الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دراسة وظائف الرئة لدى مرضى السكري

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في أمراض الجهاز التنفسي

إعداد طالب الدراسات العليا

محمد مصطفى عيسى

بإشراف

الأستاذ الدكتور

عمار الزين

2021 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

شكر وتقدير

أتقدم بالشكر والتقدير لكل من مد إلي يد العون ولو بالنذر اليسير، ليكتمل هذا الإنجاز..

تصريح بعدم التداول

أنا طالب الدراسات العليا محمد مصطفى عيسى أقدم هذا البحث لنيل درجة الماجستير في أمراض الجهاز التنفسي، وأصرح على مسؤوليتي الكاملة أن العمل المقدم فيما يأتي من إنتاجي بالكامل، وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى فيه مسندة إلى أصحابها بكل دقة، وأن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى – إن وجدت – لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس، وهي مبينة بوضوح بحصرها بين علامات تنصيص << >> ومسندة صراحة إلى مصادرها.

فهرسُ المحتوياتِ

العنوان:	رقم الصفحة:
المُلخّصُ	9
الجزءُ التمهيديُّ	10
الجزءُ الأوَّلُ: القسم النظري	15
الفصلُ الأوَّلِ: الدَّاءُ السُّكري	16
الفصلُ الثاني: الجهازُ التنفسيُّ واختباراتُ وظائفِ الرّئةِ	25
الفصلُ الثالثُ: تأثيرُ الدَّاءِ السُّكري على الرّئة	35
الجزءُ الثاني: الدِّراسةُ العمليّةُ	44
الفصلُ الأوّلِ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ	45
الفصلُ الثاني: النتائجُ ومناقشتها والمقارنة مع الدراسات العالمية	51
الخاتمة	69
المراجع	70
الملاحق	75
Abstract	77

فهرس الجداول

رقم الجدول: **رقم الصفحة:**

الجدول (1): توزّع مرضى الداء السكري وفقاً للفئات العمرية..... 51
الجدول (2): متوسّط القياسات الجسدية لدى مرضى البحث 53
الجدول (3): متوسّط نتائج القياسات السكرية 56
الجدول (4): نتائج قياس وظائف الرئة لمرضى البحث..... 58
الجدول (5): مقارنة نتائج قياس وظائف الرئة مع القيم المتوقعة..... 58
الجدول (6): مقارنةُ نتائجِ وظائفِ الرّئةِ مع القيمِ المتوقَّعةِ للمرضى المُشخَّصين منذُ< 5 سنوات 59
الجدول (7): مقارنةُ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرّئةِ مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ للمرضى المُشخَّصين بين 5-10 سنواتٍ. 60
الجدول (8): مقارنةُ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرّئة مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ للمرضى منذُ> 10 سنواتٍ..... 61
الجدول (9): العلاقة الخطية بين مدّة تشخيص الدَّاءِ السُّكري وقيم Spirometry..... 62
الجدول (10): مقارنةُ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرّئةِ مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ للمرضى مع سكري مضبوط..... 62
الجدول (11): مقارنةُ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرّئةِ مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ للمرضى مع سكري غير مضبوط..... 63
الجدول (12): العلاقة الخطية بين قيم HbA1c وقيم Spirometry..... 64

فهرس الأشكال

رقم الشكل: **رقم الصفحة:**

الشكل (1): انتشارُ الدَّاءِ السُّكري حسبَ مناطقِ العالمِ عام 2019 والمُقدَّر عام 2045..... 17

الشكل (2): البلدانُ التي تملكُ أكبرَ عددٍ من مرضى الدَّاءِ السُّكري في العالمِ في عامِ 2019..... 18

الشكل (3): مخطّط يُظهِر الحجوم والسعات الرئوية..... 27
الشكل (4): مثالٌ على نتيجةِ اختبارِ Spirometry مقبولةٍ..... 32

الشكل (5): منحنيات الحجم – الجريان في Spirometry..... 32

الشكل (6): الآلياتُ الإمراضيةُ لأذيَّةِ الرِّئةِ في الدَّاءِ السُّكري..... 40

الشكل (7): الدورُ المحتمَل لسوءِ وظيفةِ المتقدّراتِ في أذيَّةِ الرِّئةِ بالدَّاءِ السُّكري 42

51
الشكل (8): توزّع مرضى الداء السكري في البحث وفقاً لجنس المريض..... 52

الشكل (9): توزّع مرضى البحث وفقاً لتصنيف مشعر كتلة الجسم (BMI)..... 54

الشكل (10): توزّع المرضى في البحث وفقاً لنمط الداء السكري 55

الشكل (11): توزّع مرضى الداء السكري وفقاً لمدّة تشخيص المرض..... 56

الشكل (12): توزّع مرضى الداء السكري وفقاً لقيمة HbA1c..... 57

الشكل (13): علاقة الارتباط الخطي (ارتباط بيرسون) بين قيم HbA1c وقيم Spirometry..... 64

قائمة الاختصارات

ADA	the American Diabetes Association
AGEs	advanced glycation end products
ATS	The American Thoracic Society
AV	Alveolar volume
BMI	the Body Mass Index
DKA	Diabetes Ketoacidosis
DLCO	The diffusing capacity for carbon monoxide
DM	Diabetes Mellitus
ERV	Expiratory reserve volume
FEV_1	The forced expiratory volume in one second
$FEF_{(25-75\%)}$	Forced expiratory flow at 25–75% of the vital capacity
FFA	Free Fatty Acids
FPG	Fasting plasma glucose
FVC	Forced vital capacity
FRC	Functional reserve capacity
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
HDL	High-density lipoprotein
IGF-1	the insulin-like growth factor-1
IFG	Impaired fasting glucose
IGT	Impaired glucose tolerance
IRV	Inspiratory reserve volume
IRS-1/2	the insulin receptor substrate-1/2
IC	Inspiratory capacity
LDL	Low-density lipoprotein
MAPK	the mitogen-activated protein kinase
MVV	maximum voluntary ventilation
NO	Nitric oxide
OGTT	Oral glucose tolerance test
OSA	Obstructive sleep apnea
PAI-1	the plasminogen activator inhibitor-*1*
PEFR	Peak expiratory flow rate
PFTs	Pulmonary function tests
PKC	Protein kinase C
RMV	respiratory *minute volume*
RNS	Reactive nitrogen species
ROS	Reactive oxygen species
RV	Reserve volume
T1DM	Type 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
TLC	Total lung capacity
TV	Tidal volume
TNF-α	Tumor necrosis factor – alpha
VC	Vital capacity
WHO	The *World Health Organization*

الملخّص

الخلفيَّةُ: لم يتم توصيف الاختلاطاتِ الرِّئويةِ لمرض الدّاءِ السُّكري توصيفاً جيّدٍ. أجمع بعضُ المؤلفين على بقاء وظائفِ الرئة طبيعية، بل وخَلصوا إلى أنَّ قياسَ التَّنفُّسِ (Spirometry) ليسَ ضرورياً على الإطلاقِ لمرضى السُّكري. أظهرت دراساتٌ أخرى وجودَ مشعراتٍ تنفسيةٍ غير طبيعيةٍ لدى مرضى السُّكري. يؤثر عليها كل من مدَّة الدّاءِ السُّكريّ وضبطَ سكرَّ الدَّم.

الهَدَفُ: صُمِّمَت هذهِ الدِّراسةُ بهدفِ تحديدِ وظائفِ الرِّئةِ لدى مرضى الدّاءِ السُّكري، وتقييم تأثيرِ كلٍّ من الخضاب الغلوكوزي (HbA1c) ومدَّة الدّاءِ السُّكري في وظائفِ الرِّئةِ.

الموادُّ والطُّرقِ: أُجريَت هذهِ الدِّراسةُ المقطعيَّةُ – المُستعرِضَةُ في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيين بدمشق، سورية في المدة المُمتدَّةِ من أيلول 2020 إلى أيلول 2021. تمَّ اشتمالُ 75 مريضَ داءٍ سكريّ. تمَّ قياسُ الخضاب الغلوكوزي (HbA1c)، وتسجيلُ نتائجِ اختبارِ وظائفِ الرِّئةِ بمقياس التنفس (Spirometry).

النتائجُ: أظهرَ مرضى الدَّاءِ السُّكري انخفاضاً في السِّعةِ الحيوية القسرية (FVC)، وحجمَ الزفيرِ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1)، ومعدَّل الجريانِ الزفيري القسري (PEFR)، والجريانِ الزفيري القسري($FEF_{25-\%75}$) بالمقارنةِ مع القيمِ المتوقعة. مع ذلك، لم يكن هناك فرق مهم إحصائياً في النسبة FEV_1/FVC. وُجدت علاقةً عكسيَّةً مهمة بين HbA1c وFVC ($r=-0.397$ $p<0.001$) ، FEV_1 ($r= -0.401, p<0.001$) ، PEFR ($r=-0.302, p=0.003$) ، و FEF_{25-75}٪ ($r=-0.342$, $p<0.001$). على الرغمِ من أنّ متوسِّطُ FVC ، FEV1، FEF_{25-75}٪، وPEFR كان أقلَّ بشكلٍ مهم إحصائياً في مجموعة مرضى الدّاء السُّكري مع مرضٍ مشخَّصٍ منذ > 10 سنوات مقارنةً بالقِيَمِ المُتوقَّعَةِ، لم يكن هنالك علاقة خطية مهمة بين مشعرات Spirometry ومدّة الدّاء السكري.

الخلاصة: خلصَت نتائجُ الدِّراسةِ إلى أنَّ ارتفاع مستوى HbA1c أو الدَّاء السُّكري غيرُ المضبوطِ يحملُ تأثيراً ضارّاً على وظائفِ الرِّئةِ أكثرَ من مدَّةِ الدَّاءِ السُّكري. يجب على الأطبَّاءِ مراقبةُ مستوى HbA1c بانتظامٍ أثناءَ علاجِ مرضى السُّكري، حيث إنّ الضبط الجيد لنسبة سكر الدم ضروريٌّ لتقليلِ اختلاطاتِ الدّاءِ السُّكري، بما في ذلك ضعف وظائف الرئة.

كلمات مفتاحية: الدّاءُ السُّكري، الخضابُ الغلوكوزي (HbA1c)، وظائف الرئة.

التمهيد

1- مقدّمة:

يتميّزُ الدّاءُ السّكري (Diabetes Mellitus) (DM) أساساً بارتفاعِ مستوياتِ السّكرِ في الدّم (hyperglycemia)، وعُطاشٍ، وبوال، ونُهامٍ (polyphagia). يُعدُّ DM أحدَ أكثرِ الاضطراباتِ الاستقلابيةِ شيوعاً التي تتزايدُ بمعدلٍ يُنذرُ بالخطر في جميعِ أنحاءِ العالم. وفقاً لدراسةٍ حديثةٍ في عام 2019، سُجّلَ انتشارٌ عالميٌّ للدّاءِ السّكري بلغَ 463 مليونَ شخصٍ،وهو ما يُمثّلُ معدّل انتشارٍ 9.3% في جميعِ أنحاءِ العالمِ. بحلولِ عامِ 2030، يُقدّرُ أن يصلَ معدّلُ الانتشارِ هذا إلى 10.2% وبحلولِ عامِ 2045 إلى 10.9%. تقدّرُ منظّمة الصّحّة العالمية أنّ الدّاء السّكري سيكونُ في المرتبةِ السابعةِ لأسبابِ الوفاةِ بحلولِ عامِ 2030.

إنّ السببَ الرئيسيَّ للوفاةِ في الدّاءِ السُّكري هو الاختلاطاتُ الناجمةُ عن السّمّيّة السكريّة (glucotoxicity). هناكَ أدلّةٌ متزايدةٌ تُظهِرُ أنّ الرِّئةَ هي أيضاً أحدُ الأعضاءِ الهدفيّةِ لاعتلالِ الأوعيةِ الدقيقة السّكريّ في المرضى المصابين بالنَّمطِ الأوّلِ والنَّمطِ الثاني من الدّاءِ السُّكري. نظراً لأنَّ نظامَ الأوعيةِ الدَّمويةِ الدقيقة للرِّئةِ يتميّزُ باحتياطي وظيفي ضخم، تكونُ أذيّةُ الرئةِ الناتجةِ عن الدّاء السُّكري في الغالبِ تحتَ سريريةٍ وكثيراً ما يتمُّ تجاهُلها من قِبَلِ المرضى والأطبّاء. تعتبر بعض مفاهيمِ الآليةِ الإمراضيةِ مثلَ الشّدّةِ التأكسديةِ، والغلكزةِ غيرِ الأنزيميةِ للبروتينات، والمسارِ الكحوليّ (polyol pathway) متورّطةً في التسبّبِ بالأذيّةِ الرئويةِ في الدّاءِ السُّكري. بالإضافة لذلكَ وُثّق العديدُ من الاضطرابات الوظيفية الرئوية في الدّاءِ السُّكري كانخفاضَ الانكماش المرن (recoil)، وانخفاض حجم الرئة، وتضاؤل أداء العضلات التنفسية، والالتهاب المزمن منخفض الدرجة، والانخفاض في سعة الانتشار الرئوي بالنسبة لأول أكسيد الكربون، واعتلال الأعصاب الذاتي الذي يشمل عضلات الجهاز التنفسي.

Spirometry هو اختبار وظائفِ الرئةِ الأكثرُ شيوعاً وهو مفيدٌ في تقييمِ المرضى مع أعراضٍ تنفسيةٍ أو المعرَّضينَ لعواملِ الخطرِ للأمراضِ التّنفسيّةِ. يقيسُ Spirometry الوظيفةَ الميكانيكيةَ المتكاملةَ للرئةِ، وجدارِ الصدرِ، وعضلاتِ الجهازِ التنفسيّ، والطرقِ الهوائيةِ.

2-المشكلة البحثية والتساؤلات:

على الرُّغمِ من الطَّبيعةِ غيرِ الواضـــحةِ، لا تزالُ العلاقةُ بين الدّاءِ السُّـــكري واختبار مقياس التنفس (Spirometry) مهمَّةً بســبب التداعياتِ الوبائية والســريرية المُحتَمَلةِ. قد يصــبحُ فقدانُ الاحتياطيّ الرِّئويّ مهمَّاً سـريرياً. انطلاقاً من ذلك تمَّ افتراض أنَّ وظيفة الرِّئةِ تتأثَّرُ في الدّاءِ السُّـكري، وقد ترتبطُ التغيراتُ بقيمةِ HbA1c ومدّةِ المرضِ. أجري هذا البحث على عينةٍ مأخوذةٍ بطريقةِ الاعتيان العشــوائي البســيط من المرضــى المراجعين لمستشفيات وزارة التعليم العالي بدمشق (الأسد والمواساة الجامعيين).

3- هدف البحث:

الهدفُ الرئيسيُّ:

تحديدُ أيِّ ضعفٍ وظيفيّ في الرِّئةِ لدى المرضى السكريّين بمقياس قياسِ التَّنفُس (Spirometry) عن طريقِ مقارنةِ القيَمِ المقيسة مع القِيَمِ المُتوقَّعَةِ.

الأهدافُ الثانويَّةُ:

دراسةُ العلاقةِ بين مدَّةِ الدَّاءِ السُّكري ونتائجِ Spirometry

دراسةُ العلاقةِ بين ضبطِ الدَّاءِ السُّكري ونتائجِ Spirometry

4-مناهج البحث وأدواته:

تصـميمُ الدِّراسـةِ: دراسـةٌ مقطعيَّةٌ مُسـتعرِضَـةٌ (cross –sectional study) للمرضــى السُّـكريّين من مُراجعي مسـتشـفيي الأسـدِ والمواسـاةِ الجامعيين بدمشـقَ في المدة ما بين أيلول 2020– أيلول 2021 وأُجريَت الدِّراسةُ وفقاً للمعاييرِ الآتية :

معاييرُ الإدخالِ في الدِّراسةِ:

- المرضى من كلَا الجنسين المُشخَّصينَ بالدَّاءِ السُّكري (نمط أوَّلٌ أو نمطٌ ثانٍ)
- العمر أكبر من 18 سنة
- موافقة المريض

معاييرُ الاستبعادِ من الدِّراسةِ:

- المرضى المدَخِّنون (حالياً أو لديهم سوابقُ تدخينٍ)
- المرضى مع أمراضٍ رئويَّةٍ مُزمنةٍ معروفةٍ مُسبقاً
- المدمنونَ على الكحولِ
- البدانة (Body mass index (BMI)≤ 30 كغ/م^2)
- الحواملُ والمرضعاتِ
- المرضى غيرُ القادرينَ على إعطاءِ موافقة (مرضى نفسيين) أو غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا إعطاء الموافقة)

فكانت عيّنةُ البحثِ النّهائيَّةِ مؤلَّفةً من 75 مريضاً مشخَّصين بالدَّاءِ السُّكري.

5-طريقةُ العملِ:

كان جميع المرضى في هذا البحثِ على درايةٍ تامةٍ بالإجراء، وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقّي المعلوماتِ الكافيَةِ. بعدَ الحصولِ على الموافقَةِ المُستنيرةِ، قامَ الباحثُ بإجراءِ تَقييمٍ سريريٍّ للمرضى وفق استمارة البحث تضمّن توثيقَ الآتي :

العمر، والجنس، والعادات الشخصية، والسوابق المرضية، والسوابق الجراحية، والسوابق الدوائية، ونمط الدَّاء السُّكري، ومدّة تشخيص الدّاءِ السُّكري.

فحص سريري مع توثيق موجودات الطول، والوزن، ومشعر كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) الذي يحسب بتقسيم الوزن (بالكغ) على مربع الطول (بالمتر) ويعبّر عنهُ بواحدة كغ/م^2، وتمّ استبعاد المرضى مع BMI≤ 30 كغ/م^2 (المصابين بالبدانة) من الدراسة لتفادي تأثير البدانة على وظائف الرئة.

قِيس الخضاب الغلوكوزي لدى جميع المرضى، واعتبرت قيمة HbA1c≤ 7% مشعراً للضبطِ السّيّئ للدّاء السُّكري.

إجراء قياس التنفس (Spirometry):

بعدَ إدخالِ بياناتِ المريضِ إلى جهازِ مقياسِ التنفُّسِ ماركة "micro Quark" المحوسب، يُجرَى الاختبارُ في وضعيَّةِ الجلوسِ. يُطلَبُ منَ المريضِ أخذُ شهيقٍ عميقٍ ليصلَ بذلكَ إلى السِّعةِ الرِّئويَّةِ الكُليَّةِ Total lung capacity (TLC) ثمَّ يقومُ بإجراءِ زفيرٍ فمويّ بأقوى ما يُمكِن وبأسرعَ ما يُمكِن لمدَّة 6 ثوانٍ على الأقلِّ وصولاً إلى الحجم المتبقي Reserve volume (RV). وتُسجَّلُ القياساتُ الآتية:

- السِّعةُ الحيويَّةُ القسريَّة Forced vital capacity **(FVC)** (لتر)
- الحجمُ الزَّفيريُّ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ forced expiratory volume in one second **(FEV_1)** (لتر)
- علاقة تفنو **(FEV_1/FVC)**
- الجريان الزفير القسري بين 25% و75% من السِّعةِ الحيويةِ القسريةِ

Forced expiratory flow at 25–75% of the vital capacity **($FEF_{25-75\%}$)**

- معدّل الجريان الزفيري الأعظمي Peak expiratory flow rate **(PEFR)** (لتر/ثانية)

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

6-مكونات البحث:

يتكوَّنُ البحثُ من جزأين:

الجزءُ الأوَّلُ: وهو القسمُ النَّظريُّ ويتحدَّث عن الإطارِ النظريّ لموضوع الدراسة وعن التعاريفِ الأساسية ليكونَ لدى القارئِ الإلمامُ الكاملُ، ويتكوّنُ هذا الجزءُ من ثلاثةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، الدَّاءُ السُّكري:** ويتحدَّثُ عن تعريف الدَّاءِ السُّكري، ووبائيات المرض، وعوامل الخطر، والتشخيص، والاختلاطات.
- **الفصلُ الثاني، الجهازُ التنفسيُّ واختباراتُ وظائفِ الرِّئةِ:** ويتحدَّثُ عن خصائصِ الرئةِ، والتهويةِ الرِّئوية، واختبارات وظائف الرئة، وقياس السعاتِ والحجومِ الرئويةِ (Spirometry).

- **الفصــلُ الثالثُ، تأثيرُ الدّاءِ السّــكري في الرئة:** ويتحدَّثُ عن التغيّراتِ الشــكلية (المورفولوجية) في أذيَّةِ الرِّئةِ بالسُّكري، وسوءُ وظيفةِ الرِّئةِ في أذيَّةِ الرِّئةِ بالسُّكري، والآليَّةِ الإمراضيَّةِ لأذيَّةِ الرِّئةِ بالسُّكري.

الجزء الثاني: ويتضـمَّنُ القسـمَ العملي، وهو الإطارُ العمليُّ للدراسـة والخططُ التي اتُّبعت للوصـولِ إلى النتائجِ في هذا البحثِ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من فصلين:

- **الفصلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ:** ويحوي خلفيَّةَ البحثِ، وأهميَّتهُ، وهدفَ البحثِ، ومواد البحث وطرائقه (تصـميمَ الدِّراسـةِ، وعيّنةَ البحثِ، ومعاييرَ الاشـتمالِ والاسـتبعادِ، وطريقةَ العملِ وكذلكَ الدِّراسـةَ الإحصائيَّةَ المُتَّبعَةَ، ونموذجَ الموافقةِ المستنيرةِ، والاستمارةَ التي استُخدِمَت في البحثِ).
- **الفصلُ الثاني، نتائجُ البحثِ ومناقشتها والمقارنة مع الدراسات العالمية:** ويحوي عرضاً للنتائجِ

الخاتمة: الاستنتاجاتُ والتوصياتُ: ويحوي خلاصـة النتائج في هذا البحثِ والمقترحاتِ المستقبليةِ للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

الجزءُ الأوَّلُ-القسم النَظري

الفصلُ الأوَّلُ: الدَّاءُ السُّكري

1-1- مقدِّمَة:

يتميّزُ الدّاءُ السّــكري (Diabetes Mellitus) (DM) أســاســاً بارتفاعِ مســتوياتِ السّــكرِ في الدّم (hyperglycemia)، عُطاشٍ، وبوال، ونُهامٍ (polyphagia). يُعدُّ DM أحدَ أكثرِ الاضــطراباتِ الاســتقلابيةِ شيوعاً التي تتزايدُ بمعدلٍ يُنذرُ بالخطر في جميعِ أنحاءِ العالم [1]. تضاعفَ عددُ المرضى الذين يعانون من DM أربعَ مرّاتٍ (من 108 مليون عام 1980 إلى 422 مليون عام 2014) في غضــون 34 عاماً فقط، بينما ارتفعَ معدّلُ حدوثِ الداء الســكري في جميع أنحاء العالم بين البالغين الذين تزيدُ أعمارهم عن 18 عاماً (من 4.7% عام 1980 إلى 8.5% عام 2014) [1]. تقدّرُ منظّمة الصّــحّة العالمية أنّ الدّاء السّــكري ســيكونُ في المرتبةِ السابعةِ لأسبابِ الوفاةِ بحلولِ عامِ 2030.

هناك أربعةُ أنماطٍ شائعةٍ للدّاء السّكري:

- النّمطُ الأوّلُ من الدّاءِ السّكري Type 1 Diabetes mellitus(T1DM) ناتجٌ عن التخرّبِ المناعيّ الذاتيّ لخلية بيتّا البنكرياسية دون إنتاجِ الإنسولين [2]. يُطلَقُ على هذا النمط أيضاً الدّاءُ السّكريُّ المُعتَمِدُ على الإنسولين.يُلحظُ هذا النمطُ من الدّاءِ السُّكري في مرحلةِ الطفولةِ، ويُشكّلُ 5–10% من إجماليّ مرضى الدّاء السّكري [1].
- النّمطُ الثاني من الدّاءِ السّكري Type 2 Diabetes mellitus (T2DM) ، هو النمطُ الرئيسيُّ للمرضِ، الذي يَحدثُ بسببِ عدمِ كفايةِ إنتاجِ الأنسولين أو زوالِ حساسيةِ مستقبلاتِ الأنسولينِ التي تَحولُ دونَ دخولِ الغلوكوزِ إلى الخليّة [4]. يُلحَظُ هذا النّمطُ في 90–95% من الحالاتِ.
- الدّاءُ السّكري الحمليّ Gestational Diabetes mellitus (GDM) ، يحدثُ فقط أثناء الحمل في حوالي 5–15% من النساء الحوامل [1]. تُتهم عواملٌ متعدّدةٌ في ظهورِ هذا النمط من الداء السكري، بما في ذلك العيوب الوراثية، والانسداد البنكرياسي، والجراحة[3].
- أنماطٌ خاصّةٌ من الدّاءِ السكري ناجمةٌ عن أسبابٍ أخرى كالمتلازماتِ الوراثيةِ، وأمراضِ البنكرياسِ خارجيّةِ الإفرازِ، وبعضِ الأمراضِ الغدّيّةِ، والدّاءِ السكري المُحدَثِ بالأدويةِ[3].

2-1- وبائيّاتُ الدّاءِ السّكري:

الوبائيّات في سورية: تحتلُّ سورية المرتبةَ 13 عالمياً من حيثِ انتشارِ الدّاءِ السّكري، تَبلغُ نسبةُ انتشارِهِ في سورية 13% عام 2016 والنسبة في ازدياد مستمر، وأغلبُ المصابينَ هم منَ الفئةِ العمريةِ الأكبرِ من 40 سنةٍ، ويُقدَّرُ عددُ المصابين بحوالي مليونِ شخص حسب إعلان وزير الصحة عام 2016.

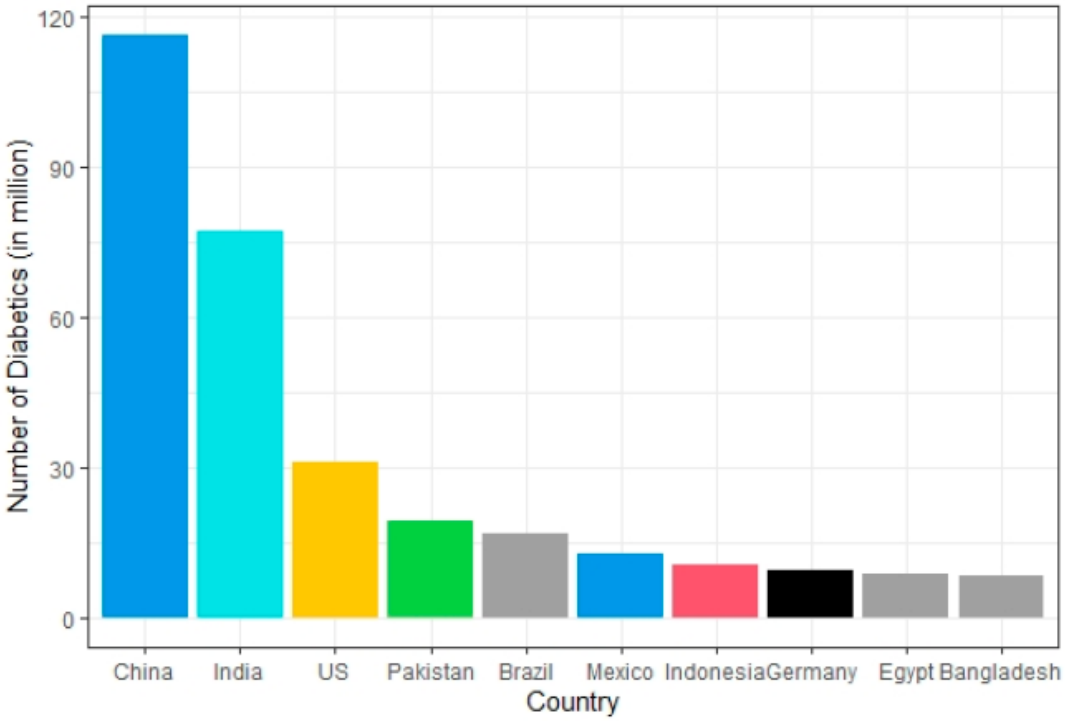
الوبائيّات في العالم: إنّ عبءَ المرضِ المرافقِ للدّاءِ السّكري كبيرٌ ومتزايدٌ في كلّ بلدٍ، يغذّيهِ الارتفاعُ العالميُّ في انتشارِ البدانةِ وأنماطِ الحياةِ غيرِ الصحيّة. أظهرت أحدثُ التقديراتِ أنَّ معدّلَ انتشارِ الدّاءِ السّكري عام 2019 هو 11.1%، ومنَ المُتوقَّعِ أن يرتفعَ إلى 13% بحلولِ عامِ 2045 في أمريكا الشماليةِ ومنطقةِ الكاريبي [6]. إنّ معدّلَ الانتشارِ الأكثرِ وضوحاً هو في الشرقِ الأوسطِ، وشمالِ إفريقيا الذي يُتوقّعُ أن يصلَ إلى 13.9% بحلولِ عام 2045 (الشكل 1). لوحظَ أدنى معدّلِ انتشارٍ (4.7%) في إفريقيا، ومنَ المتوقّعِ أن تحدثَ زيادةٌ إلى 5.2% عامِ 2045 [6]. عموماً، ينتشر هذا المرض في بلدانُ جنوبِ شرقِ آسيا، وأمريكا الجنوبيةِ انتشاراً عالياً أو متوسطاً [6].



الشكل (1): انتشارُ الدّاءِ السّكري حسبَ مناطقِ العالمِ عام 2019 والمقدّرِ عام 2045 [6]

وفقاً لدراسةٍ حديثةٍ عام 2019 [6]، سُجِّلَ انتشارٌ عالميٌّ للدّاءِ السّكري بلغَ 463 مليونَ شخصٍ، يُمثّلُ معدّل انتشارٍ 9.3% في جميعِ أنحاءِ العالمِ. بحلولِ عامِ 2030، يُقدّرُ أن يصلَ معدّلُ الانتشارِ هذا إلى 10.2% وبحلولِ عامِ 2045 إلى 10.9%.

يُوضّحُ الشكلُ (2) أكثرَ 10 دولٍ أو أقاليمٍ من حيثِ عددِ الأفرادِ المصابينَ بالدّاءِ السّكري [7]. من بينِ هذهِ البلدانِ، في الصينُ أعلى نسبةٍ لمرضى الدّاءِ السّكري بحوالي 116 مليونَ مريضٍ. تأتي الهندُ في المرتبةِ الثانيةِ بـ 77 مليونَ مريضٍ، تليها الولاياتُ المتّحدةُ الأمريكيةُ بـ 31 مليونَ مريضٍ.



الشكل (2): البلدانُ التي تملكُ أكبرَ عددٍ من مرضى الدّاءِ السّكري في العالمِ في عامِ 2019[6]

3-1- عواملُ الخطرِ للدّاءِ السّكري:

على الصعيدِ العالميّ، ازدادَ انتشارُ الدّاء السّكري، وأصبح مشكلة صحيّة عامّة. تتدخّلُ عواملُ خطرٍ متعدّدةٍ في البدايةِ الفعليةِ للمرضِ. إنّ كلّاً من الوراثةِ، والبيئةِ، وفقدانِ المرحلةِ الأولى المرتبطةِ بإطلاقِ الإنسولينِ، ونمطِ الحياةِ الخاملِ، وقلّةِ التمارين البدنيةِ، والتدخينِ، والمشروباتِ الكحوليّةِ، واضطرابِ شحومِ الدّمِ، وانخفاضِ

حساسيّةِ الخلايا بيتا (β)، وزيادةِ نشاطِ الغلوكاغون هي من عواملِ الخطرِ الأساسيةِ لحدوثِ ما قبل الدّاءِ السّكري (pre–diabetes) والدّاءِ السّكري [8].

يبدو أنّ هذهِ العواملَ تؤدي دوراً مهمّاً في مقاومةِ الإنسولين أو عدمِ وظيفيّةِ الإنسولين وهذا يؤدّي إلى تطوّرِ المرضِ. استناداً إلى منظّمةِ الصّحّةِ العالميّةِ World Health Organization (WHO) (2011)، يُصابُ حوالي 90% من المرضى بالنمطِ الثاني من الدّاءِ السّكري (T2DM)، ويترافقُ معظمهم بزيادةٍ في وزنِ الجسمِ. إنّ انقطاعَ التنفّسِ الانسدادي أثناء النوم Obstructive sleep apnea (OSA) الذي يُلاحَظُ بين الأفرادِ البالغين البدينين هو عاملُ خطرٍ شائعٍ لمقاومةِ الإنسولين وحساسيّةِ الغلوكوزِ ،التي تتطوّرُ إلى ما قبل الدّاءِ السّكري، ثمَّ إلى T2DM. يُعتقَد أنّ النظامَ الغذائيَّ الذي يحتوي على ألياف منخفضةٍ يرتبطُ ارتباطاً إيجابيّاً ببدايةِ الدّاءِ السّكري [9]. هناكَ أدلّةٌ على أنَّ الأحماضَ الدهنيةَ الحرّةَ Free Fatty Acids (FFA) هي روابطُ مهمّةٌ بينَ مقاومةِ الإنسولين وT2DM. يمكنُ أن تؤدّي المشروباتُ الغازيةُ التي تسبّبُ حِملَ فركتوزٍ وتأثيراتٍ استقلابيةً لاحقةً على الكبدِ إلى البدانةِ وزيادةِ مُشعرِ كتلةِ الجسمِ (BMI) ما قد يؤدّي إلى T2DM. يزيدُ الوزنُ الزائدُ من كتلةِ الأنسجةِ الدهنيةِ مع زيادةٍ في إفراز السيتوكينات، ما يؤدّي إلى خللٍ في التنظيمِ يقودُ إلى تطوّرِ T2DM [9].

تمّت دراسةُ الارتباطِ بين فرطِ حمضِ البولِ في الدّمِ وتطوّرِ T2DM في كثير من الدراسات. في إحدى الدراسات وُجِدَ أنَّ ارتفاعَ حمضِ البولِ في الدّمِ كان مرتبطاً بخطرٍ أعلى للإصابةِ بـ T2DM بغضّ النظرِ عن البدانةِ، أو اضطّرابِ شحومِ الدّمِ، أو ارتفاعِ التوتّرِ الشرياني. إن لحمضِ البولِ دوراً في إفرازِ السيتوكيناتِ وقد حدد على أنه وسيط لسوءِ الوظيفةِ البطانيةِ والالتهابِ الجهازيّ. يمكنُ لبعضِ الأدويةِ (كمضادّاتِ الذُّهانِ، ومُدرّاتِ البولِ، ومُثبّطاتِ المناعةِ، وحاصراتِ بيتا) أن تسبّبَ الدَّاءَ السّكري [10]. يتفاعلُ الغلوبين المناعي E (IgE) والكيماز (chymase) مع عواملِ الخطرِ الأخرى وكلاهما لهُ تأثيرٌ إيجابيٌّ في إطلاقِ البروتيازِ من الخلايا البدينةِ، وتعملُ كعواملِ خطرٍ كبيرةٍ لما قبلِ الدّاءِ السّكري [11]. كذلكَ تُحفّزُ أنواعُ الأكسجينِ التفاعليةِ Reactive oxygen species (ROS)، وأنواعُ النيتروجينِ التفاعليةِ Reactive nitrogen species (RNS)، التي تزيدُ من مستوى الشدّة التأكسدية في الجسم، وتطوّرَ الأمراضِ الوعائيةِ والدّاءِ السّكري.

4-1- تشخيصُ الدّاءِ السّكري:

تشـملُ معاييرُ جمعيّةِ السّـكري الأمريكيةِ American Diabetes association (ADA) لتشـخيصِ الدَّاءِ السّكري وجودَ أيٍّ ممَّا يأتي:

- مستوى خضاب غلوكوزي (HbA1c) ≥ 6.5 %
- أو مستوى سكّر الدّم الصّيامي Fasting plasma glucose (FPG) ≥ 126 مغ/دل، يُعرَّف الصيامُ بأنّهُ عدمُ تناولِ السّعراتِ الحراريةِ لمدّةِ 8 ساعات على الأقلّ
- أو مستوى سكّر الدّم بعد ساعتين ≥ 200 مغ/دل باختبارِ تحمّلِ الغلوكوز الفموي (OGTT)
- أو سـكّر دمّ عشـوائي ≥ 200 مغ/دل عند مريضٍ لديه أعراضٌ كلاسـيكيةٌ لارتفاعِ سـكّرِ الدّم (كالبُوالِ، والعُطاشِ، والنُّهامِ، وفقدانِ الوزنِ) أو أزمةِ ارتفاعِ سكّرِ الدّم (hyperglycemic crisis).

معَ ذلكَ، تُوصـي الجمعيّةُ الأمريكيةُ لأطبَّاءِ الغددِ السريريين بأن يعد HbA1c معياراً تشخيصياً اختيارياً إضـافياً، وليسَ معياراً أسـاسـياً لتشـخيصِ الدّاءِ السّـكري. إذا كانَ ارتفاعُ سـكّرِ الدّمِ غائباً، فيجبُ تأكيدُ نتائجِ HbA1c، (FPG)، و Oral glucose tolerance test (OGTT) بتكرارِ الاختبارِ. تُوصـي ADA بتكرارِ الاختبار نفسهِ للتأكيدِ، حيثُ سيكونُ هناكَ احتمالٌ أكبرُ للتوافقِ. معَ ذلكَ، يُؤكّدُ تشخيصُ الدَّاءِ السّكري أيضاً إذا كانت نتائجُ اختبارين مختلفين أعلى من عتباتِ التشخيصِ. إذا كانَ المريضُ قد خضعَ لاختبارينِ مختلفينِ وكانت النتائجُ متضاربةً، فيجبُ إعادةُ الاختبارِ الذي كانت نتيجتهُ أعلى من عتبةِ التشخيصِ.

عند المرضـى غيرِ العرضـيين الذين يقتَرحُ مستوى سكَّرِ الدَّمِ العشوائيّ لديهم الدَّاءَ السُّكريَّ، يجبُ قياسُ مسـتوى FPG أو HbA1c. يعد مسـتوى FPG من 100-125 مغ/دل اضـطرابَ سـكَّرٍ صـياميٍّ Impaired fasting glucose(IFG)، يعد مستوى FPG أقلَّ من 100 مغ/دل سكَّرَ دمٍ صياميٍّ طبيعيٍّ. معَ ذلكَ، فإنَّ FPG بين 91 – 99 مغ/دل هو مؤشرٌ مستقلٌ قويٌّ لـ DM في المستقبل.

يعد HbA1c الأقلّ من 6% تحمّلاً طبيعياً للغلوكوز. إنّ نسبة HbA1C ما بين 6 – 6.4% هي ليست تحمّلاً طبيعياً للغلوكوز وليست داءً سكريّاً. مع تكرارِ المُقايسةِ، يعد HbA1c الأقلُّ من 5.7% طبيعياً، ويعد HbA1c الأكبرُ من 6.4% مُشخِّصاً للدَّاءِ السُّكري.

دراساتُ الغلوكوز:يحدد تركيزِ سكَّرِ المَصلِ باستخدامِ الدَّمِ المسحوبِ في أنبوبٍ رماديٍّ (فلوريد الصوديوم)، الذي يمنعُ التحلّلَ الفوريَّ لكرياتِ الدَّمِ الحمراءِ. قد يكونُ قياسُ السكّر (الذي يتمّ الحصول عليه بأنابيب الكيمياء) أقلَّ بكثيرٍ من قياسِ سكَّرِ المصلِ. لا يُنصَحُ بقياسات الدم كامل الشعرية لتشخيص الداء السكري، ولكنها ذات قيمةٍ لتقييمِ المرضى في حالات الرعاية المشدّدة.

– **اضطرابُ تحمُّلِ الغلوكوز Impiared glucose tolerance (IGT)**: إنَّ معاييرَ منظّمةِ الصَّحَّةِ العالميةِ لاضطرابِ تحمّلِ الغلوكوز هي FPG أقلُّ من 126 مغ/دل، وسكَّرُ دمٍ وريديٍّ من 140مغ/دل إلى أقلِّ بقليلٍ من 200 مغ/دل بعد ساعتين من تحميل 75 غ غلوكوز، مع قيمةِ غلوكوز مصلٍ عشوائيةٍ $\leq$ 200 مغ/دل. تشيرُ منظمة الصحة العالمية إلى أن IGT ليس كياناً سريرياً ولكنّهُ عاملُ خطرٍ للداء السكري في المستقبل و/أو النتائج السيئة. من المُفتَرَضِ أنَّ المرضى الذين يعانون من اضطراب سكر الدم الصيامي معرَّضونَ لخطرٍ متزايدٍ للإصابة بالدَّاءِ السُّكري، ولكن لا يبدو أنَّ خطرَ الإصابةِ بأمراضِ الأوعيةِ الدَّمويةِ الكبيرةِ هو نفسهُ بالنسبةِ للمرضى مع اضطرابِ تحمُّلِ الغلوكوز (الذي يساوي تقريباً الخطر للمرضى مع داءٍ سكريٍّ من النمط الثاني صريح).

دراساتُ الخضابِ الغلوكوزي: إن ارتباطَ الغلوكوزِ بالخضاب A هو حدثيةٌ غيرُ إنزيميةٍ تحدثُ طوالَ عمرِ كريّة الدم الحمراء، الذي يبلغُ بالمتوسّط 120 يوماً. يعكسُ قياسُ الخضابِ الغلوكوزي مستوياتِ غلوكوز المصلِ على مدى 2–3 أشهرٍ السَّابقةِ.

تعدُّ قياساتُ HbA1c المعيارَ القياسي لمراقبة ضبط سكر الدم على المدى الطويل. في الماضي، لم تكن قياسات HbA1c مفيدةً في تشخيص الداء السكري، بسببِ الافتقارِ إلى معاييرَ دوليةٍ موحّدةٍ وعدمِ الحساسية للكشف عن الأشكال الخفيفة من عدم تحمّل الغلوكوز. مع ذلك، في تقرير عام 2009، أوصت لجنةُ خبراءٍ دوليةٍ

عينتها ADA، الجمعية الأوروبية لدراسة مرض السكري، والجمعية الدولية للسكري، بمقايسة HbA1c لتشخيص الداء السكري من النمط I والنمط II .

لاحظت اللجنة التحسّن في توحيد المعايير، واستشهدت بالمزايا الآتية لاختبار HbA1c التي يتفوّقُ فيها على قياسات الغلوكوز:

- يكشفُ التعرّض طويل الأمد للغلوكوز
- يملكُ تغايريةً بيولوجيةً أقلّ
- لا يتطلّبُ عيناتٍ صياميةً أو موقوتةً
- يُستخدم حالياً لتوجيه قرارات التدبير

وعليه، منذ عام 2010، أدرجت ADA مستوى HbA1c بنسبة $\leq$ 6.5 % معياراً لتشخيص الداء السكري، مع التأكّد من إعادة الاختبار (ما لم تكن الأعراض السريرية موجودةً ومستوى الغلوكوز > 200 مغ/دل).

لا يمكنُ استخدامُ اختبار HbA1c عند المرضى الذين يعانون من معدّلِ دورانٍ غيرِ طبيعيٍّ للكريات الحمراء (مثل فقر الدم الانحلالي أو فقر الدم بعوز الحديد).

توصي الجمعية الأمريكية لأطبّاء الغدد السريريين بأن يعد HbA1c معياراً تشخيصياً إضافياً اختيارياً، بدلاً من كونه معياراً أساسياً لتشخيص الداء السكري.

يؤدّي استخدام HbA1c وحده في المسح الأولي للداء السكري إلى تحديدِ حالاتٍ من المرض أقل بنسبة 20% تقريباً من التشخيص القائم على مستويات غلوكوز الدم الصيامية والمستويات بعد التحميل بساعتين.

5-1- اختلاطاتُ الدَّاءِ السُّكري:

على الرغمِ من اختلافِ الفيزيولوجيا المرضيةِ للمرضِ بين أنماطِ الدَّاءِ السّكري، فإنّ معظمَ الاختلاطاتِ، بما في ذلكَ الوعائيةِ الدقيقة، الوعائيةِ الكبيرةِ، والاعتلالِ العصبيّ متشابهةٌ بغضّ النظرِ عن نمطِ المرضِ. يَبدو

أنَّ ارتفاعَ سـكّرِ الدّمِ هو العاملُ المُحدِّدُ للاختلاطاتِ الوعائيةِ الدقيقة والاسـتقلابيةِ. قد تكونُ أمراضُ الأوعيةِ الدمويةِ الكبيرةِ أقلَّ ارتباطاً بسكّرِ الدّمِ.

الخطرُ القلبيُّ الوعائيُّ: يرتبطُ الخطرُ القلبيّ الوعائيّ لدى مرضـى الدّاءِ السّـكري جزئياً بمقاومةِ الانسولين، مع الشذوذاتِ الشحميةِ المصاحبةِ التاليةِ:

- مسـتوياتٌ مرتفعـةٌ من جزيئـاتِ كوليسـترولِ البروتينِ الـدهني منخفضِ الكثـافـةِ Low density lipoprotein (LDL)
- انخفاضُ مستوياتِ كوليسترولِ البروتينِ الدهني عالي الكثافةِ High density lipoprotein (HDL)
- مستوياتٌ مرتفعةٌ من البروتيناتِ الدهنيةِ المتبقيةِ الغنيّةِ بالشحومِ الثلاثيةِ

تؤثّرُ عواملُ الخطرِ التقليديةُ للتصـلّبِ العصـيدي كالقصّـةِ العائليةِ، والتدخين، وارتفاع الكوليسـترول LDL أيضاً على الخطرِ القلبي الوعائي. تترافقُ مقاومةُ الإنسولين مع زيادةِ تراكمِ الشّحومِ في الكبدِ والعضلاتِ الملساءِ، ولكن ليسَ مع زيادةِ تراكمِ الشّحومِ في عضلةِ القلب. تبقى الشذوذاتُ الشحميةُ معنّدةً لدى المرضى السكريين على الرغمِ من اسـتخدامِ الأدويةِ المعدّلةِ للدهونِ، بالرغمِ من أنَّ الأدلّةَ تدعمُ فوائدَ هذهِ الأدويةِ. هنالكَ حاجةٌ لمعايرةِ جرعةِ الستاتين وإضافةِ أدويةٍ أخرى معدّلةٍ للدهونِ. يبدو أنَّ زيادةَ الخطرِ القلبيّ الوعائيّ تبدأُ قبلَ تطوّرِ فرطِ سكّرِ الدّمِ الصريحِ، ويُفترَضُ أن يكونَ ذلكَ بسببِ تأثيراتِ مقاومةِ الإنسولين.

التدهورُ المعرفي: في دراسـةٍ مقطعيةٍ أجريت على 350 مريضـاً T2DM بعمرِ 55 سـنة وما فوق و363 مشاركاً غيرَ مصابين بالدّاءِ السّكري في مجموعةِ الشاهدِ بعمرِ 60 سنةٍ وما فوق، كانَ الأفرادُ المصابونَ بالدّاءِ السّـكري أكثرَ عرضـةً للإصـابة بضـمورِ الدماغِ مقارنةً بالآفاتِ الدماغيةِ الوعائيةِ، مع أنماطٍ تشـبهُ تلكَ الخاصّـةَ بمرضِ الزهايمر قبلَ السـريري [12]. كان T2DM مترافقاً بضـمورِ الحُصـينِ، ضـمورِ المادّةِ الرماديّةِ الصـدّغي، الجبهي والحوفي، وبدرجةٍ أقلَّ، ضـمورِ المادّةِ البيضـاء الجبهي والصـدغي. كما تمّ ربطُ T2DM بضعفِ الأداءِ في بعضِ الاختباراتِ المعرفيةِ [12].

الاختلاطات العينية: يحدثُ اعتلالُ الشبكية السكري بسبب ارتفاع مستوى سكر الدم لفتراتٍ طويلةٍ من الزمن. في الداء السكري غير المضبوط، يزيدُ ارتفاع مستوى سكر الدم في الأوعيةِ الدقيقةِ لشبكيّةِ العينِ من الضغط الأوزمولي وتتمزّقُ الأوعيةُ أو يحدثُ فيها تسريبٌ في بعض الحالات ما يؤدّي إلى إعاقةِ وصولِ الدّمِ إلى شبكيّةِ العينِ. من أجلِ معاوضةِ تمزّقِ الأوعيةِ الشبكيةِ، تنمو أوعيةٌ دمويةٌ جانبيةٌ من شبكيّةِ العينِ وتسبّبُ تشكّلَ نسيجٍ ندبيٍّ يقودُ إلى ضعفِ البصرِ [13].

الاختلاطات الكلوية: يمكن أن يؤثّر الدّاءُ السَكري غيرُ المضبوطِ في الكليةِ، حيثُ يؤدّي إلى تخرّبِ الغشاءِ القاعديّ للشعيراتِ الكبيبيةِ، وتعطّلِ التشابكِ البروتيني، والسماحِ بتسرّب البروتينات في البولِ، وهي حدثيةٌ معروفةٌ باعتلالِ الكلية السّكري [14]. يؤثّرُ T2DM أيضاً في مستوى مغنيزيوم الدّم. تقلّلُ مستوياتُ سكّرِ الدّمِ المرتفعةِ من إعادة الامتصاص الأنبوبي للمغنيزيوم ممّا يؤدّي إلى انخفاضِ نسبة مغنيزيوم الدم [15].

الحُماض الخلّوني السّكري Diabetes Ketoacidosis (DKA): شائعٌ في مرضى الدّاءِ السّكري بسببِ استمرارِ إنتاجِ الأجسامِ الكيتونيةِ[16]. الحُماض الخلّوني السّكري (DKA) هو سمةٌ من سماتِ عدمِ كفايةِ الإنسولين بدلاً من مقاومة الإنسولين التي تميّز T2DM.

الدّاء السّكري والسرطان: يسهمُ DM في حدوثِ السرطانِ، حيثُ ينخفضُ الإنتاجُ الكبدي للبروتين الرابط للعامل الشبيه بالإنسولين Insulin like factor-1(IGF-1) ، ومن ثم تصبح مستويات IGF-1 في الدوران الدموي مرتفعةً. له تأثير على تحفيز السرطان من خلال دوره في تسريع معدل انقسام الخلايا أثناء نموها وزيادة احتمال تحول الخلايا إلى أورام [17]. كما أشارت دراساتٌ أخرى إلى أنّ أنواعاً مختلفةً من السرطان بما في ذلك سرطان الكبد، سرطان البنكرياس، لمفوما لا هودجكين سائدةٌ في مرضى الدّاء السكري. لدى مرضى الداء السكري والتهاب الكبد C المزمن مخاطرَ متزايدةً لتطوّرِ التشمّعِ وسرطانِ الخليّةِ الكبديّةِ [18].

الفصل الثاني: الجهاز التنفسي واختبارات وظائف الرئة Pulmonary function tests (PFTs)

2-1- خصائصُ الرَّئة

- **مُرونة الرِّئة (lung elasticity)**

يُقال عن جسمٍ ما بأنّهُ مَرَنٌ في حالِ تبدّلَ شكلهُ تحتَ تأثيرِ قوىً مطبَّقةٍ عليهِ وعودتهِ إلى شكلهِ الابتدائي عندَ زوالِ تأثيرِ هذه القوى. ينطبقُ هذا التعريفُ على الرئة التي تعودُ إلى حجمها الطبيعي بمجرَّدِ انتهاءِ حدثية الشهيق حيث يحدث انكماشُ الرئة (recoil) ، ويعودُ السببُ إلى خاصّيّةِ مرونةِ الرئةِ.

لا تكونُ هذهِ المرونةُ تامّةً؛ إذ تبقى الرئة في حالةِ تمدّدٍ خفيفٍ يزدادُ أثناءَ الشهيقِ وينقصُ أثناءَ الزفيرِ، ويحدثُ ذلك نتيجةً لتغيّرِ الضغطِ المُستبطِن لجوفِ الجنبِ. يتعلّقُ انكماشُ الرئةِ المرنِ بنوعين من العوامل:

- عواملَ نسيجيةٍ: تَتَحدَّدُ قوى المرونةِ للنسيجِ الرئوي أساساً بوجودِ أليافِ الإيلاستين والكولاجين التي تُشكّل البرانشيمَ الرئويَّ.
- عواملَ فيزيائيةٍ كيميائيةٍ: تضمُّ قوى التوتّر السّطحي في السّطحِ الفاصلِ (هواء–سائل) في الأسناخِ، التي تؤدّي بآلياتٍ معقّدةٍ إلى حدوثِ لا توازنٍ فيهِ، يُسهمُ عدمُ التوازنِ هذا (المسؤولُ عن التوتّرِ السطحي) في انكماشِ جدرانِ الأسناخِ الرئويةِ[19].

- **مُطاوَعَةُ الرِّئة (lung compliance)**

تُدعَى درجةُ تمدّدِ الرئتين الناجمةِ عن كلِّ زيادةٍ تعادلُ وحدةً واحدةً في الضّغطِ عبرَ الرئوي (transpulmonary pressure) بالمطاوعةِ الرئويةِ. تعادلُ المطاوعةُ الكلّيةُ السّويّةُ لكلتي الرئتينِ نحوَ 200 مل/سم ماء[19].

2-2-التهوية الرئوية:

هي الحدثيةُ المسؤولةُ عن تبادلِ الهواءِ بين الأسناخِ والوسطِ الخارجيّ، ويتمُّ ذلكَ عبرَ تتالي الحركاتِ التنفسيةِ الشهيقيةِ والزفيريةِ المتكرّرةِ بانتظامٍ، التي يبلغُ عددها في الشروطِ القاعديةِ عندَ الشخصِ البالغِ 12 – 15 مرّةٍ/دقيقة وتزدادُ عدداً وعمقاً أثناءَ التمرينِ أو الجهدِ الشاقّ[20].

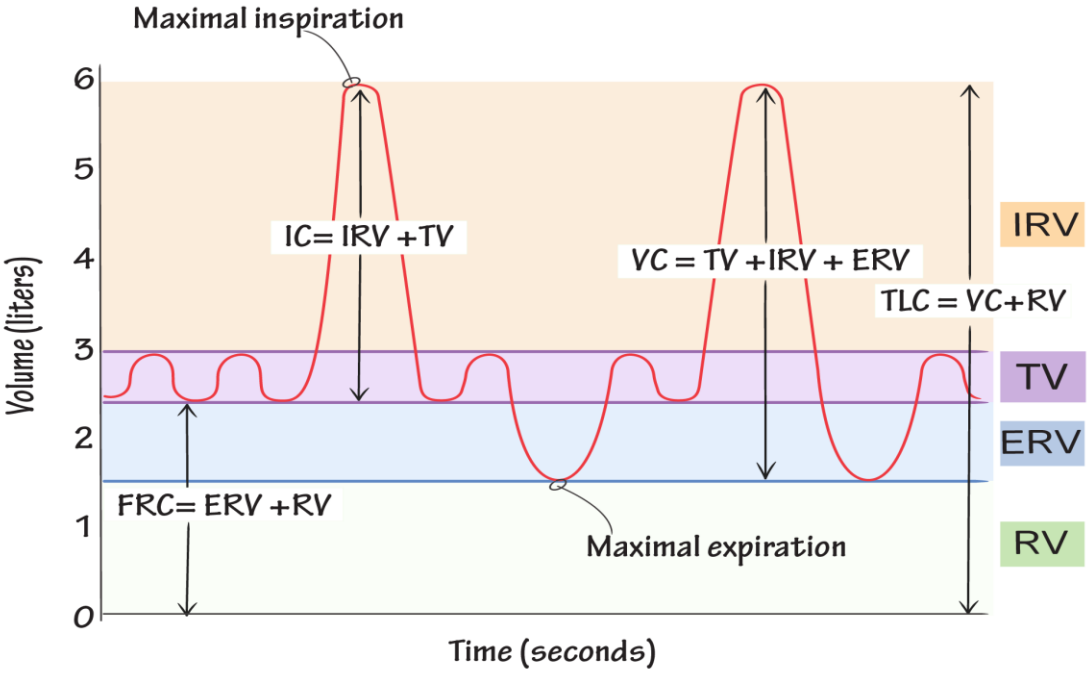
- **الحجومُ والسِّعاتُ التنفسيَّةُ:**

تضمُّ الحجومُ التنفسيَّةُ كلّاً من الحجمِ الجاري Tidal volume (TV) ، والحجمِ الاحتياطي الشهيقي Inspiratory reserve volume (IRV) ، والحجمِ الاحتياطي الزفيري Expiratory reserve volume (ERV) ، والحجمِ المتبقّي Reserve volume(RV) ، والحجمِ الزفيري القسري في ثانيةٍ واحدةٍ Forced expiratory volume in one seconde (FEV_1) ، والحجمِ التنفسي في الدقيقةِ Respiratory minute volume (RMV) ، والتهويةِ الطوعيةِ القصوى Maximum voluntary ventilation (MVV) (الشكل 3).

- عند التنفسِ العفويّ، تتمُّ مبادلةُ حجمٍ ثابتٍ تقريباً من الهواءِ معَ الوسطِ الخارجيّ، إذ يعادِلُ حجمُ الهواءِ المستنشقِ في كلِّ حركةٍ تنفسيّةٍ حجمَ الهواءِ المزفورِ ويُدعى هذا الحجمُ بالحجمِ الجاري (TV).
- الحجمُ الاحتياطيُّ الشهيقيُّ (IRV) ، هو حجمُ الهواءِ الإضافي الذي يمكنُ استنشاقهُ عندَ القيامِ بشهيقٍ أعظميٍّ (قسريٍّ) عند نهايةِ الشهيقِ العفويّ الطبيعيّ.
- الحجمُ الاحتياطيُّ الزفيريُّ (ERV) ، هو حجمُ الهواءِ الإضافي الذي يمكنُ زفرهُ بجهدٍ زفيريٍّ أعظميٍّ عقبَ الحجم الجاري (TV) الطبيعي.
- الحجمُ الزفيريُّ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) ، هو حجمُ الهواءِ المزفورِ في أوّلِ ثانيةٍ بجهدٍ زفيريٍّ أعظميٍّ بعد أخذِ شهيقٍ أعظميٍّ.

يُدعى المشعرُ الحجميُّ المكوّنُ من أكثرِ من حجمٍ واحدٍ بالسّعةِ (capacity) ، تضمُّ السعاتُ التنفسيّةُ كلّاً من السّعةِ الحيويةِ Vital capacity (VC) ، والسّعةِ الشهيقيةِ Inspiratory capacity (IC) ، والسّعةِ

الحيويةِ العظمى Forced vital capacity (FVC) ، والسّعةِ المتبقيةِ الوظيفيةِ Functional reserve capacity (FRC) ، والسّعةِ الرئويةِ الكليّةِ Total lung capacity (TLC) (الشكل 3).



الشكل (3): مخطّط يُظهِر الحجوم والسعات الرئوية [21]

3-2- اختباراتُ وظائفِ الرّئة:

تقيسُ اختباراتُ وظائفِ الرّئةِ كيفيّةَ دخولِ الهواءِ وخروجه من الرئتين، وكذلكَ مدى كفاءَةِ نقلِ الأكسجين إلى الدَّم. هناكَ الكثيرُ من الاختباراتِ المتضمّنةِ في اختبارات وظائف الرئة Pulmonary function tests (PFTs). إنّ PFTs مصطلحٌ عامٌ يُستخدَم للإشارةِ إلى مجموعةٍ من الدراساتِ أو المناوراتِ التي يُمكنُ إجراؤها باستخدامِ معدّاتٍ معياريةٍ لقياسِ وظائفِ الرّئةِ [22]. تقيّمُ اختباراتُ وظائفِ الرّئةِ جانباً واحداً أو أكثرَ من جوانبِ الجهاز التنفسي:

- ميكانيكا الجهازِ التنفسيّ
- وظيفةَ البرانشيم الرئوي/ تبادلَ الغازات
- التفاعلَ القلبيَّ الرئويَّ

يمكنُ تصنيفُ اختباراتِ وظائفِ الرّئةِ على نطاقٍ واسعٍ إلى [22]:

- Spirometry (قياسُ سعاتِ الرئة الديناميكية وحجومها)
- قياسُ الحجومِ والسّعاتِ الثابتةِ
- سعةُ الانتشارِ الرئويّ لأوّلِ أكسيدِ الكربونِ Diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO)
- تقييمُ قوّةِ عضلاتِ الجهاز التنفسِيّ
- قياسُ الأكسجة النبضي (Pulse oximetry)
- اختباراتُ التحدّي بالميتاكوللّين
- اختبارُ المشي لـ 6 دقائقٍ
- اختباراتُ الجهدِ القلبيّ الرئويّ
- غازاتُ الدَّمِ الشريانية
- ثاني أوكسيد الكربون الزفيري

4-2- قياسُ السعات والحجوم الرئوية (Spirometry):

Spirometry هو اختبارُ وظائفِ الرئةِ الأكثرُ شيوعاً وهو مفيدٌ في تقييمِ المرضى مع أعراضٍ تنفسيةٍ (كالزلّةِ التنفسيةِ، والسعالِ، والوزيزِ) أو المعرَّضينَ لعواملِ الخطرِ للأمراضِ التّنفسيّةِ (كالتدخين، والتعرّض المهني، والقصة العائلية).

يقيسُ Spirometry الوظيفةَ الميكانيكيةَ المتكاملةَ للرئةِ، وجدارِ الصدرِ، وعضلاتِ الجهازِ التنفسيّ، والطرقِ الهوائيةِ عبرَ قياسِ الحجمِ الكلّيّ للهواءِ المزفورِ من رئةٍ ممتلئةٍ (السّعة الرئوية الكلّية TLC) إلى أقصى حدٍّ للزفير (الحجم المتبقي RV). يُدعى حجمُ الهواءِ الكلّي المزفورِ بوساطةِ جهدٍ زفيريّ أعظميّ عقبَ شهيقٍ أعظميّ السّعةَ الحيويةَ العظمى (FVC)، وهي تمثلُ حجمَ الهواءِ الذي يمكنُ تبادلهُ بين الرئتين والوسطِ الخارجيّ خلالَ دورةٍ تنفسيّةٍ واحدةٍ.

تتضمّن FVC مجموعَ الحجمِ الجاري، الحجمِ الاحتياطي الشهيقي (IRV) ، والحجمِ الاحتياطي الزفيري (ERV). يُدعى الحجمُ القسري للهواء الذي يتمّ زفرهُ في الثانية الأولى من الزفير القسري الذي يَتبعُ شهيقاً كاملاً، الحجمَ الزفيريَّ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) [23].

4-2-1- الاستطبابات:

يُستخدَمُ Spirometry لمعرفةِ القيمةِ القاعديةِ لوظائفِ الرئةِ وتوثيقها، وتقييمِ الزلّةِ التنفسيةِ، وكشفِ وتشخيصِ العديدِ من الأمراضِ الرئويةِ، ومراقبةِ فعاليَّةِ العلاجِ المُستخدَمِ لعلاجِ مرضٍ تنفسيٍّ ما، وتقييمِ القصورِ التنفسي، وتقييمِ درجةِ الخطورةِ للعملِ الجراحيّ، وإجراءِ إحصائيةٍ للأمراضِ الرئويةِ المهنيةِ [23].

4-2-2- مضادّاتُ الاستطباب:

لا يوجدُ مضادّاتُ استطبابٍ مطلقةٍ، تتضمّنُ مضادّاتُ استطبابِ Spirometry النسبيّةِ ما يأتي [23]:

- الحالاتُ التي قد تتأثرُ سلباً بالزيادةِ في جهدِ العضلةِ القلبيةِ أو التغيُّراتُ في ضغطِ الدّمِ المرتبطةُ بـ Spirometry: وتشملُ هذهِ الحالاتُ احتشاءَ العضلةِ القلبيةِ الحديثِ (أقلَّ من أسبوعٍ)، انخفاضَ ضغطِ الدّمِ الجهازي أو ارتفاعَ ضغطِ الدّمِ الشّديدِ، اضطراباتَ النظمِ القلبيةِ الأذينيةِ/البطينيةِ الهامّةِ، وقصورَ القلبِ غيرِ المُعَاوِضِ، وارتفاعَ التوتّرِ الرئوي غيرِ المضبوطِ، والقلبَ الرئويَّ الحادَّ، والصمّةَ الرئويةَ غيرِ المستقرّةِ سريرياً، وسوابقَ غشي مترافقٍ مع الزفيرِ القسريّ.
- الحالات التي قد تتأثّرُ سلباً بالزيادةِ في الضغطِ داخلَ القحفِ/داخلَ العينِ المرتبطةِ بـــ Spirometry: وتشملُ أمَّ الدّمِ الدماغيةِ، وجراحةَ دماغٍ حديثةٍ (أقلَّ من 4 أسابيعٍ)، وارتجاجَ دماغٍ حديثٍ مع استمرارِ الأعراضِ، وجراحةَ عينٍ حديثةٍ (في غضونِ أسبوعٍ).
- الحالاتُ التي قد تتأثّرُ سلباً بزيادةِ ضغطِ الجيوبِ الأنفيةِ والأذنِ الوسطى: تشملُ الأمثلةُ جراحةً أو خمجاً حديثين (أقلَّ من أسبوعٍ) في الجيوبِ الأنفيةِ أو الأذنِ الوسطى.
- الحالاتُ التي قد تتأثّرُ سلباً بزيادةِ الضغوطِ داخلَ الصدرِ وداخلَ البطنِ: تشملُ الأمثلةُ وجودَ ريحٍ صدريةٍ، أوجراحةً صدريةً أو بطنيةً حديثةً (أقلَّ من 4 أسابيعٍ)، والمراحلَ الأخيرةَ من الحملِ.

- قضايا ضبطُ العدوى، بما في ذلك الأخماجُ التنفسيةُ أو الجهازيةُ المُعدِيةُ النَّشِطَةُ أو المُشتَبَهُ بها، مثل، السّلِّ، أو الحالاتُ الجسديةُ التي تؤهِّبُ لانتقالِ العدوى مثلَ نفثِ الدَّمِ، والمفرزاتِ الكبيرةِ، أو الآفاتِ أو النزوفِ الفمويّةِ.

4-2-3- المعدّات:

إنّ غالبيةَ أجهزةِ Spirometry التي صنعت منذُ عامِ 1990 دقيقةٌ، على الرُّغمِ من أنّ بعضَ أجهزةِ Spirometry الحسّاسةِ للجريانِ المُستخدَمةِ في العيادات يمكن أن تُعطي نتائجَ خاطئةٍ. قامَ البرنامجُ الوطني للتثقيف الصحي للرئة National lung health education program (NLHEP) بنشرِ إرشاداتٍ لأجهزةِ Spirometry المُستخدَمةِ في العيادات وفيه قائمةٌ من الميّزاتِ (على سبيل المثال، إخراجُ الرَّسمِ) التي يجبُ أن تكونَ متاحةً.

لتجنّبِ التلوُّثِ المُتبَادلِ بين المرضى عندَ استخدامِ مستشعراتِ الجريانِ الدَّائمةِ، من الأفضَلِ استخدامُ مشعرات الجريانِ التي تُستَخدَمُ لمرَّةٍ واحدةٍ، التي تقضي عملياً على مخاطرِ التلوَّثِ المُتَبَادَلِ بالاستنشاقِ. يمكنُ أيضاً استخدامُ القطعِ الفمويةِ أحاديةِ الاتِّجاهِ التي يمكنُ التخلُّصُ منها. خلافَ ذلكَ، يجبُ توجيهُ المرضى إلى عدم الاستنشاقِ من Spirometry قبلَ مناوراتِ الزفيرِ القسريّ. تحافظُ أجهزةُ Spirometry الحسّاسة للحجومِ على الدقَّةِ على مدى سنواتٍ عديدةٍ، ولكن يصعبُ تنظيفها ونادراً ما تُستخدَمُ في أجهزةِ Spirometry المُستخدَمةِ في العياداتِ.

4-2-4- الإجراء:

يجلسُ المرضى عادةً أثناءَ إجراءِSpirometry، ما لم يُذكَر خلافَ ذلكَ. تُساعدُ ملاقطُ الأنفِ أو الإغلاقُ اليدويُّ لفتحتي الأنف منعِ تسرِّبِ الهواءِ عبرَ الممرَّاتِ الأنفيةِ، بالرغمِ من إمكانيّةِ إجراءِ Spirometry من دون إغلاقِ الأنفِ. يجبُ أن يتمَّ الشهيقُ العميقُ قبلَ وضعِ القطعةِ الفمويةِ في الفمِ. مباشرةً بعدَ الشهيقِ العميقِ، توضَعُ القطعةُ الفمويةُ داخلَ الفمِ بينَ الأسنانِ. يجب إغلاقُ الشفاهِ بإحكامٍ حولَ القطعةِ الفمويةِ لمنعِ تسرّبِ الهواءِ أثناءَ الزفيرِ القسريّ الأعظميّ. ينبغي أن يستمرَّ الزفيرُ 6 ثوانٍ على الأقلِّ. يُسمَحُ للمريضِ بالرَّاحةِ

لثوانٍ عدة وتكرارِ العمليةِ. عادةً ماتُجرَى ثلاثُ مناوراتٍ، على أنّهُ قد تكونُ هناكَ حاجةٌ لاختباراتٍ إضافيةٍ إذا كان واحدٌ أو أكثرَ من المنحنياتِ غيرَ مقبولٍ.

تدريب المريض: على عكسِ معظمِ الفحوصـاتِ الطِّبيَّةِ الأخرى التي يبقى فيها المريضُ سـلبياً، تتطلّب نتائجُ قياسِ Spirometry الدقيقةُ مجهوداً كبيراً من جانبِ المريضِ. يجبُ على الفنّيّ إرشـادُ المريضِ وتشـجيعهُ على إجراءِ مناوراتِ التنفُّسِ على ثلاثِ مراحلٍ:

- المرحلةُ الأولى: يُطلَب من المريضِ أن يأخذَ نَفَساً عميقاً قدْرَ الإمكانِ.
- المرحلةُ الثانيةُ: يجبُ حثُّ المريضِ بصوتٍ عالٍ على دفعِ الهواءِ إلى جهازِ Spirometry.
- المرحلةُ الثالثةُ: يُشجَّعُ المريضُ على مواصلةِ الزفيرِ لمدَّةِ ستِّ ثوانٍ على الأقلِّ.

4-2-5- جودَةُ الاختبارِ:

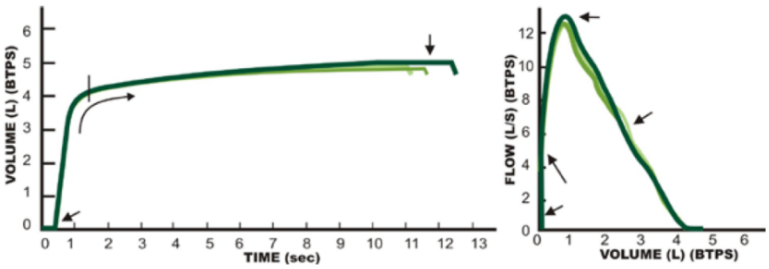
قد ينجمُ عنِ الفَشـلِ في إنجازِ الاختبارِ على نحوٍ معياريّ نتائجَ غيرَ موثوقةٍ للاختبارِ. عَرَّفت جمعيةُ الصّـدرِ الأمريكيةُ American thoracic sosiety (ATS) اختبارَ Spirometry المقبولَ بأنَّهُ الاختبارُ الذي يتميّزُ الجهدُ الزفيريُّ فيهِ بالميَّزاتِ الآتية (الشكل 4) [24]:

- تتطلَّبُ اختباراتُ وظائفِ الرِّئةِ أن يقومَ المريضُ بإجراءِ المناوراتِ التنفسـيَّةِ بنجاحٍ وبطريقةٍ معياريةٍ للحصـولِ على نتائجَ ذاتَ معنىً سـريرياً. إنّ Spirometry هو من أكثرِ الاسـتقصـاءاتِ المرغوبةِ طبيَّاً وتقنيَّاً. يتعيَّنُ على المريض أن يأخذَ شـهيقاً أعظمياً بأقصـى ما يسـتطيعُ، ثم يزفرَ بأقوى ما يسـتطيعُ، ويستمرَّ بهذا الجهدِ التنفسـيّ حتى يُفرِغَ كاملَ رئتيهِ من الهواءِ بالقدرِ الذي يستطيعُ أو حتى يصبحَ غيرَ قادرٍ على الاستمرارِ.
- يجبُ أن يبدأَ الاختبارُ بعدَ امتلاءِ الرِّئةِ بالهواءِ على نحو كاملٍ.
- يجب أن يُظهِرَ المريضُ بدايةً انفجاريةً (فعّالةً) عند إجراءِ الزفيرِ القسريّ (لا يتجاوزُ الوقتُ للوصولِ إلى الجريانِ الأعظميّ أكثرَ من 0.12 ثانية).
- يجبُ ألّا يحدثَ سعالٌ عندَ المريضِ خلالَ الثانيةِ الأولى من الزفيرِ القسريّ.

Valid Normal Test

Trial	FVC (L)	FEV_1 (L)	PEF (L/sec)
1	4.81	4.09	12.1
2	4.74	4.07	12.0
3	**4.87**	**4.14**	**12.5**
Repeatability	0.06	0.05	

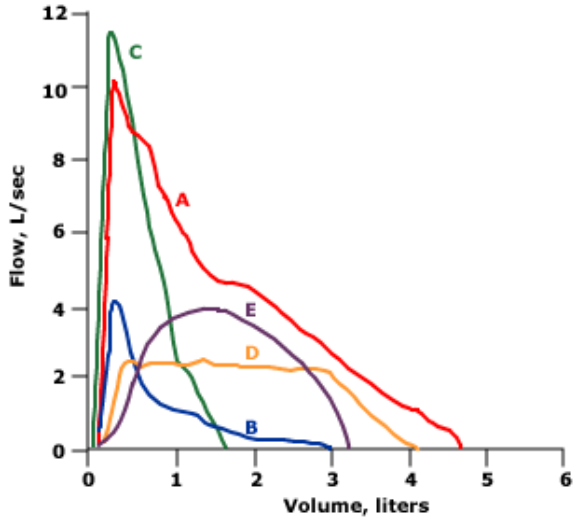
4.87-4.81 = 0.06 4.14-4.09 = 0.05



الشكل (4): مثالٌ على نتيجةِ اختبارِ Spirometry مقبولةٍ: تُظهر دليلًا على البداية الانفجارية للزفير القسري الذي يستمرُّ حتى الإفراغِ التَّامّ وتكراريةً جيدةً لـ FVC و FEV_1، وهي تشيرُ عادةً إلى أنَّ جميعَ الجهودِ قد بدأت من الشهيقِ الكاملِ[25].

4-2-6- التفسير:

يجبُ فحصُ جميعِ مُرتَسَمَاتِ مُناوراتِ الزَّفيرِ القسريةِ، وفقاً للمعاييرِ المذكورةِ سابقاً. ينبغي بعدَ ذلكَ تصنيفُ الدِّراسةِ على أنَّها طبيعيةٌ، أو حدِّيةٌ أو غيرُ طبيعيةٍ، حيث تُظهِرُ الأخيرةُ إمَّا نمطًا انسدادياً أو نمطًا حاصراً (الشكل 5). يتمُّ بعد ذلكَ تقييمُ شدَّةِ أي أذيَّةٍ انسدادية.



الشكل (5): منحنيات الحجم – الجريان: A– طبيعي، B– انسداد شديد (نفاخ) ، C– حصار شديد من داء خلالي (تليف إشعاعي) ، D– انسداد طرق تنفسية علوية (تضيق رغامي) ، E– مجهود ضعيف[25]

السّـعةُ الحيويةُ القسـريةُ (FVC): هي الحجمُ الأقصـى للهواء الذي يزفر بجهدٍ قسـريّ أعظميّ من موضـعِ الشـهيقِ الكاملِ ويعبر عنه باللترات. تُستَخدَمُ أعلى قيمةٍ لـــ FVC من المناوراتِ الثلاثِ للزفيرِ القسريّ المقبولةِ. قد تتناقصُ FVC بســـببِ الجهدِ المُنخفِضِ للمريض، تحدُّدِ الجريانِ الهوائيّ، أو الآفاتِ الحاصـــرةِ (كأمراضِ الرِّئةِ البرانشيميةِ، وأمراضِ الجنبِ وأمراضِ القفصِ الصدريّ)، أو مزيجٍ من هذه الآفاتِ. تحتاجُ FVC المنخفضةُ إلى مزيدٍ منَ التقييمِ باختباراتِ وظائفِ الرِّئةِ الكاملةِ.

حجمُ الزَّفيرِ القسريّ في ستِّ ثوانٍ (FEV_6): يُستخدَمُ FEV_6 أحياناً بديلاً لـــ FVC. يتميّزُ FEV_6 بكونهِ أكثرَ قابليةً للتَّكرارِ من FVC ومتطلّباتٍ جسديةٍ أقلَّ للمريضِ.

حجمُ الزفيرِ القســريّ في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1): هو الحجمُ الأقصـــى للهواءِ الذي يزفر في الثانيةِ الأولى من الزَّفيرِ القسريّ الذي يَتبعُ شـهيقاً كاملاً، يعبر عنهُ باللتراتِ. يعكسُFEV_1 متوسّطَ معدَّلِ الجريانِ خلالَ الثانيةِ الأولى من مناورةِ FVC. يُعدُّFEV_1 أهمَّ متغيّرٍ لـــــ Spirometry من أجلِ تقييمِ شـدَّةِ انسـدادِ الجريانِ الهوائيّ. تُستَخدَمُ أعلى قيمةٍ لـــFEV_1 من مناوراتِ الزفيرِ القسريّ الثلاثِ المقبولةِ، حتى لو لم تأتِ من المناورةِ ذاتِ FVC الأعلى.

عند مرضـى الرّبو، تنخفضُ نسبةُFEV_1 في تناسبٍ مباشرٍ وخطيّ مع التدهورِ السريريّ لانسدادِ الطُّرقِ الهوائيةِ، وتزدادُ مع العلاجِ الناجحِ لانسدادِ الطُّرقِ الهوائيةِ. يجبُ استخدامُ FEV_1 لتحديدِ درجةِ الانسدادِ (خفيفٍ، أو متوسّطٍ، أو شديدٍ) وللمقارناتِ التسلسليةِ عندَ متابعةِ مرضى الرَّبو أو مرضى COPD.

عادةً ما يُعبَّرُ عنFEV_1 المقيســة كنســبةٍ مئويةٍ من القيمةِ المتوقَّعةِ لتحديدِ الحالةِ الطبيعيةِ. يحدَّدُ الحدُّ الأدنى من FEV_1 الطبيعية بشكلٍ أكثرَ دقَّةً من خلالِ الشريحةِ المئويةِ الخامسـةِ من الأشـخاصِ الأصـحَّاءِ الذين لم يدخنوا مطلقاً، بدلاً من النســـبةِ التقليديةِ (80% من القيمة المتوقعة). كدليلٍ تقريبيّ، تبلغFEV_1 المتوقَّعةُ لشـخصٍ بعمرِ 50 سـنةٍ وبطولٍ متوسّطٍ حوالي 4 لتراتٍ للرجلِ و3 لتراتٍ للمرأة. عندما لا تحسب القيمِ المتوقَّعةِ، يكون لدى مرضـــى COPD الشـــديدِ عموماًFEV_1 أقلَّ من لترٍ واحدٍ، في حين يكون لدى مرضـــى COPD

المتوسّط FEV_1 ما بين 1 و1.5 لترٍ. من غيرِ المُعتادِ أن يُعاني مرضى COPD من زلّةٍ تنفسيةٍ بسببِ انسدادِ جريانِ الهواءِ عندما تكون FEV_1 أكبر من 50% من القيمةِ المتوقَّعةِ[26].

نسبة FEV_1/FVC: هي جزءٌ من السِّعةِ الحيويةِ القسريةِ التي يمكنُ زفرُها في الثانيةِ الأولى. إنَّها أهمُّ مشعرٍ للكشفِ عن تحدُّدِ الجريانِ الهوائيّ في أمراضٍ عديدةٍ. ينعكسُ النقصُ في FEV_1 غيرُ المتناسبِ مع النقصِ في FVC بوضوحٍ في النسبةِFEV_1/FVC وهي العلامةُ المميَّزةُ لأمراض الرئةِ الانسداديةِ. يتضمَّنُ هذا النَّمطُ الفزيولوجيُّ من أمراضِ الرَّئةِ الرَّبو، والتهابَ القصباتِ الحادِّ والمزمنِ، والتليُّفَ الكيسيَّ، والتهابَ القُصيباتِ. قد تكون الآليةُ المسؤولةُ عن نقصِ جريانِ الهواءِ في الرئتين ناجمةً عن التشنَجِ القصبيّ، والالتهابِ في الطرقِ الهوائيةِ، وازديادِ المفرزاتِ داخل اللمعة القصبية، و/أو النقصِ في تدعيمِ الطرقِ الهوائيةِ بالبرانشيمِ بسببِ وجودِ نقصِ النسيجِ المرنِ في الرئتين[26].

يفتقدُ استخدامَ قيمةٍ ثابتةٍ محدَّدةٍ (عادةً 70%) واعتبارها هي القيمةُ الدنيا الطبيعيةُ للنسبةِ FEV_1/FVC كما كان مُقترَحاً سابقاً من قِبَلِGOLD، إلى أساسٍ علميّ، إضافةً إلى أنَّ النتائجَ قد أظهرَت وجودَ سوءٍ في تشخيصِ المرضى وتصنيفهم ولاسيما المرضى في طرفي العمر. قد يُصنَّفُ المرضى الصغارُ في السنِّ أسوياءٍ من الناحيةِ التنفسيةِ على الرُّغمِ من وجودِ انسدادٍ في الطرقِ الهوائيةِ لديهم، وقد يُصنَّفُ المرضى الأكبرُ سناً كمرضى لديهم متلازمةٌ انسداديةٌ على الرُّغمِ من عدمِ وجودِ أيّ انسدادٍ حقيقيّ في جريانِ الهواءِ لديهم. وعليه، يجبُ ألّا يعتمد عملياً على وجودِ عتبةٍ ثابتةٍ لتحديدِ انسدادٍ في الطرق الهوائية عندما تكونُ القيمُ المتوقَّعةُ جاهزةً أو متوفِّرةً.

لذلكَ، توجبُ التوصياتُ العلميَّةُ لتعريفِ وجودِ تغيّرٍ مَرَضيّ في Spirometry استخدامَ قيمةٍ متوقَّعةٍ للحدودِ الدنيا الطبيعيةِ لكلّ شخصٍ على حدة، وذلكَ حسبَ العمرِ، والطولِ، والجنسِ، والعِرقِ. حيث يُعد الانسدادُ موجوداً عندَ انخفاضِ نسبةِ FEV_1/FVC أكثرَ من 5% من القيمةِ السابقةِ المعياريةِ، التي يُعطيها جهازُ وظائفِ الرِّئةِ جاهزةً بعد إدخال البيانات اللازمة[22]. مع ذلكَ، بمجرَّدِ تحديدِ أنّ المريضَ يعاني من انسدادٍ في الطرقِ

الهوائيةِ، فإنَّ نسبة FEV_1/FVC ليست مفيدةً لقياسِ شدَّةِ المرض، لأنّFVC تميلُ أيضاً إلى الانخفاضِ مع زيادةِ الانسدادِ. يجبُ استخدامُ FEV_1، وليس نسبة FEV_1/FVC، لمراقبةِ مرضى الربو أو COPD[26].

مقاييسُ الجريانِ الأخرى: يكون الانتقالُ من الوظيفةِ الطبيعيةِ إلى انسدادِ الجريانِ الهوائيّ المتوسّطِ تدريجياً على نحوٍ عامٍّ. بحثَ علماءُ الفزيولوجيا عن اختبارٍ أكثرَ حساسيةً من FEV_1 للكشفِ عن انسدادِ جريانِ الهواءِ في مراحلهِ المبكّرةِ. لم يُثبِت أيٌّ منها أنَّهُ موثوقٌ بهِ كنسبةِ FEV_1/FVC. لا ينبغي استخدامُ الجريان الزفير القسري بين 25% و75% من السّعةِ الحيويةِ القسريةِ ($FEF_{25-75\%}$) للكشفِ عن "مرضِ الطرقِ الهوائيةِ الصغيرةِ" عند البالغين، بسبب ضعفِ قابليتهِ للتَّكرارِ[24].

معدّلُ الجريانِ الزفيريّ الأعظميّ Peak expiratory flow rate (PEFR): هو الحدُّ الأقصى لمعدَّلِ الجريانِ الناتجِ أثناءَ الزَّفيرِ القويّ، بدءاً من الشهيقِ الكاملِ. يعكسُ PEFR على نحوٍ أساسيّ جريانَ الطُّرقِ الهوائيةِ الكبيرةِ، ويعتمدُ على الجهدِ الإراديّ والقوّةِ العضليةِ للمريضِ. يحدثُ الجريانُ الهوائيُّ الأعظميُّ أثناءَ الجزءِ المُعتَمِدِ على الجهدِ من مناورةِ الزفيرِ، ومن ثمَّ، قد تكونُ القيمُ المنخفضةُ ناتجةً عن جهدٍ أقلَّ من الحدِّ الأقصى بدلاً من انسدادِ الطُّرقِ الهوائيةِ. على الرُّغمِ من أنَّ PEFR عادةً ما يرتبطُ ارتباطاً جيداً بـ FEV_1، فإنَّ هذا الارتباطَ يتناقصُ في مرضى الرَّبو مع انخفاضِ الجريانِ الهوائيّ[24].

الفصلُ الثالثُ: تأثيرُ الدَّاءِ السُّكري على الرِّئة

1-3- مُقدّمَة:

إنّ السببَ الرئيسيَّ للوفاةِ في الدّاءِ السُّكري هو الاختلاطاتُ الناجمةُ عن السمّيّة السكريّة (glucotoxicity). هناكَ الآنَ أدلّةٌ متزايدةٌ تُظهِرُ أنّ الرِّئةَ هي أيضاً أحدُ الأعضاءِ الهدفيّةِ لاعتلالِ الأوعيةِ الدقيقة السّكريّ لدى المرضى المصابين بالنَّمطِ الأوّلِ والنَّمطِ الثاني من الدَّاءِ السُّكري.

نظراً لأنَّ نظامَ الأوعيةِ الدَّمويةِ الدقيقة للرِّئةِ يتميّزُ باحتياطيٍّ وظيفيٍّ ضخمٍ، تكونُ أذيّةُ الرئةِ الناتجةِ عن الدّاء السُّكري في الغالبِ تحتَ سريريةٍ، وكثيراً ما يتمُّ تجاهُلها من قِبَلِ المرضى والأطبّاء.

معَ الزيادةِ المستمرّةِ في حدوثِ الدّاءِالسّكري عند كبارِ السّنِّ، من المُرجّحِ أن يُعزى المزيدُ والمزيدُ من سوءِ الوظيفةِ الرئويةِ إلى الاختلاطاتِ الرّئويةِ السُّكريةِ. يشملُ المرضُ الرئويُّ المُصاحبُ للدّاءِ السّكري الاستعدادَ للأخماج والدّاءَ الرئويَّ الانسداديَّ المزمنَ مثلُ ذاتِ الرّئة، والتليّفِ الرئويّ، والسلِّ الرئويّ بالإضافةِ إلى اضطّرابِ التنفّسِ أثناءَ النَّومِ [27]. علاوةً على ذلكَ، فقد ثبت على أنَّ معدّلَ الوفيّاتِ بسببِ أمراضِ الرّئةِ بين مرضى السُّكري اليابانيين أكبرُ من 50% [28]. بالمقارنةِ معَ الأشخاصِ الأصِحّاءِ، فإنّ المرضى المصابين بالنَّمطِ الأوّلِ أو النَّمطِ الثاني من الدّاءِ السُّكري معرَّضونَ على نحوٍ متزايدٍ لخطرِ أخماجِ الجهازِ التنفسيّ، ويزدادُ الخطرُ مع تكرارِ حدوثِ الأخماجِ الشائعةِ.

كانت المخاطرُ النسبيةُ للإصابةِ بالسّلِّ الرئويّ بجميعِ أنواعهِ والحالاتِ الخمجيةِ المؤكَّدةِ بالدراسةِ الجرثوميةِ أعلى بمقدار 3.47 مرّةٍ و5.15 مرّةٍ على التوالي في الدّاءِ السُّكري مقارنةً بالشواهدِ الأصحّاءِ [29]. لذلكَ، أصبحَ توضيحُ الآليةِ الإمراضيةِ لأذيّةِ الرئةِ بالدّاءِ السُّكري موضوعاً بحثياً مهمّاً.

تمَّ تحديدُ كثير من مفاهيمِ الآليةِ الإمراضيةِ مثلَ؛ الشّدّةِ التأكسديةِ، والغلكزةِ غيرِ الأنزيميةِ للبروتينات، والمسارِ الكحوليّ (polyol pathway) على أنّها متورّطةٌ على أنها أحد الأسباب المتعلقة بالأذيَّةِ الرئويةِ في الدّاءِ السُّكري[30].

2-3-التغيّراتُ (الشكليةُ) المورفولوجيةُ في أذيّةِ الرئةِ بالسّكري:

تشيرُ دراسات كثيرة إلى وجودِ شذوذاتٍ فزيولوجيةٍ وبنيويةٍ في رئةِ المريضِ السّكريّ. أظهرَ الفحصُ النسيجيُّ في رئةِ الأرانب أنّ الأرانب المصابةَ بالدّاءِ السّكري تُظهِرُ شذوذاتٍ شكليةٍ (مورفولوجيةٍ) في غضونِ 3 أسابيعٍ من تحريضِ الدّاءِ السّكري. ثبت على أنَّ فرطَ سكَّرِ الدَّمِ في الدَّاءِ السُّكري يضرُّ بالجهازِ التنفسيّ بسببِ الأذيةِ الخلاليةِ الرئويةِ الناتجةِ عن اعتلالِ الأوعيةِ الدقيقةِ، التي في الوقتِ نفسهِ، يمكنُ أن تسهمَ أيضاً في الاعتلالِ العصبيّ الذاتيّ [24]. كما ثبت أيضاً عن وجودِ زيادةٍ كبيرةٍ في نسبةِ حجمِ الجدارِ السنخيّ والأسناخِ لكلِّ وحدةِ حجمٍ، وكذلكَ زيادةٍ في الكميَّاتِ النسبيةِ للكولاجين، والإيلاستين، والصفيحةِ القاعديةِ، وفي نسبةِ السَّطحِ إلى الحجمِ في رئتيّ الفئرانِ المصابةِ بالدَّاءِ السُّكري [24]. تصبحُ الأغشيةُ القاعديةُ متسمِّكةً في الداء السكري، إلى

جانبِ تفاعلٍ التهابيّ شديدٍ في الرئةِ المصابةِ بالدَّاءِ السُّكري. أظهرت البنية النسيجية للرِّئةِ والأجسامُ الصفائحيةُ انخماصاً في مجموعةِ الدَّاءِ السُّكري، ارتشاحاً أو تراكماً للعدلات، وسماكةً في الجدر السنخية في أنسجةِ الرئةِ عندَ المصابين بالدَّاءِ السُّكري أكثر بكثيرٍ مقارنةً بالشواهدِ الأصحَّاء [31].

أظهرَ الفحصُ النسيجيُّ لأنسجةِ الرئةِ عندَ المصابين بالدَّاءِ السُّكري باستخدامِ تلوينِ أحمر Sirius والأيوزين & هيموتوكسيلين تليُّفاً مع ارتشاحٍ هائلٍ للخلايا الالتهابية.

قد تكونُ الآليّاتُ الكامنةُ وراءَ التغيّراتِ المورفولوجيةِ في أذيَّةِ الرِّئةِ بالسُّكري كما يأتي:

- تنشيطُ أوكسيداز Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADPH) الذي يتوسّطُ الأذيَّةَ التأكسديَّةَ (oxidative) والنتروزيةَ (nitrosative).
- تنشيطُ المسارِ الكحوليّ (polyol pathway) الذي يعدُّ من أشيَعِ الآليَّاتِ المُرشَّحةِ لشرحِ السُّميَّةِ الخلويَّةِ لفرطِ سكَّرِ الدَّمِ السُّكري. عندما يصبحُ تركيزُ الغلوكوزُ في الخليةِ مرتفعَاً جدَّاً، يتمُّ تنشيطُ اختزالُ الألدوز (aldose) لتحويل الغلوكوزِ إلى سوربيتول (sorbitol) [32]. يمكنُ للسوربيتول أن يُحدِثَ ضغطاً أسموزياً (تناضحياً) خلوياً، مما يؤدّي إلى موت الخلايا. من ناحيةٍ أخرى؛ نظراً لأنّ المسارَ الكحوليّ (polyol pathway) يستهلكُ أيضاً NADPH ويُنتِجُ NADH، يمكنُ أن يحدثَ خللٌ في الأكسدةِ والاختزالِ الخلويةِ ويؤدّي إلى الشدَّةِ التأكسديَّة، ما يسبّبُ تغيّراتٍ في سلامةِ غشاءِ الخليَّةِ ووظيفتهِ.
- إنتاجُ المنتجاتِ النهائيةِ للغلكَزةِ المتقدّمةِ Advanced glycation and products (AGEs) التي يمكنُ أن تضعفَ بنيةَ ووظيفة البروتين

3-3- سوءُ وظيفةِ الرّئة في أذيّةِ الرئةِ بالسّكري:

يترافقُ الدّاءُ السُّكري بانخفاضِ وظائفِ الرّئة، لقد وُجِدَ أنّ شذوذاتَ وظائفِ الرئةِ قد ظهرَت في غضونِ 3 سنواتٍ من تشخيصِ الدّاءِ السّكري لدى 51.2% من الأطفالِ المصابين بالنَّمطِ الأوَّلِ من الدَّاءِ السُّكري.

هناك أيضاً زيادةٌ ذاتُ دلالةٍ إحصائيةٍ في مقاومةِ الطرق الهوائيّةِ الكُليَّةِ لدى الأطفالِ المصابينَ بالنَّمطِ الأوَّلِ من الدَّاءِ السُّكري [33].

أظهرت إحدى دراساتِ Strong Heart Study، والتي شملَت 2396 من البالغين، انخفاضاً ملحوظاً في وظيفةِ الرئةِ لدى سكان أمريكا الأصليين المصابين بالدَّاءِ السُّكري. علاوةً على ذلكَ، فقد وُجِدَ أنَّ ضَعفَ وظائفِ الرِّئة ظهرَ بالفعلِ في هذهِ المجموعةِ العِرقيةِ قبلَ تطوُّرِ داءٍ سكّريٍّ صريحٍ[34].

سوءُ وظيفةِ التهويةِ الرِّئويةِ:

إنَّ التهويةَ (ventilation) هي انعكاسٌ مهمٌّ لوظيفةِ الرِّئةِ. يُظهِرُ المرضى السُّكريون خطورة عاليةً للإصابةِ بالاضطراباتِ الرِّئويةِ التي غالباً ما تترافقُ بنمطٍ حاصرٍ لوظائفِ الرِّئةِ. أظهرتِ العديدُ من الدراساتِ المقطعيةِ أنَّهُ عندَ مقارنةِ السكريّين بالأشخاصِ الأصحَّاءِ، يعاني المرضى السكريونَ من انخفاضٍ كبيرٍ في العديدِ من المشعراتِ بما في ذلكَ الانخفاضُ في السِّعةِ الحيويةِ (VC)، والجريانِ الزفيريّ الوسطيّ (MEF) ، وحجمِ الزفيرِ المُتَبَقّي (REV)، والسِّعةِ الرِّئويةِ الكُليَّةِ (TLC)، والسِّعةِ الحيويةِ القسريةِ (FVC)، وحجمِ الزفيرِ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (FEV_1) [35][33]. كما ثبت ترافُق سوءَ الوظيفةِ التنفسيةِ الحاصرِ، وليسَ الانسداديّ مع ما قبل الدَّاءِ السُّكري (prediabetes) وأنه يسبُقُ تطوُّرَ النَّمطِ الثاني من الدَّاءِ السُّكري [36]. علاوةً على ذلكَ، فقد وُجِدَ أنَّ المرحلةَ المُبَكِّرةَ من الدَّاءِ السُّكري تعدِّلُ الارتكاسَ القصبيَّ لكلٍّ من أستيل كولين وإيزوبروتيرينول عن طريقِ تعطيلِ أكسيدِ النيتريك Nitric oxide (NO)، وقنواتِK_{ATP}، ومساراتِ إنزيماتِ الأكسدةِ الحلقيةِ في النماذج الحيوانية (خنازير غينيا) [37].

اقترحت فرضيات عدة حولَ آليةِ ضعفِ التهويةِ في الرِّئةِ عندَ المُصابينَ بالدَّاءِ السُّكري منها:

(1) انخفاضُ قوَّةِ عضلاتِ الجهازِ التَّنفسيّ، التي ترتبطُ ارتباطاً كبيراً بأحجامِ الرِّئةِ الضَّعيفةِ وسوءِ الضبطِ الاستقلابيّ في النَّمطِ الثاني من الدَّاءِ السُّكري.

(2) منَ المُحتَمَلِ أن يكونَ النمطُ الحاصرُ لسوءِ وظيفةِ الرِّئةِ ناتجاً عن الغلكزةِ غير الإنزيميةِ للبروتيناتِ الرِّئويةِ والتراكمِ اللاحقِ للكولاجين في الرئتينِ وجدارِ الصدرِ. علاوةً على ذلك، يمكن أن تؤدّي غلكزةُ ألياف الإيلاستين أيضاً إلى تصلّبِ الرئتين، وتقليلِ الانكماشِ المرنِ، وضعف انتشار الأوعية الدموية، وتغيّراتِ التهابيةٍ في الرئتين [28].

(3) يُظهِرُ ما يقربُ من ثلثِ الأشخاصِ المصابينَ بالدَّاءِ السُّكري استجابةً مضطربةً للتهويةِ عندَ نقصِ الأكسجةِ، وفرطِ ثاني أكسيدِ الكربون، أو التمرين، وهي إحدى أعراضِ الاعتلال العصبي الذاتي [38].

(4) ينخفضُ إطلاقُ الناقلِ العصبيّ غيرِ الكوليني غيرِ الأدرينياليّ بسببِ الاعتلال العصبي الذاتي السُّكري ، الذي يمكن أن يحرّرَ مقويةَ الأوعيةِ الدمويةِ الرئويةِ والتهويةَ الرئوية.

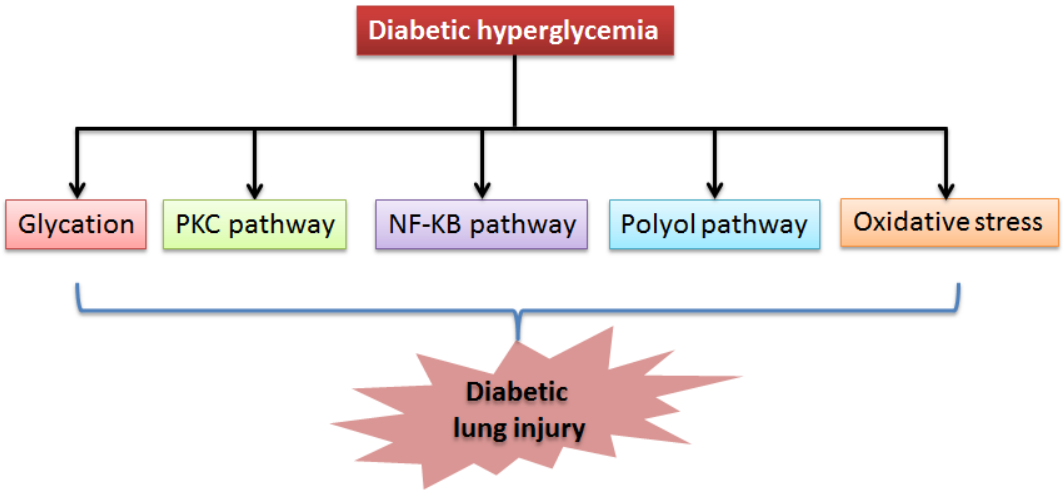
سعةُ الانتشارِ الرِّئويةِ:

يعد نقلُ الأكسجين وثاني أكسيد الكربون عبرَ الغشاءِ السنخيّ الوعائيّ هو الوظيفةُ الرئيسيةُ للرِّئةِ. إنّ سعةَ انتشارِ أوَّلِ أكسيدِ الكربونِ (DLCO) هي مقياسٌ لنقل الغازِ عبرَ الغشاءِ السنخيّ إلى كريَّاتِ الدّمِ الحمراءِ الشعريةِ والارتباطِ الكيميائيّ اللّاحقِ بالخضابِ. يتأثَّرُ DLCO بقُدرةِ النَّقلِ عبرَ الغشاءِ السنخيّ– الشعريّ وحجمِ الدَّمِ الشعريّ الرئويّ، وينخفضُ كلاهما عندَ البالغينَ المصابينَ بالنَّمطِ الأوَّلِ من الدَّاءِ السُّكري [38]. تُشيرُ الدَّلائلُ إلى أنَّ الأطفالَ المصابينَ بـــ T1DM يعانون من ضعفِ وظائفِ الرِّئةِ بما في ذلكَ DLCO، مقاومةُ الطريقِ الهوائيّ، الحجمُ السنخي Alveolar volume(AV) ، ونسبةُ DLCO/AV [39].

لقد ثَبُتَ أنَّ هناكَ انخفاضاً كبيراً في النسبةِ بين DLCO والتهويةِ السنخيةِ في التبادل الغازي الرئوي في مجموعةِ مرضى السُّكري بالمقارنة مع الشواهد الأصحّاء. يحدثُ انتشارُ COعبرَ الغشاءِ السنخيّ الوعائيّ بسبب سعةِ انتشارِ الغشاءِ (DMCO) المنخفضةِ، في حين ينخفضُ كلٌّ من DMCO وحجمُ الدّمِ الشَّعري في النَّمطِ الثاني من الدَّاءِ السُّكري [33]. يُفترض أن التحدُّدَ في انتشارِ الغازِ يصبحُ مهمَّاً وظيفياً مع تقاصرِ زمنِ عبورِ كريّاتِ الدّمِ الحمراءِ عبرَ الرِّئةِ.

4-3- الآليَّةُ الإمراضيةُ لأذيَّةِ الرِّئةِ في الدَّاءِ السُّكري:

هناكَ الكثير من البيانات التي قد تفسر الآليات الإمراضية لأذيَّةِ الرِّئةِ في الدَّاءِ السُّكري. معَ ذلكَ، لا يزالُ التوضيحُ التفصيليُّ لكلِّ آليةٍ يمثّلُ تحدياً. يُحرّضُ فرطُ سكَّرِ الدَّمِ المطوَّلِ تفعيل مجموعةٍ متنوّعةٍ من المساراتِ، بما في ذلكَ الشدَّةُ التأكسديَّةُ، الغلْكَزَةُ غيرُ الأنزيميةِ للبروتيناتِ، والمسارُ الكحوليُّ (polyol pathway) وإنتاجُ السوربيتول، ومسارُ العاملِ النووي–κB، وتفعيلُ مسارِ البروتين كيناز C [40] . الشكل (6)



الشكل (6): الآلياتُ الإمراضيةُ لأذيَّةِ الرِّئةِ في الدَّاءِ السُّكري[40]

الشِّدَّةُ التأكسديَّةُ:

تشيرُ الدراساتُ التجريبيةُ والسريريةُ السابقةُ إلى أنَّ فرطَ إنتاجِ الأكسيدِ الفائقِ (superoxide) الناجمِ عن فرطِ سُكَّرِ الدَّمِ يؤدي دوراً رئيسياً في الآليَّةِ الإمراضيَّةِ لتطوُّرِ اختلاطاتِ الدَّاءِ السُّكري في جميعِ أنواعِ أذيَّاتِ الأنسجةِ. يُنتجُ فرطُ سكَّرِ الدَّمِ المُستَمرِّ زيادةً مفرطةً في أنواعِ الأكسجينِ التفاعليةِ (ROS) وأنواعِ النيتروجينِ التفاعلية (RNS)، التي لا يمكنُ تغطيتها بمضادَّاتِ الأكسدَةِ، ما يؤدّي إلى تخرّبِ الحمضِ النووي، والدهون، والبروتينات. تشيرُ الدلائلُ في أذيَّةِ الرِّئةِ بالدَّاءِ السُّكري إلى انخفاضِ نشاطِ ديسموتاز الأكسيد الفائق (SOD)، وزيادةِ محتوى أكسيد النيتريك (NO) ومالونديألديهيد (MDA) على نحوٍ كبيرٍ[28].

يمكنُ لـ NO والأكسيدِ الفائقِ (superoxide) أن يعملا بالتزامنِ لإنتاجِ بيروكسينيتريت (peroxynitrite) الضارِّ جدًّا؛ لذلكَ فإنَّ أيَّ دليلٍ على ارتفاع تركيز NOفي الرئة لدى مرضى الدَّاءِ السُّكري، يشيرُ إلى أنَّ مسارَ NO/peroxynitrite هو آليةٌ يحدثُ من خلالها أذيَّةٌ للرِّئةِ.

توضِحُ البياناتُ السريريةُ أنّ عاملَ نخرِ الورمِ- ألفا Tumer nicrosis factor-alpha (TNF-α)، إنترلوكين-6، إنترلوكين-10، ومستوياتُ مالونديألديهيد (MDA) في المصلِ تزدادُ زيادةً ملحوظة لدى المرضى السكريّين الذينَ أظهروا أذيةً في الرئّة[28].

الغَلْكَزَةُ غيرُ الإنزيميةِ للبروتيناتِ:

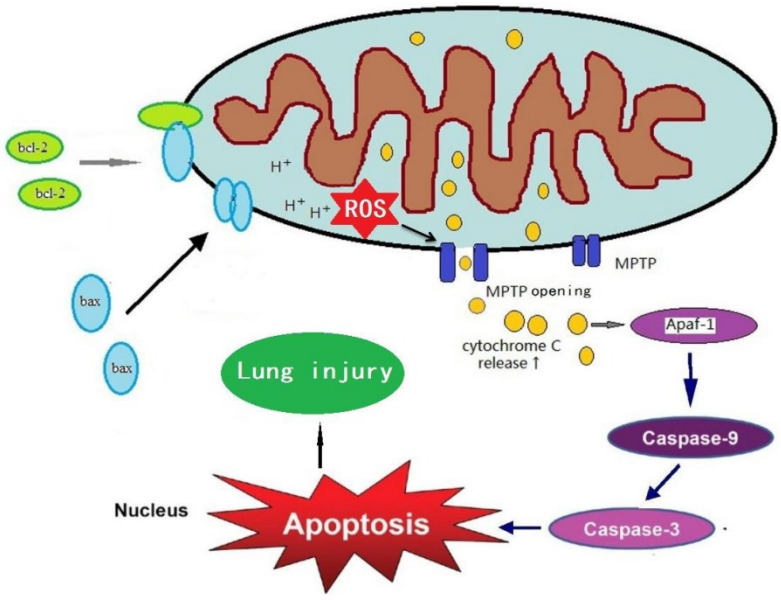
هي الارتباط التساهمي للسكر ببروتين أو ليبيد, تتسارَعُ الغلكَزةُ غيرُ الإنزيميةِ عن طريق الشدَّةِ التأكسديةِ والمســـتوياتِ المرتفعةِ من الألدوز (aldoses). المنتجاتُ النهائيةُ للغلكَزةِ المتقدِّمةِ Advanced glycation end products (AGEs)هي مجموعةٌ غيرُ متجانســـةٍ من البروتيناتِ، والشُّـــحومِ، والأحماضِ النوويةِ المُعَدَّلةِ الناتجةِ عن فرطِ ســـكَّرِ الدَّم داخل الخلايا عن طريقِ تفاعلِ Maillard غيرِ الأنزيمي [41]. يمكنُ أن يؤدِّي هذا التعديلُ إلى تغيّراتٍ في الخصـائصِ النسيجيةِ/الخلويةِ من تكوين روابطَ متشابكةٍ من شأنِها أن تضـعفَ الوظائفَ البيولوجيةَ للبروتيناتِ المسـتهدفةِ. يمكنُ للأنسـجةِ المعرَّضـةِ لحالةٍ مسـتمرَّةٍ من ارتفاع سكَّرِ الدَّمِ أن تُظهِرَ غلكَزةً غيرَ إنزيميةٍ للبروتيناتِ، حيث يُشـــكَّل AGEs في النهايةِ. يحتمل أنَّ تكوُّنَ AGEs وتراكمها مســـهمٌ في الآلية الإمراضـية للاختلاطات الوعائيةِ للدّاءِ السُّـكري [42]؛ نظرًا لأنَّ وسـائطَ الأكسـجين التفاعلي مسـاهمةٌ في تكوّن هياكلِAGEs مثل carboxymethyllysine، فقد يؤدِّي تفاعلُ بروتيناتِ AGE المُعدَّلةِ مع البالعاتِ إلى زيادةِ إنتاج البالعات من أنواعِ الأكسجينِ التفاعليةِ (ROS) ، وبالتَّالي الإسهام في حدوثِ التليّفِ الرئويّ.

لذلك، يمكن اعتبار التكوُّنَ المتســـارعَ بســـببِ فرطِ ســـكرِ الدَّم للمنتجاتِ النهائيةِ للغلكَزةِ المتقدِّمةِ غيرِ الإنزيميةِ في الأنسـجةِ على أنّهُ سِـمَةٌ مَرَضـيةٌ مركزيَّةٌ لاختلاطاتِ الدَّاءِ السُّـكري. لقد ثبتَ أنَّ تفاعلَ AGEs مع مستقبلاتها يثيرُ استجاباتٍ التهابيةً في خلايا الجدر الوعائية. يمكنُ أن تؤدّي الغلكَزةُ إلى زيادةِ تنظيمِ وسيطِ عامل النمو المحول β وتقودَ إلى زيادةِ اصطناع الكولاجين، واللامينين، والفيبرونكتين في المطرقِ خارجِ الخليّةِ[43].

المسارُ الكحوليُّ (polyol pathway):

هو أحدُ المصـادرِ الرئيسـيةِ لإنتاجِ أنواعِ الأكسـجين التفاعلية (ROS) في الدَّاءِ السُّـكري[44]. يقلّلُ ارتفاعُ سكَّرِ الدَّمِ مستوياتNAD^+ عن طريق تنشيط polyol pathway وعن طريق التنشيط المفرط لبوليميراز (ADP–ribose). أظهرت الشـرايينُ الرئويةُ للجرذانِ المصـابةِ بالدَّاءِ السـكري استجابةً ضـعيفةً للأسـيتيل كولين واستجابةً مقبضّـةً للأوعيةِ منخفضـةً لـــ N–omega–nitro–L–arginine methyl ester وهو مثبّطُ NOS مُستَخدَمٌ على نطاقٍ واسـعٍ. كما تبين أنّ الدَّاءَ السُّكري يؤدّي إلى سوءِ وظيفةٍ بطانيةٍ في الشريانِ الرئويّ عن طريقِ تعزيزِ

إنتاجِ الأكسيدِ الفائقِ (superoxide). بالإضافةِ إلى ذلك، يمكن للمتقدّرات (Mitochondria) التالفة أيضاً أن تولّدَ فائضاً من الأكسيدِ الفائقِ الذي يمكنُ أن يتسبَّبَ في أذيّةِ الأنسجةِ في الدَّاءِ السُّكري [28]. المتقدّراتُ هي عضيّاتٌ مهمَّةٌ لبقاءِ الخليَّةِ، وتؤدي أدواراً مهمّةً في توليدِ الطاقةِ داخلِ الخلايا، وتعديلِ موتِ الخلايا المبرمج (apoptosis)، وفي الإشاراتِ داخلِ الخلويةِ المُعتَمِدةِ على الأكسدةِ والإرجاعِ. يمكنُ أن تكونَ المتقدّراتُ مصدراً لأنواعِ الأكسجينِ التفاعليةِ (ROS) وهدفاً للضرر التأكسدي أثناءَ الشدّةِ التأكسديةِ؛ لذلكَ فإنّ عدداً من الدراساتِ التي حاولت ربط المتقدّرات باختلاطاتِ الدّاءِ السّكري قد ركزت على دور ROS للمتقدّراتُ. ينتجُ عن فرط سكر الدم المطوَّل إنتاجٌ زائدٌ من ROS بوساطة المتقدّراتِ، والذي بدوره قد يسهمُ إسهاماً كبيراً في تطوّرِ اختلاطاتِ الدّاءِ السّكري (الشكل 7) [28].



الشكل (7): الدورُ المحتمَل لسوءِ وظيفةِ المتقدّراتِ في أذيَّةِ الرّئةِ بالدَّاءِ السُّكري

مسارُ العاملِ النوَوي–κB:

يشاركُ مسارُ إشاراتِ العاملِ النوويّ–κB في تنظيمِ التعبيرِ الجينيّ في الاستجاباتِ الالتهابيةِ المُبكّرةِ. يُعدُّ مسارُ العاملِ النوويّ–κB هدفاً أساسياً للتنشيطِ بفرطِ سكرِ الدَّمِ، الشدَّةِ التأكسديةِ، والسيتوكيناتِ الالتهابيةِ. يتمُّ تنظيمُ التعبيرِ عنTNF–α، إنترلوكين– 1β، إنترلوكين–6، وغيرها من السيتوكينات المقوّيةِ للالتهابِ في اتجاهِ

مســـارِ العاملِ النوويّ–κB . لقد ثَبُتَ أنّ العامل النووي–κB ينشِّـــطُ الجيناتِ التي تُشـــفِّرُ الســـيتوكيناتِ المقويةَ للالتهابِ، وجزيئاتِ التصاقِ الخليةِ، ومُخلّقةِ أكسيد النيتريك، وأنزيمات الأكسدة الحلقية –2 [45].

مسارات بروتين كيناز C:

بروتين كيناز ســي Protin kinase c (PKC) هو عائلةٌ من الإنزيماتِ التي تشـاركُ في تنظيمِ وظيفةِ عدد من البروتيناتِ. يترافقُ PKC بالتغيُّراتِ الوعائيةِ مثلَ زيادةِ النفوذيةِ، والانقباضِ، واصـــطناعِ المطرقِ خارجِ الخلية، ونموِّ الخلايا وموتِ الخلايا المبرمج، وتكوّنِ الأوعيةِ (angiogenesis)، والتصـــاقِ الكريَّاتِ البيضِ، وتفعيلِ السيتوكينات وتثبيطهِ. يمكن أن يؤدِّي تنشيطُ PKC عن طريقِ ارتفاعِ سكَّرِ الدَّمِ إلى تنشيطِ NADPH أوكســيداز الذي يولّدُ المزيدَ من ROS ويزيدُ من الشــدَّةِ التأكســديةِ؛ لذلك، يمكنُ أن يكونَ لخللُ تنظيمِ PKC علاقة في أذيّةِ الرِّئةِ السُّكريَّة[46].

الجزءُ الثاني – الدِّراسةُ العمَليَّة

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

1-1-خلفيّةُ البحثِ وأهميَّتهُ:

الدَّاءُ السُّكري (DM) هو مجموعةٌ من الاضطراباتِ الاستقلابيةِ الناجمةِ عن مسبّباتٍ مرضيةٍ غيرِ متجانسةٍ بما في ذلك العيوب في إفرازِ الأنسولين أو عمل الأنسولين أو كليهما وتتميَّزُ بفرطِ سكَّرِ الدم في غياب العلاج. يُعدُّ DM أحدَ أكثرِ الاضطراباتِ الاستقلابيةِ شيوعاً تتزايدُ بمعدلٍ يُنذرُ بالخطر في جميعِ أنحاءِ العالم [1]. يؤثِّرُ الدّاءُ السُّكري في جميعِ أعضاءِ الجسمِ ويتسبب بعبءٍ اقتصاديٍّ للمرضى والمجتمعات.

إنّ السببَ الرئيسيَّ للوفاةِ في الدّاءِ السُّكري هو الاختلاطاتُ الناجمةُ عن السمّيّة السكريّة (glucotoxicity). هناكَ أدلّةٌ متزايدةٌ تُظهِرُ أنّ الرِّئةَ هي أيضاً أحدُ الأعضاءِ الهدفيّةِ لاعتلالِ الأوعيةِ الدقيقة السّكريّ لدى المرضى المصابين بالنَّمطِ الأوّلِ والنَّمطِ الثاني من الدَّاءِ السُّكري.

نظراً لأنَّ نظامَ الأوعيةِ الدَّمويةِ الدقيقة للرِّئةِ يتميّزُ باحتياطيٍّ وظيفيٍّ ضخمٍ، تكونُ أذيّةُ الرئةِ الناتجةِ عن الدّاء السُّكري في الغالبِ تحتَ سريريةٍ وكثيراً ما يتمُّ تجاهُلها من قِبَلِ المرضى والأطبّاء.

تمَّ تحديدُ عدد من مفاهيمِ الآليةِ الإمراضيةِ مثلَ: الشّدّةِ التأكسديةِ، والغلكزةِ غيرِ الأنزيميةِ للبروتينات، والمسارِ الكحوليِّ (polyol pathway) على أنّها ذات علاقة في التسبّبِ بالأذيَّةِ الرئويةِ في الدّاءِ السُّكري. بالإضافة لذلكَ تمّ توثيقُ كثير من الاضطرابات الوظيفية الرئوية في الدّاءِ السُّكري؛ كانخفاضَ الانكماش المرن (recoil)، وانخفاض حجم الرئة، وتضاؤل أداء العضلات التنفسية، والالتهاب المزمن منخفض الدرجة، والانخفاض في قدرة الانتشار الرئوي بالنسبة لأول أكسيد الكربون، واعتلال الأعصاب الذاتي الذي يشمل عضلات الجهاز التنفسي.

Spirometry هو اختبارُ وظائفِ الرئةِ الأكثرُ شيوعاً وهو مفيدٌ في تقييمِ المرضى مع أعراضٍ تنفسيةٍ (كالزلّةِ التنفسيةِ، والسعالِ، والوزيزِ) أو المعرَّضينَ لعواملِ الخطرِ للأمراضِ التّنفسيّةِ (كالتدخين، والتعرّض المهني، والقصة العائلية). يقيسُ Spirometry الوظيفةَ الميكانيكيةَ المتكاملةَ للرئةِ، وجدارِ الصدرِ، وعضلاتِ الجهازِ التنفسيِّ، والطرقِ الهوائيةِ.

على الرُّغمِ من الطَّبيعةِ غيرِ الواضحةِ، لا تزالُ العلاقةُ بين الدّاءِ السُّكري واختبار وظائفِ الرِّئةِ (Spirometry) مهمَّةً بسبب التداعياتِ الوبائية والسريرية المُحتَمَلةِ. قد يصبحُ فقدانُ الاحتياطيّ الرِّئويّ مهمَّاً سريرياً. انطلاقاً من ذلك أُفتُرِضَ تأثُّر وظيفة الرِّئةِ في الدّاءِ السُّكري بشكل قد يرتبط بقيمةِ HbA1c ومدّةِ المرضِ.

2-1- هَدفُ البَحثِ:

الهدفُ الرئيسيُّ:

تحديدُ أيّ ضـــعفٍ وظيفيّ في الرِّئةِ لدى المرضـــى الســـكريّين بقياسِ التَّنفُس عن طريق مقياس التنفس (Spirometry) عن طريقِ مقارنةِ القيَمِ المقيسة مع القِيَمِ المُتوقَّعَةِ.

الأهدافُ الثانويَّةُ:

- دراسةُ العلاقةِ بين مدَّةِ الدَّاءِ السُّكري ونتائجِ Spirometry
- دراسةُ العلاقةِ بين ضبطِ الدَّاءِ السُّكري ونتائجِ Spirometry

3-1-عيّنةُ البَحثِ:

شـملتِ الدِّراسـةُ المرضـى المُشـخَّص لهم داءٌ سـكَّريٌّ منذ سـنةٍ على الأقلِّ من مُراجعي قسـمِ العياداتِ في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّينِ بدمشق خلالَ المدة ما بين شهري أيلول 2020 وأيلول 2021.

معاييرُ الإدخالِ في الدِّراسةِ:

- المرضى من كلا الجنسين المُشخَّصينَ بالدَّاءِ السُّكري (نمط أوَّلٌ أو نمطٌ ثانٍ)
- العمر أكبر من 18 سنة
- موافقة المريض

معاييرُ الاستبعادِ من الدِّراسةِ:

- المرضى المدَخِّنون (حالياً أو لديهم سوابقُ تدخينٍ)
- المرضى مع أمراضٍ رئويَّةٍ مُزمنةٍ معروفةٍ مُسبقاً
- المدمنونَ على الكحولِ

- البدانة (BMI $\geq$ 30 كغ/م^2)
- الحواملُ والمرضعاتِ
- المرضى غيرُ القادرينَ على إعطاءِ موافقةٍ (مرضى نفسيين) أو غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة)

فكانت عيّنةُ البحثِ النّهائيَّةِ مؤلَّفةً من 75 مريضاً مشخَّصين بالدَّاءِ السُّكري

4-1-موادُّ البِحثِ وطرائقه:

تصميمُ البَحثِ: دراسةٌ مقطعيَّةٌ مُستعرِضَةٌ (cross -sectional study).

مكانُ البَحثِ: عيادةُ وشعبةُ أمراضِ الجهازِ التنفسيّ في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين في دمشق.

مُدَّةُ البَحثِ: أيلول2020 – أيلول2021.

أُجريَتِ الدِّراسةُ على المرضى المراجعين لقسمِ العياداتِ الخارجيَّةِ في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين خلالَ مدة الدِّراسةِ المذكورةِ. كان جميع المرضى في هذا البحثِ على درايةٍ تامةٍ بالإجراءات، وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقّي المعلوماتِ الكافيَةِ (الشكل 8).

5-1-مراحلُ العَمَلِ:

تشخيصُ الدَّاءِ السُّكري:

عُدَّ المريضُ مصاباً بالدَّاءِ السُّكري في حال وجودِ تشخيصٍ سابقٍ مُثبَتٍ (سواءً أكانَ معالجاً أم غيرَ معالجٍ) وفقاً لمعاييرِ جمعيَّةِ السُّكري الأمريكية (ADA) لتشخيصِ الدَّاءِ السُّكري بوجودِ أيٍّ مما يأتي:

- مستوى خضاب غلوكوزي (HbA1c) $\leq$ 6.5 %
- أو مستوى سكر الدَّمِ الصّيامي (FPG) $\leq$ 126 مغ/دل، يُعرَّفُ الصِّيامُ بأنَّهُ عدمُ تناولِ السعراتِ الحراريَّةِ لمدَّةِ 8 ساعاتٍ على الأقلّ

تمَّ أخذ عينات دم وريدية بعد صيام 8 ساعات أُجريت هذه التحاليل في مخبر مشفى الأسد الجامعي باستخدام كيت (Hitachi) المصنع في شركة (Roche) في حين أُجريت في مخبر مشفى المواساة الجامعي باستخدام كيت (Respons) المصنع في شركة (Olympus) .

- أو سكر دم عشوائي ≥ 200 مغ/دل عند مريضٍ لديهِ أعراضٌ كلاسيكيَّةٌ لارتفاعِ سُكَّرِ الدَّمِ (كالبُوالِ، والعُطَاشِ، والنُّهَامِ، وفُقدانِ الوزنِ) أو أزمَةِ ارتفاعِ سُكَّرِ الدَّمِ (hyperglycemic crisis)

جمعُ المَعلوماتِ:

بعدَ الحصولِ على الموافقَةِ المُستنيرةِ من المرضى للمشاركةِ في الدِّراسةِ، قامَ الباحثُ بإجراءِ تَقييمٍ سريريٍّ للمرضى وفق استمارة البحث (الشكل 9) تضمّن توثيقَ ما يأتي:

- العمر، الجنس، العادات الشخصية
- السوابق المرضية
- السوابق الجراحية
- السوابق الدوائية
- نمط الدَّاء السُّكري، ومدّة تشخيص الدّاءِ السُّكري

فحص سريري مع توثيق موجودات:

- الطول
- الوزن
- مشعر كتلة الجسم (BMI) الذي يُحسب بتقسيم الوزن (بالكغ) على مربع الطول (بالمتر) ويعبّر عنهُ بواحدة كغ/م^2، باستخدام ميزان ماركة (Granzia) وتمّ استبعاد المرضى مع BMI≤ 30 كغ/م^2 (المصابين بالبدانة) من الدراسة لتفادي تأثير البدانة على وظائف الرئة.

قيس الخضاب الغلوكوزي لدى جميع المرضى، وعُدَّت قيمة HbA1c≤ 7% مشعراً للضبطِ السّيّء للدّاء السُّكري.

تم معايرة الخضاب الغلوكوزي Hemoglobin A1c (HbA1c) باستخدام كيت (Nyocard) في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين

إجراء قياس التنفس بمقياس التنفس (Spirometry):

بعدَ إدخالِ بياناتِ المريضِ إلى جهازِ قياسِ التنفُّسِ ماركة "micro Quark" المحوسب، يُجرَى الاختبارُ في وضعيَّةِ الجلوسِ. يُطلَبُ منَ المريضِ أخذُ شهيقٍ عميقٍ ليصلَ بذلكَ إلى السِّعةِ الرِّئويَّةِ الكُليَّةِ Total lung capacity (TLC) ثمَّ يقومُ بإجراءِ زفيرٍ فمويٍّ بأقوى ما يُمكِن وبأسرعَ ما يُمكِن لمدَّة 6 ثوانٍ على الأقلِّ وصولاً إلى الحجم المتبقي (RV). وتُسجَّلُ القياساتُ الآتية:

- السِّعةُ الحيويَّةُ القسريَّةُ (**FVC**) (لتر)
- الحجمُ الزَّفيريُّ القسري في ثانيةٍ واحدةٍ (**FEV_1**) (لتر)
- علاقة تفنو (**FEV_1/FVC**)
- الجريان الزفير القسري بين 25% و75% من السِّعةِ الحيويةِ القسريةِ(**$FEF_{25-75\%}$**)
- معدّل الجريان الزفيري الأعظمي (**PEFR**) (لتر/ثانية)

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

6-1-الطُّرقُ الإحصائيَّةُ المُتَّبَعةُ:

أُجريَ التَّحليلُ باستخدامِ برنامجِ الحِزمة الإحصائيَّةِ للعلومِ الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلكَ برنامجَ Excel 2010. تمَّ اعتبارُ القيمةِ التنبؤيَّةِ الأقلَّ من 0.05 (P value < 0.05) مهمة إحصائيَّاً.

- **الإحصاءُ الوصفيُّ (Description Statistical):**

للمتغيّراتِ الفئويةِ، بالاعتماد على التكرار، والنسبِ المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استُخدِمَت مقاييسُ النَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

- **الإحصاءُ الاستدلاليُّ (Inferential Statistical):**

بالنسبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ استُخدِمت الأساليبِ الإحصائيَّةِ التاليةِ:

اختبارُ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيَّراتِ المرضـيَّةِ بين المجموعاتِ باسـتخدامِ اختبارِ ت – سـتودنت (t–test) للمقارنةِ بين المتوسّطاتِ.

دُرسـت علاقةِ الارتباطِ الخَطِّيَّ بين مدّةِ تشـخيصِ الدّاءِ السـكَّري وقيمةِ HbA1c من جهةٍ وكلٍّ من FVC، FEV_1، FEV_1/FVC، $FEF_{25-75\%}$، PEFR من جهةٍ أخرى باستخدامِ مُعَامِل ارتباطِ بيرسون (r).

الاعتباراتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضـي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهِم وكرامتهِم سـواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أو المشـاركين في البحثِ أو المُسـتهدفِين في البحثِ وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميّ عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيّ وتجنُّبِ الضَّـرر، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيّ الاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ خلالَ عمليَّةِ البحثِ، تم في هذا البحث الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصداقيَّةِ،الثِّقةَ، والالتزامَ بِسريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سجلَّاتِ المرضى والحصولِ على النتائجِ المخبريَّةِ دونَ إلحاق الأذَى بهم.

الفصلُ الثاني: نتائجُ البحث ومناقشتها والمقارنة مع الدراسات المشابهة:

1-1- النتائج:

1-2-العمر:

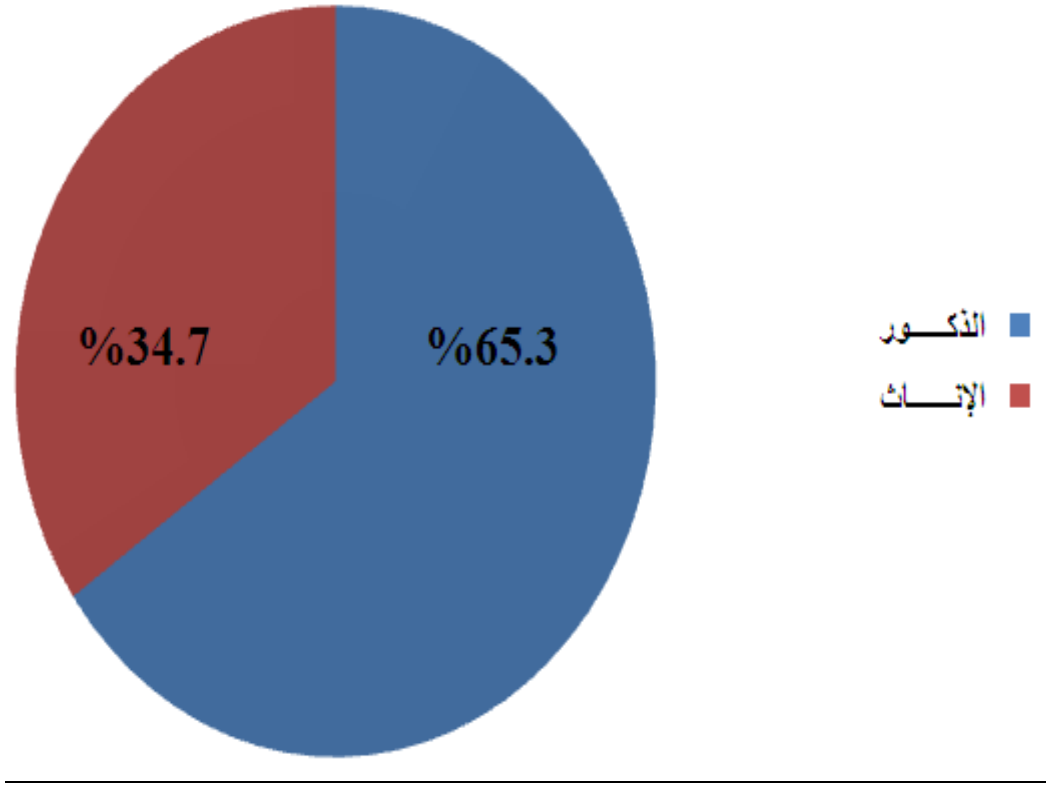
بلغَ متوسّطُ عمرِ مرضى الدّاء السّكري في البحث56.1 سنةً، بانحرافٍ معياريٍّ قدرهُ 6.4، وبمجالٍ تراوحَ ما بين 21 – 74 سنة. كان العدد الأكبرُ من مرضى البحثِ ضمنَ الفئةِ العمريةِ ما بين 51 – 60 سنة. يوضّحُ الجدول (1) توزّعَ مرضى الدَّاء السُّكري وفقاً للفئاتِ العمريةِ.

الجدول (1): توزّع مرضى الدَّاءِ السُّكري وفقاً للفئاتِ العمريةِ

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
< 40 سنة	9	%12
40 – 50 سنة	18	%24
51 – 60 سنة	28	%37.3
> 60 سنة	20	%26.7
المجموع	**75 مريضاً**	**%100**

2-2-الجنس:

بلغ عددُ الذكورِ 49 مريضاً بنسبةِ 65.3%، والإناثِ 26 مريضةً بنسبةِ 34.7% كما هو موضَّحٌ في الشكلِ (8).



الشكل (8): توزّع مرضى الداء السكري في البحث وفقاً لجنس المريض

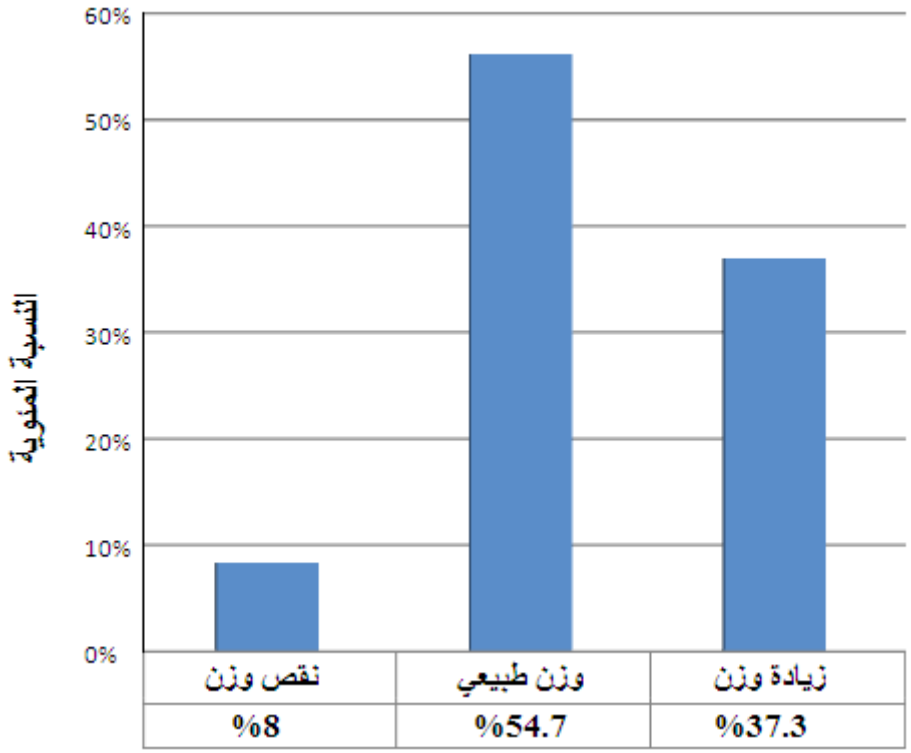
3-2-مشعر كتلة الجسم (BMI):

بلغ متوسِّطُ الطولِ لدى مرضى الداء السكري 1.67± 0.72 متراً، متوسّط الوزن 65.4 ± 12 كغ، ومتوسّط مشعر كتلة الجسم (BMI) 24.9± 3.5 كغ/م^2. كما هو موضّح في الجدول (2).

الجدول (2): متوسّط القياسات الجسدية لدى مرضى البحث

المتغيّر	المتوسط	الانحراف المعياري	المجال
الطول (م)	1.63	0.78	1.83 – 1.44
الوزن (كغ)	65.4	12	92 – 40
BMI (كغ/م^2)	24.9	3.5	29.9– 16.3

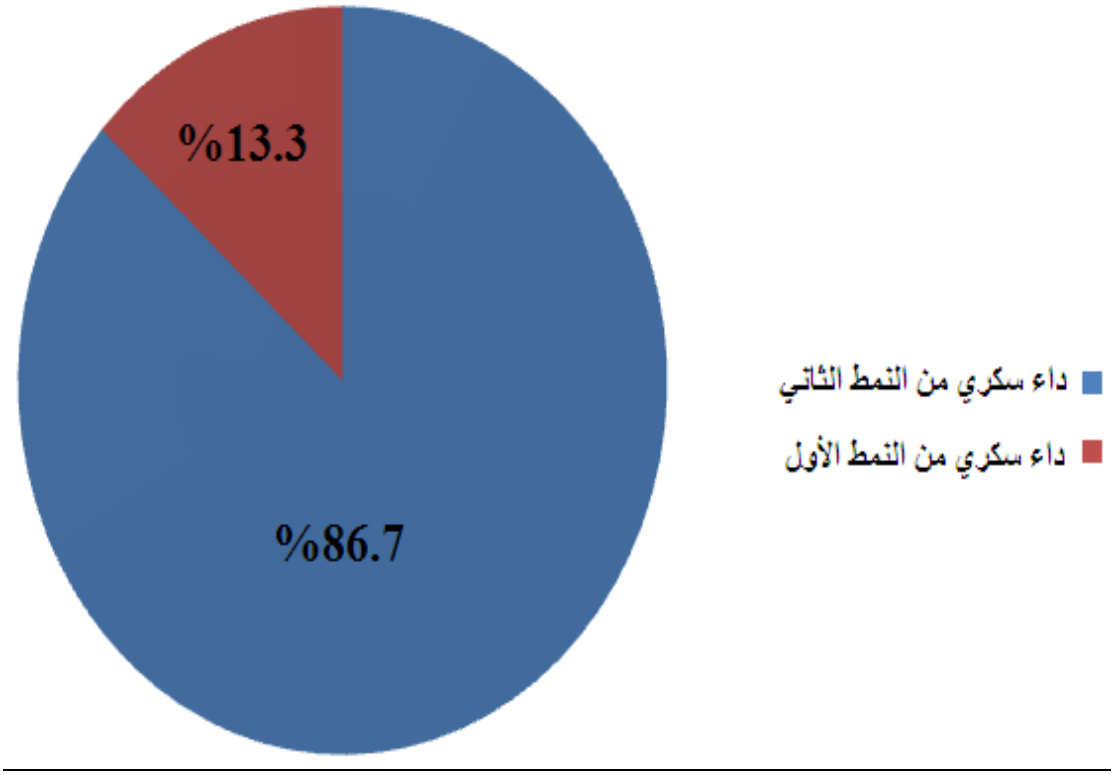
يوضّح الجدول الشكل (9) توزّع مرضى البحث وفقاً لتصنيف مشعر كتلة الجسم (BMI).



الشكل (9): توزّع مرضى البحث وفقاً لتصنيف مشعر كتلة الجسم (BMI)

4-2-نمطُ الدَّاءِ السُّكري:

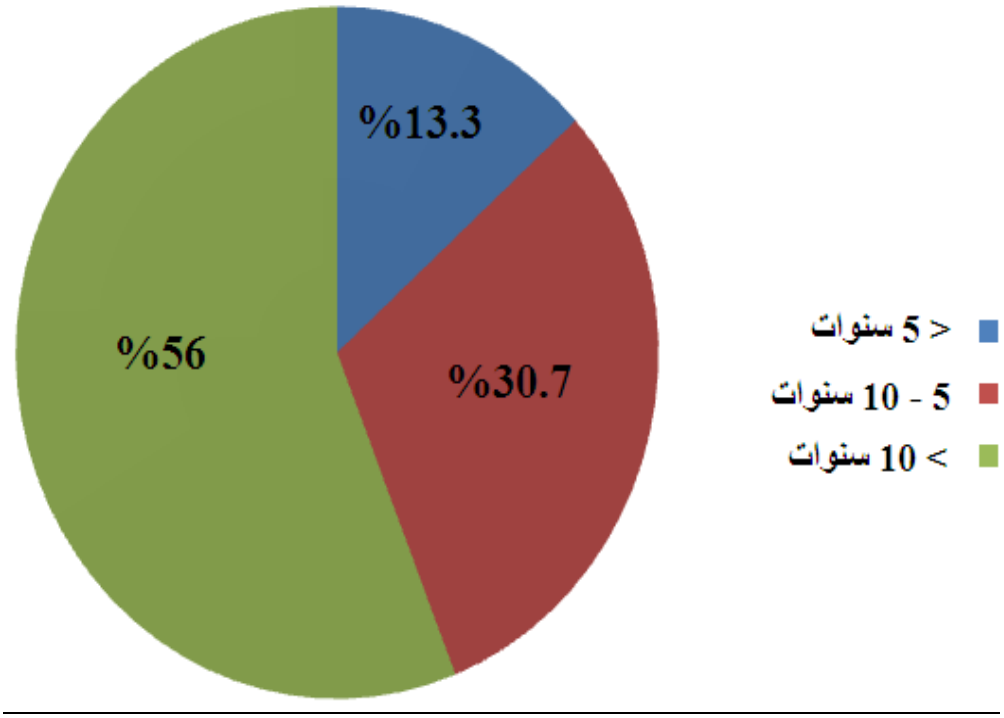
بلغَ عددُ مرضى النمط الأوَّلِ من الدَّاءِ السُّكري (T1DM) 10 مرضى بنسبة 13.3%، وعدد مرضى النمط الثاني من الداء السكري (T2DM) 65 مريضاً بنسبة 86.7%، كما هو موضّح في الشكل (10).



الشكل (10): توزّع المرضى في البحث وفقاً لنمط الداء السكري

5-2-مدّة تشخيص الداء السكري:

بلغ متوسّط مدّة تشخيص الداء السكري في البحث 11.56 سنة بانحراف معياري قدرهُ 5.8 وبمجالٍ تراوح ما بين 1 – 25 سنة. يوضّح االشكل (11) توزّع مرضى الدّاء السكري وفقاً لمدّة تشخيص المرض.



الشكل (11): توزّع مرضى الداء السكري وفقاً لمدّة تشخيص المرض

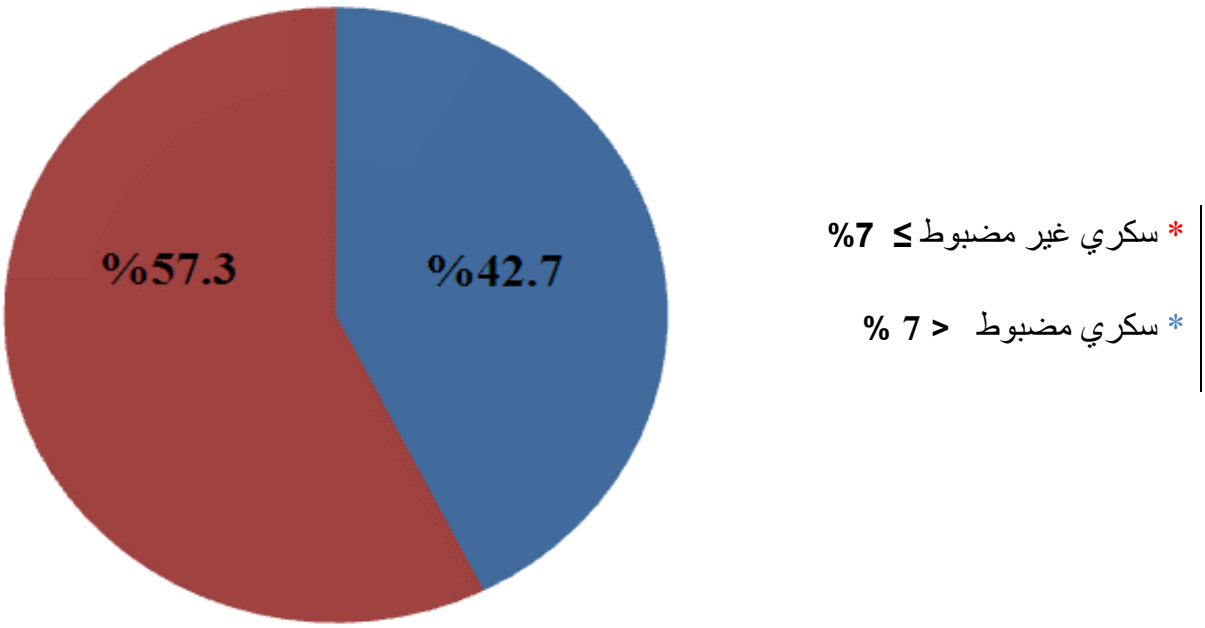
5-2-نتائج القياسات السكرية:

بلغ متوسّط سكر الدم الصيامي (FBG) لدى مرضى الداء السكري 155.9 ± 58 مغ/دل ومتوسّط الخضاب الغلوكوزي (HbA1c) 8.7± 1.6%. كما هو موضّح في الجدول (3).

الجدول (3): متوسّط نتائج القياسات السكرية

المتغيّر	المتوسط	الانحراف المعياري	المجل
FBG (مغ/دل)	155.9	58	310 – 62
HbA1c (%)	8.7	1.6	13.8 – 6.1

كان الدّاء السكري مضبوطاً (HbA1c < 7 %) لدى 32 مريضاً (42.7% من عينة البحث). يوضّح الشكل (12) توزّع مرضى الداء السكري وفقاً لقيمة HbA1c.



الشكل (12): توزّع مرضى الداء السكري وفقاً لقيمة HbA1c

6-2-نتائج قياس وظائف الرئة:

يوضِّحُ الجدول (4) نتائج قياس وظائف الرئة لدى مرضى البحث.

الجدول (4): نتائج قياس وظائف الرئة لمرضى البحث

المتغيّر	المتوسط	الانحراف المعياري	المجل
FVC (لتر)	3.67	0.64	4 - 2.3
FEV_1 (لتر/ثا)	2.52	0.65	3.32 -1.78
(%) FEV_1/FVC	%85.5	%6.7	100 -69
PEFR (لتر/ثا)	5.82	1.9	10.5 -3.7
$FEF_{25-75\%}$	3.67	0.3	5.1-2.8

7-2- مقارنة نتائج قياس وظائف الرئة مع القيم المتوقعة:

يوضّح الجدول (5) مقارنةً بين متوسّط نتائج قياس Spirometry المقيسة ومتوسّط القيم المتوقعة لدى أفراد البحث.

الجدول (5): مقارنة نتائج قياس وظائف الرئة مع القيم المتوقعة

المتغير	القيمة المقيسة	القيمة المتوقّعة	t-test	P-value
FVC (لتر)	0.64± 2.95	0.49 ±3.3	3.76	0.0002
FEV_1 (لتر/ثا)	0.65±2.52	0.61±2.92	3.88	0.0002
(%) FEV_1/FVC	%6.7±%85.5	%5.8 ±%87.43	1.89	0.059
PEFR (لتر/ثا)	1.9±5.82	2 ±6.81	3.1	0.0023
$FEF_{25-75\%}$	0.3 ± 3.67	0.25 ± 3.87	4.43	<0.001

كان في مرضى الدَّاءِ السُّكري متوسّط FVC، ومتوسّط FEV_1، ومتوسّط PEFR، ومتوسّط $FEF_{25-57\%}$ أخفض مقارنةً بالقيَمِ المُتوقَّعةِ بفارقٍ مهمّ إحصائياً. في حينِ لم يكُن هنالك فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيةٍ بين متوسّط قيمة FEV_1/FVCالمقيسة والقِيمةِ المُتوقَّعةِ (P>0.05).

9-2-نتائجُ قياسِ وظائفِ الرِّئةِ حسبَ مدّةِ تشخيصِ الدَّاءِ السُّكري:

❖ مدَّةُ التَّشخيصِ< 5 سنوات:

بلغ عددُ المرضى المشخصين بالدَّاءِ السُّكري منذ أقلَّ من 5 سنواتٍ 10 مرضى، يوضّحُ الجدول (6) مقارنةً لمتوسّطِ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرِّئةِ معَ القيمِ المتوقَّعةِ لدى هذه المجموعةِ من المرضى.

الجدول (6): مقارنةُ نتائجِ وظائفِ الرِّئةِ مع القيمِ المتوقَّعةِ للمرضى المُشخَّصين منذُ < 5 سنوات

المتغير	القيمة المقيسة (10 مرضى)	القيمة المتوقّعة (10 مرضى)	t-test	P-value
FVC (لتر)	0.64 ± 3.13	0.57 ± 3.45	1.18	0.253
FEV_1 (لتر)	0.6 ± 2.73	0.44 ± 2.95	0.93	0.362
FEV_1/FVC (%)	%6.2 ± %88.9	%5.1 ± %87.5	0.55	0.588
PEFR (لتر/ثا)	1.79 ± 6.85	1.8 ± 7.1	0.31	0.759
$FEF_{25-75\%}$	0.4±3.39	0.16±3.66	1.98	0.063

لم يكن هنالك فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيةٍ بين القِيَمِ المقيسة والقِيَمِ المُتوقَّعةِ لمُشعراتِ وظائفِ الرِّئةِ للمرضى المُشَخَّص لديهم داءٌ سكريٌّ منذُ أقلَّ من 5 سنواتٍ (P>0.05).

❖ مدَّةُ التَّشخيصِ 5 – 10 سنواتٍ:

بلغَ عددُ المرضى المُشخَّصينَ بالدَّاءِ السُّكري ما بينَ5 – 10 سنواتٍ 23 مريضاً، يُوضّح الجدولُ (7) مقارنةً لمتوسّطِ نتائجِ قياسِ وَظائفِ الرِّئةِ مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ لدى هذه المجموعةِ من المرضى.

الجدول (7): مقارنةُ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرِّئةِ مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ للمرضى المُشخَّصين ما بين 5–10 سنواتٍ

المتغير	القيمة المقيسة (23 مريضاً)	القيمة المتوقّعة (23 مريضاً)	t–test	P–value
FVC (لتر)	0.8 ± 3.02	0.5 ± 3.3	1.42	0.161
FEV_1 (لتر)	0.72 ± 2.56	0.69 ± 2.93	1.779	0.082
FEV_1/FVC (%)	%6.7 ± %86.2	%5.9 ± %89.3	1.66	0.103
PEFR (لتر/ثا)	2.1 ± 6.53	1.9 ± 6.9	0.626	0.534
$FEF_{25-75\%}$	0.41 ± 3.81	0.16 ± 3.92	1.198	0.237

لم يكن هنالك فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيةٍ بين القِيَمِ المقيسة والقِيَمِ المُتوقَّعةِ لمُشعراتِ وظائفِ الرِّئةِ للمرضى المُشَخَّص لديهم داءٌ سكريٌّ منذُ 5 – 10 سنواتٍ (P>0.05).

❖ مدَّةُ التَّشخيصِ > 10 سنواتٍ:

بلغَ عددُ المرضى المُشخَّصينَ بالدَّاءِ السُّكريّ منذُ > 10 سنواتٍ 42 مريضاً، يوضّح الجدول (8) مقارنةً لمتوسّطِ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرِّئةِ مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ لدى هذه المجموعةِ من المرضى.

الجدول (8): مقارنةُ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرِّئة مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ للمرضى منذُ> 10 سنواتٍ

المتغير	القيمة المقيسة (42 مريضاً)	القيمة المتوقّعة (42 مريضاً)	t-test	P-value
FVC (لتر)	0.5 ± 2.98	0.4 ± 3.3	3.23	0.0017
FEV_1 (لتر)	0.64 ± 2.45	0.7 ± 2.91	3.14	0.0023
(%) FEV_1/FVC	%7 ± %84.3	%6 ± %86.4	1.47	0.143
PEFR (لتر/ثا)	2 ±5.2	1.8 ± 6.7	3.612	0.0005
$FEF_{25-75\%}$	0.39 ± 3.66	0.16 ± 3.9	3.68	0.0004

كان في مرضى الدَّاءِ السُّكري المشخَّص منذُ أكثرِ من 10 سنواتٍ متوسّط FVC، ومتوسّط FEV_1، ومتوسّط PEFR، ومتوسّط $FEF_{25-57\%}$ أخفض مقارنةً بالقيَمِ المُتوقَّعةِ بفارقٍ مهمّ إحصائياً.

في حينِ لم يكُن هنالك فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيةٍ بين متوسّط قيمة FEV_1/FVC المقيسة والقِيمةِ المُتوقَّعةِ للمرضى المُشَخَّص لديهم داءٌ سكريٌّ منذُ أكثرِ من 10 سنواتٍ (P>0.05).

10-2-العلاقةُ الخطيَّةُ بين مدّةِ تشخيصِ الدَّاءِ السُّكري ووظائفِ الرِّئةِ

يوضّحُ الجدولُ (9) علاقةَ الارتباطِ الخطيّ (ارتباطَ بيرسون) بين مدّةِ تشخيصِ الدَّاءِ السُّكري وقيَمِ Spirometry.

الجدول (9): العلاقةُ الخطيَّةُ بين مدَّةِ تشخيصِ الدَّاءِ السُّكري وقِيَمِ Spirometry

علاقة مدّة تشخيص المرض مع	ارتباط بيرسون (r)	P-value	الدلالة الإحصائية
FVC	−0.01	0.574	هنالك ارتباطٌ خطيٌّ عكسيٌّ غيرُ مهم إحصائياً
FEV_1	−0.07	0.671	هنالك ارتباطٌ خطيٌّ عكسيٌّ غيرُ مهم إحصائياً
FEV_1/FVC	−0.1	0.088	هنالك ارتباطٌ خطيٌّ عكسيٌّ غيرُ مهم إحصائياً
PEFR	−0.09	0.332	هنالك ارتباطٌ خطيٌّ عكسيٌّ غيرُ مهم إحصائياً
$FEF_{25-75\%}$	−0.102	0.09	هنالك ارتباطٌ خطيٌّ عكسيٌّ غيرُ مهم إحصائياً

وُجِدَ ارتباطٌ عكسيٌّ غيرُ مهم إحصائياً بين مدّة تشخيص الدّاءِ السكري ومشعرات Spirometry.

11-2-نتائج قياس وظائف الرئة حسب ضبط الداء السكري

❖ **الضبطُ الجيّدُ (HbA1C < 7%):**

بلغَ عددُ المرضى مع ضبطٍ جيّدٍ للدَّاءِ السُّكري 32 مريضاً، يوضّح الجدول (10) مقارنةً لمتوسّطِ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرِّئةِ مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ لدى هذه المجموعةِ من المرضى.

الجدول (10): مقارنةُ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرِّئةِ مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ للمرضى مع سكري مضبوط (HbA1c < 7%)

المتغير	القيمة المقيسة (32 مريضاً)	القيمة المتوقّعة (32 مريضاً)	t-test	P-value
FVC (لتر)	0.62 ± 3.1	0.5 ± 3.2	0.71	0.48
FEV_1 (لتر)	0.6 ± 2.7	0.59 ± 2.88	1.21	0.23
(%) FEV_1/FVC	%6.2 ± %89.7	%5.5 ± %91.5	1.22	0.223
PEFR (لتر/ثا)	1.9 ± 6.83	1.9 ± 7.17	0.715	0.476
$FEF_{25-75\%}$	0.25 ± 3.79	0.3 ± 3.96	2.46	0.016

كان في مرضى الدَّاءِ السُّكري المضبوط متوسّط $FEF_{25-57\%}$ أخفض مقارنةً بالقيَمِ المُتوقَّعةِ بفارقٍ مهمّ إحصائياً (P=0.016). في حينِ لم يكُن هنالك فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيةٍ في متوسّط FVC، ومتوسّط FEV_1، ومتوسّط PEFR، ومتوسّط FEV_1/FVC بين القِيَمِ المقيسة والقِيمةِ المُتوقَّعةِ (P>0.05).

❖ **الضبطُ السيّءُ (HbA1C ≤ 7 %):**

بلغَ عددُ المرضى مع ضبطٍ سيئ للدَّاءِ السُّكري 43 مريضاً، يوضّح الجدول (11) مقارنةً لمتوسّطِ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرِّئةِ مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ لدى هذه المجموعةِ من المرضى.

الجدول (11): مقارنةُ نتائجِ قياسِ وظائفِ الرِّئةِ مع القِيَمِ المُتوقَّعةِ للمرضى مع سكري غير مضبوط (HbA1c ≤ 7%)

المتغير	القيمة المقيسة (43 مريضاً)	القيمة المتوقّعة (43 مريضاً)	t-test	P-value
FVC (لتر)	0.66 ± 2.84	0.48 ± 3.37	4.25	0.0001
FEV_1 (لتر)	0.68 ± 2.38	0.63 ± 2.94	3.96	0.0002
(%) FEV_1/FVC	%6.7 ± %82.37	%5.9 ±%84.4	1.49	0.139
PEFR (لتر/ثا)	1.8 ± 5.06	2.1 ± 6.54	3.5	0.0007
$FEF_{25-75\%}$	0.33 ± 3.58	0.23 ± 3.8	3.58	0.0006

كان في مرضى الدَّاءِ السُّكري غير المضبوط متوسّط FVC، ومتوسّط FEV_1، ومتوسّط PEFR، ومتوسّط $FEF_{25-57\%}$ أخفض مقارنةً بالقيَمِ المُتوقَّعةِ بفارقٍ مهمّ إحصائياً. في حينِ لم يكُن هنالك فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيةٍ بين متوسّط قيمة FEV_1/FVC المقيسة والقِيمةِ المُتوقَّعةِ (P>0.05).

12-2-العلاقةُ الخطيَّةُ بين الخُضاب الغلوكوزي ووظائفِ الرِّئة

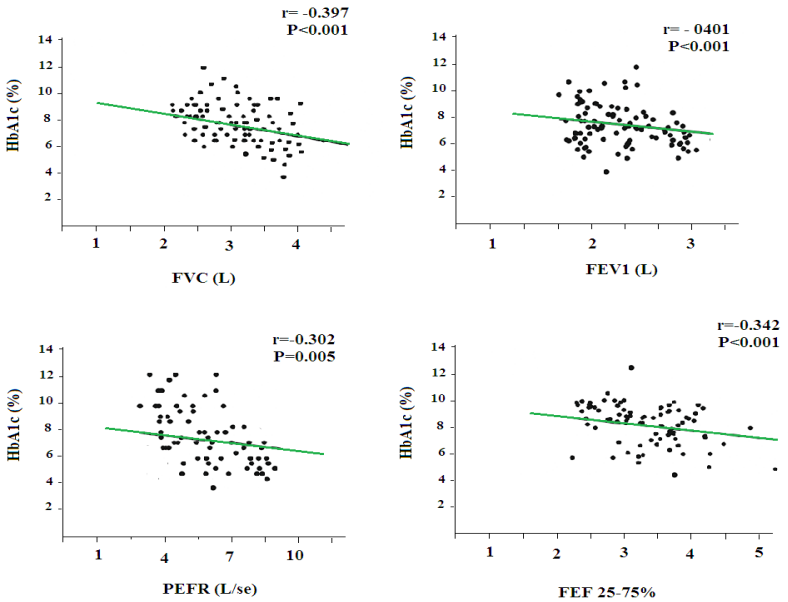
يوضّحُ الجدولُ (12) والشكلُ (13) علاقةَ الارتباطِ الخطِّيِّ (ارتباط بيرسون) بين قيمة HbA1c وقيم Spirometry.

الجدول (12): العلاقةُ الخطيَّةُ بين قيمة HbA1c وقِيَمِ Spirometry

علاقة HbA1c مع:	ارتباط بيرسون (r)	P-value	الدلالة الإحصائية
FVC	−0.397	< 0.001	هنالك ارتباطٌ خطيٌّ عكسيٌّ مهم إحصائياً
FEV_1	−0.401	< 0.001	هنالك ارتباطٌ خطيٌّ عكسيٌّ مهم إحصائياً
FEV_1/FVC	−0.02	0.1	هنالك ارتباطٌ خطيٌّ عكسيٌّ غيرُ مهم إحصائياً
PEFR	−0.302	0.005	هنالك ارتباطٌ خطيٌّ عكسيٌّ مهم إحصائياً
$FEF_{25-75\%}$	−0.342	< 0.001	هنالك ارتباطٌ خطيٌّ عكسيٌّ مهم إحصائياً

وُجِدَ ارتباطٌ عكسيٌّ مهم إحصائياً بين مستوى HbA1c وكلٍّ من FVC، FEV_1، PEFR، و$FEF_{25-75\%}$.

وُجِدَ ارتباطٌ عكسيٌّ غيرُ مهم إحصائياً بين مستوى HbA1c والنسبة FEV_1/FVC.



الشكل (13): علاقةَ الارتباطِ الخطِّيِّ (ارتباط بيرسون) بين قيمة HbA1c وقيم Spirometry

1-3- مناقشةُ النتائجِ والمقارنةُ بالدِّراساتِ العالميَّةِ

يؤثّرُ الدَّاءُ السّكري تدريجياً في جميعِ أعضاءِ الجسم وأجهزته باختلاطاتٍ متعدّدةِ الأجهزةِ. حالياً، يحتلُّ الدّاءُ السُّكري مرتبةً عاليةً من الأولوية في جدولِ أعمال الصَّحَّةِ الدوليَّةِ لكونهِ مشكلةً صحيَّةً عالميةً وسبباً في موت الإنسانِ وتأثُّرِ الاقتصاد العالمي.

أظهرت نتائجُ دراستنا وجودَ ارتباطٍ بين الإصابةِ بالدَّاءِ السُّكري وانخفاضِ وظائفِ الرِّئةِ. علاوةً على ذلك، وجدنا علاقةً عكسيةً مهمة إحصائياً بين مستوى HbA1c ومشعرات اختبار وظائف الرئة (Spirometry) التالية: FVC، FEV_1، FEF25-75%٪، وPEFR. ولم نجد علاقةً مهمة إحصائياً بين مدّةِ الإصابة بالدَّاءِ السُّكري ومشعراتِ اختبار وظائف الرئة (Spirometry).

ومن ثم، فإنَّ النتيجةَ الإجماليةَ للبحثِ تكشفُ عن وجودِ إصابةٍ من النمطِ الحاصرِ لدى مرضى الدّاءِ السكري، وأنّ ارتفاعَ مستوى HbA1c (الدّاء السُّكري غيرُ المضبوطِ) يُضعِفُ وظائفَ الرِّئةِ.

أجرى (Sushil et al) [47] عام 2019 دراسةً شملت 105 من مرضى الدَّاءِ السكّري الذكور المشخَّصين منذُ ما لا يقلّ عن 5 سنواتٍ. وجدوا أنّ متوسّط FVC، FEV_1، FEF25-75%، وFEV_1/FVC لدى مرضى الدّاء السكّري أخفض بفارقٍ مهمٍّ إحصائياً مقارنةً بالشواهد الأصحّاء غيرِ السكريين.

أظهرت دراسةُ (Mondal et al) [48] عام 2019 التي شملت 106 من مرضى الدَّاءِ السكّري المشخَّص لديهم منذُ ما لا يقلّ عن 5 سنواتٍ. انخفاضاً كبيراً في FVC، FEV_1، وPEFR لدى مرضى الدَّاءِ السُّكري مقارنةً بالشواهد الأصحّاء غيرِ السكريين. لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسّط FEV_1/FVC بين المجموعتين.

في دراسة (Shah et al) [49] عام 2013 التي شملت 60 مريض داء سكري من الذكور، لوحظَ انخفاضٌ مهمٌّ إحصائياً في مشعرات Spirometry باستثناء FEV_1/FVC لدى مرضى الدّاء السكّري أخفض بفارقٍ مهمٍّ إحصائياً مقارنةً بالشواهد الأصحّاء غيرِ السكريين.

في عام 2021، أجرى (Díez-Manglano et al) [50] تحليلَ تلوي شمل 66 دراسةً بما مجموعهُ 11134 مريض داء سكري. حدَّدَ المؤلفون علاقة بين الدّاءِ السّكري وضعف وظائف الرئة، بما في ذلك FVC ،

FEV_1،%FEF25-75٪، وPEFR، باستثناءِ FEV_1/FVC على نحو مستقلٍّ عن الجنس، والتدخين، ومشعر كتلة الجسم، والمنطقة الجغرافية.

في عام 2013 أجرى الدكتور وسيم حمود دراسة مقطعية عرضية في مشفيي الأسد والمواساة شملت 140 مريض أظهرت تدني في وظائف الرئة مع القيم المتوقعه بفارق مهم إحصائيا، وكان تدني وظائف الرئة من النموذج الحاصر. وأظهرت تناسُب وظائف الرئة عكساً مع كل من مدّة الداء السكري ودرجة ضبطه .

مدّة تشخيص الدّاء السّكري:

لا تزالُ العلاقةُ بين مدَّةِ تشخيصِ الدَّاءِ السُّكري ووظائفِ الرِّئةِ مُثيرةً للجدَلِ. قدّمت الدِّراساتُ العالميةُ المختلفةُ حولَ وظائفِ الرِّئةِ لدى مرضى الدّاءِ السكري نتائجَ متباينةً، حيث أظهرَ بعضُها تغيراتٍ طفيفةً في وظيفة الرئة مع زيادةِ مدَّة تشخيصِ الدَّاءِ السُّكري، وأظهرَ بعضها الآخرُ تغيّراتٍ مهمة.

في دراستنا، لم يكن هنالكَ فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيةٍ بين القِيَمِ المقيسة والقِيَمِ المُتوقَّعةِ لمُشعراتِ وظائفِ الرِّئةِ للمرضى المُشَخَّص لديهم داءٌ سكريٌّ منذُ أقلَّ من 5 سنواتٍ، أو المُشَخَّصين منذُ 5 – 10 سنواتٍ (P>0.05). في حين في المرضى المشخَّص لديهم منذُ أكثرِ من 10 سنواتٍ كان متوسّط FVC، FEV_1، PEFR، و $FEF_{25-57\%}$ أخفض مقارنةً بالقيَمِ المُتوقَّعةِ بفارقٍ مهمّ إحصائياً دون فرقٍ متعلّقٍ بـ FEV_1/FVC. لم نجد علاقةً خطيةً مهمة إحصائياً بين مدّةِ الإصابة بالدَّاءِ السُّكري ومشعراتِ اختبار وظائف الرئة (Spirometry).

تتَّفِقُ نتائجُ دراستنا مع نتائجِ دراسةِ (Maan et al) [51] في عام 2021 والتي شملت 101 من مرضى الدَّاءِ السُّكري، على الرغمِ من أنَّ تلكَ الدّراسة قد أظهرت انخفاضاً في مشعراتِ اختبارِ وظائفِ الرِّئةِ (Spirometry) لدى المرضى السكريين مقارنةً بالشواهد الأصحَّاءِ من غيرِ السكريين، إلّا أنَّها لم تجد علاقةً خطيةً مهمة إحصائياً بين مدّةِ الإصابة بالدَّاءِ السُّكري ومشعراتِ Spirometry.

كذلك تتَّفِقُ نتائجُ دراستنا مع دراسة (Shah et al) [49]. في عام 2018، أجرى (Faisal et al) [52] دراسةً عن DLCO لدى مرضى الدّاء السُّكري. مع أنّ نصف المرضى قد أظهروا انخفاضاً في DLCO، لم يكن هنالك ترافقٌ خطيٌّ بين مدّة الإصابة بالدّاء السُّكري وقيم DLCO.

أفادت دراساتٌ أخرى بوجودِ ارتباطٍ عكسيّ (سلبيّ) قويّ بين نتائجِ اختبارِ وظائف الرئة (Spirometry) ومدَّة الدَّاءِ السُّكري مثل الدراسة التي أجراها (Tai et al) [53] في عام 2021.

يمكنُ أن يكونَ التفسيرُ المُحتَمَلُ لعدمِ وجودِ علاقةٍ خطِّيةٍ بين مدَّةِ تشخيصِ الدَّاءِ السُّكري وقِيَمِ Spirometry في دراستنا هو حجمُ العيّنةِ الصغيرُ والمقارنةُ بين القِيَمِ المقيسة والقِيَمِ المُتوقَّعةِ دونَ المقارنةِ مع مجموعةٍ من الشواهد الأصحَّاءِ غيرِ السكريين.

ضبطُ الدَّاءِ السُّكري:

أظهرت دراستنا أنّه في مرضى الدَّاءِ السُّكري المضبوط (HbA1c < 7%)، لم يكُن هنالك فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيةٍ في متوسّط مشعرات وظائف الرئة FVC، FEV_1، PEFR، وFEV_1/FVC بين القِيَمِ المقيسة والقِيمةِ المُتوقَّعةِ (P>0.05). في حين كان متوسّط $FEF_{25-57\%}$ أخفض مقارنةً بالقيَمِ المُتوقَّعةِ بفارقٍ مهمّ إحصائياً (P=0.016). أمّا في مرضى الدَّاءِ السُّكري غير المضبوط (HbA1c ≥ 7%)، فقد وجد انخفاضٌ في مشعرات وظائف الرئة FVC، FEV_1، $FEF_{25-75\%}$، وPEFR، باستثناءِ FEV_1/FVC عند مقارنةِ القيم المقيسة مع القيمِ المُتوقَّعةِ (P>0.05). وجدنا علاقةً عكسيةً مهمة إحصائياً بين مستوى HbA1c ومشعرات Spirometry الآتية: FVC، FEV_1، $FEF_{25-75\%}$، وPEFR.

تتَّفِقُ نتائجُنا مع معظمِ الدِّراساتِ العالميَّةِ التي أفادت بوجودِ علاقةٍ بين الضبطِ السيّء للدّاءِ السُّكري وانخفاضِ وظيفةِ الرِّئةِ (علاقةٌ خطيَّةٌ عكسيَّةٌ بين مستويات HbA1c وقيم Spirometry باستثناء النسبة FEV_1/FVC) كما هو الحال في دراسة (Maan et al) [51] ودراسة (Tai et al) [53].

في دراسة (Faisal et al) [52] عن DLCO لدى مرضى الدّاء السُّكري، كان هنالكَ علاقةٌ خطيَّةٌ عكسيَّةٌ (سلبيَّةٌ) بين مستوياتِ HbA1c وقِيَمِ DLCO، وخلصوا في تلكَ الدّراسةِ إلى أنّ نتائجَهم تعزّزُ المفهومَ البيولوجي للغلكزةِ في الضبطِ السيّء لسكَّر الدَّمِ مما يسبّبُ سماكةَ الغشاءِ القاعدي وكذلكَ الغشاء القاعدي الشعري الرئوي، ويؤثّرُ في نهايةِ المطافِ في انتشار الغاز داخل الرئة. يشيرُ تراكمُ الأدلَّةِ إلى أنَّ غلكزةَ ألياف الإيلاستين والكولاجين

الرئوية يؤدّي إلى تشابكٍ غيرِ مناسبٍ، تناقصِ الانحلال، وتناقصٍ في المساحة السطحية السنخية مماثلٍ لانتفاخ الرئة، ما يسبُّبُ صلابةً بالرئتين، وضعفاً في الانتشار الوعائي، وتقليلَ الانكماش المرن (recoil) .

تمَّ الإبلاغُ عن أنَّ الدّاءَ السُّكري يرتبطُ بانخفاضِ قوَّةِ وتحمُّلِ عضلات الجهاز التنفسي، على وجهِ الخصوصِ الحجابِ الحاجزِ وكتلةِ عضلاتِ الجهازِ التنفسيّ، ويزدادُ هذا الضعفُ مع ازديادِ شدَّةِ الضَّبطِ السيئ لسكَّرِ الدَّمِ. مع ذلك، يمكنُ للسيطرةِ على نسبةِ سكَّرِ الدَّمِ أن تُحسِّنَ كتلةَ العضلات والفزيولوجيا المرتبطة بها [54].

قد يغيّرُ الارتفاعُ المستمرُّ في مستويَّات سكر الدّم مسارات الالتهاب التي تشاركُ في ضعفِ وظائف الرئة. حُددت الشدَّةِ التأكسديةِ والغلكزة غير الإنزيمية للبروتينات كمسبّبٍ لأذيَّةِ الرئةِ في الدَّاءِ السُّكري [28] [41].

سابقاً، أظهرت الدراسات في الأدب الطبي العالمي ارتباطَ ارتفاعِ HbA1c بانخفاض FVC و FEV_1.

بصورةٍ مُماثلةٍ، كشف التحليلُ الإحصائي في دراستنا أنَّ HbA1c مرتبطٌ عكسياً بـ FVC و FEV_1 والمشعرات التنفسية الأخرى في المرضى السكريين.

هناكَ بعضُ التشوهات الفزيولوجية والتشريحية في رئتي المرضى السكريين التي قد تفسّر آليَّةَ الضعف الوظيفي عند الضبط السيئ. يضرُّ ارتفاعُ سكَّرِ الدَّمِ تدريجياً بالجهاز التنفسي بسبب اعتلال الأوعية الدقيقة الذي يقودُ إلى الأذية الرئوية [55]. تؤدّي الآليَّةُ الكامنةُ وراءَ هذه التغيُّراتِ بسبب زيادة مستوى الغلوكوز في الخلية إلى تحويل الغلوكوز إلى سوربيتول عن طريق اختزال الألدوز والحثِّ على موت الخلايا من خلال الضغط الأسموزي (التناضحي). يمكن أن يكون أيضاً بسببِ تحريضِ الشدّةِ التأكسديةِ التي تعطّلُ وظائفَ الخليَّةِ. كذلكَ يؤدي الالتهابُ المزمنُ منخفضُ الدَّرجةِ في الأنسجةِ واعتلالُ الأوعية الدقيقة في السرير الوعائي الرئوي بسبب التعرُّضِ لمستوى السكر المرتفع في الدَّمِ دوراً في الآليَّةِ الإمراضيةِ. علاوةً على ذلك، يؤثّرُ اضطرابَ سكَّرِ الدَّمِ سلباً في الاستقلاب في النسيج الضامِّ الرئوي ويسبّبُ سماكةً في الظهارة السنخية والغشاء القاعدي البطاني.

هناك بعض القيود على هذه الدراسة:

- أولاً، لم تُجرَ المقارنة بين المرضى السكريين والأصحّاءِ من غير السكريين.
- ثانياً، بسبب التصميم المقطعي، لا يمكنُ إثباتُ العلاقةِ السببيَّةِ.

- ثالثاً، لم تتمّ المقارنة بناءً على نمط الدّاء السكري.
-

الخاتمة:

الاستنتاجات:

- لدى مرضى الدَّاءِ السُّكري انخفاض في قيم Spirometry ما عدا FEV_1/FVC عند مقارنةِ القيمِ المقيسة مع القيمِ المتوقَّعة ويتناسب ذلك مع إصابةٍ رئويةٍ من النمط الحاصرِ.
- على الرُّغمِ من انخفاضِ مشعرات Spirometry المقيسة مقارنةً بالقيم المُتوقَّعة عند المرضى المشخص لديهم داء سكري منذ أكثر من 10 سنواتٍ، إلا أننا لم نجد علاقةً خطيةً مهمة إحصائياً بين مدّة التشخيص وقيم Spirometry.
- وجدنا تناسباً عكسياً مهماً إحصائيّاً بين مستوى HbA1c وقيم Spirometry؛ أي كلما زاد الضبط السيئ لسكر الدم، ازدادت شدّة ضعف وظيفة الرئة.

التوصيات:

- إجراءِ دراساتٍ في المستقبل تتفادى العيوب المذكورة في الدراسة، كاشتمالِ عددٍ أكبر من المرضى، والتمييز بين نمطي الدّاء السكّري.
- الضبط الجيد لسكر الدّم في سياق متابعة المرضى لتفادي تطوّر الاختلاطات عامّةً والرئوية خاصّةً.

المراجع

(1) World Health Organization (WHO). Global Report on Diabetes; WHO: Geneva, Switzerland, 2017. Available online: http://www. who.int/diabetes/global-report/en/ (accessed on 22 September 2018).

(2) Morran, M.P.; Vonberg, A.; Khadra, A.; Pietropaolo, M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. Mol. Asp. Med. 2015, 42, 42–60.

(3) American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care. Diabetes Care; 38(Suppl.1):S58–S66, (2015).

(4) Lemelman, M.B.; Letourneau, L.; Greeley, S.A.W. Neonatal diabetes mellitus. Clin. Perinatol. 2018, 45, 41–59.

(5) Global report on diabetes . World Health Organization, Geneva, 2016.

(6) Saeedi, P.; Petersohn, I.; Salpea, P.; Malanda, B.; Karuranga, S.; Unwin, N.; Colagiuri, S.; Guariguata, L.; Motala, A.A.; Ogurtsova, K.; et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res. Clin. Pract. 2019, 157, 107843.

(7) International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 9th ed.; IDF: Brussels, Belgium, 2019.

(8) Chen, L.; Chen, R.; Wang, H.; Liang, F. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. Int. J. Endocrinol. 2015, 2015, 1–9.

(9) Sears, B.; Perry, M. The role of fatty acids in insulin resistance. Lipids Health Dis. 2015, 14, 1–9.

(10) Fathallah, N.; Slim, R.; Larif, S.; Hmouda, H.; Ben Salem, C. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. Drug Saf. 2015, 38, 1153–1168.

(11) Chen, L.; Chen, R.; Wang, H.; Liang, F. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. Int. J. Endocrinol. 2015, 2015, 1–9.

(12) Moran C, Phan TG, Chen J, Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care*. 2013 Aug 12.

(13) Tarr, J.M.; Kaul, K.; Chopra, M.; Kohner, E.M.; Chibber, R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. ISRN Ophthalmol. 2013, 2013, 1–13.

(14) Lim, A.K. Diabetic nephropathy—Complications and treatment. Int. J. Nephrol. Renov. Dis. 2014, 7, 361–381.

(15) Barbagallo, M. Magnesium and type 2 diabetes. World J. Diabetes 2015, 6, 1152–1157.

(16) Onyiriuka, A.N.; Ifebi, E. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: Frequency and clinical characteristics. J. Diabetes Metab. Disord. 2013, 12, 47.

(17) Denduluri, S.K.; Idowu, O.;Wang, Z.; Liao, Z.; Yan, Z.; Mohammed, M.K.; Ye, J.;Wei, Q.;Wang, J.; Zhao, L.; et al. Insulin-like growth factor (IGF) signaling in tumorigenesis and the development of cancer drug resistance. Genes Dis. 2015, 2, 13–25.

(18) Antonelli, A. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. World J. Diabetes 2014, 5, 586–600.

(19)West J.B. Respiratory Physiology: The Essentials 9th edition (2012).

(20) Lalley PM. The aging respiratory system--pulmonary structure, function and neural control. RespirPhysiolNeurobiol. 2013 Jul 01;187(3):199-210.

(21)Loscalzo J, Harrison´s Pulmonary and Critical Care Medicine 17th edition (2010).

(22) Culver BH, Graham BL, Coates AL. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196:1463.

(23) Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15. 200 (8):e70-e88.

(24) Bambra G, Jalota L, Kapoor C, Mills PK, Vempilly JJ, Jain VV. Office spirometry correlates with laboratory spirometry in patients with symptomatic asthma and COPD. ClinRespir J 2017;11:805–811.

(25)Scanlon PD, Nakamura M, Hyatt RE. Interpretation of Pulmonary Function Tests: a practical guide 4th edition (2014).

(26) Fontaine-Delaruelle C, Viart-Ferber C, Luyton C, Couraud S. [Lung function in patients with diabetes mellitus]. Rev PneumolClin 2016; 72 (1): 10-16.

(27) Wu Z, Guo J, Huang Y, Cai E, Zhang X, Pan Q. Diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in an aging population in Shanghai, China: Prevalence, clinical characteristics and outcomes. J Diabetes Complications 2016; 30 (2): 237-241.

(28) Hong Zheng, Jinzi Wu, Zhen Jin, Liang-Jun Yan. Potential Biochemical Mechanisms of Lung Injury in Diabetes. Aging and Disease 2017; 8 (1) 7-16.

(29) Thanh NP, Khue PM, Sy DN, Strobel M. Diabetes among new cases of pulmonary tuberculosis in Hanoï, Vietnam. Bull SocPatholExot. 2015 Dec;108(5):337-41.

(30)Popescu MR, Surlin P, Rauten AM. Histological Analysis of Collagen Fibers in Patients with Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. Journal of Cytology & Histology. doi: 10, S4:008, (2014).

(31) Alkan M, Celik A, Bilge M, Kiraz HA, Kip G, Ozer A. The effect of levosimendan on lung damage after myocardial ischemia reperfusion in rats in which experimental diabetes was induced. J Surg Res 2015; 193 (2): 920-925.

(32) Luo X, Wu J, Jing S, Yan LJ. Hyperglycemic Stress and Carbon Stress in Diabetic Glucotoxicity. Aging Dis 2016; 7 (1): 90-110.

(33) van Gent R, Brackel HJ, de Vroede M, van der Ent CK. Lung function abnormalities in children with type I diabetes. Respir Med 2020; 96 (12): 976-978.

(34) Dixon AE, Marion S, Schaefer C. Obesity in Adults is Associated with Reduced Lung Function in Metabolic Syndrome and Diabetes, The Strong Heart Study. Diabetes Care; 34: 2306-2313, (2011).

(35) Huang H, Guo Q, Li L, Lin S, Lin Y, Gong X. Effect of type 2 diabetes mellitus on pulmonary function. ExpClinEndocrinol Diabetes 2014; 122 (6): 322-326.

(36) Kim CH, Kim HK, Kim EH, Bae SJ, Jung YJ, Choi J. Association of restrictive ventilatory dysfunction with the development of prediabetes and type 2 diabetes in Koreans. ActaDiabetol 2015; 52 (2): 357-363.

(37) Saidullah B, Muralidhar K, Fahim M. Onset of diabetes modulates the airway smooth muscle reactivity of guinea pigs: role of epithelial mediators. J Smooth Muscle Res 2014; 50: 29-38.

(38) Lee MJ, Coast JR, Hempleman SC, Baldi JC. Type 1 Diabetes Duration Decreases Pulmonary Diffusing Capacity during Exercise. Respiration 2016; 91 (2): 164-170.

(39) Martin-Frias M, Lamas A, Lara E, Alonso M, Ros P, Barrio R. Pulmonary function in children with type 1 diabetes mellitus. J PediatrEndocrinolMetab 2015; 28 (1-2): 163-169.

(40)Soro-Paavonen A, Watson AM, Li J,. Receptor for glycation end products (RAGE) deficiency attenuates the advanced development of atherosclerosis in diabetes. Diabetes; 57:2461-2469, (2008).

(41) Zheng H, Wu J, Jin Z, Yan LJ. Protein Modifications as Manifestations of Hyperglycemic Glucotoxicity in Diabetes and Its Complications. Biochem Insights 2016; 9: 1-9.

(42) Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a "glycoxidation-centric" point of view. NutrMetabCardiovasc Dis 2013; 23 (10): 913-919.

(43) Pitocco D, Fuso L, Zaccardi F. The Diabetic Lung – A new Target Organ? The Review of Diabetic Studies. 9(1):23-35, (2012).

(44) Yan LJ. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress. J Diabetes Res 2014; 137919.

(45) Zhang F, Yang F, Zhao H, An Y. Curcumin alleviates lung injury in diabetic rats by inhibiting NF-kappab pathway. ClinExpPharmacolPhysiol 2015.

(46) Yang J, Tan Y, Zhao F. Angiotensin II Plays a Critical Role in Diabetic Pulmonary Fibrosis Most Likely via Activation of NADPH Oxidase-Mediated Nitrosative Damage. Am J Physiol Endocrinol Metab;301(1):E132-44, (2011).

(47) Sushil, K.; Mandira, M. Alteration of Pulmonary Functions in Male Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. World Fam. Med. J. Middle East J. Fam. Med. 2019, 17, 4–8.

(48) Mondal, C.; Ray, A.; Kumar, A. A study of pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus patients of the sub-Himalayan plain area of Darjeeling district. Int. J. Sci. Res. 2019, 8, 2277–8179.

(49) Shah SH, Sonawane P, Nahar P, Vaidya S, Salvi S. Pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus and their association with glycaemic control and duration of the disease. Lung India. 2013;30(2):108-12.

(50) Díez-Manglano, J.; Samper, U.A. Pulmonary function tests in type 2 diabetes: A meta-analysis. ERJ Open Res. 2021, 7, 00371-02020.

(51) Maan, H.B.; Meo, S.A.; Al Rouq, F.; Meo, I.M.U.; Gacuan, M.E.; Alkhalifah, J.M. Effect of Glycated Hemoglobin (HbA1c) and Duration of Disease on Lung Functions in Type 2 Diabetic Patients. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 6970.

(52) Nurwidya, F.; Faisal, H.; Antariksa, B.; Yunus, F. Lung diffusion capacity disorder in indonesian patients with Type 2 diabetes mellitus and the related factors. J. Nat. Sci. Biol. Med. 2018, 9, 222.

(53) Tai, H.; Jiang, X.-L.; Yao, S.-C.; Liu, Y.; Wei, H.; Li, L.-B.; Jiao, Z.-J.; Wang, T.-Q.; Kuang, J.-S.; Jia, L.-Q. Vascular Endothelial Function as a Valid Predictor of Variations in Pulmonary Function in T2DM Patients Without Related Complications. Front. Endocrinol. 2021, 12.

(54) Sugimoto, K.; Ikegami, H.; Takata, Y.; Katsuya, T.; Fukuda, M.; Akasaka, H.; Tabara, Y.; Osawa, H.; Hiromine, Y.; Rakugi, H. Glycemic Control and Insulin Improve Muscle Mass and Gait Speed in Type 2 Diabetes: The MUSCLES-DM Study. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2021, 22, 834-838.

(55) Wang, D.; Ma, Y.; Tong, X.; Zhang, Y.; Fan, H. Diabetes Mellitus Contributes to Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review from Clinical Appearance to Possible Pathogenesis. Front. Public Health 2020, 8, 8.

الملاحق:

الموافقة المستنيرة:

نحنُ بصدَدِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ عن دراسةِ وظائفِ الرِّئةِ لدى مرضى الدّاءِ السّكري، وندعوكَ للمشاركةِ في هذا البحثِ ولكَ مُطلَقُ الحريَّةِ في قبول ذلك أو رفضه، لكن قبلَ أن تتَّخِذَ قرارَكَ نرجو منكَ أن تقرأ بعنايةٍ المعلوماتِ الآتية:

في حالِ الموافقةِ على الاشتراكِ، سيجرى اختبارِ قياسِ التَّنفس (Spirometry) بوصفه جزءاً من الاستقصاءاتِ الضروريةِ لتشخيصِ وظيفةِ الرِّئةِ لديكَ، وسحبُ عينةٍ من الدَّمِ الوريدي لإجراءِ تحليلِ الخِضابِ الغلوكوزي (HbA1c) لمعرفةِ ضبطِ السُّكري لديكَ.

سوفَ يُساعِدُ ذلكَ على اتِّخاذِ القرارِ المناسبِ لعلاجكَ.

سيتمّ الاطِّلاعُ على المعلوماتِ من ملفِّكَ الطِّبيّ من الباحثين المشاركين في هذهِ الدِّراسةِ وذلكَ بعلمِ إدارةِ المشفى.

لن تنشرُ أيَّةِ معلوماتٍ متعلِّقةٍ بكَ ذاتِ طابَعٍ شخصيٍّ.

أخيراً, يجبُ أن تعلَمَ أنَّ عدمَ موافقتكَ على الاشتراكِ في هذه الدِّراسةِ, لن يؤثِّرَ في تدبيرِ مرضِكَ.

في حالِ موافقتكَ على الاشتراكِ يُرجى التوقيعُ أدنَى هذهِ الورقةِ.

لقد قرأتُ المعلوماتِ الواردةَ أعلاهُ وكانَ لديَّ الفرصةُ لأطرَحَ الأسئلةَ وحصلتُ على إجاباتٍ مُقنِعَةٍ؛ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراكِ في الدِّراسةِ.

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

اسم الباحث: د. محمد عيسى

توقيع الباحث: .....

جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

دراسة وظائف الرئة لدى مرضى السّكري

د.محمد عيسى

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
التدخين: الكحول:		
نمطُ الدّاءِ السكري:		
السوابق الدوائية:		
مدّة تشخيص الدَّاء السكري:		
القياسات		
الطول: الوزن: BMI:		
تركيز HbA1c: تركيز سكّر الدم الصيامي:		

وظيفة الرئة عبر Spirometry			
القياس	القيم المقيسة	القيم المتوقعة	نسبة القيم المقيسة من القيم المتوقعة
FVC:			
FEV_1:			
FEV_1/FVC:			
$FEF_{25-75\%}$			
PEFR:			

(Abstract)

Background: Pulmonary complications of DM have been poorly characterized. Some authors have reported normal pulmonary functions and even concluded that spirometry is not at all necessary in diabetic patients. Some studies have shown abnormal respiratory parameters in patients of DM. Moreover, the duration of DM and glycemic control have varied impact on the pulmonary functions.

Aim: This study was designed to assess lung function in diabetic patients, and the effect of glycated hemoglobin (HbA1c) and duration of diabetes on lung function.

Materials and methods: This cross-sectional study was conducted at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between September 2020 – September 2021.
A total of 75 diabetes mellitus patients with were recruited. The HbA1c was measured, and lung function test parameters were recorded by spirometry.

Results: Diabetic patients showed a significant reduction in the forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1), peak expiratory flow rate(PEFR), and forced expiratory flow 25-75% ($FEF_{25\%-75\%}$) relative to their predicted values. However, there were no significant difference in $FEV_1/FVC\%$. We found a significant inverse correlation between HbA1c and FVC ($r= -0.397$, $p<0.001$), FEV_1 ($r=-0.401$, $p<0.001$), $FEF_{25-75\%}$ ($r=-0.342$, $p<0.001$) and PEFR ($r=-302$, $p=0.003$). Although, FVC, FEV_1, $FEF_{25-75\%}$, and PEFR were significantly lower in the diabetic group with duration of disease >10 years compared to predicted values, no significant linear association was found between Spirometry parameters and DM duration.

Conclusion: The overall results concluded that high HbA1c or uncontrolled diabetes mellitus has a more damaging effect on lung function impairment compared to the duration of diabetes mellitus. Physicians must regularly monitor the HbA1c level while treating diabetic patients, as good glycemic control is essential to minimize the complications of DM, including lung function impairment in patients with T2DM.

Keywords: diabetes mellitus, glycated hemoglobin, HbA1c, lung functions

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Internal Medicine Department

Study of Pulmonary Function in Patients with Diabetes

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Respiratory System Diseases

By

Mohammad Issa

Supervisor

Prof. Ammar Alzain

2021