2 > 50 مل ز) بهواء الغرفة، و يُعتبر إجراءها ضروري قبل البدء بالتهوية الآلية ويجب أن تُجرى لمعظم المرضى لتقييم خطورة الهجمة ولتحديد القيم القاعدية التي حصل من عندها التدهور.
- تعداد عام وصيغة CBC: قد يُظهر وجود احمرار دم ثانوي HT > 55%، فقر دم، زيادة الكريات البيض.
- زرع القشع والتحسس على الصادات: لا يعتبر زرع القشع مفيداً في معظم هجمات COPD لأنه لا يميز بين الجراثيم الممرضة الحقيقية والفلورا الموجودة خارج أوقات الهجمة كما أن الجراثيم الشائعة مثل المستدمية والرئويات والموراكسيلا عادةً ما يكون عزلها بالقشع صعباً، ويُستطب زرع القشع في حال عدم تحسن الهجمة الإنتانية على العلاج البدئي بالصادات.

- تترافق الهجمة الحادة أيضاً مع اضطرابات بالشوارد وارتفاع سكر الدم والتي يمكن لها أن تكون بسبب إمراضيات مرافقة.

- وظائف الرئة Spirometry: غير مستطبة خلال الهجمة الحادة وذلك بسبب صعوبة إجرائها وعدم دقة القياس.
- ECG: يساعد في تشخيص الاضطرابات القلبية المرافقة والتي قد تكون سبباً للهجمة.

ومن المفترض أن يتحدد مكان العلاج (قبول المريض في المستشفى أو علاج خارجي) بناءً على التقييم البدئي، يمكن لأكثر من 80% من هجمات الـCOPD أن تدبر خارج المشفى وذلك بالاعتماد على العلاجات الدوائية المتضمنة لكل من الستيروئيدات والموسعات القصبية والصادات. [6]

وقد اقترحت عدة معايير لقبول مرضى الهجمة الحادة بالمستشفى حسب كل من جمعية أمراض الصدر الأمريكية ATS وجمعية أمراض التنفس الأوربية ERS، وهي كالتالي:

- استجابة غير كافية بعد العلاج البدئي للهجمة خارج المستشفى.
- عمر متقدم.
- زيادة ملحوظة بالزلة التنفسية.
- عدم القدرة على النوم أو تناول الطعام بسبب الأعراض التنفسية.
- نقص الأكسجة المتفاقم.
- بدء لعلامات سريرية جديدة (مثل وذمة محيطية أو زرقة).
- زيادة غاز ثاني أكسيد الكربون المتفاقم.
- تبدلات في الحالة الذهنية.
- عدم قدرة المريض على الاهتمام بنفسه (نقص العناية المنزلية).
- تشخيص غير مؤكد.
- خطورة عالية لأمراض مرافقة بما فيها ذات الرئة واضطرابات النظم القلبية وقصور القلب والداء السكري والقصور الكلوي وقصور الكبد.

- كما أنه هناك إجماع عام على أن وجود حماض تنفسي حاد يبرر الاستشفاء.[33]

وقد ذَكرت إحدى الدراسات عوامل الخطورة لحدوث النكس بعد التخريج للمنزل من الإسعاف وهي:

- الحاجة إلى عدد أكبر من جرعات الموسعات القصبية في الإسعاف.
- استخدام الثيوفيلين في الإسعاف.
- حاجة سابقة للأكسجين المنزلي.
- مراجعة سابقة للإسعاف خلال الأسبوع السابق.
- نكس سابق بعد التخريج من الإسعاف مع وصفة من الستيروئيدات أو الصادات أو كلاهما عند التخريج. [36]

التشخيص التفريقي:

يجب أن يُقيَّم مرضى الـCOPD الذين يراجعون المشفى بتدهور للزلة لنفي وجود تشاخيص بديلة مثل قصور القلب والصمة الرئوية أو ذات الرئة. [37-38]

أهداف العلاج:

يتطلب التدبير الناجح للهجمة الحادة لـCOPD سواءً للمرضى المقبولين بالمشفى أو المدبرين خارجياً الانتباه لعدد من القضايا الأساسية، ألا وهي:

- تحديد سبب الهجمة الحادة وعلاجه إن أمكن.
- إجراء اختبار وظائف رئة بعد إعطاء الموسعات القصبية والعلاجات الأخرى.
- ضمان أكسجة جيدة، وسحب أو إخراج المفرزات.
- تجنب الحاجة للتنبيب، إن أمكن.
- الوقاية من الاختلاطات التي تسببها نقص الفعالية الفيزيائية مثل الصمات الخثارية .
- تحديد الاحتياجات التغذوية. [39-40]

العلاجات المستخدمة في الهجمة الحادة: [6-41]

العلاج الدوائي:

تُعتبر الموسعات القصبية والستيروئيدات والصادات هي الأصناف الدوائية الأشيع استخداماً في الهجمة الحادة لـCOPD.

➢ الموسعات القصبية:

تُعتبر كل من مقلدات بيتا 2 قصيرة مدة التأثير SABA مع/أو بدون مضادات الكولين قصيرة مدة التأثير هي الموسعات المفضلة في علاج الهجمة الحادة ولا توجد دلالة على فائدة الموسعات القصبية مديدة التأثير مع/أو بدون الستيروئيدات الإنشاقية في علاج الهجمة الحادة.

1-منبهات بيتا:

تُحسن الأعراض لدى مرضى الـCOPD، حيث تُنقص من الزلة التنفسية وتُحسن من القدرة على تحمل الجهد كما تُحسن من الأكسجة الشريانية على الراحة بشكل خفيف، وتكون الاستجابة على الموسعات القصبية لدى مرضى الـCOPD متبدلة من يوم لآخر.

تقوم آلية عمل منبهات بيتا على إحداث توسع قصبي من خلال إرخاء العضلات الملساء وبالتالي تحسن جريان الهواء، كما تُحسن وظيفة المخاطية الهدبية في إزالة المخاط وتُحسن عمل العضلات التنفسية.

تقسم منبهات بيتا إلى قصيرة أمد التأثير والتي يبدأ تأثيرها بعد حوالي 5-15 دقيقة من الإنشاق وتستمر لمدة 4-6 ساعات، وطويلة أمد التأثير التي تستغرق وقت أطول للبدء وتستمر حوالي 12 ساعة.

تعتبر مقلدات بيتا الودية قصيرة مدة التأثير (مثل البوتيرول) الأساس في علاج الهجمة الحادة بسبب البدء السريع لتأثيرها وفعاليتها في إحداث توسع قصبي، هذا ويمكن

إعطاؤها بواسطة مرذة أو بواسطة جهاز استنشاق محدد الجرعة MDI مع حجرة استنشاق، والأولى مفضلة لأن العديد من المرضى لديهم صعوبة باستخدام تقنية MDI خلال الهجمة.

والجرعة المثالية من البوتيرول في هذه الحالة هي 2.5 ملغ ممددة إلى 3 مل تعطى إرذاذ كل 4 ساعات حسب الحاجة، أو 4 – 8 بخات (حوالي 90 مكغ بكل بخة) بواسطة MDI كل 4 ساعات حسب الحاجة. وليس لزيادة جرعة البوتيرول إلى 5 ملغ أي تأثير على وظائف الرئة أو النتائج السريرية.

ويُحتفظ بالحقن تحت الجلد لمنبهات بيتا للحالات التي لا يمكن إعطاءها بشكل إنشاقي، حيث يمكن أن يؤدي الإعطاء الجهازي لهذه الأدوية إلى تأثيرات جانبية أكبر مثل اضطرابات النظم ونقص التروية القلبية في بعض المرضى.

قد يُحدث العلاج بمنبهات بيتا مجموعة من التأثيرات الجانبية مثل الرجفان والخفقان والقلق والأرق واللانظميات ونقص البوتاسيوم.

2– مضادات الكولين:

تؤثر هذه الأدوية عن طريق حصر المستقبلات الموسكارينية للأستيل كولين، وتُقسم إلى قصيرة أمد التأثير يبدأ تأثيرها بعد حوالي5–10د وتستمر 4–6سا، وطويلة أمد التأثير التي يبدأ تأثيرها بعد 1–2سا وتعمل كموسع قصبي وتُنقص إفراز المخاط وتُحسن FEV1 بشكل خفيف.

تُستخدم مضادات الكولين قصيرة مدة التأثير مثل ipratropium bromide مع مقلدات بيتا قصيرة التأثير في علاج الهجمات الحادة لـCOPD، بحيث أظهرت الدراسات أن استخدامهما معاً يؤدي إلى تأثير موسع قصبي أكثر مما لو استخدم كل منهما على

حدى. والجرعات المثالية منه هي 500 مكغ إرذاذ كل 4 ساعات حسب الحاجة وكبديل بختين(18 مكغ بكل بخة) بواسطة MDI كل 4 ساعات.

وُجد لدى المرضى المعالجين بمضادات الكولين طويلة أمد التأثير TIOTROPIUM تحسن في الأعراض والحالة العامة للمرضى وتحسن في تحمل الجهد ونقص في معدل الهجمات والاستشفاء بشكل أكبر مقارنةً مع المرضى المعالجين بمنبهات بيتا طويلة أمد التأثير.

3- العلاج بإعطاء مركبات الميتيل كسانتين وريدياً (أمينوفيللين أو ثيوفيللين)

تُعتبر الخط الثاني في علاج الهجمة وتُستخدم في حال عدم الاستجابة على الموسعات قصيرة مدة التأثير.

➢ الستيروئيدات:

أشارت الدراسات إلى أن استخدام الستيروئيدات يُقلل الوقت اللازم للشفاء ومدة البقاء بالمشفى ويُحسِّن وظائف الرئة FEV1 والأكسجة PO2 ويُقلل من النكس الباكر للعلاج وتكرر الهجمات.

يمكن إعطاء الستيروئيدات الجهازية من خلال الطريق الفموي حيث يتم امتصاصها بسرعة وتصل لمستويات عليا بالمصل مع توافر حيوي كامل خلال ساعة من الإعطاء، وتعطى وريدياً خاصةً للمرضى الذين يُقبلون بهجمة خطيرة والغير قادرين على تناول الستيروئيدات فموياً أو لديهم سوء امتصاص بسبب نقص تروية حشوية مثل مرضى الصدمة. ويجب الانتباه للتأثيرات الجانبية مثل الساد، ترقق العظام، الإنتانات الثانوية، السكري.

➢ الصادات:

أظهرت الدراسات أن العلاج بالصادات يحسن النتائج السريرية حيث يساعد على تلاشي الأعراض دون وجود ضرورة لإجراء المزيد من التداخلات والاستقصاءات، وهي تخفض نسبة الوفيات ومدة البقاء بالمشفى والبقاء على التهوية الآلية ويجب أن تعطى فقط للمرضى الذين لديهم احتمال لوجود إنتان جرثومي أو الأكثر مراضة.

يجب إعطاء الصادات لمرضى الهجمة الحادة لـCOPD الذين لديهم ثلاثة أعراض أساسية وهي:

- زيادة الزلة
- زيادة حجم القشع
- تقيح القشع

أو عرضان أساسيان على أن يكون تقيح القشع أحدهما أو في حال تطلب وضع المريض على التهوية الآلية (Noninvasive أو invasive).

ويستطب إعطاء الصادات مدة 3–7 أيام اعتماداً على الاستجابة للعلاج ويتم اختيار الصادت بالاعتماد على نمط المقاومة الجرثومية، والمرضى الذين نبدأ بعلاجهم بالطريق الخلالي يجب أن نتحول للطريق الفموي عند تمكن المريض من تناول العلاج فموياً.

ويتم اختيار الصادات واسعة الطيف للمرضى الذين لديهم عوامل خطورة وهي:

- عمر متقدم: أكبر من 65 سنة.
- أمراض أخرى، خاصة أمراض القلب.
- COPD شديد (FEV1<50%).
- هجمات متكررة: ثلاثة أو أكثر سنوياً.
- علاج بالصادات خلال الأشهر الثلاثة السابقة.

وعند المرضى الذين لدين قصة هجمات متكررة، آفة سادة شديدة، و/أو هجمات قد تتطلب استخدام التهوية الآلية يجب إجراء زرع قشع أو غسالة قصبية بحيث أن الجراثيم سلبية الغرام مثل الزوائف أو الجراثيم المقاومة غير الحساسة على الصادات المذكورة سابقاً قد تتواجد.

وتعتمد طريقة الإعطاء على قدرة المريض على تناول الصادات الفموية وعلى الحرائك الدوائية له، مع أنه من المفضل إعطاءها فموياً، ويقترح تحسن الزلة ومظهر القشع نجاح سريري للمعالجة.

- **العلاجات الداعمة**:

بالاعتماد على الحالة السريرية للمريض يجب الأخذ بعين الاعتبار الحفاظ على توازن السوائل والانتباه خاصةً لإعطاء المدرات والمميعات وعلاج الإمراضيات الأخرى والانتباه للحالة التغذوية للمريض مع التأكيد بشدة على إيقاف التدخين.

الدعم التنفسي :

1- **العلاج بالأوكسجين**: هو مفتاح علاج الهجمة الحادة للمرضى المقبولين بالمشفى، ويجب معايرة تركيز الأوكسجين لتحسين نقص الأكسجة إلى إشباع هدف بين 90 – 94 %، ويجب إجراء تحليل ABGs بعد 30 –60 دقيقة من البدء بالأوكسجين وذلك للتأكد من الوصول لإشباع مقبول بدون حبس Co2 أو حماض، وتقدم الأقنعة فنتوري الأوكسجين بدقة أكبر ويمكن التحكم به من القنية الأنفية ولكنها عادةً تكون أقل تحملاً من قبل المريض.

2- **دعم التهوية**: يحتاج بعض المرضى للقبول مباشرةً في العناية المشددة، وأحياناً يكون قبولهم في العناية المتوسطة مناسباً في حال توفر الأدوات والعاملين ذوي الخبرة لتحديد وتدبير القصور التنفسي بنجاح، و يمكن تقديم الدعم التنفسي إما بواسطة التنبيب الرغامي أو خزع الرغامى (invasive) أو بواسطة قناع أنفي أو وجهي (noninvasive).

استطبابات القبول في العناية المشددة :

1- زلة تنفسية شديدة لم تستجب على العلاج الإسعافي البدئي.
2- تبدل بالحالة الذهنية.
3- نقص أكسجة مستمر أو يزداد سوءاً PaO2 < 40 ملم ز أو حماض تنفسي حاد أو يزداد سوءاً PH < 7.25 بالرغم من إعطاء الأوكسجين أو استخدام التهوية الآلية NIV.
4- الحاجة لوضع المريض على المنفسة IV.
5- عدم استقرار هيموديناميكي مع الحاجة للدواعم.

NIV Nonivasive ventilation:

أثبتت الدراسات نجاح استخدامها في القصور التنفسي الحاد بنسبة 80 –85 % فهي تُحسن من الحماض التنفسي (ترفع الـPH و تخفض PaCO2) وتُنقص من معدل التنفس بالدقيقة RR وتُقلل من اختلاطات المنفسة مثل ذات الرئة المكتسبة على المنفسة ومن مدة البقاء في المشفى وتقلل من معدل الوفيات ومعدل التنبيب.

استطبابات NIV: واحد مما يلي على الأقل:

- حماض تنفسي (PH دم شرياني < 7.35 أو PaCO2 > 45 ملمز).

- زلة تنفسية شديدة مع علامات سريرية لتعب العضلات التنفسية أو زيادة الجهد التنفسي أو كلاهما مثل استخدام العضلات التنفسية الإضافية أو حركة تناقضية للبطن أو سحب بين الأضلاع.

IV Invasive ventilation:

الاستطبابات:

- فشل NIV أو عدم تحمله من قبل المريض.
- توقف قلب وتنفس.
- توقفات تنفسية مع تبدل بمستوى الوعي.
- تدني مستوى الوعي مع هياج نفسي وحركي لم يستجب على المركنات.
- استنشاق خطير.
- عدم القدرة على التخلص من المفرزات القصبية.
- معدل ضربات القلب أقل من 50/د مع فقدان اليقظة.
- عدم استقرار هيموديناميكي شديد مع عدم استجابة على السوائل والدواعم.
- اضطرابات نظم بطينية خطيرة.
- نقص أكسجة مهدد للحياة عند المرضى الذين لم يتحملوا NIV.

تخريج مريض الهجمة الحادة من المشفى والمتابعة :

يجب أن نبدأ بعلاج المريض بالموسعات القصبية مديدة التأثير سواء مقلدات بيتا2 أو مضادات الكولين مع/أو بدون ستيروئيدات إنشاقية أثناء وجود المريض بالمشفى وقبل التخريج.

معايير التخريج:

- القدرة على استخدام الموسعات القصبية مع/أو بدون الستيروئيدات الإنشاقية.

- الحاجة لاستخدام الموسعات القصبية قصيرة التأثير بما لا يتجاوز مرة كل 4 ساعات.
- قدرة المريض على الحركة داخل المنزل في حال كان قادراً على ذلك سابقاً.
- قدرة المريض على تناول الطعام والنوم بدون استيقاظات متكررة بسبب الزلة.
- استقرار سريري للمريض لمدة 12 – 24 ساعة.
- أن يكون لدى المريض أو من يقدم له العناية معرفة كاملة بالاستخدام الصحيح للأدوية.
- استكمال تجهيزات وترتيبات المتابعة والعلاج المنزلي مثل ممرضة، جهاز مولد للأوكسجين، جهاز إرذاذ إلخ ...
- أن يكون الطبيب المعالج والمريض وعائلته على ثقة بأنه يمكن تدبير المريض وعلاجه بنجاح منزلياً.

وهنالك مجموعة من الأمور التي يجب تقييمها بعد 4–6 أسابيع من التخريج من المشفى وهي:

- القدرة على التأقلم مع الجو المحيط به.
- قياس FEV1.
- إعادة تقييم استخدام البخاخات.
- مدى فهم المريض للحمية الدوائية المطلوبة.
- تقييم حاجة المريض للعلاج الدائم بالأوكسجين أو الإرذاذ المنزلي.
- تقييم قدرة المريض على أداء النشاطات الجسدية اليومية.
- تقييم الأعراض CAT أو MRC.
- تقييم حالة الإمراضيات الأخرى.

ومن ثم يتابع المريض مثل باقي مرضى stable COPD:

- الإشراف على إيقاف التدخين.
- مراقبة فعالية العلاج الدوائي.

- مراقبة التغييرات في قياسات وظائف الرئة.

ويُعتبر كل من (القبول السابق بالمشفى، استخدام الستيروئيدات الفموية، الاستخدام المديد للأوكسجين، نمط الحياة المتدني ونقص الفعالية الفيزيائية) مؤهب لتكرار القبول بالمشفى.

ويجب مراقبة غازات الدم الشرياني أو إشباع الأوكسجين الإصبعي عند المرضى الذين كان لديهم نقص أكسجة خلال الهجمة الحادة وذلك قبل التخريج من المشفى وخلال الثلاثة أشهر التالية، و في حال استمرار نقص الأكسجة فإن المريض يحتاج إلى علاج مديد بالأوكسجين.

التدبير المنزلي لهجمات COPD :

تعتبر العناية التمريضية المنزلية بديل فعال وعملي للاستشفاء في مرضى محددين لديهم هجمة حادة بدون قصور تنفسي مع حماض ومع ذلك لا توجد معايير محددة لمقاربة هؤلاء المرضى، والخيارات العلاجية هي نفسها المتبعة في المشفى.

الوقاية من هجمات COPD :

يمكن عادةً الوقاية من هجمات الـCOPD، ويعتبر كل من إيقاف التدخين وأخذ اللقاحات ضد الرئويات والانفلونزا والمعرفة الجيدة بالعلاج الحالي ووسائل الإنشاق والموسعات طويلة أمد التأثير مع/أو بدون ستيروئيدات أو حتى مثبطات فوسفودي استيراز-4 كلها يمكن أن تخفف من معدل الهجمات والحاجة للاستشفاء.

كما ويجب تشجيع المريض على الحفاظ على نشاطه الجسدي والابتعاد عن القلق والمشاكل الاجتماعية، ويجب أن يؤخذ بعين الاعتبار وجود ممرضة خاصة في حال كان المريض يعاني من عجز شديد مستمر. [41]

المغنيزيوم

فيزيولوجيا المغنيزيوم

المغنيزيوم Mg^{+2} هو الهابط الرابع غزارة في الجسم والشاردة الثانية من حيث الغزارة في الحيز داخل الخلوي. يحتوي الجسم البشري الوسطي (70كغ) على 1 مول (24غ) من المغنيزيوم، و يُختزن حوالي 99% من مغنيزيوم الجسم داخل الخلايا حيث يتواجد 53% في العظام و46% في العضلات ويوجد 1% في المصل وكريات الدم الحمراء. [42]

يكون المغنيزيوم في الحيز خارج الخلوي بأحد الأشكال الثلاثة التالية:

1. مغنيزيوم مرتبط بالبروتين: يشكل حوالي 30% من المغنيزيوم خارج الخلوي (يكون في الغالب مرتبطاً بالألبومين).
2. مغنيزيوم مرتبط بالشوارد الأخرى المختلفة: كالفوسفات والسترات، وهو يشكل حوالي 15% من المغنيزيوم خارج الخلوي.
3. المغنيزيوم الحر أو الشاردي: وهو يشكل حوالي 55% من المغنيزيوم خارج الخلوي.

و بشكل مشابه للكالسيوم يعتبر المغنيزيوم شاردة حرة فعالة فيزيولوجياً في الجسم. [43]

دور المغنيزيوم في الجسم:

دور المغنيزيوم في الجسم واسع الانتشار فهو العامل الرئيسي لأكثر من 300 أنزيم، وهذه تضم الأنزيمات الهامة في تحلل السكر والنقل الشاردي عبر الخلايا والنقل العصبي العضلي واصطناع السكريات والبروتينات والشحوم والحموض الأمينية وتحديد الاستجابة لهرمونات محددة. [42]

تنظيم توازن المغنيزيوم في الجسم:

يعتمد توازن المغنيزيوم في الجسم كغيره من الشوارد الأخرى على كل من الامتصاص والإطراح. معدل الوارد اليومي من المغنيزيوم هو 360 مغ (أي ما يعادل 15ميلي مول)، ويمكن للأمعاء الدقيقة أن تمتص حوالي 20–65% من المغنيزيوم القوتي معتمدة على الحاجة والمدخول.

لا يوجد ربح أو خسارة صافية للمغنيزيوم من العظام، لذلك فإن التوازن يحدث بواسطة الكلية التي تستطيع إعادة امتصاص المغنيزيوم في حالات العوز أو زيادة إطراحه في حالات فرط الحمولة.

العتبة الكلوية للمغنيزيوم هي تقريباً (0.6–0.85 مول/ل)، أي ما يعادل (1.46–2.07 مغ/دل). ولأن هذه العتبة قريبة من التركيز المصلي الطبيعي فإن أي زيادة ضئيلة في تركيز المغنيزيوم بالمصل تُطرح مباشرةً بواسطة الكلية، وطبيعياً يُطرح فقط حوالي 6% من المغنيزيوم في البول. [42]

يختلف المغنيزيوم عن الشوارد الأخرى بأن الأنبوب القريب ليس هو الموقع الأساسي لإعادة امتصاصه، فحوالي 80% من إجمالي مغنيزيوم المصل يُرتشح في الكبيبات وفقط 15–25% من المغنيزيوم المرتشح يعاد امتصاصه بشكل فاعل في الأنبوب القريب، وحوالي 5–10% في الأنبوب البعيد، بينما أشارت الدراسات المجهرية إلى أن المكان الأساسي لنقل المغنيزيوم هو الجزء الصاعد الثخين من عروة "هانلة" حيث يعاد امتصاص حوالي 60–70% من المغنيزيوم المرتشح. [44-45]

وبالتالي فإن العوامل التي قد تؤثر على نقل المغنيزيوم تعمل عن طريق إحداث تغيرات في النفوذية والفولتاج عبر الخلايا وبالتالي إنقاص عود امتصاص المغنيزيوم وزيادة الضياع كما يحدث عند استخدام مدرات العروة.

يُعتبر تركيز المغنيزيوم بالمصل هو المنظم الفيزيولوجي الرئيسي للإطراح الكلوي له، حيث يثبط فرط المغنيزيوم نقل المغنيزيوم في العروة (وبالتالي زيادة الإطراح البولي للمغنيزيوم). بينما يحرض نقص مغنيزيوم المصل نقل المغنيزيوم وبالتالي يثبط الإطراح الكلوي. [46-47]

والعوامل الأخرى التي تُنقص نقل المغنيزيوم في عروة "هانلة" تتضمن: (فرط الكالسيوم– الحماض الاستقلابي– نقص البوتاسيوم– نقص الفوسفور– إعطاء مدرات العروة– الطفرة في paracilline1 والبروتينات المرتبطة معه). [48-49]

تتضمن العوامل التي تؤثر على نقل المغنيزيوم عبر الأنبوب البعيد:

- المدرات
- طفرات وراثية
- نقص الفوسفور
- الحماض الاستقلابي

يُعتبر الأميلورايد مدراً حافظاً للمغنيزيوم حيث يحرض نقله، بينما تترافق مدرات الثيازيد أحياناً مع ضياع المغنيزيوم ونقص مغنيزيوم الدم. [50]

المغنيزيوم الموجود بالعظام هو المستودع الأساسي له ولأن المغنيزيوم العظمي لا يتم تبادله بسهولة مع المغنيزيوم الموجود في الدوران فإن تركيز المغنيزيوم بالمصل يهبط بسرعة عند وجود توازن سلبي للمغنيزيوم وهذا يؤدي إلى نقص سريع في إطراح المغنيزيوم وبالتالي عدم وجود ضياع كلوي له.

اختبارات قياس المغنيزيوم وواحدات القياس:

قبل الحديث عن الاختبارات المستخدمة لقياس تركيز المغنيزيوم يجب إلقاء نظرة على الواحدات المختلفة التي يمكن أن تستخدم لقياس تركيز المغنيزيوم بالمصل.

عادة ما تستخدم الواحدات (مغ/دل) أو (ميلي مكافئ/لتر) في الولايات المتحدة الأمريكية، بينما يستخدم (ميلي مول / لتر) في بلدان أخرى. والعلاقة بين هذه الواحدات يمكن التعبير بالمعادلات التالية:

ميلي مول / لتر = [مغ/دل x 10] / الوزن لجزيئي
ميلي مكافئ/لتر = ميلي مول / لتر x المكافئ

أن المجال الطبيعي للمغنيزيوم في المصل هو 1.4–1.7 ميلي مكافئ/لتر، أي ما يكافئ 0.7–0.85 ميلي مول / لتر و 1.7–2.1 مغ/دل.

غالباً ما يستخدم السريريون مصطلح نقص مغنيزيوم الدم وعوز المغنيزيوم بشكل متبادل، لكن من المهم أن ننوه إلى أن هذين المصطلحين غير متماثلين، فعوز المغنيزيوم قد يتواجد عند مرضى لديهم مغنيزيوم طبيعي بالمصل. ومستوى مغنيزيوم منخفض بالمصل لا يعني دائماً أن المريض لديه عوز.

وبشكل واضح يعتبر هذا الموضوع واحداً من العوائق في قياس مستوى مغنيزيوم المصل، لكن لا تتوافر في الوقت الحاضر طرق أفضل لقياس مخزون الجسم من المغنيزيوم وحتى ذلك الوقت سيستمر الأطباء بالاعتماد على مستوى المغنيزيوم بالمصل حتى لو لم يكن هذا القياس حساساً نسبياً لعوز المغنيزيوم. [51]

تقيس معظم الطرق المستخدمة لتحديد مستوى المغنيزيوم بالمصل تركيزه الكلي الذي يتضمن المغنيزيوم الحر والمرتبط.

حيث يشيع نقص مستوى المغنيزيوم بالمصل عند المرضى الذين لديهم نقص ألبومين بسبب الجزء المرتبط بالبروتين، وهذه الحالة مشابهة لتلك في نقص الكالسيوم ولكن بشكل غير مشابه لنقص الكالسيوم لا تتوفر معادلة لتصحيح نقص المغنيزيوم عند المرضى ناقصي الألبومين ولكن بشكل عام قد تغرى مستويات المغنيزيوم المنخفضة بشكل طفيف عند المرضى الناقصي الألبومين إلى نقص ألبومين المصل. [52]

قياس المغنيزيوم داخل الخلوي:

بسبب صعوبة إجراء الفحوصات لتحديد مستوى المغنيزيوم داخل الخلوي فإنه نادراً ما تجرى هذه الاختبارات. وفي المجالات التي يكون فيها شك قوي بعوز المغنيزيوم ومستوى مغنيزيوم المصل طبيعي يمكن إجراء اختبار تثبيت المغنيزيوم الذي يقيس مخزون المغنيزيوم داخل الخلايا، فإن تثبيت جزء هام من المغنيزيوم المحقون في المرضى الذين لديهم شك بعوز المغنيزيوم يدعم التشخيص. [53]

سريرياً:

نقص مغنيزيوم الدم:

يعتبر نقص مغنيزيوم الدم من أكثر الحالات الملاحظة في مرضى المشافي في وحدات العناية الداخلية وأولئك المتلقين للعلاجات البولية أو العلاج الديجتالي، حيث يمتلك هؤلاء المرضى الاحتمال الأكثر لاستنفاذ النسج الإجمالي من المغنيزيوم كنتيجة لأمراض خطيرة والتي تؤدي إلى مستويات مصلية منخفضة. نادراً ما يكون هناك نقص في مغنيزيوم الدم في غير الأفراد المُسعفين للمشفى. [43]

وهناك أسباب متعددة لنقص المغنيزيوم، نذكر منها: [55-54-43]

1- نقص المدخول: (وهي الأقل احتمالاً بين الأسباب إلا في الحالات التالية):

- ✓ حمية فقيرة بالمغنيزيوم / حالات المجاعة.
- ✓ علاج وريدي مطول فقير بالمغنيزيوم.
- ✓ الكحولية المزمنة.

2- نقص الامتصاص:

- ✓ متلازمة سوء الامتصاص.
- ✓ المجازة الجراحية للأمعاء الدقيقة.
- ✓ أنبوب أنفي معدي.
- ✓ التهاب البنكرياس.
- ✓ الإسهال و الإقياء.
- ✓ سوء استخدام الملينات.
- ✓ أسباب بدئية وخَلْقية.

3- زيادة الإطراح الكلوي

- ✓ اضطرابات في الأنابيب الكلوية.
- ✓ التهاب الكبب الكلوية.
- ✓ التهاب حويضة وكلية.

4- زيادة الإطراح الغدي:

- ✓ فرط نشاط جارات الدرق.
- ✓ فرط نشاط الدرق.
- ✓ فرط الألدسترونية.
- ✓ فرط كالسيوم الدم.
- ✓ الحماض الكيتوني السكري.

5- زيادة الإطراح المحرض دوائياً:

- ✓ المدرات
- ✓ الصادات (جنتامايسين)
- ✓ سيكلوسبورين

- ✓ ديجوكسين
- ✓ سيسبلاتين

6- الحمل وزيادة الإرضاع.

أعراض نقص المغنيزيوم:

يمكن للمريض الذي لديه نقص مغنيزيوم الدم أن يكون لا عرضياً حتى مستويات مصلية أقل 0.5 مول/ل ويمكن أن يحدث تنوع في الأعراض.

والأعراض الأكثر تواتراً تتضمن:

- القلبية (اضطرابات النظم وارتفاع ضغط الدم- انسمام ديجيتالي).
- عصبي عضلي: (ضعف – تشنجات – رنح- صرع- رعاش – تكزز- شلل – سبات).
- نفسية: اكتئاب- هياج – ذهان.
- استقلابية: نقص (بوتاسيوم – كالسيوم – فوسفات – صوديوم) الدم. [56]

المصادر الغذائية الغنية بالمغنيزيوم:

الجوز النيء – الحبوب الجافة – ماء الشرب العسر (Hard) – الخضار – اللحم – السمك – الفواكه.

تحتوي الأطعمة المعالجة على مستويات منخفضة من المغنيزيوم ويمكن للتحول إلى هذا النوع من الأطعمة أن يزيد احتمالية عوز المغنيزيوم. [42]

علاقة المغنيزيوم المحتملة بمرض الـCOPD:

من الملاحظ الازدياد العالمي لحدوث مرض الـCOPD وهذا يجعل من هجماته الحادة ظاهرةً مهددةً بالازدياد لكل من الأطباء والمرضى ومنظمات الصحة وللمجتمع بشكل عام. وكنتيجة لذلك هناك اهتمام متصاعد في تصميم مقاربات العلاج المثالية لمرضى الـCOPD.

وانطلاقاً من كون المغنيزيوم شاردة إيجابية داخل خلوية تتدخل في تنظيم الاستجابة الالتهابية والمقوية العضلية وإفرازات الخلايا البدينة والناقلية العصبية العضلية ووظيفة العضلات التنفسية، فإن نقص المغنيزيوم يتدخل في الربو المزمن، ونقصه عند مرضى الـCOPD يمثل عامل ضرر للوظيفة التنفسية حيث أن نقص المغنيزيوم يحرض تعباً عضلياً. [57]

وبالرغم من أن الآلية الدقيقة لهذا الفعل غير معروفة فإنه قد اقترح بأن المغنيزيوم يلعب دوراً في الحفاظ على بقاء الطرق التنفسية مفتوحة بواسطة إرخاء العضلات الملساء القصبية، فالتشنج القصبي عامل مهم في عدم قدرة مرضى الـCOPD على إزالة المفرزات وبالتالي إنقاص التبادل الغازي الرئوي مع تأثير على نوعية الحياة وتكرار الاستشفاء.[58]

تتضمن الآلية المحتملة للتأثير المرضي المباشر لنقص المغنيزيوم على العضلات الملساء القصبية ميزاتها الحاصرة لقنوات الكالسيوم وتثبيط النقل عبر الوصل العصبي العضلي، مع إنقاص الحساسية للفعل المزيل للاستقطاب للأستيل كولين واستقرار الخلايا البدينة والخلايا اللمفاوية. [57]

القسم الثاني

القسم العملي

المبحث الأول

منهج الدراسة

عنوان الدراسة Title of study

دراسة العلاقة بين مستويات المغنيزيوم بالمصل وتكرار الهجمات الحادة عند مرضى الداء الرئوي الساد المزمن COPD.

The relation between serum magnesium levels and frequency of acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease

خلفية الدراسة Back ground

يعرّف مرض الـ COPD بأنه تحدد جريان الهواء في الطرق التنفسية والرئتين استجابة مبالغ بها للجزيئات والغازات المؤذية وبخاصة التدخين الجائر ودخان الوقود الحيوي، وهو مرض قابل للوقاية والعلاج.

يحدث خلال سير المرض هجمات حادة، وتعرّف بأنها تدهور حاد للأعراض بما يتجاوز التغيرات اليومية الطبيعية، من زيادة السعال من حيث التكرار والشدة، وزيادة إنتاج القشع وتغيّر صفاته وزيادة الزلة التنفسية. يمكن لهذه الهجمات أن تؤثر على نوعية حياة المرضى وتسبب تدهوراً سريعاً في الوظائف التنفسية وتزيد نسبة الوفيات خاصة عند المرضى الذين يتطلبون استشفاء بالإضافة إلى التكلفة المرتفعة للعلاج.

يعتبر كل من العمر المتقدم و FEV1 المنخفض وتقدم مرحلة المرض ونقص الفعالية الفيزيائية وارتفاع CO2 وتطاول مدة المرض كلها عوامل مسببة لتكرار الهجمات الحادة.

يتدخل المغنيزيوم في العديد من الوظائف الهامة حيوياً كدوره في تقلص العضلات الملساء للسبيل التنفسي ودوره في استقرار الخلايا البدينة وتحرير الوسائط الهرمونية العصبية وفي وظيفة الأهداب الحركية لتصريف المخاط. يبدو بأن للمغنيزيوم دور وقائي تجاه أمراض السبيل التنفسي المزمنة، لذلك فإن الوارد غير الكافي من المغنيزيوم في الحمية الغذائية قد يؤدي إلى حدوث كل من الربو و COPD وزيادة هجماتها الحادة.

هدف الدراسة Aim of study

تهدف هذه الدراسة إلى دراسة مستويات المغنيزيوم في المصل وعلاقتها بالهجمات الحادة للـCOPD.

المواد والطرائق Materials and Methods

تصميم الدراسة Design

هذه الدراسة هي دراسة مستقبلية، حشدية.

مكان الدراسة Setting

أجريت هذه الدراسة في مشفى الأسد الجامعي بدمشق.

فترة الدراسة Duration

مدة عام كامل من كانون الثاني 2015م إلى كانون الثاني 2016م.

المشاركين في الدراسة Participants

شملت عينة الدراسة مرضى COPD المراجعين للعيادة الصدرية بغرض المتابعة، ومرضى COPD المقبولين بتشخيص هجمة حادة للـ COPD، ووافقوا على الدخول في الدراسة.

حجم العينة Sample size

بلغ عدد المشاركين 120 مريض. وتم حساب حجم العينة حسب الموقع www.openEpi.com .

معايير الاشتمال Inclusion criteria

عمر المريض أكبر من 40 سنة.

معايير الاستبعاد Exclusion criteria

- ❖ المرضى بأعمار أقل من 40 سنة.
- ❖ قبول عناية مشددة.
- ❖ قصور قلب حاد، أو قصور كلوي حاد.
- ❖ وجود حالة تسبب اضطراب شوارد: "التهاب بنكرياس، إسهال شديد".
- ❖ كحولية مزمنة.

وبعد تطبيق معايير الاستبعاد تم استبعاد مريضين من مرضى الهجمة الحادة والعينة المتبقية 118مريض.

فرضية الدراسة Study hypothesis

يفترض وجود علاقة بين مستوى المغنيزيوم بالمصل وعدد الهجمات الحادة سنوياً عند مرض الـ COPD.

جمع البيانات Data collection

اعتمد في جمع البيانات المطلوبة لإنجاز هذه الدراسة على المصادر التالية:

- **مراجعة أدبيات الدراسة:** تم الاعتماد على المعلومات المتاحة والتي تتعلق بموضوع الدراسة من دراسات وأبحاث وتقارير ومراجعات منشورة في المجلات العلمية المتخصصة، بالإضافة للنصوص الطبية في الكتب المنشورة.
- **بيانات استبيان الدراسة:** كان الاستجواب الدقيق المفصل هو المفتاح الأساسي للحصول على البيانات الأولية المتعلقة بالمرضى وفق نموذج الاستبيان المخصص لهذه الدراسة ، بالإضافة لتدوين البيانات التي تم الحصول عليها من طريقة العمل.

طريقة العمل

I. أخذت الموافقات التسلسلية اللازمة للبدء بالدراسة من مجلس قسم الأمراض الباطنية، وكلية الطب البشري، وجامعة دمشق.

II. أخذ موافقة المرضى الطوعية للدخول في الدراسة، وضبط تحقيقهم لمعايير الاشتمال والاستبعاد.

III. تم ملء الاستبيان المخصص للدراسة لكل مريض من قبل الطبيب الدارس، بالاعتماد على المقابلة الشفوية مع المرضى.

IV. طريقة العمل عند الإدخال في الدراسة:

- إجراء استجواب طبي وفحص فيزيائي كاملين.
- جمع المعطيات التالية لجميع المرضى (العمر – الجنس – التدخين كمية ومدة – السوابق المرضية – السوابق الدوائية).
- إجراء غازات دم شرياني ABGs لمرضى الدراسة.
- إجراء التحاليل المخبرية المطلوبة من خلال سحب عينة دم محيطية "CBC، CRP،ESR، تراكيز شوارد المصل مع المغنيزيوم، بروتين المصل والالبومين، تعداد الصفيحات، وظائف الكبد".
- إجراء وظائف رئة لجميع مرضى العيادة ولمرضى الهجمة بعد تحسن الحالة قبل التخريج.

V. تحليل البيانات واستخلاص النتائج.

تحليل البيانات Data analysis

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام برنامج IBM -SPSS.

استعرضت الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي، والانحراف المعياري، والحد الأدنى، والحد الأعلى، والنسبة المئوية.

أجريت الاختبارات الإحصائية الموافقة لكل متغير عند الحاجة لذلك، حيث تم اللجوء لاختبار كاي مربع Chi Square Test في دراسة المتغيرات الكيفية، ولمقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات الكمية استخدم اختبار ستيودنت T-Student Test للعينات المستقلة Independent Samples T Test.

اعتبر المتغير المدروس له قيمة إحصائية ذات مغزى من أجل قيمة مستوى الدلالة أقل أو تساوي 0.05 ($P \leq 0.05$) عند مستوى الثقة 95%.

القضايا الأخلاقية Ethical issues

لم تتضمن الدراسة توجيه أية أسئلة حساسة، ولم تحمل طريقة العمل خطراً على المريض.

استخدمت البيانات في الدراسة بشكل مرمّز، مما يغفل الإشارة إلى هوية المريض.

كانت النتائج المخبرية متوافرة لطاقم الدراسة، وللمريض المشارك في الدراسة.

كانت تؤخذ موافقة المريض وفقاً للنموذج الموجود في ملحق الدراسة.

نموذج الموافقة المستنيرة

عنوان البحث: دراسة العلاقة بين مستويات المغنيزيوم بالمصل وتكرار الهجمات الحادة عند مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD

اسم الباحث: د.نيرمين السوقي.

تفسير الإجراءات: سيتم إجراء تحاليل دموية، غازات دم شرياني، وظائف رئة.

المخاطر: لا وجود لأي مخاطر أو محاذير للمرضى المشاركين بالبحث.

الانسحاب من البحث: إن المشاركة في البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب دون أن يترتب على ذلك أية عقوبات.

السرية: كل المعلومات التي ستجمع من الدراسة سرية ولن يطلع عليها إلا القائمون على البحث.

الكلفة: لا توجد أي تكاليف مادية مطلوبة من المشاركين بالبحث، كما لا توجد مكافآت مادية للمشاركين أو ذويهم.

الموافقة: بعد الاطلاع على ما سبق فإن التوقيع أدناه هو إقرار بالموافقة على المشاركة بالبحث.

التاريخ:

اسم المشترك أو من ينوب عنه وتوقيعه:

اسم الطبيبة وتوقيعها

استبيان الدراسة

- اسم المريض:
- تاريخ دخول المشفى :
- العمر: الجنس:
- السكن:
- التدخين : المدة: عدد السجائر:
- السوابق المرضية:

CAD DM HTN

- العلاج السابق :
- ايكو قلب .
- تحاليل مخبرية :

❖ غازات دم شرياني :

PH	PaO2	PaCO2	HCO3	SO2

❖ تحاليل دموية :

Glu	CRP	ESR	PLT	WBC	Na	K	Mg	ALT	AST	ALB	TP	Urea	Cr

- وظائف رئة بعد الموسع القصبي:

FEV1	FVC	FEV1/FVC	FEF25-75

درجة الـCOPD حسب وظائف الرئة

- عدد الهجمات خلال السنة الماضية التي تطلبت قبول في المشفى.

المبحث الثاني

نتائج الدراسة

توزع عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة:

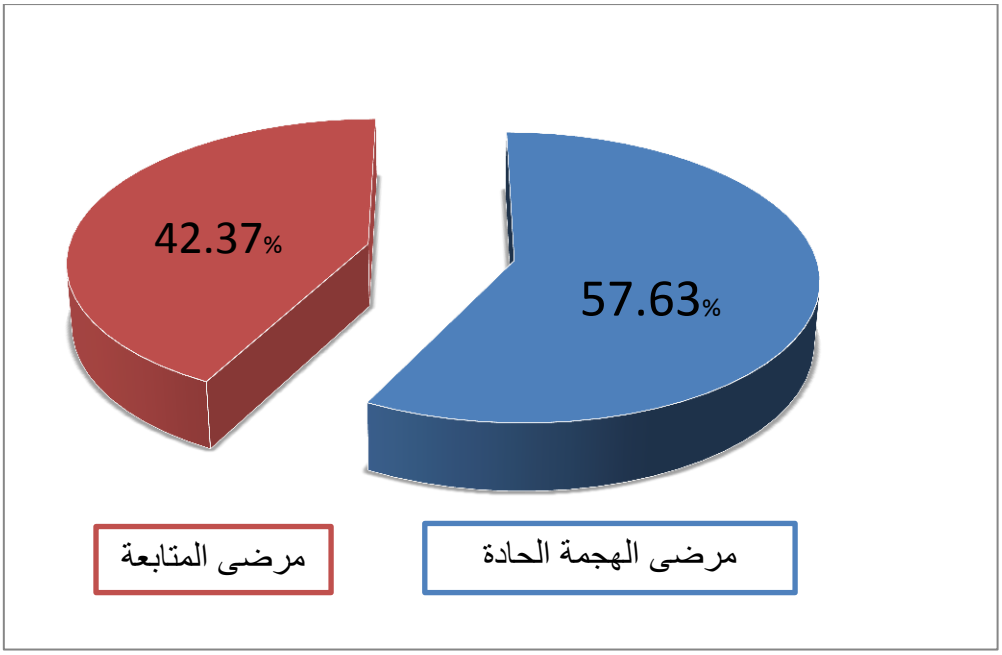
بلغ حجم عينة الدراسة بعد الضبط لمعايير الاشتمال والاستبعاد 118 مريضاً، وتم توزيع العينة إلى مجموعتين وفق الحالة عند الإدخال في الدراسة.

المجموعة الأولى: هم المرضى المقبولين بالمشفى بتشخيص هجمة حادة لمرض الCOPD وبلغ عددهم 68 مريضاً.

المجموعة الثانية: هم المرضى المراجعين للعيادة الصدرية ومشخص لديهم مرض الCOPD خارج الهجمة الحادة أي بعد شهر على الأقل من حدوث هجمة لديهم وبلغ عددهم 50 مريضاً. وهذا يوضحه الجدول رقم (1) والمخطط رقم(1).

الجدول (1) يبين توزع عينة الدراسة وفق الحالة المرضية عند الإدخال

حالة مرض الـ COPD	العدد	النسبة المئوية
هجمة حادة	68	%57.63
متابعة	50	%42.37
عينة الدراسة	118	%100



المخطط (1) يبين النسب المئوية لحالة المرضى عند الإدخال في الدراسة

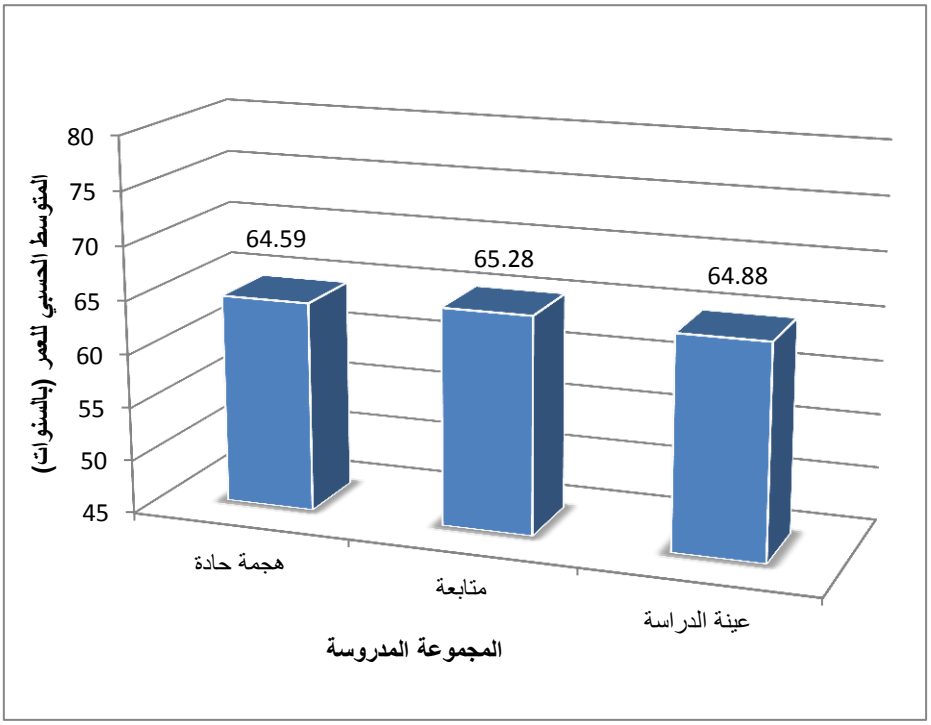
بيانات عامة:

عمر المرضى:

يبين الجدول (2) خصائص العمر لدى المرضى في عينة الدراسة، حيث كان المتوسط الحسابي لأعمار المجموعة الأولى (9.2 ± 64.59) وللمجموعة الثانية (9.1 ± 65.28). ولم يكن للفروق بين المتوسطات الحسابية أهمية مع قيمة لمستوى الدلالة أكبر من 0.05. وهذا موضح بالجدول رقم(2).

الجدول (2) يبين خصائص عمر المرضى في عينة الدراسة

	العدد	الحد الادنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجمة حادة	68	47	83	64.59	9.2
متابعة	50	45	74	65.28	9.1
عينة الدراسة	118	45	83	64.88	9.2



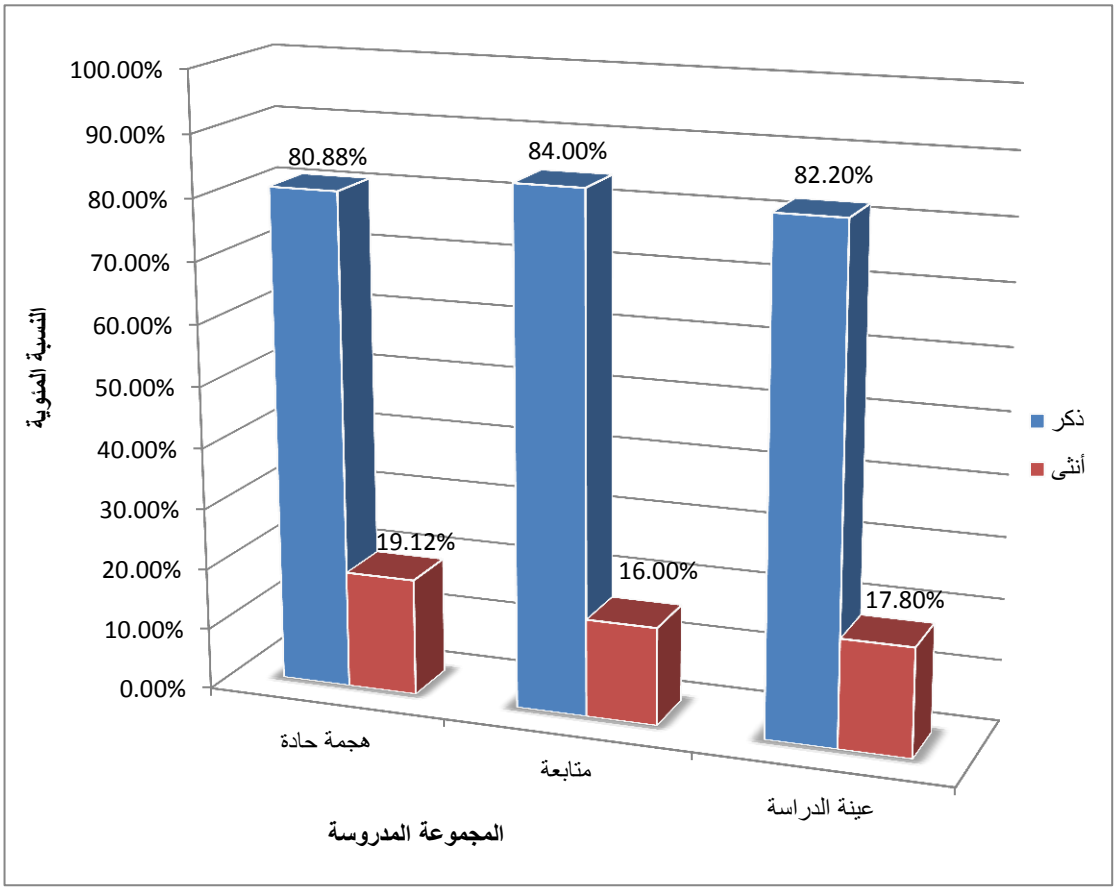
المخطط (2) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لعمر المرضى بين المجموعات

جنس المرضى:

يبين الجدول (3) توزع المرضى حسب الجنس، ولم يكن هناك فروق هامة في التوزع بين المجموعات (P>0.05).

الجدول (3) يبين توزع عينة المرضى وفق الجنس

حالة مرض الـ COPD	العدد	ذكر	أنثى
هجمة حادة	68	55 (%80.88)	13 (%19.12)
متابعة	50	42 (%84)	8 (%16)
عينة الدراسة	118	97 (%82.2)	21 (%17.8)



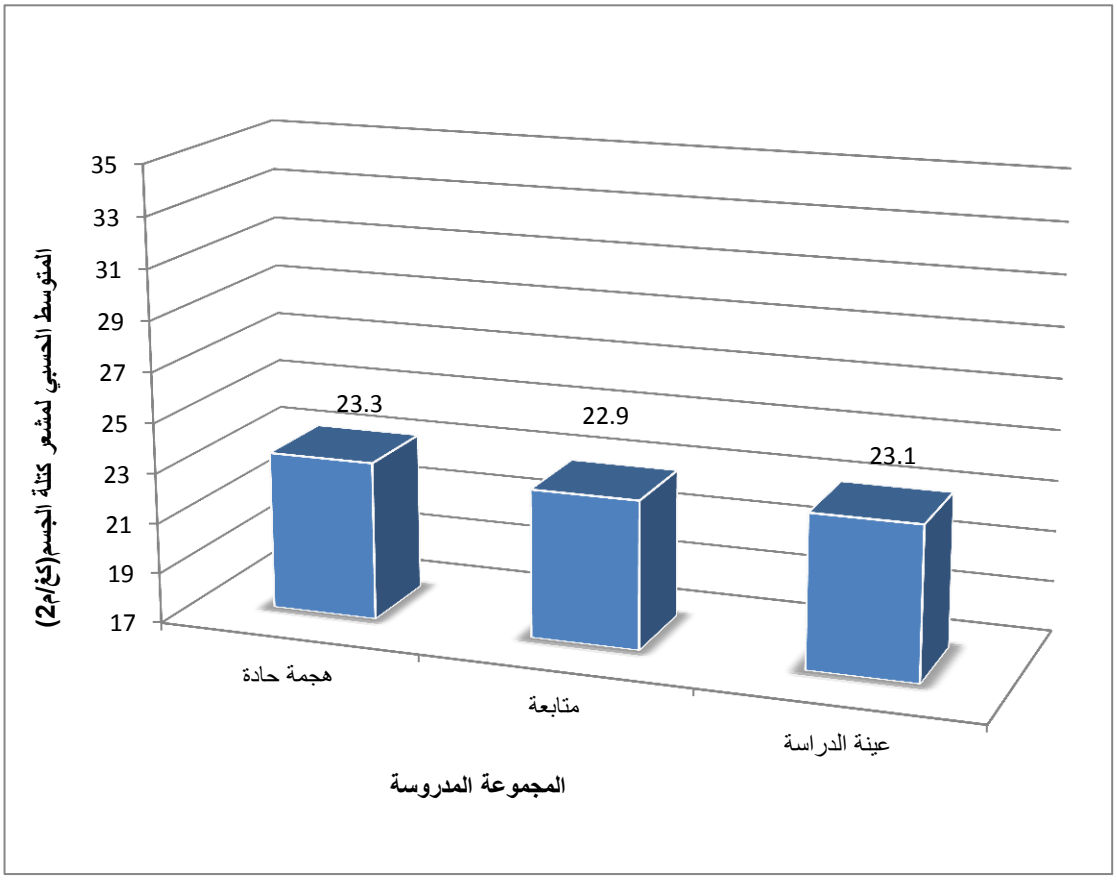
المخطط (3) يبين مقارنة النسب المئوية لتوزع المرضى في المجموعات حسب الجنس

مشعر كتلة الجسم BMI لدى المرضى:

تم حساب مشعر كتلة الجسم لدى المرضى في عينة الدراسة وفق الجدول (4)، ولم يُظهر التحليل الإحصائي فروق هامة بين المجموعات مع قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 (P>0.05).

الجدول (4) يبين خصائص مشعر كتلة الجسم لدى المرضى في عينة الدراسة

	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجمة حادة	68	23.3	4.3
متابعة	50	22.9	4.2
عينة الدراسة	118	23.1	4.2



المخطط (4) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لمشعر كتلة جسم المرضى بين المجموعات

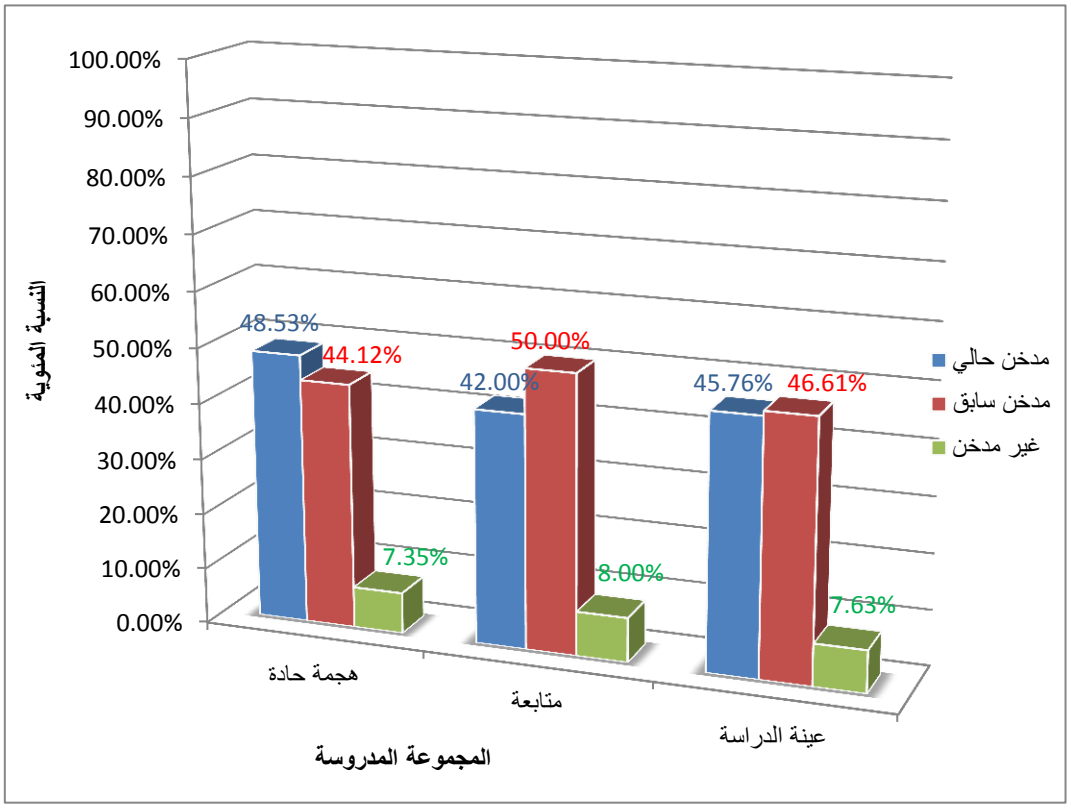
بيانات القصة المرضية:

التدخين:

لدينا في دراستنا 109 مرضى من أصل 118 مريض لديهم قصة تدخين حالي أو سابق لأكثر من 10باكيت سنة. ويبين الجدول (5) حالة التدخين لدى المرض في عينة الدراسة. ولم تكن الفروق في التكرارات ذات أهمية بين المدخنين الحاليين والسابقين وغير المدخنين (P>0.05).

الجدول (5) يبين توزع المرضى في عينة الدراسة وفق حالة التدخين

حالة مرض الـ COPD	العدد	مدخن حالي	مدخن سابق	غير مدخن
هجمة حادة	68	(%48.53) 33	(%44.12) 30	(%7.35) 5
متابعة	50	(%42) 21	(%50) 25	(%8) 4
عينة الدراسة	118	(%45.76) 54	(%46.61) 55	(%7.63) 9



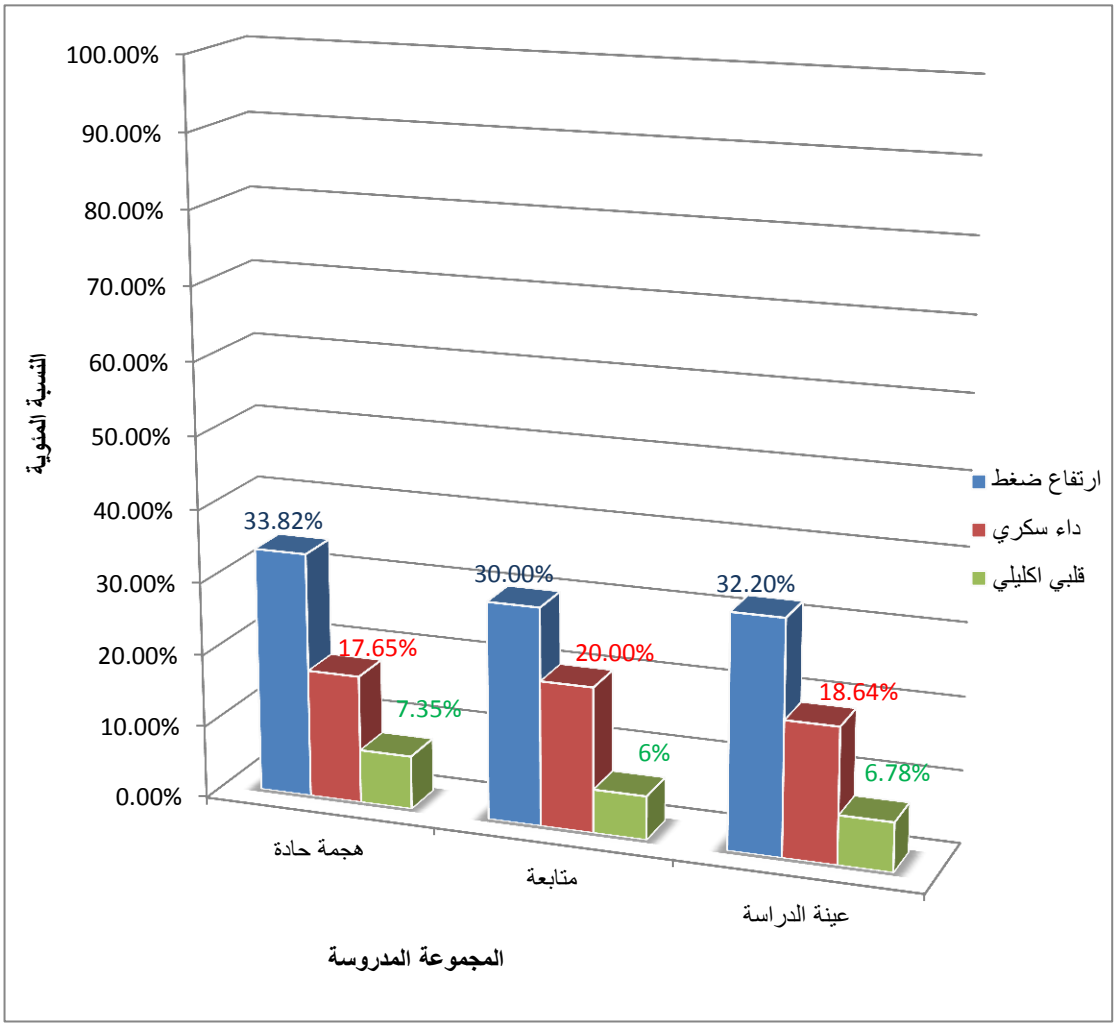
المخطط (5) يبين مقارنة النسب المئوية لتوزع المرضى في المجموعات حسب حالة التدخين

السوابق المرضية:

تم الاستقصاء عن وجود أهم الأمراض المزمنة عند مرضى الدراسة وهي ارتفاع الضغط الشرياني والداء السكري والداء القلبي الإكليلي، ولم يكن للفروق في التكرارات بين المجموعتين أهمية ذات دلالة (P>0.05). وهذا موضح في الجدول (6).

الجدول (6) يبين تكرارات والنسب المئوية لوجود الأمراض المزمنة لدى المرضى في عينة الدراسة

حالة مرض الـ COPD	العدد	ارتفاع ضغط	داء سكري	داء قلبي اكليلي
هجمة حادة	68	(%33.82) 23	(%17.65) 12	(%7.35) 5
متابعة	50	(%30) 15	(%20) 10	(%6) 3
عينة الدراسة	118	(%32.2) 38	(%18.64) 22	(%6.78) 8



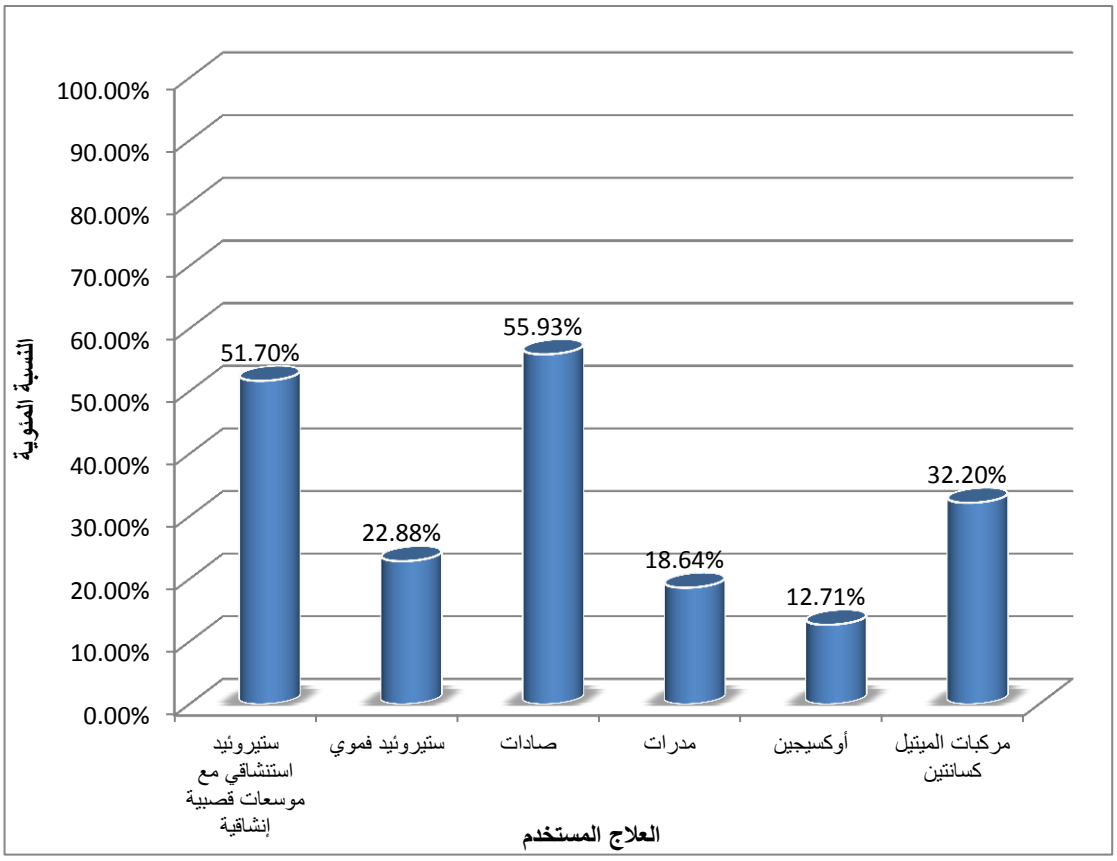
المخطط (6) يبين مقارنة النسب المئوية لتكرار الأمراض المزمنة لدى المرضى في عينة الدراسة

العلاج السابق:

تم تبويب نتائج الاستقصاء عن أهم العلاجات المستخدمة خلال السنة السابقة لدى المرضى في عينة الدراسة كاملة في الجدول (7).

الجدول (7) يبين العلاجات السابقة المستخدمة لدى مرضى الدراسة

العلاج	العدد	النسبة المئوية
ستيروئيد استنشاقي مع موسعات قصبية إنشاقية	61	%51.7
ستيروئيد فموي	27	%22.88
صادات لسبب تنفسي	66	%55.93
مدرات	22	%18.64
أوكسيجين منزلي	15	%12.71
مركبات الميتل كسانتين	38	%32.2



المخطط (7) يبين النسب المئوية للعلاجات السابقة المستخدمة لدى المرضى في عينة الدراسة

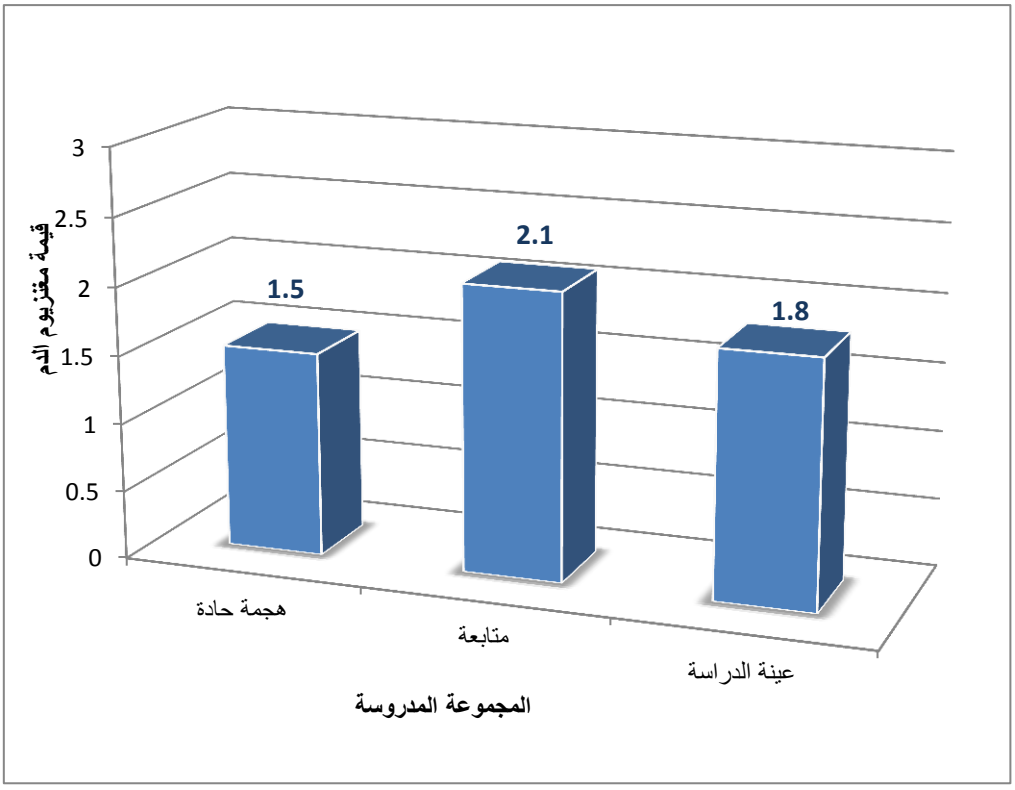
بيانات الوضع الحالي:

نتيجة عيار المغنيزيوم في المصل:

تم عيار المغنيزيوم في المصل لدى المرضى في عينة الدراسة، حيث كان المتوسط الحسابي لعيار مستوى مغنيزيوم المصل عند مرضى الهجمة الحادة (1.5±0.7) ملغ/دل أما في مرضى المتابعة فكان المتوسط الحسابي (2.1±0.4) ملغ/دل. أظهر التحليل الإحصائي وجود فرق هام بين المتوسطين الحسابيين لقيمة عيار المغنيزيوم بين مجموعتي الدراسة مع قيمة لمستوى الدلالة أصغر من 0.001. النتائج في الجدول (8).

الجدول (8) يبين خصائص قيمة عيار المغنيزيوم في مصل المرضى في عينة الدراسة

	العدد	المتوسط الحسابي ملغ/دل	الانحراف المعياري
هجمة حادة	68	1.5	±0.7
متابعة	50	2.1	±0.4
عينة الدراسة	118	1.8	±0.5

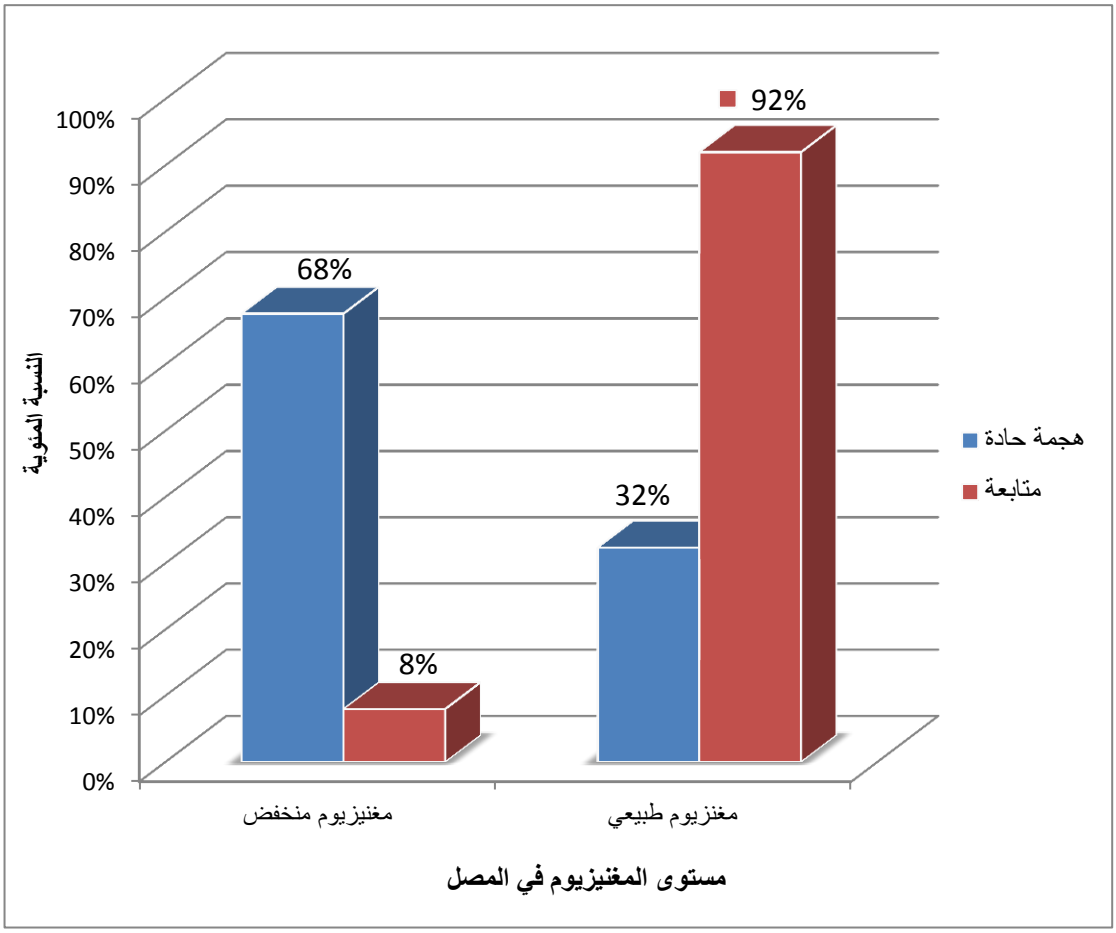


المخطط (8) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لقيمة عيار المغنيزيوم في المصل

وعند أخذ قيمة 1.7 ملغ/دل كحد أدنى للقيم الطبيعية للمغنيزيوم في المصل نجد أن 46 مريض (67.65%) من مرضى الهجمة الحادة كان العيار أقل من ذلك، بينما 4 مرضى (8%) من مرضى مجموعة المتابعة كانت القيمة أقل من 1.7 ملغ/دل، وبالتحليل الإحصائي كان الفرق في التكرارات له أهمية مع قيمة مستوى دلالة أصغر من 0.05. وهذا ما يوضحه الجدول رقم (9).

الجدول (9) يبين تكرارات والنسب المئوية لمغنيزيوم الدم المنخفض في مجموعتي الدراسة

المتغير	مغنيزيوم منخفض	مغنيزيوم طبيعي	مستوى الدلالة
الهجمة الحادة	46 (67.65%)	22 (32.35%)	P<0.05
المتابعة	4 (8%)	46 (92%)	



المخطط (9) يبين مقارنة النسب المئوية لمستوى المغنيزيوم في المصل لدى المرضى حسب المجموعات

تم تحديد علاقة نقص المغنيزيوم مع البيانات العامة للمرضى وفق الجدول (10)، ولم يكن هناك علاقة أو ارتباط هام بين نقص المغنيزيوم وكل من العمر أو الجنس أو التدخين.

الجدول (10) يبين علاقة مغنيزيوم الدم المنخفض مع البيانات العامة للمرضى

المتغير	مغنزيوم منخفض (n=50)	مغنزيوم طبيعي (n=68)	مستوى الدلالة
العمر	8.8±64.2	9.3±65.3	P>0.05
مدخن حالي/غير مدخن	5/45	4/64	
ذكر/أنثى	10/40	11/57	

التحاليل المخبرية:

يبين الجدول (11) نتائج التحاليل المخبرية لدى المرضى في عينة الدراسة حسب المجموعة المدروسة.

الجدول (11) يبين نتائج التحاليل المخبرية لدى المرضى في الدراسة

التحليل	هجمة حادة	متابعة
PH	0.05 ± 7.35	0.06 ± 7.37
PaO2 ملم ز	2.1 ± 48	2.3 ± 54
PaCO2 ملم ز	10.5 ± 49	9 ± 42
خضاب الدم غ/دل	2.8 ± 14.6	1.8 ± 13.8
الصفيحات	61 ± 212	66 ± 254
عدد الكريات البيض	2.2 ± 14.2	1.7± 10.6
سكر الدم مغ/دل	36 ± 128	38 ± 118
الكرياتينين مغ/دل	0.3 ± 1.14	0.26 ± 1.22
حمض البول مغ/دل	1.8 ± 6.4	1.6 ± 5.8
البروتين الكلي غ/دل	0.8 ± 6.3	0.7 ± 6.0
الألبومين غ/دل	0.5± 3.1	0.5 ± 2.8

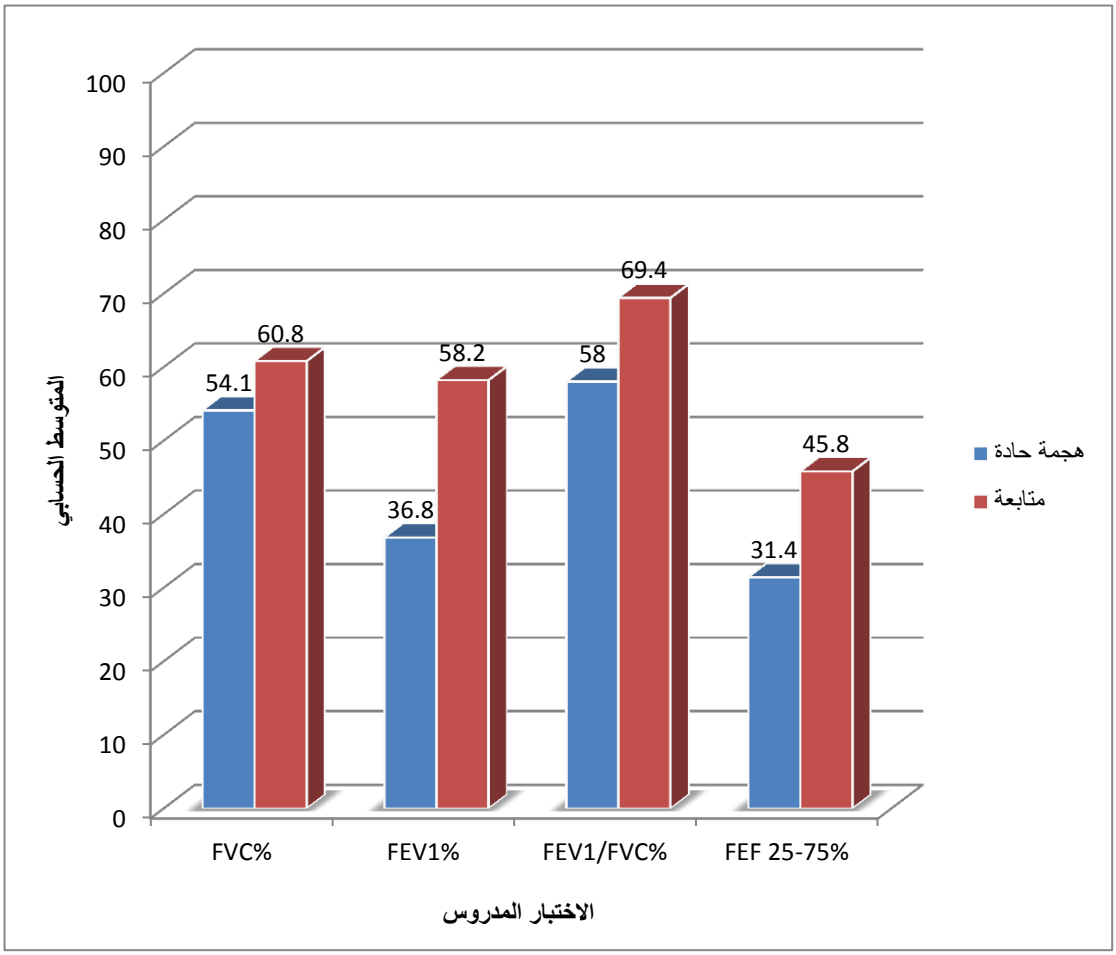
يتبين لدينا من خلال الجدول وجود مستويات مرتفعة لثاني أكسيد الكربون أثناء الهجمة وحتى لمرضى المتابعة وقد يدل ذلك على إهمال شديد للعلاج.

اختبار وظائف الرئة:

يبين الجدول (12) خصائص اختبار وظائف الرئة لدى المرضى في عينة الدراسة.

الجدول (12) يبين خصائص نتائج اختبار وظائف الرئة لدى المرضى في عينة الدراسة

	هجمة حادة	متابعة
FVC%	3.6 ± 54.1	3.8 ± 60.8
FEV_1%	2.6 ± 36.8	9.7 ± 58.2
FEV_1/ FVC%	7.2 ± 58	7.6 ± 69.4
FEF 25-75%	6.2 ± 31.4	6.6 ± 45.8



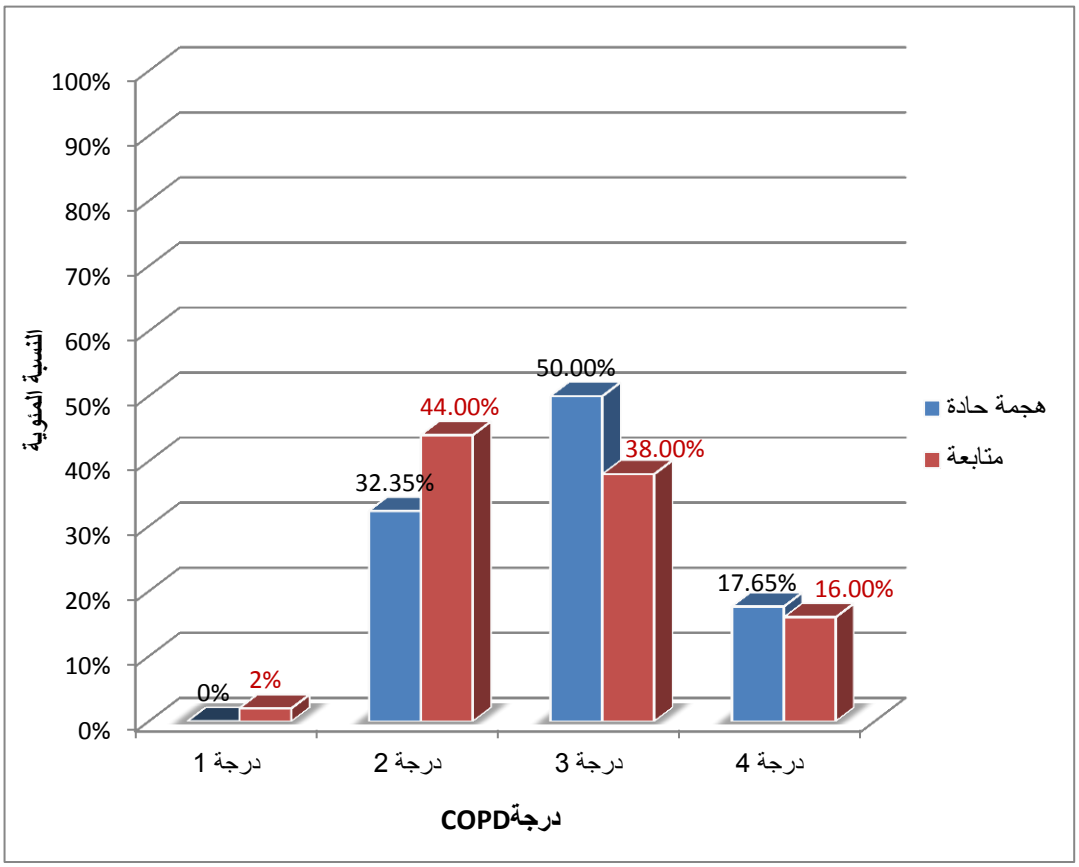
المخطط (10) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لنتائج اختبار وظائف الرئة حسب المجموعات

درجة COPD:

تم إجراء اختبار وظائف الرئة لجميع المرضى في عينة الدراسة وتم تصنيف المرضى إلى أربع درجات بحسب هذا الاختبار وهذا موضح في الجدول (13). يظهر من الجدول أن الدرجات المتقدمة من المرض (الدرجة 3 و 4) شكلت 67.65% من المرضى في مجموعة الهجمة الحادة، و 54% من المرضى في مجموعة المتابعة.

الجدول (13) يظهر توزع المرضى في عينة الدراسة حسب درجة COPD

	هجمة حادة	متابعة
درجة 1	0 (-)	1 (2%)
درجة 2	22 (32.35%)	22 (44%)
درجة 3	34 (50%)	19 (38%)
درجة 4	12 (17.65%)	8 (16%)

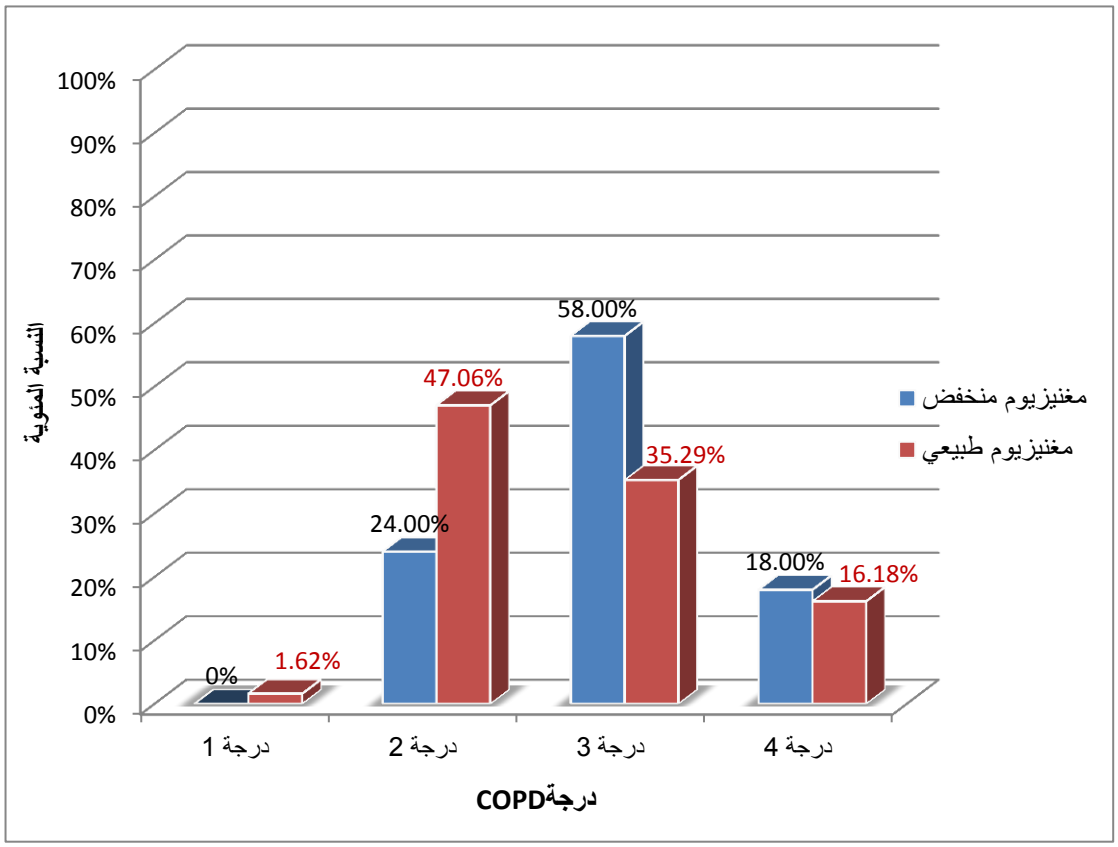


المخطط (11) يبين مقارنة النسب المئوية لدرجة COPD لدى المرضى حسب المجموعات

تم دراسة علاقة درجة المرض مع انخفاض مستوى المغنيزيوم في الدم. وقد كان الفارق في تكرارات انخفاض مستوى المغنيزيوم هاماً بالنسبة للدرجة الثانية والثالثة. ومن النسب المئوية نجد أن مستوى المغنيزيوم كان ضمن الطبيعي لدى مرضى الدرجة الثانية بنسبة مئوية أعلى بشكل هام. وكانت النسبة المئوية لمستوى المغنيزيوم المنخفض أعلى بشكل هام في مرضى الدرجة الثالثة.

الجدول (14) يظهر توزع المرضى في عينة الدراسة حسب درجة COPD ومستوى المغنيزيوم

الدرجة	العدد	مغنيزيوم منخفض	مغنيزيوم طبيعي	مستوى الدلالة
درجة 1	1	0 (-)	1 (%100)	
درجة 2	44	12 (%26.27)	32 (%72.73)	**0.05>**
درجة 3	53	29 (%54.72)	24 (%45.28)	**0.05>**
درجة 4	20	9 (%45)	11 (%55)	0.05<



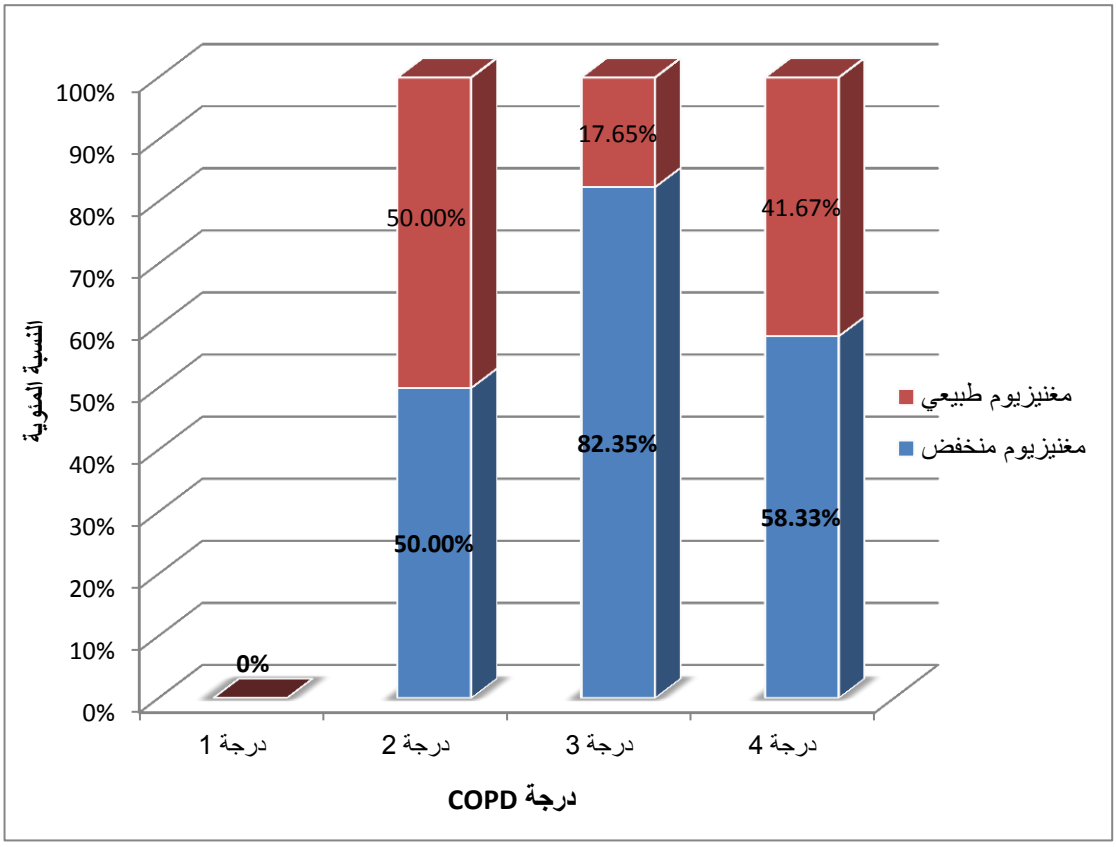
المخطط (12) يبين مقارنة النسب المئوية لدرجة COPD لدى المرضى حسب مستوى مغنيزيوم الدم

بإجراء تفصيل لحالات نقص المغنيزيوم وفق درجة المرض؛ وجد أن حالات نقص المغنيزيوم في مجموعة المتابعة كانت حالتان في الدرجة الرابعة وحالة واحدة لكل من الدرجتين الثالثة والثانية.

أما بالنسبة لمجموعة الهجمة الحادة يبينها الجدول (15).

الجدول (15) يظهر توزع المرضى في مجموعة الهجمة الحادة حسب درجة COPD ومستوى المغنيزيوم

الدرجة	العدد	مغنزيوم منخفض	مغنزيوم طبيعي	مستوى الدلالة
درجة 1	0	0 (–)	0 (–)	
درجة 2	22	11 (%50)	11 (%50)	**0.05>**
درجة 3	34	28 (%82.35)	6 (%17.65)	**0.05>**
درجة 4	12	7 (%58.33)	5 (%41.67)	0.05<



المخطط (13) يبين مقارنة النسب المئوية لدرجة COPD لدى المرضى حسب مستوى مغنيزيوم الدم في مجموعة الهجمة الحادة

عدد الهجمات الحادة خلال السنة السابقة:

تم الاستقصاء عن عدد الهجمات الحادة للمرض خلال العام السابق، وكانت النتائج وفق الجدول (16)، واعتبرت الهجمة الحالية نهاية الفترة الزمنية ولم تدخل في الحساب.

وقسمت عينة الدراسة إلى مجموعتين:

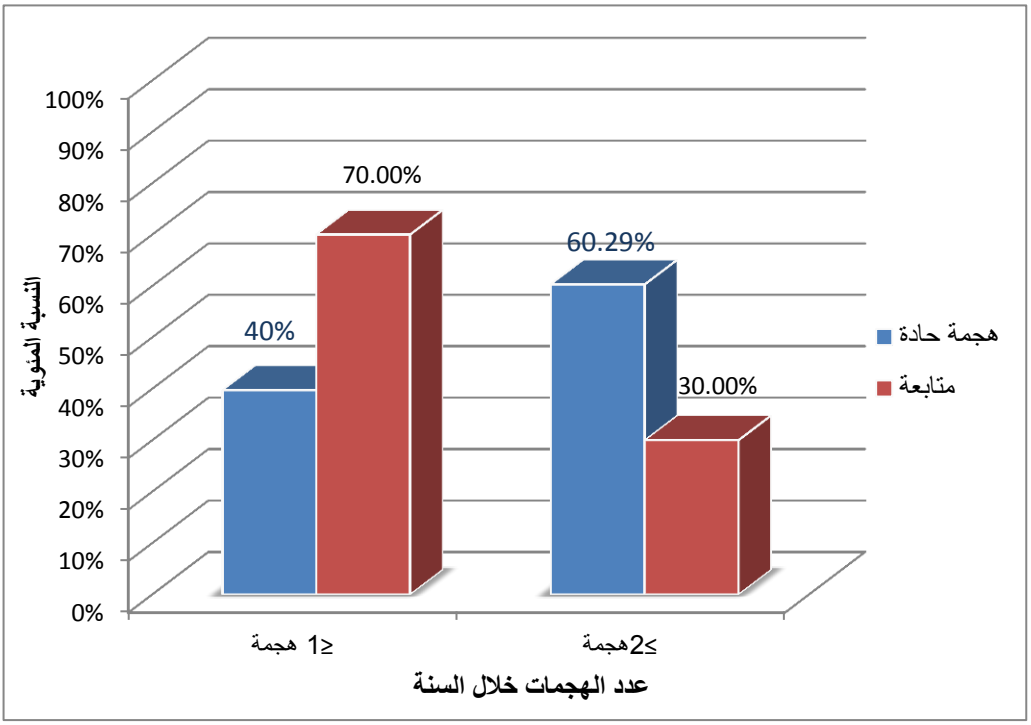
المجموعة الأولى: هم المرضى الذين لديهم هجمة سنوياً أو لا يوجد.

المجموعة الثانية: هم المرضى الذين لديهم هجمتين أو أكثر سنوياً.

ويوضح الجدول رقم (16) هذا التقسيم.

الجدول (16) يبين تكرار الهجمات الحادة للمرض خلال العام السابق لدى المرضى في عينة الدراسة

	هجمة حادة حالية (n=68)	متابعة (n=50)
≥ هجمة واحدة	(%39.71) 27	(%70) 35
≤ 2 هجمة	(%60.29) 41	(%30) 15



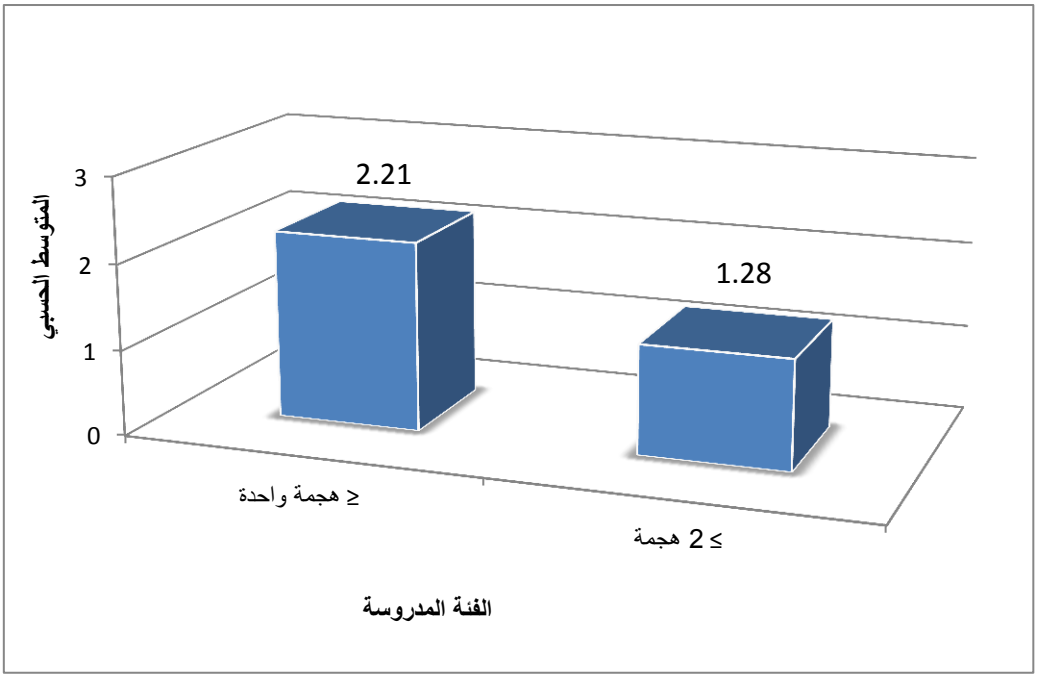
المخطط (14) مقارنة النسب المئوية لعدد الهجمات خلال السنة الماضية لدى المرضى حسب المجموعات

العلاقة بين تكرر الهجمات ومغنيزيوم المصل:

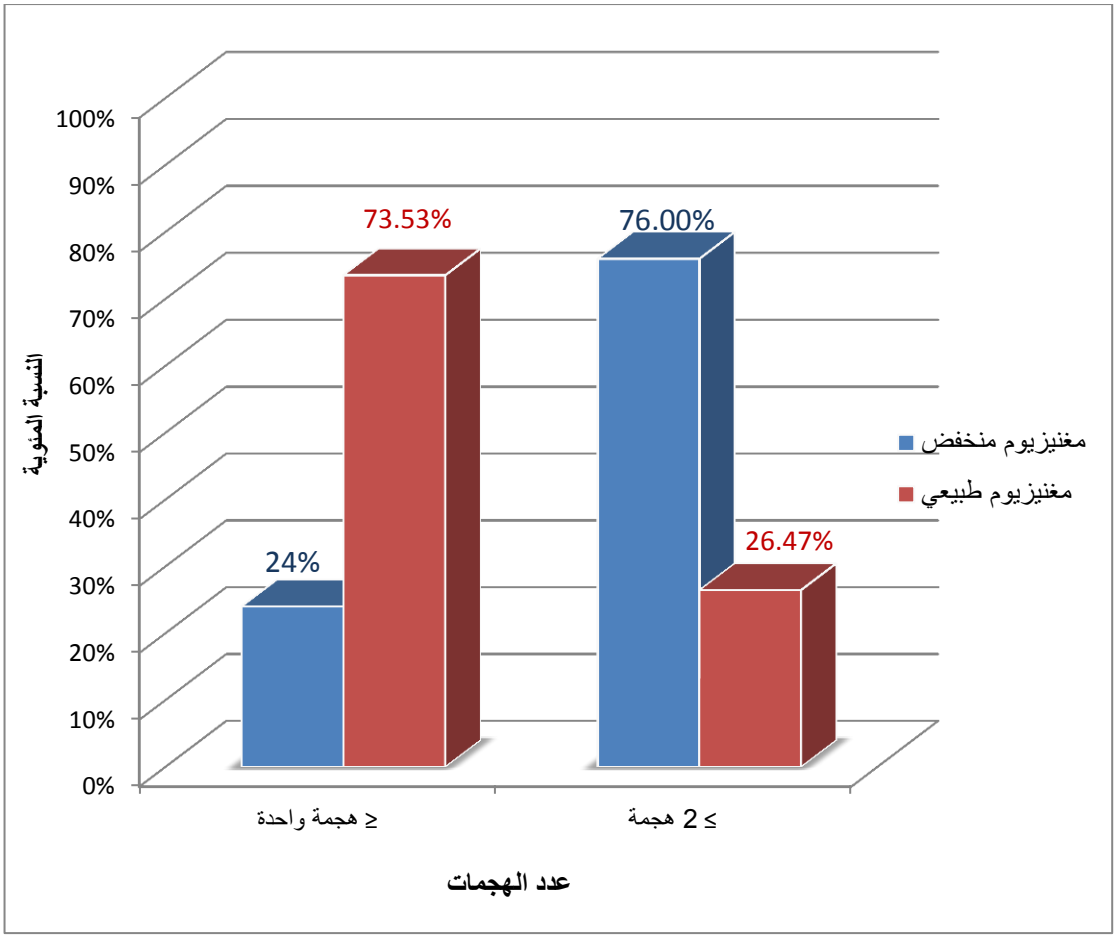
تم حساب خصائص قيمة المغنيزيوم في المصل لدى المرضى حسب تكرار الهجمات وكان الجدول (17)، تم دراسة العلاقة بين قيمة مغنيزيوم المصل وتكرار الهجمات، حيث أظهر التحليل الإحصائي لمقارنة الفروق بين المتوسطات أن المتوسط الحسابي لعيار مغنيزيوم المصل في فئة "تكرر الهجمات≤2 هجمة بالسنة" كان أقل بشكل هام (P<0.05) مقارنة بفئة "≥ هجمة واحدة". كما كانت النسبة المئوية لقيمة المغنيزيوم المنخفضة أعلى بشكل هام في فئة الهجمات المتكررة.

الجدول (17) مقارنة الخصائص الحسابية لعيار مغنيزيوم المصل لدى المرضى في عينة الدراسة وفق تكرار الهجمات الحادة للمرض

الفئة	مغنيزيوم منخفض (n=50)	مغنيزيوم طبيعي (n=68)	المتوسط الحسابي± انحراف معياري
≥ هجمة واحدة	(%24) 12	(%73.53) 50	0.4±2.21
≤ 2 هجمة	(%76) 38	(%26.47) 18	0.3±1.28



المخطط (15) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لقيمة عيار المغنيزيوم في المصل حسب فئات تكرر الهجمات



المخطط (16) يبين مقارنة النسب المئوية لمستوى مغنيزيوم المصل حسب تكرار الهجمات

علاقة المتغيرات العامة مع تكرار الهجمات:

يبين الجدول (18) العلاقة بين بعض المتغيرات العامة وتكرار الهجمات الحادة لدى المرضى في عينة الدراسة. كانت الفروق هامة ذات دلالة للـ FEV1% فقط.

الجدول (18) علاقة بعض المتغيرات لدى مرضى الدراسة مع تكرار الهجمات الحادة

المتغير	<2 هجمة/سنة	≥2 هجمة/سنة	مستوى الدلالة
العمر	9.1±64.13	8.8±65.61	0.05<
الجنس (ذكر/أنثى)	12/50	9/47	0.05<
BMI	4.1±22.8	4.2±23.4	0.05<
تدخين	59	50	0.05<
FEV1%	9.4±53.39	2.4±37.54	**0.05>**
PH	0.05±7.37	0.05±7.35	0.05<
PaCO2 ملم ز	9.4±45.91	9.6±45.16	0.05<
حمض البول مغ/دل	1.7±6.21	1.8±6.08	0.05<
ألبومين غ/دل	0.4±3.06	0.5±2.87	0.05<

المبحث الثالث

مناقشة النتائج

- تراوحت أعمار المرضى في دراستنا بين (83–45) سنة، وكان المتوسط الحسابي للأعمار(9.2 ± 64.88) بالمقارنة مع دراسة هندية–2012 [59] حيث كان أعمار المرضى بين (76–40) سنة، وكان المتوسط الحسابي للأعمار(60.88) 6.5 ±، وكان المتوسط الحسابي للأعمار في دراسة هندية–2010 [60] (62.3 ± 8.2).
- في دراستنا كان للذكور غالبية في المجموعتين، حيث كان لدينا 97 ذكر مقابل 21 أنثى بنسبة 1: 4.6.
- لدينا في دراستنا 109 مرضى بنسبة 92.37% من عينة الدراسة لديهم قصة تدخين حالي أو سابق لأكثر من 10 باكيت سنة، و هذا يوضح بأن التدخين هو عامل مسبب رئيسي لمرض COPD. وهذا يتوافق مع ما جاء في دراسة هندية– 2007 [61].
- في دراستنا هذه كان معظم مرضى الهجمة الحادة لديهم درجة COPD ثانية وثالثة بنسبة 82.35% بالمقارنة مع دراسات أخرى موضحة في الجدول رقم (19).

الجدول رقم 19

الدراسة	هذه الدراسة	دراسة هندية– 2012 [59]	دراسة هندية– 2010 [60]
نسبة مرضى COPD الدرجة الثانية و الثالثة	82.35%	88%	92.3%

- في دراستنا كان المتوسط الحسابي لمستوى مغنيزيوم المصل عند مرضى الهجمة الحادة (1.5±0.7) مغ/دل أما في مرضى المتابعة فكان المتوسط الحسابي (2.1±0.5) مغ/دل مع اختلاف بين المتوسطات (0.6)، مع مستوى دلالة هام أقل من 0.001. وبمقارنة المتوسطات الحسابية مع دراسات أخرى نجد قيمة أعلى لمستوى المغنيزيوم خلال فترة الاستقرار منها في فترة الهجمة الحادة في كل من الدراسات [63-62-60-59]، وهذا يتوافق مع ما جاء في دراستنا وهذا يُظهر ارتباط هام بين نقص المغنيزيوم وهجمات الـCOPD. وهذا موضح في الجدول رقم (20).

الجدول رقم (20)

الدراسة	في دراستنا	هندية–2014 [63]	أمريكية–2008 [62]	هندية–2010 [60]	هندية–2012 [59]
مستوى مغنيزيوم المصل عند مرضى الهجمة الحادة mg/dl	1.5±0.7	1.58±0.3	1.87	1.88±0.67	1.7±0.86
مستوى مغنيزيوم المصل عند مرضى المتابعة mg/dl	2.1±0.5	2.15±0.29	2.21	2.3±0.36	2.15±0.3

- في دراستنا لم تكن هناك علاقة هامة بين مستويات مغنيزيوم المصل و كل من العمر والجنس والتدخين وهذا يتوافق مع الدراسات [63-60-59] المذكورة سابقاً.
- بينت دراستنا أن نسبة المرضى الذين لديهم مغنيزيوم منخفض خلال الهجمة الحادة أعلى بشكل هام من مرضى المتابعة وهذا يتوافق مع ما جاء في دراسة هندية–2014 [63]. وهذا موضح في الجدول رقم (21).

الجدول رقم (21)

الدراسة	في دراستنا	دراسة هندية–2014 [63]
نسبة المرضى مع مغنيزيوم منخفض خلال الهجمة الحادة %	67.65	72
نسبة مرضى المتابعة مع مغنيزيوم منخفض %	8	1

- وجدنا أن هناك علاقة احصائية هامة بين نقص مغنيزيوم المصل وكل من درجتي الـCOPD الثانية والثالثة وعدم وجود علاقة واضحة لكل من الدرجتين الأولى والرابعة، وهذا يتوافق مع دراسة هندية–2014 [63]. يمكننا تفسير ذلك بأن مرضى الـCOPD قلما يراجعون الأطباء خلال المرحلة الأولى من المرض، وأنه غالباً في المرحلة الرابعة ما يكون هناك إمراضيات مرافقة قد تؤثر على تركيز المغنيزيوم كأمراض القلب والعلاجات المرافقة لها.

- في دراستنا هذه نلاحظ نقص هام في المتوسط الحسابي لمستوى مغنيزيوم المصل في المرضى الذين لديهم هجمتان أو أكثر سنوياً مقارنة بالمرضى الذين لديهم أقل من هجمتين سنوياً، وهذا يتوافق مع دراسة هندية–2014 [64] ودراسة أمريكية–2008 [65] ويتعارض من دراسة تركية–2014 [66]، التي أظهرت مستويات أعلى لدى المرضى الذين لديهم ثلاث هجمات أو أكثر سنوياً منها عند الذين لديهم هجمتان أو أقل سنوياً. وفسرت ذلك أنها قد تكون محاولة من الجسم للوصول إلى توسيع قصبي مثالي وهذا ما يوضحه الجدول رقم (22).

الجدول رقم (22)

الدراسة	في دراستنا		دراسة هندية–2014 [64]	
تكرار الهجمات سنوياً	≤ هجمتين	≥هجمة	1.87±0.72	3.34±0.52
مستوى المغنيزيوم	1.2±0.3	2.2±0.4	1.45±0.2	1.28±0.25
الدراسة	**دراسة أمريكية–2008 [65]**		**دراسة تركية–2014 [66]**	
تكرار الهجمات سنوياً	≤ 3 قبولات	< 3 قبولات	≤ 3هجمات	≥هجمتين
مستوى المغنيزيوم	1.77±0.19	1.86±0.24	2.27±0.37	1.88±0.26

وبالتالي فإن مستويات المغنيزيوم في المصل قد تكون ذات صلة هامة بتكرار الهجمات الحادة.

- لوحظ وجود علاقة إحصائية هامة بين نسبة الـFEV1 مع تكرار الهجمات الحادة لمرض الـCOPD وهذا يتوافق مع دراسة تركية–2014 [66].
- لم تظهر دراستنا وجود علاقة بين كل من العمر والجنس و BMI والتدخين PH و$PaCO_2$ وحمض البول والألبومين مع تكرار الهجمات الحادة.

المبحث الرابع

التوصيات

- استنتجنا في هذه الدراسة أن المغنيزيوم هو مشعر للهجمات المتكررة لمرض الـCOPD وهو يعتبر عامل خطورة قابل للتعديل لذلك يوصى بمعايرته عند كل مرضى الـCOPD أثناء الهجمة وخلال فترة استقرار المرض كمحاولة لخفض عوامل الخطورة للهجمات وبالتالي التقليل من ترقي المرض وكلفة العلاج.
- يوصى بإجراء دراسات لاحقة متضمنة للعلاج بالمغنيزيوم عند الحاجة لتحديد فيما إذا كان ذلك يؤثر في سير المرض أو لا يؤثر.
- إجراء دراسات لاحقة حول علاقة الأدوية المستخدمة في علاج الـCOPD مع نقص مغنيزيوم المصل.
- إجراء مسح للأمراض والأدوية التي قد تسبب نقص في مغنيزيوم المصل عند مرضى الـCOPD.
- دراسة مشعرات أخرى تؤثر على عدد الهجمات وشدتها.

References :

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370:741.
2. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, et al. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. Lancet 2011; 378:991.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic obstructive pulmonary disease among adults--United States, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:938.
4. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al: Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000. MMWR SurveillSumm2002; 51:1-6.
5. Mannino DM, Buist AS: Global burden of COPD: Risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 2007; 370:765-773.
6. Augusti A, Sin D, et al. "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD": Revised 2017. Global initiative for Chronic obstructive lung disease (GOLD).
7. Miniño AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2008. Natl Vital Stat Rep 2011; 59:1.
8. Deaths from chronic ob .structive pulmonary disease--United States, 2000–2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 57:1229–1232, 2008.
9. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. Lancet 2006; 367:1216.
10. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronicobstructive pulmonary disease. Proc Am ThoracSoc 20052;:26–3
11. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J. 1977;1(6077): 1645–1648
12. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The lung health study. JAMA. 1994;272(19):1497–1505.
13. Thurlbeck WM: Pathology of chronic airflowobstruction. In CherniackNS(ed):CronicobstructivePulmonaryDisease.Philadelphia:WB Saunders, 1991, PP 3-20.
14. Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Giles F. Filley Lecture. Chest 2000; 117:251S.

15. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364:709.
16. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350:2645.
17. American Thoracic Society: Chronic bronchitis, asthma and Pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. Am Rev Respir Dis 85:762-768,1962
18. Kuempel ED, Wheeler MW, Smith RJ, et al. Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180:257.
19. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest 2011; 139:752.
20. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med 2011; 155:179.
21. Simel D, Rennie D. The rational clinical examination: Evidence-based clinical diagnosis, McGraw Hill. (Ed), New York 2008.
22. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2000; 160:1683.
23. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. Thorax 2003; 58:388.
24. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. Eur Respir J 2002; 20:799.
25. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? Am J Med 1993; 94:188.
26. Lemyze M, Bart F. Hoover sign. CMAJ 2011; 183:E133.
27. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Frequency of Hoover's sign in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Clin Pract 2006; 60:514.

28. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2007; 147:633.
29. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT™) scores. BMC Pulm Med 2011; 11:42.
30. COPD Assessment Test (CAT). file://www.catestonline.org (Accessed on September 20, 2012).
31. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. Chest 2005; 127:1952.
32. Swallow EB, Barreiro E, Gosker H, et al. Quadriceps muscle strength in scoliosis. Eur Respir J 2009; 34:1429.
33. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23:932.
34. Miravitlles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. Respiration 2000; 67:495.
35. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. Chest 2009; 135:975.
36. Murata GH, Gorby MS, Kapsner CO, et al. A multivariate model for the prediction of relapse after outpatient treatment of decompensated chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 1992; 152:73.
37. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. Chest 2009; 136:376.
38. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. Ann Intern Med 2001; 134:600.
39. Choi PP, Day A, Etchells E. Gaps in the care of patients admitted to hospital with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. CMAJ 2004; 170:1409.
40. Saudny-Unterberger H, Martin JG, Gray-Donald K. Impact of nutritional support on functional status during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:794.

41. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2002; 346:988.
42. Elin RJ. Magnesium: The fifth but forgotten electrolyte. Am J Clin Pathol 1994;102:616–622.
43. Polancic JE. Magnesium: Metabolism, clinical importance, and analysis. Clin Lab Sci 1991;4:105–109.
44. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. Kidney Int 1997; 52:1180 .
45. al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. Am J Kidney Dis 1994; 24:737.
46. Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg2+ resorption. Science 1999; 285:103 .
47. Kausalya PJ, Amasheh S, Günzel D, et al. Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular Mg2+ transport function of Claudin-16. J Clin Invest 2006; 116:878 .
48. Quamme GA, Dirks JH. Intraluminal and contraluminal magnesium on magnesium and calcium transfer in the rat nephron. Am J Physiol 1980; 238:F187 .
49. Quamme GA. Effect of hypercalcemia on renal tubular handling of calcium and magnesium. Can J Physiol Pharmacol 1982; 60:1275.
50. Dai LJ, Friedman PA, Quamme GA. Acid-base changes alter Mg2+ uptake in mouse distal convoluted tubule cells. Am J Physiol 1997; 272:F759.
51. Dacey MJ. "Hypomagnesemic disorder", Cril Care Clin, 2001; 17(1): 155-73, VIII.
52. Topf JM, Murray PT, "Hypomagnesemia and hypermagnesemia". Rev Endocr Metab Disord, 2003, 4(2): 195–206
53. Whang R, "Clinical disorders of magnesium metabolism". Compr Ther. 1997;23(2):168–173.
54. Schlingman KP, Weber S, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. Nat Genet 2002;31:166–170.
55. Whang R, Sims G. Magnesium and potassium supplementation in the prevention of diabetic vascular disease. Med Hypoth 2000;55:263–265.
56. Whang R. Clinical disorders of magnesium metabolism. Comp Ther 1997;23:168–173.

57. Gourgoulianis K. I., Chatziparasidis G., Chatziefthimiou A., Molyvdas P.-A. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. Journal of Aerosol Medicine. 2001;14(3):301–307. doi: 10.1089/089426801316970259. [PubMed] [Cross Ref]
58. Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous Magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta analysis. Annals Emerg Med 2000:36:191.
59. JP.Singh, Sahil Kohli, Arti Devi, Sahil Mahajan Serum Magnesium Level In COPD Patients Attending A Tertiary Hospital - A Cross Sectional Study India Journal of Medical Sciences(JK SCIENCE) Vol. 14 No. 4, Oct -December 2012
60. Bashir Ahmed Shah, Muzafar Ahmed Naik, Sajjad Rajab, Syed Muddasar*, Ghulam Nabi Dhobi, AfaqA.Khan, Khursheed A Banday† and Shabir Baba. Serum Magnesium Levels in Exacerbation of COPD: A Single Centre Prospective Study from Kashmir, India.Journal of Medical Sciences(JK SCIENCE) Vol. 13 No.1 (Jan. 2010(
61. Jindal SK1, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Gupta D, Katiyar SK, Kumar R, Shah B, Vijayan VK; Asthma Epidemiology Study Group A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure.Indian J Chest Dis Allied Sci. 2006 Jan-Mar;48(1):23-9.
62. .Aziz HS, Blamoun AI, Shubair MK, Ismail MM, DeBari VA, Khan MA. Serum magnesium levels and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. Ann Clin Lab Sci. 2005 Autumn; 35(4):423-7. Department of Internal Medicine, St. Joseph's Regional Medical Center, Paterson, NJ 07503, USA.
63. Ketan R. Kshirsagar, Dr. S.A. Lomate, Dr. S.C. Aundhakar,Dr. Rahul Patil,Dr. Varun Jain,Dr. Sumit Agarwal,Dr.Nitin Patil," SERUM MAGNESIUM LEVEL IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE" ,Krishna Institute of Medical Sciences,Karad, Maharashtra, India,2014.
64. Garima J, Jayant K, Ashok R, ND Soni, Rajnee, RK Maheshwari. Serum Magnesium as an Important and Independent Predictor of Acute Exacerbations of COPD Patients. Adv. Biores., Vol 5 [4] December 2014: 157-163.
65. Bhatt S. P., Khandelwal P., Nanda S., Stoltzfus J. C., Fioravanti G. T. Serum magnesium is an independent predictor of frequent readmissions due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Medicine. 2008;102(7):999–1003. Department of Internal Medicine, St. Luke's Hospital, 801, Ostrum Street, Bethlehem, PA 18015, USA.

66. Gumus A, Haziroglu M, Gunes Y," Association of serum magnesium levels with frequency of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease": a prospective study, Pulm Med. 2014;2014:329476. doi: 10.1155/2014/329476. Epub 2014 Nov 18. Turkey.