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

دراسة نقص البوتاسيوم عند الأطفال المصابين بالسكري أثناء تدبير نوب الحماض الخلوني السكري

Hypokalemia During the Treatment of DKA in Diabetic Patients

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"
في طب الأطفال

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتورة
ديانا الأسمر

برئاسة
الأستاذ الدكتور
سمير سرور

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. ريّا نبيل الشحف

2016 م/ 1437 هـ

الإهداء

إلى روح أبي

إلى من كانت السبب في وجودي

إلى من كرست حياتها لتستمر حياتي واختارت طائعة أن تكون راحتي وسعادتي على حساب راحتها وسعادتها

إلى من منحتني الأمل وعوضت لي بحنانها عن حنان والدي الذي شاء القدر أن أفتقده منذ نعومة أظفاري

إلى من كانت السبب في نجاحي وتحقيقي لأحلامي

الشمعة التي أنارت دربي ... ملاكي الحارس ... **أمي**

إلى رفيقتي في درب حياتي ومصدر سلوتي وسر سعادتي

إلى زهرتي الصغيرة بنقائها وبراءتها ... **أختي**

تعلمون وأعلم أنه لولا وجودكم حولي لما اكتملت سعادتي ولما كان نجاحي واستمراري وقوفكم إلى جانبي وتشجيعكم لي أعطاني الأمان وأوصلني حيث أنا الآن ... **عائلتي**

إلى رفاقي في رحلة العلم وأخوتي في رحلة الحياة

شكراً لكم على محبتكم لي وثقتكم بي ... **أصدقائي**

كلمة شكر

أتقدم بجزيل الشكر والامتنان لأستاذتي الدكتورة ديانا الأسمر لتكرمها بالإشراف على هذا البحث العلمي ، والتي لم تبخل عليّ بخبرتها وتشجيعها لإنجاح هذا البحث.

وإلى أساتذتي الكرام الذين كان لهم الفضل عليّ في دراستي منذ أن عرفت المدرسة وإلى الآن.

وإلى جميع الأطباء والعاملين في مشفى الأطفال.

الفهرس

القسم النظري 5

المقدمة 6

الداء السكري ،النمط الأول 8

إمراضية النمط الأول للداء السكري وكيفية تطور الإصابة به 12

القسم العملي 17

أهداف البحث 18

تصميم الدراسة 18

مكان وزمان الدراسة 18

مجموعة الدراسة (العينة) 18

معايير الإدخال في الدراسة والاستبعاد 18

طرائق الدراسة 19

الدراسية الإحصائية 20

النتائج 20

المناقشة 27

التوصيات 30

المراجع 31

ملحق رقم (1) 34

القسم النظري

المقدمة :

في عام 2014 كان معدل الانتشار العالمي للداء السكري يقدر بنحو 9% بين البالغين الذين تبلغ أعمارهم 18 عاماً أو أكثر [1] .

وفي عام 2012 كان السكري سبباً مباشراً في نحو 1.5 مليون حالة وفاة .

يحدث ما يزيد على 80% من الوفيات الناجمة عن السكري في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل [2].

تشير توقعات منظمة الصحة العالمية إلى أن السكري سيكون السبب السابع للوفاة في عام 2030 [3].

ما هو الداء السكري ؟

هو أحد أشيع الإضطرابات الغدية – الإستقلابية التي تصيب الإنسان بمختلف المجموعات العمرية وبمختلف بقاع الأرض مع تفاوت بمعدلات الحدوث تبعاً للعوامل المورثية والبيئية والمجموعات العرقية .

وهو مرض مزمن يحدث عندما يعجز البنكرياس عن إنتاج الأنسولين بكمية كافية ، أو عندما يعجز الجسم عن الاستخدام الفعال للأنسولين الذي ينتجه .

والأنسولين عبارة عن هرمون يتم إنتاجه من قبل خلايا بيتا البنكرياسية ، يقوم بنقل الغلوكوز لداخل الخلايا لتأمين الطاقة الضرورية لعمليات الأيض ، وينظم مستوى السكر في الدم .

ويصنف الداء السكري لنمطين رئيسيين، وذلك اعتماداً على وجود مقاومة لعمل الأنسولين في الجسم أو وجود نقص في إفراز الأنسولين داخلي المنشأ ، حيث أن النمط الأول (والذي كان يعرف سابقاً بالسكري الشبابي أو السكري المعتمد على الأنسولين)، وهو الأشيع عند الأطفال والمراهقين، وينجم عن عجز البنكرياس عن إنتاج الأنسولين وما يتلو ذلك من اختلاطات قد تكون مهددة للحياة مثل حالة الحماض السكري والذي سنتحدث عنه بشيء من التفصيل .

أما النمط الثاني (أو ما يعرف سابقاً بالسكري الكهلي أو غير المعتمد على الأنسولين)، فينجم عن وجود مقاومة لعمل الأنسولين على مستوى العضلات الهيكلية ، الكبد والنسيج الشحمي مع درجة من الخلل في عمل خلايا بيتا .

وللداء السكري أنماط أخرى غير النمطين 1 و 2 مبينة بالجدول رقم (1) .

Table 589-1 Etiologic Classifications of Diabetes Mellitus

I. Type 1 diabetes (β-cell destruction ultimately leading to complete insulin deficiency)
  A. Immune mediated
  B. Idiopathic
II. Type 2 diabetes (variable combinations of insulin resistance and insulin deficiency)
  A. Typical
  B. Atypical
III. Genetic defects of β-cell function
  A. MODY (maturity-onset diabetes of the young) syndromes
    1. MODY 1 chromosome 20, HNF4α
    2. MODY 2 chromosome 7, glucokinase
    3. MODY 3 chromosome 12, HNF1α, TCF-1
    4. MODY 4 chromosome 13, IPF-1
    5. MODY 5 chromosome 17, HNF1β, TCF-2
    6. MODY 6 chromosome 2q32, neuro-D_1/β_2
  B. Mitochondrial DNA mutations (includes 1 form of Wolfram syndrome, Pearson syndrome, Kearns-Sayre, diabetes mellitus, deafness)
  C. Wolfram syndrome—DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness): WFS1-Wolframin—chromosome 4p
    1. Wolfram locus 2—chromosome 4q22-24
    2. Wolfram mitochondrial
  D. Thiamine responsive megaloblastic anemia and diabetes
IV. Drug or chemical induced
  A. Antirejection—cyclosporine, sirolimus
  B. Glucocorticoids (with impaired insulin secretion; e.g., cystic fibrosis)
  C. L-Asparaginase
  D. β-Adrenergic blockers
  E. Vacor (rodenticide)
  F. Phenytoin (Dilantin)
  G. α-Interferon
  H. Diazoxide
  I. Nicotinic acid
  J. Pentamidine
V. Diseases of exocrine pancreas
  A. Cystic fibrosis–related diabetes
  B. Trauma—pancreatectomy
  C. Pancreatitis—ionizing radiation
  D. Others
VI. Infections
  A. Congenital rubella
  B. Cytomegalovirus
  C. Hemolytic-uremic syndrome
VII. Variants of type 2 diabetes
  A. Genetic defects of insulin action
    1. Rabson-Mendenhall syndrome
    2. Leprechaunism
    3. Lipoatrophic diabetes syndromes
    4. Type A insulin resistance—acanthosis
  B. Acquired defects of insulin action
    1. Endocrine tumors—rare in childhood
  C. Pheochromocytoma
  D. Cushing
  E. Others
    1. Antiinsulin receptor antibodies
VIII. Genetic syndromes with diabetes and insulin resistance/insulin deficiency
  A. Prader-Willi syndrome, chromosome 15
  B. Down syndrome, chromosome 21
  C. Turner syndrome
  D. Klinefelter syndrome
  E. Others
    1. Bardet-Biedel
    2. Alström
    3. Werner
  F. IPEX (immunodysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)
  G. Celiac disease
  H. Autoimmune polyendocrinopathy
IX. Gestational diabetes
X. Neonatal diabetes
  A. Transient—chromosome 6q24, KCNJ11, ABCC8, INS, HNF1β, others
  B. Permanent—agenesis of pancreas—glucokinase deficiency, homozygous, KCNJ11, ABCC8, others

Modified from Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M: Diabetes mellitus. In Sperling MA, editor: Pediatric endocrinology, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier, Box 19-1.

جدول رقم (1): يبين الأنماط المختلفة للداء السكري اعتماداً على التصنيف السببي [4] .

وباعتبار الأنسولين هو الهرمون الذي ينظم مستوى السكر في الدم ، لذلك يؤدي النقص فيه أو المقاومة لعمله أو الاثنين معاً لزيادة مستويات سكر الدم ، وبالتالي حدوث عدد من الاختلاطات التي قد تكون حادة مهددة للحياة كحالة الحماض السكري أو مزمنة تنتج عن الضعف في آداء بعض أجهزة الجسم وتتفاوت حسب طول مدة الإصابة ؛ كاعتلال الأوعية الصغيرة والكبيرة في الجسم ، اعتلال الشبكية ، الإصابة الكلوية و الإصابة العصبية ...إلخ ، وتعد هذه الاختلاطات المسؤول الرئيسي عن المراضة والوفيات عند السكريين .

ولأن حالة الحماض السكري تشكل التظاهرة الأولى للإصابة بالداء السكري النمط الأول لدى حوالي 20-40% من المصابين لذلك سنتحدث بالتفصيل عن النمط الأول للسكري .

الداء السكري ، النمط الأول :

الوبائيات :

يشكل النمط الأول حوالي 10% من حالات الداء السكري ، حيث يصيب حوالي 3 مليون شخص في الولايات المتحدة الأمريكية وحوالي 15 مليون شخص في العالم ،واعتماداً على الإحصائيات الحديثة تبين أن 15 ألف من اليافعين يشخصون سنوياً بإصابتهم بالداء السكري نمط1 .

ومع أن هذا النمط هو المسؤول عن معظم حالات السكري المشخصة عند الأطفال ، لكن الإصابة به لا تقتصر على هذه المجموعة العمرية ، فمازالت هناك حالات جديدة تشخص عند البالغين وتقدر بـ 50% من الحالات حديثة التشخيص .

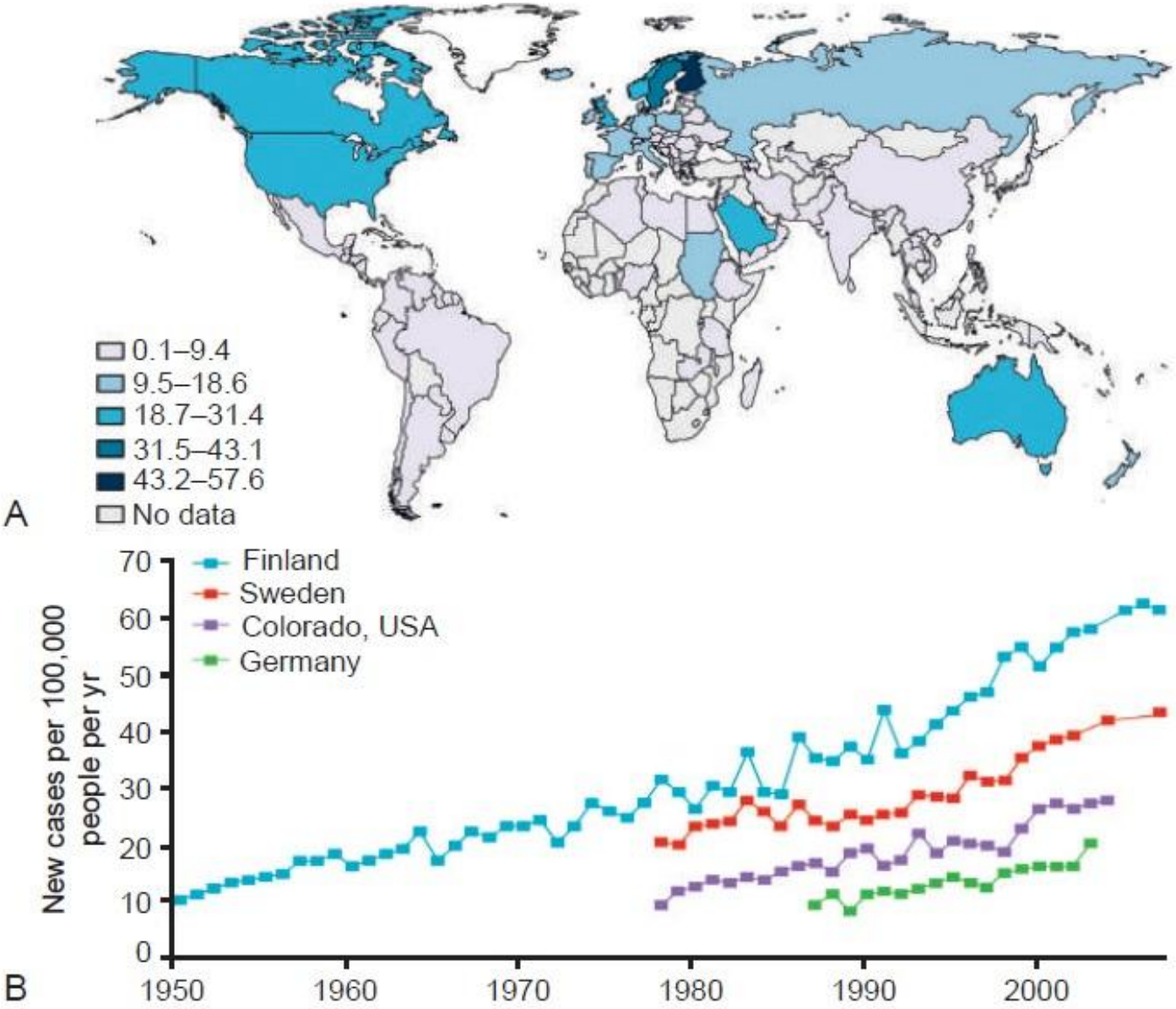
ويختلف معدل الحدوث بين المجموعات العرقية المختلفة وهذا ما يبينه الشكل رقم (1) .

فمثلاً معدل الحدوث يبلغ 0,7\100000 مصاب بالسنة في كراتشي (الباكستان) بينما يصل إلى 40\100000 سنوياً في فنلندة ، وهناك زيادة ملحوظة في معدلات الحدوث هذه في معظم التجمعات السكانية والعرقية دون وجود علاقة لذلك بالحالة الإجتماعية والإقتصادية .

تشير المعلومات التي تم الحصول عليها من مركز السكري في أوروبا الغربية لوجود زيادة سنوية بالحدوث تقدر ب 2-5 % ، بينما تصل الزيادة السنوية في أوروبا الشرقية إلى 9% تقريباً .

وزيادة معدلات الحدوث أكثر ما تلاحظ في مرحلة الطفولة .

إن نسب الإصابة متعادلة بين كل من الذكور والإناث، مع ملاحظة رجحان خفيف للإناث ضمن المجموعات ذات الخطورة الأقل للإصابة (مثل اليابانيين) .



الشكل رقم (1): يبين معدلات حدوث النمط الأول للداء السكري عند الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 0-14 سنة حسب المناطق الجغرافية [4] .

وهناك ذروتان عمريتان للإصابة :

الأولى بعمر 2-5 سنوات وقد يكون لذلك علاقة بزيادة التعرض للأخماج خلال هذه المرحلة العمرية (وسنرى بعد قليل دور التعرض للإنتانات في الإصابة بالسكري) .

والثانية بمرحلة البلوغ وقد يكون لذلك علاقة بشبة النمو والهرمونات الجنسية ومعاكستها لعمل الأنسولين .

ويوجد زيادة في عدد الحالات المشخصة بعمر 1-2 سنة وهذا في مجموعات الخطورة العالية ، بينما يكون البدء متأخر أكثر في المجموعات ذات الخطورة المنخفضة .

الوراثة:

لا يمكن التغاضي عن تأثير العوامل الوراثية على معدلات انتشار الداء السكري ، حيث أن هناك حدوث عائلي واضح للنمط الأول، وتبلغ نسبة الانتشار بين أشقاء المصاب 6% مقارنة بـ 0,4% بين عامة السكان .

كما أن خطورة إصابة الطفل بالداء السكري تزداد عند وجود إصابة عند أحد الوالدين ، فإصابة الأم تزيد الخطورة بمقدار 3- 4 % وإصابة الأب تزيد الخطورة بمقدار 5- 6 % ، وتبلغ نسبة الإصابة عند أحد التوائم وحيدة البيضة (الحقيقية) 30- 65% في حال وجود إصابة عند التوأم الآخر، بينما تكون النسبة 6- 10% في التوائم ثنائية البيضة (الكاذبة) .

ورغم أهمية الإستعداد الوراثي أو الأهبة الوراثية للإصابة فإن 85% من الحالات حديثة التشخيص هي حالات جديدة ، دون وجود سوابق عائلية ، وهذا ما يطرح دور العوامل الأخرى من بيئية أو تغذوية أو غيرها .

العوامل البيئية :

وما يوجهنا لدور هذه العوامل هو الإختلاف بنسب الإنتشار بين المناطق الريفية والمدنية وذلك ضمن أفراد العرق الواحد ، ووجود تغير بهذه النسب مع الهجرة من مكان لآخر ، وملاحظة زيادة معدلات الانتشار خلال العقود الماضية ضمن مختلف المجموعات العرقية ، بالإضافة للحدوث الفصلي للحالات .

وكل ذلك يقترح دوراً هاماً للعوامل البيئية المختلفة في الإصابة بالنمط الأول من الداء السكري بما فيها الإنتانات الفيروسية ،الحمية الغذائية ،الضغوطات النفسية وغيرها[4].

فبالنسبة للإنتانات الفيروسية ؛ فقد تصاب خلايا جزر لانغرهانس بالإنتان وتنحل مسببة تحرر المستضدات الذاتية أو قد تصاب به الخلايا المقدمة للمستضد وينتج عن ذلك زيادة بإنتاج السيتوكينات وغيرها من الوسائط الإلتهابية والتي تقوم بمهاجمة خلايا بيتا نظراً لتشابهها مع المستضدات الفيروسية المسببة للإنتان ، وبالتالي يحدث تدمير لهذه الخلايا[4] .

ومن هذه الفيروسات نذكر : الحصبة الألمانية (الإصابة الخلقية) ،الفيروسات المعوية ،والنكاف .

أما بالنسبة للحمية الغذائية ؛ فقد تبين من خلال دراسة صغيرة أجريت على مجموعة من الرضع ذوي الخطورة العالية للإصابة بالسكري أن معدل تشكيل الأضداد الذاتية يكون أقل عند الأطفال الذين تتم تغذيتهم بالإرضاع الوالدي أو الحليب الخالي من بروتين حليب البقر مقارنةً بأولئك الذين يحتوي غذاؤهم على بروتين حليب البقر[4].

فالتعرض الباكر لبروتين حليب البقر أو الغلوتين قد يكون له دور في إطلاق الحدثية المناعية المسببة للداء السكري[4].

وهناك عدة دراسات قيد التنفيذ حول هذا الموضوع من المتوقع إعلان نتائجها خلال عام2017 .

ومن العناصر الأخرى التي يشكل عوزها خطورة للإصابة بالسكري الفيتامين د (حيث له دور في التنظيم المناعي)، سواء كان العوز خلال فترة الطفولة الباكرة أو عند الأم خلال فترة الحمل[4].

الضغط النفسي :

قد يلعب الضغط النفسي دوراً في تعزيز الحدثية المناعية الموجودة أصلاً أو في إطلاقها ولكن الآلية الدقيقة لذلك مازالت مجهولة[4].

يمكننا الآن تصنيف الأفراد إلى مجموعة ذات خطورة عالية للإصابة وأخرى منخفضة الخطورة وذلك اعتمادا على وجود الأهبة الوراثية أو التعرض لعوامل بيئية محددة أو حسب النظام الغذائي المتبع عند الفرد .

إمراضية النمط الأول للداء السكري وكيفية تطور الإصابة به :

إنّ الحدثية المناعية التي تبدأ عند الأشخاص المؤهبين وراثياً للإصابة بالسكري والتي مازالت آليتها الدقيقة غير معروفة حتى الآن ، تقود لمهاجمة خلايا بيتا البنكرياسية من قبل الجهاز المناعي للمصاب وتدميرها، وما ينجم عن ذلك من نقص بإفراز الأنسولين، وبالتالي ظهور الأعراض والعلامات السريرية المميزة للسكري .

وقد يحافظ الجسم في البداية على بعض الخلايا المفرزة للأنسولين والتي تحافظ على معدل إفراز مقبول نوعاً ما لكن لفترة معينة ، وخلال هذه الفترة يمر المريض المشخص حديثاً بمرحلة هجوع مع حاجة دنيا من الأنسولين خارجي المنشأ ، ويطلق على هذه الفترة اسم فترة شهر العسل العلاجي .

لكن سرعان ما تتخرب خلايا بيتا المتبقية وتصبح الحاجة للأنسولين الخارجي ضرورية وبشكل يومي [4] .

ويمر الداء السكري بالمراحل التالية [4]:

1 - انطلاق الحدثية المناعية .
2 - بدء تخرب خلايا بيتا بشكل تدريجي ، وهذه هي المرحلة تحت السريرية .
3 - بدء الأعراض السريرية للمرض .
4 - التشخيص المؤكد للداء السكري .
5 - تطور الاختلاطات .

التظاهرات السريرية :

إنّ استمرار تخرب خلايا بيتا وتناقص عددها وما يتلو ذلك من تناقص مستويات الأنسولين بالدم، بالإضافة لارتفاع قيم سكر الدم وتشكل الأجسام الخلونية ، كل ذلك يؤدي لبدء ظهور الأعراض السريرية للمرض والتي تتطور عادة خلال عدة أسابيع .

بدءاً من فرط سكر الدم التالي للوجبات ،البوال والسهاف ،نقص الوزن ،زيادة الشهية ،البيلة السكرية ،البيلة الخلونية ،وصولاً لحالة الحماض السكري والسبات .

تشخيص الداء السكري :

يعتمد التشخيص على وجود الأعراض والعلامات السريرية والمخبرية ، حيث تعتبر قيمة سكر الدم غير الصيامي التي تتجاوز 200 مغ /دل مع وجود الأعراض المذكورة سابقاً مع أو بدون بيلة خلونية مشخصاً للإصابة [4] .

ويبين الجدول رقم (2) معايير تشخيص الأنماط المختلفة للداء السكري بما فيها النمط الأول[4] .

معايير تشخيص الداء السكري	
	وجود أعراض الإصابة بالسكري* مع قيمة سكر دم عشوائية أكثر أو تساوي 200مغ/دل
أو	قيمة سكر دم صيامي (بعد 8ساعات من الصيام على الأقل) أكثر أو تساوي 126مغ/دل
أو	قيمة سكر الدم بعد ساعتين أثناء تطبيق اختبار تحمل الغلوكوز الفموي أكثر أو تساوي 200مغ/دل
أو	قيمة الخضاب الغلوكوزي أكثر أو تساوي 6,5%
* بوال، سهاف، نقص وزن، زيادة شهية، بيلة سكري، بيلة خلونية.	

الجدول رقم (2): يبين معايير تشخيص كل من الداء السكري واضطراب تحمل الغلوكوز [4].

الحماض الخلوني السكري :

كما نعلم فإن الأنسولين ضروري لإدخال الغلوكوز لداخل الخلايا وبالتالي غيابه سيحرم هذه الخلايا من مصدر الطاقة الأساسي لها، وتلجأ عندها الخلية للحصول على الطاقة من مصدر آخر وهو أكسدة الحموض الدسمة ، ومن هنا تبدأ سلسلة الاضطرابات الاستقلابية التي تنتهي بحالة الحماض السكري ، فعوز الأنسولين الشديد يقود لعدة حوادث داخل الجسم تتوزع في ثلاثة محاور أساسية :

أولاً : يستجيب الجسم لحاجته للطاقة بزيادة إنتاج الغلوكوز (عن طريق استحداث السكر)، ولكن مع ذلك يبقى عاجزاً عن استخدامه بسبب غياب الأنسولين، وبالتالي يتطور لدى المريض إدرار حلولي بسبب بدء طرح السكر عبر الكلية - نظراً لتجاوز مستواه المصلي العتبة الكلوية – بالإضافة لخسارة السوائل والشوارد وتطور التجفاف بسبب البوال ، ومن ثم يتم تفعيل جملة الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون مع حدوث ضياع متزايد بالبوتاسيوم . وفي

حال استمرت حالة التجفاف هذه مع فرط سكر الدم لعدة ساعات تزداد خطورة تطور الوذمة الدماغية عند المريض .

ثانياً : زيادة عمليات التقويض في الخلايا تؤدي لخسارة كل من البوتاسيوم والصوديوم والفوسفور .

ثالثاً : زيادة تحرر الحموض الدسمة من مخازنها في الجسم بهدف تأمين الطاقة عن طريق أكسدتها يؤدي لتشكل الأجسام الخلونية والتي بتراكمها تستنزف جهاز الدوارىء ، وبالتالي تطور حماض استقلابي .

تبدأ تظاهرات الحماض السكري عادة بألم بطني أوعدم ارتياح، غثيان وإقياء، وهن عام، بوال يتلوه تجفاف وتنفس حماضي مع رائحة نفس خلونية ، تبدلات الحالة الاستعرافية، وتنتهي بالسبات في حال عدم تدبيره بشكل مناسب .

تشاهد حالة الحماض السكري كما ذكرنا عند 20-40% من الأطفال كأول تظاهرة لإصابة الطفل بالسكري النمط الأول، وقد نشاهده عند أطفال مشخصين سابقاً كنتيجة لعدم كفاية جرعات الأنسولين أو عدم الالتزام بالعلاج والحمية الغذائية.

وفي مثل هذه الحالات لابد أن يتم توجيه العلاج لإصلاح الخلل الأساسي وهو عوز الأنسولين مع تدبير الاضطرابات الناتجة عن ذلك ، وعلاج هذه الحالة تترافق مع خطورة تطور نقص سكر الدم ونقص البوتاسيوم والوذمة الدماغية .

لذا يجب مراقبة المريض مراقبة حثيثة أثناء التدبير .

ويبين الجدول رقم (3) بروتوكول علاج الحماض السكري .

Table 589-6	Diabetic Ketoacidosis Treatment Protocol	
TIME	**THERAPY**	**COMMENTS**
1st hr	10-20 mL/kg IV bolus 0.9% NaCl or LR Insulin drip at 0.05 to 0.10 units/kg/hr	Quick volume expansion; may be repeated. NPO. Monitor I/O, neurologic status. Use flow sheet. Have mannitol at bedside; 1 g/kg IV push for cerebral edema
2nd hr until DKA resolution	0.45% NaCl: plus continue insulin drip 20 mEq/L KPhos and 20 mEq/L KAc 5% glucose if blood sugar >250 mg/dL (14 mmol/L)	$\text{IV rate} = \frac{85\ \text{mL/kg} + \text{maintenance} - \text{bolus}}{23\ \text{hr}}$ If K <3 mEq/L, give 0.5-1.0 mEq/kg as oral K solution *or* increase IV K to 80 mEq/L
Variable	Oral intake with subcutaneous insulin	No emesis; $CO_2 \geq 16$ mEq/L; normal electrolytes
Note that the initial IV bolus is considered part of the total fluid allowed in the 1st 24 hr and is subtracted before calculating the IV rate.		
Maintenance (24 hr) = 100 mL/kg (for the first 10 kg) + 50 mL/kg (for the second 10 kg) + 25 mL/kg (for all remaining kg)		
Sample calculation for a 30-kg child: 1st hr = 300 mL IV bolus 0.9% NaCl or LR $\text{2nd and subsequent hr} = \frac{(85\ \text{mL} \times 30) + 1750\ \text{mL} - 300\ \text{mL}}{23\ \text{hr}} = \frac{175\ \text{mL}}{\text{hr}}$ (0.45% NaCl with 20 mEq/L Kphos and 20 mEq/L KAc)		

DKA, diabetic ketoacidosis; I/O, input and output (urine, emesis); K, potassium; KAc, potassium acetate; KPhos, potassium phosphate; LR, lactated Ringer solution; NaCl, sodium chloride; NPO, nothing by mouth.

الجدول رقم (3): يبين البروتوكول المعتمد في تدبير نوبة الحماض السكري [4] .

وتعد حالة الحماض السكري سبباً هاماً للمراضة والوفيات عند الأطفال المصابين بالسكري [5-6]، ويعود ذلك للوذمة الدماغية بشكل أساسي التي قد تتطور عند المريض ، ولنقص البوتاسيوم الحاصل بالدرجة الثانية [7-8] .

وتعتبر اضطرابات شاردة البوتاسيوم، وخاصة النقص، أشيع الاضطرابات الشاردية المصادفة أثناء نوب الحماض السكري ، فما يحدث خلالها هو دخول شوارد الهيدروجين لداخل الخلايا بالتبادل مع شوارد البوتاسيوم (تدخل شاردة هيدروجين وتخرج بالمقابل شاردة بوتاسيوم)، وبالتالي يتطور لدينا نقص بوتاسيوم داخل خلوي، بينما يكون مستواه المصلي طبيعي أو مرتفع، وعند بدء العلاج بالأنسولين الوريدي يقوم هذا الأخير بإدخال الغلوكوز لداخل الخلايا ويدخل معه البوتاسيوم، وكنتيجة لذلك قد يتطور نقص بوتاسيوم الدم كاختلاط للعلاج [9-10].

ولكن من خلال الدراسات المجراة على المرضى أثناء النوب والتي تعتمد على مراقبة الضياع الكلوي للبوتاسيوم (الطرح الجزئي لهذه الشاردة) تبين أن المرضى الذين طوروا نقص بقيم بوتاسيوم الدم كان لديهم طرح كلوي مرتفع لهذه الشاردة ، حيث كانت نسبة البوتاسيوم للكرياتينين بالبول أعلى من القيم المرجعية[10] .

كما تبين أن الأنسولين يزيد من فعالية قنوات الصوديوم ENaC الموجودة في الغشاء اللمعي للخلايا الظهارية في الأنابيب الكلوية البعيدة [11-12] (فكما هو معروف أن هذه الخلايا تحتوي على قنوات الصوديوم ENaC في غشائها اللمعي ، ومضخات ا لـ NA,K,ATPase في الغشاء القاعدي المسؤولة عن مبادلة الصوديوم و البوتاسيوم)، وذلك عن طريق إعادة توزيعها من بلازما الخلايا للغشاء اللمعي وإطالة فترة انفتاحها وبالتالي زيادة امتصاص الصوديوم لداخل الخلايا مما ينجم عنه زيادة مبادلة البوتاسيوم والصوديوم عبر مضخات الـ ATPase الموجودة بالأغشية القاعدية وكنتيجة لذلك يحدث تحريض حدوث بيلة بوتاسية .

ولهذا هدفت هذه الدراسة إلى تحري نقص شاردة البوتاسيوم أثناء نوب الحماض السكري وتحديد دور الأنسولين في زيادة الإطراح الكلوي لها.

القسم العملي

أهداف البحث :

- تقصي حدوث نقص البوتاسيوم أثناء تدبير نوب الحماض السكري عند الأطفال .
- تحديد السبب المؤدي لنقص البوتاسيوم .
- تحديد الطريقة الأمثل لتجنب هذا الاختلاط وتعديل بروتوكول تدبير الحماض السكري بحيث نتجنب حدوثه.

تصميم الدراسة :

دراسة مستقبلية وصفية Prospective observational cohort study .

مكان وزمان الدراسة :

مشفى الأطفال الجامعي في دمشق خلال الفترة الزمنية الممتدة من 2015/4/20 وحتى 2015/12/31 .

مجموعة الدراسة (العينة) :

شملت الدراسة الأطفال الذين تم قبولهم في مشفى الأطفال بحالة حماض سكري (سواءاً كان السكري حديث التشخيص أم عند المرضى المشخصين سابقاً) والذين طبق البروتوكول المعتمد في المشفى لتدبير حالات الحماض السكري لديهم .

معايير الإدخال في الدراسة :

جميع حالات الـ DKA (Diabetic Keto Acidosis)، والتي طبق فيها بروتوكول مشفى الأطفال في تدبير الحماض السكري أصولاً و تحقق المعايير التالية :

- سكر الدم الشعري أكثر أو يساوي 200 مغ/دل .
- PH الدم الوريدي أقل من 7,30، و/أو بيكربونات الدم الوريدية أقل من 15 ممول/ل .
- بيلة سكرية وخلونية .

طرائق الدراسة :

تم تنظيم استمارة خاصة بجميع الأطفال الذين حققوا معايير الدخول بالدراسة ، والذين طبق لهم بروتوكول تدبير الحماض السكري المعتمد في مشفى الأطفال، ملحق رقم (1)، وقد تم إجراء كل مما يلي :

- تحديد قيمة سكر الدم بالاعتماد على جهاز قياس السكر باستخدام الكيت وأخذ عينة غازات دم شعرية وتحديد خلون الدم والبول .
- إجراء تقييم كلوي (بولة – كرياتينين) وشاردي .
- تحديد قيمة بوتاسيوم الدم وذلك قبل البدء بتطبيق البروتوكول وتسريب الأنسولين مع اعتبار قيمة البوتاسيوم الطبيعية بين 3,5 و 5 ممول/ل .
- مراقبة قيمة البوتاسيوم في الدم كل أربع ساعات خلال فترة العلاج .
- تم الاكتفاء بأخذ عينة بول لمرة واحدة أو مرتين إن أمكن (بعد مرور حوالي 8 إلى 12 ساعة من بدء تسريب الأنسولين) لمعايرة قيمة الشوارد في عينة بول عشوائية وذلك بسبب صعوبات تتعلق بنظام المخبر في مشفى الأطفال .
- حساب كل من أوزمولية البول والدم وذلك حسب القاعدة :

$$\text{أوزمولية الدم} = 2 \times Na + \text{البولة}/1,2 + \text{سكر}/18$$

$$\text{أوزمولية البول} = (1- \text{كثافة البول}) \times 40000$$

- تحديد قيمة ا لـ K/Crea بالبول وقيمة ا لـ TTKG (Trans- Tubular potassium Gradient) حسب القاعدة :

$$\text{TTKG} = \text{بوتاسيوم البول}/\text{بوتاسيوم الدم} \times \text{أوزمولية الدم}/\text{أوزمولية البول}$$

مع اعتبار القيمة الطبيعية للـ K/Crea أقل من 1,5 .
وللـ TTKG من 2 – 8 (في حال كان بوتاسيوم الدم ضمن الحدود الطبيعية)
وأقل من 2 (في حال كان البوتاسيوم منخفضاً أي أقل من 3,5) .

- تم توزيع الحالات في مجموعتين: الأولى تضم المرضى الذين تطور لديهم نقص في قيم بوتاسيوم الدم، والمجموعة الثانية تضم المرضى الذين حافظوا على قيم طبيعية لبوتاسيوم الدم أثناء العلاج.

الدراسة الإحصائية :

تم تحليل بيانات العينة باستخدام برنامج SPSS.V22 واستخدمنا داخله اختبارات سبيرمان لإيجاد الارتباط (Spearman) ،وكانت القيم النتائج (القيم الإحصائية) تقارن بالقيمة (0,05) حتى نستنتج وجود علاقة أو عدم وجودها ،فعندما تكون القيمة الإحصائية أكبر من 0,05 فلا يوجد علاقة ،أما في حال كانت أصغر فالعلاقة موجودة والفروق الإحصائية واضحة ومعنوية ، ويكون حجم العلاقة حسب المعيار التالي :

- 0 – 0,3 ضعيفة .
- 0,3 –0,6متوسطة .
- 0,6 – 0,9 قوية .

النتائج :

شملت الدراسة 30 طفل محققين لشروط الدراسة من أصل 30 مريض شخص له حماض خلوني سكري .

- كان عدد الأطفال الذين حدث لديهم نقص في بوتاسيوم الدم خلال تدبير نوبة الحماض السكري 9 (أي ما نسبته 30%)، مقابل 21 طفل بقيت قيم بوتاسيوم الدم لديهم طبيعية خلال فترة العلاج (أي ما نسبته 70%) .

- بلغت قيمة بوتاسيوم الدم وسطياً 3,86 ممول/ل (STDV=0.65) ، حيث كانت القيمة الوسطية لبوتاسيوم الدم عند مرضى المجموعة الأولى (مجموعة نقص البوتاسيوم) 2,79ممول/ل (STDV=0.4) ،بينما كانت في المجموعة الثانية 4,24 ممول/ل (STDV=0.4)، دون وجود أي حالة فرط بوتاسيوم (أكثر من 5 ممول/ل) .

- بلغت فترة العلاج (تسريب الأنسولين وريدياً) وسطياً حوالي 22,5 ساعة (STDV=12)، فكانت عند أطفال المجموعة الأولى وسطياً 27 ساعة (STDV=10.83)، مقارنة بـ 16 ساعة عند أطفال المجموعة الثانية (STDV=14.64) .

ويظهر الجدول التالي نتائج المجموعتين بالنسبة لقيمة بوتاسيوم الدم وفترة تسريب الأنسولين، جدول رقم (4).

	قيمة بوتاسيوم الدم الوسطية	فترة تسريب الأنسولين الوسطية
المجموعة الأولى	2,79ممول/ل	27ساعة
المجموعة الثانية	4,24ممول/ل	16ساعة
كامل أفراد العينة	3,86ممول/ل	22,5ساعة

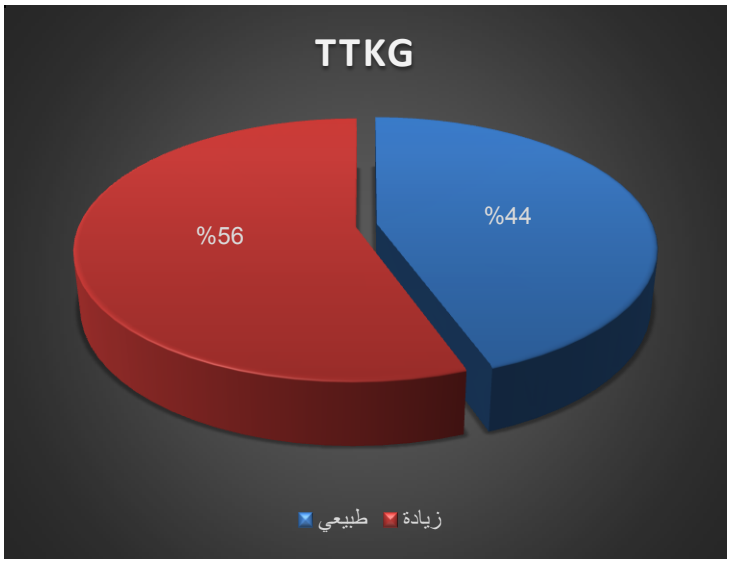
جدول رقم (4): نتائج المجموعتين.

- بالنسبة لقيم ا لـ TTKG فقد بلغت القيمة الوسطية في المجموعة الأولى 2,46 (STDV=1.69) حيث كانت القيم ضمن الحدود الطبيعية لدى 4 منهم (44,4%) ومرتفعة عند الـ 5 أطفال الباقين (55,6%)، وهذه النتائج مبينة في الجدول رقم (5) .

رقم المريض	1	2	3	4	5	6	7	8	9
بوتاسيوم الدم	3,3	2,9	3,4	3	3	3,3	3	2	2,9
قيمة الـ TTKG	0,6	0,2	2,8	4	2,7	2,5	1,9	5,8	1,6

الجدول رقم (5): يبين مرضى المجموعة الأولى مع قيم كل من البوتاسيوم ولـ TTKG

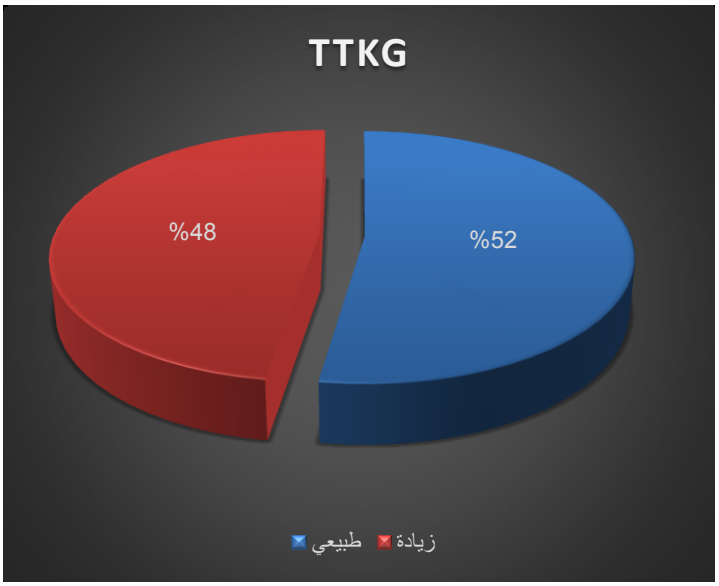
ونتائج المجموعة الأولى بالنسبة لل TTKG مبينة بالمخطط التالي، مخطط رقم (1)



مخطط رقم (1)

أما عند أطفال المجموعة الثانية والبالغ عددهم 21 ، حيث كان الوسطي 2,93 (STDV=1.7) وكانت القيم ضمن الطبيعي لدى 11 منهم (52,4%) وأقل من القيمة الطبيعية لدى الـ 10 الباقين (47,6%) .

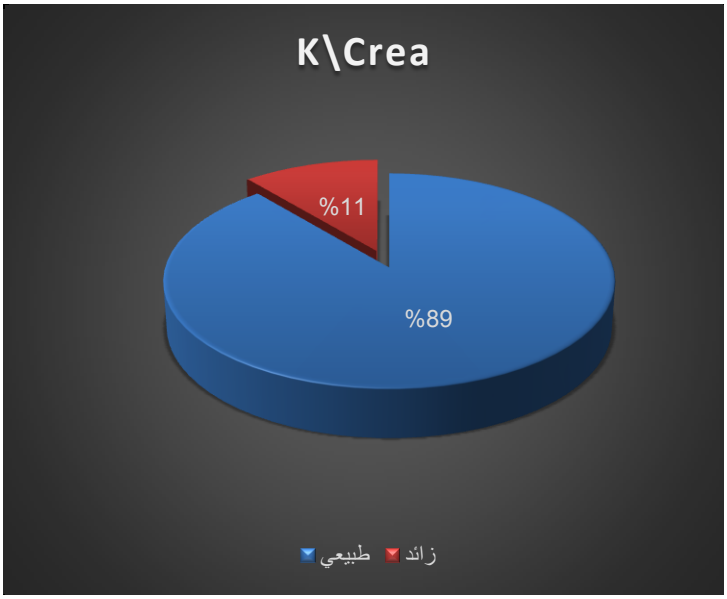
وهذه النتائج يوضحها المخطط التالي، مخطط رقم (2) .



مخطط رقم (2)

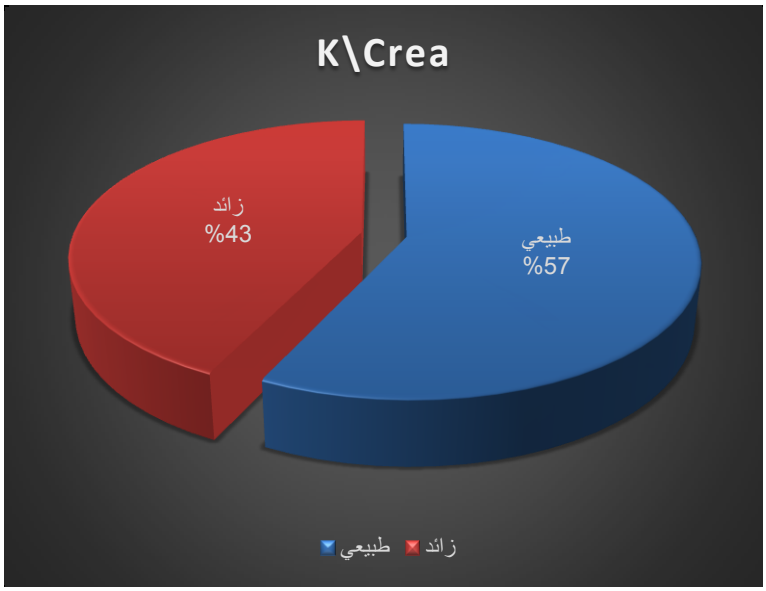
- بالنسبة لقيم ا لـK/Crea فعند أطفال المجموعة الأولى كانت القيمة الوسطية 0,74 (STDV=0.62) حيث كانت طبيعية لدى 8 أطفال (88,9%) ومرتفعة عند طفل واحد فقط (11,1%) .

أي أن قيمة الـ K/Crea كانت طبيعية عند غالبية المرضى بالرغم من وجود نقص بقيمة البوتاسيوم بالدم ، مخطط رقم (3) .



مخطط رقم (3)

- أما عند أطفال المجموعة الثانية فكانت قيمة ا لـ K/Crea الوسطية 1,42 (STDV=1.14) حيث كانت طبيعية عند 12 طفل (57,1%) وتجاوزت الحد الطبيعي عند ا لـ 9 الباقين (42,9%) ويبين المخطط رقم (4) النتائج التي تم الحصول عليها .



مخطط رقم (4)

- ويبين الجدول التالي مقارنة نتائج المجموعتين بالنسبة لكل من ا لـ TTKG والقيمة الوسطية لبوتاسيوم الدم مع ذكر قيمة الـ STDV (الانحراف المعياري)، جدول رقم (6).

	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية
القيمة الوسطية لبوتاسيوم الدم	2,79 ممول/ل STDV=0.4	4,24ممول/ل STDV=0.4
TTKG	2,46 STDV=1.69	2,93 STDV=1.7

جدول رقم (6): مقارنة نتائج المجموعتين

- وبمراجعة قيم الـ TTKG لجميع أفراد العينة نجد أنها بلغت وسطياً 2,79 (STDV=1.67) ، وفي كامل مجموعة الدراسة كانت القيم طبيعية عند 15 منهم ومرتفعة عند 5 ، بينما كانت منخفضة عند الـ 10 الباقين . و كانت قيمة الـ TTKG الوسطية في المجموعة الأولى 2,46 (STDV=1.69) وفي المجموعة الثانية 2,94 (STDV=1.7) .
- وبالعودة للمجموعة الأولى فقد كانت القيم طبيعية عند 4 أطفال وبلغت وسطياً 1,09 (STDV=0.78) ومرتفعة عند الـ 5 الباقين فبلغت وسطياً 3,56 (STDV=1.1) .

- وبتطبيق اختبار سبيرمان (Spearman) الإحصائي لإيجاد الارتباط والمناسب للبيانات والدراسة ،حيث تم تطبيقه على كل من بوتاسيوم الدم وا لـ TTKG والـ K/Crea في البول عند كامل أفراد العينة فكانت النتائج كالتالي :

تبين لنا وجود علاقة ما بين بوتاسيوم الدم ونسبة الـ K/Crea وذلك بقيمة إحصائية تبلغ (P-Value = 0.029) ،

وكذلك وجود علاقة ارتباط ولكن أضعف من سابقتها بين بوتاسيوم الدم والـ TTKG وذلك بقيمة إحصائية تبلغ (P-Value = 0.042) .

وفيما يلي جدول يبين كامل النتائج التي تم التوصل إليها عند أفراد العينة المشمولة في دراستنا والذي يظهر وجود علاقة ارتباط هامة إحصائياً مابين بوتاسيوم الدم وكل من ا لـ K/Crea والـ TTKG وكون هذه العلاقة أقوى مابين قيمة بوتاسيوم الدم وقيمة ا لـ TTKG ضمن مجموعة نقص البوتاسيوم من خلال قيم الـ P-Value التي حصلنا عليها، جدول رقم (7) .

العينة		TTKG			K/Crea	
		N	H	L	N	H
المجموعة الأولى	العدد	4	5	0	8	1
	النسبة المئوية	%44,4	%55,6	%0	%88,9	%11,1
	P-Value	0,008			0,014	
المجموعة الثانية	العدد	11	0	10	12	9
	النسبة المئوية	%52,4	%0	%47,6	%57,1	%42,9
	P-Value	0,389			0,373	
المجموع	العدد	30			30	
	النسبة المئوية	%100			%100	
	P-Value	0,042			0,029	

الجدول رقم (7): يبين النتائج التي تم التوصل إليها في العينة المدروسة والـ P-Value ،(H:مرتفع عن القيمة الطبيعية ،N:طبيعي ،L:منخفض).

- وبإعادة تطبيق الاختبار على كل من المجموعتين حصلنا على النتائج التالية ، ففي المجموعة الأولى كان لبوتاسيوم الدم علاقة بنسبة الـ K/Crea بالبول وذلك بقيمة إحصائية (P-Value = 0.014) وبعلاقة ارتباط قوتها /0,399/ وهي قوة متوسطة .
وكان لـ TTKG العلاقة الأكبر مع قيمة البوتاسيوم وذلك بقيمة إحصائية قدرها (P-Value = 0.008) وبقوة ارتباط بلغت /0,434/ وهي أيضاً قوة متوسطة ولكن أقوى من سابقتها وفيما يلي جدول يبين النتائج التي تم الوصول إليها عند مرضى المجموعة الأولى (نقص البوتاسيوم) ، جدول رقم (8) .

		عدد المرضى	النسبة المئوية	**P-Value**
TTKG	طبيعي	4	%44,4	0,008
	مرتفع	5	%55,6	
	المجموع	9	%100	
K/Crea	طبيعي	8	%88,9	0,014
	مرتفع	1	%11,1	
	المجموع	9	%100	

الجدول رقم (8): يبين نتائج المجموعة الأولى .

أما نتائج المجموعة الثانية والتي كانت قيم بوتاسيوم الدم فيها طبيعية ، فلم يلاحظ وجود علاقة بوتاسيوم الدم ونسبة الـ K/Crea بالبول وذلك بقيمة إحصائية قدرها (P-Value = 0.373)،وكذلك لم تلاحظ وجود علاقة لبوتاسيوم الدم بالـ TTKG وذلك بقيمة إحصائية قدرها (P-Value = 0.398) .ويبين الجدول رقم (9) نتائج المجموعة الثانية (المرضى دون نقص البوتاسيوم) .

		عدد المرضى	النسبة المئوية	**P-Value**
TTKG	طبيعي	11	%52,4	0,389
	مرتفع	0	%0	
	منخفض	10	%47,6	
	المجموع	21	%100	
K/Crea	طبيعي	12	%57,1	0,373
	مرتفع	9	%42,9	
	المجموع	21	%100	

الجدول رقم (9): يبين نتائج المجموعة الثانية .

المناقشة :

- من خلال هذه الدراسة لوحظ تطور نقص في بوتاسيوم الدم عند 30% من الأطفال المعالجين وفق بروتوكول الحماض السكري ،ونظراً لأننا قمنا بإجراء عيار كل من ا لـ K/Crea والـ TTKG بالبول، واعتماداً على نتائج الاختبار الإحصائي المطبق تبين وجود ارتباط مابين تطور نقص البوتاسيوم عند هؤلاء المرضى وارتفاع قيم ا لـ TTKG عن القيم الطبيعية (حيث أن ا لـ TTKG هو المشعر الأدق للتعبير عن الطرح الكلوي لشاردة البوتاسيوم)، مع وجود ارتباط أضعف مع قيم الـ K/Crea (وذلك ضمن مجموعة نقص البوتاسيوم) .
أي أن نقص بوتاسيوم الدم ترافق مع زيادة الطرح الكلوي لهذه الشاردة، وذلك عند 55,6% من المرضى (من أصل ا لـ 30%)، بينما كان الطرح الكلوي لها طبيعياً عند الأطفال الذين حافظوا على قيم بوتاسيوم دم ضمن الحدود الطبيعية، وما نسبتهم 70% من الأطفال المشمولين بالدراسة .

- وكما هو معروف فإن تدبير حالات الحماض السكري يعتمد بشكل رئيسي على تسريب الأنسولين وريدياً وبشكل مستمر حتى الخروج من نوبة الحماض، بالإضافة لحساب السوائل الوريدية بشكل دقيق وما إلى ذلك .
وقد وجدنا أن فترة تسريب الأنسولين كانت أطول عند أطفال المجموعة الأولى (نقص البوتاسيوم) ، حيث بلغت كما ذكرنا 27 ساعة وسطياً مقارنةً بـ 16 ساعة في المجموعة الثانية.

- إن تنظيم الطرح الكلوي للبوتاسيوم يتم في الأنابيب الكلوية البعيدة تحت تأثير الألدوستيرون [13] ، حيث أن الخلايا الظهارية المبطنة لهذه الأنابيب تحوي في أغشيتها القمية (اللمعية) أقنية صوديوم ENaC (Epithelial sodium channel) وأقنية بوتاسيوم والمعروفة بـ ROMK (Renal Outer Medullary K channels) بينما تحوي أغشيتها القاعدية مضخات الـ Na,K,ATPase.
ودور الألدوستيرون يكمن في زيادة عدد ا لـ ENaC وزيادة فعاليتها كما يعمل على تنشيط كل من مضخات ا لـ Na,K,ATPase والـ ROMK وما يحدث هو التالي :

تقوم قنوات الصوديوم ENaC بامتصاص شوارد الصوديوم الموجودة في لمعة الأنابيب الكلوية البعيدة، محدثة بذلك شحنة سالبة ضمن اللمعة ، هذه الشوارد التي تم امتصاصها تتم مبادلتها مع شوارد البوتاسيوم في مستوى الأغشية القاعدية عبر مضخات ا لـ Na,K,ATPase ، وبوجود الشحنة السالبة ضمن اللمعة يتم طرح شوارد البوتاسيوم عبر قنوات ا لـ ROMK بهدف تعديل هذه الشحنة [14- 15] .

- أشارت عدة دراسات تجريبية إلى أن الأنسولين يعمل على زيادة فعالية قنوات ENaC من خلال إطالة مدة انفتاحها [11] ،إضافةً لقيامه بإعادة توزيع تحت الوحدات المكونة لهذه الأقنية وانتشارها من داخل سيتوبلاسما الخلايا الأنبوبية لتتوضع ضمن الأغشية القمية لهذه الخلايا [16] ، وكنتيجة لهذا التأثير سيحدث لدينا زيادة معدل عود امتصاص شوارد الصوديوم وما يتلو ذلك من تعزيز الطرح الكلوي للبوتاسيوم وتطور البيلة البوتاسية .

- وفي دراسات أخرى وجد أن الأنسولين قد يؤثر بشكل مباشر على أقنية البوتاسيوم القمية ، وبالتالي يزيد طرحه الكلوي [17] .

- في الأحوال العادية و عند تطور نقص في بوتاسيوم الدم لسبب ما ، نلاحظ توقف نشاط أقنية ROMK بهدف الحفاظ على البوتاسيوم، حتى وإن كانت تعمل فإنها لن تقوم بطرح كميات كبيرة من هذه الشاردة، أي أنها لن تتسبب بنقص هام في بوتاسيوم المصل، إلا في حال وجود فروق هامة في الأوزمولية مابين لمعة الأنابيب والوسط داخل الخلايا الظهارية المبطنة لها .

الآن ما يحدث عند الأطفال السكريين وأثناء نوب الحماض السكري هو ارتفاع قيم سكر الدم لدرجة تجاوزها العتبة الكلوية لطرح الغلوكوز، وما ينجم عن ذلك من تطور بيلة سكرية وإدرار حلولي ، وقد تكمن البيلة السكرية وراء تغير أوزمولية البول ضمن لمعات الأنابيب [18] ، وبالتالي فإن هذا الإدرار الحلولي الكبير وما يرافقه من زيادة عمل ا لـ ROMK يتسبب بخسارة كميات كبيرة من السوائل وشوارد البوتاسيوم بالقدر الكافي لإحداث نقص ملحوظ في بوتاسيوم الدم [19] .

فالمريض في نوبة الحماض السكري يعاني من خسارة البوتاسيوم المحرضة بوجود البيلة السكرية، بالإضافة لتأثير كل من الألدوستيرون الموجود في الجسم بشكل طبيعي والأنسولين الذي يسرب وريدياً خلال العلاج والذي يؤازر عمل الألدوستيرون بمضاعفة عمل قنوات ENaC وفتح المزيد من قنوات ROMK [11-15] .

- كما أن هناك دراسة منشورة في مجلة The Journal of Pediatrics (Vol.163,No.1) أجريت في مشفى أمراض الأطفال التابع لكلية الطب في ساوباولو ،البرازيل[20] . وجد أن تسريب الأنسولين وريدياً ولفترة طويلة لدى المرضى يقود لنقص في بوتاسيوم الدم حتى وإن كان المريض يتلقى الحاجة اليومية من البوتاسيوم مع السوائل الوريدية، وذلك لأن معدل الإطراح الكلوي للبوتاسيوم يزداد تحت تأثير الأنسولين المشابه للألدوستيرون [11-12-17] ، وقد تمت تجربة إعطاء الأنسولين تحت الجلد عوضاً عن تسريبه وريدياً أو إعطاؤه وريدياً لكن بمعدل تسريب 0,05 وحدة/كغ/ساعة بدلاً من 0,1 وحدة/كغ/ساعة ولوحظ فيها انخفاض معدل حدوث نقص بوتاسيوم الدم مع الإحتفاظ بنفس النتائج من حيث التحسن المخبري و السريري ، كما وجد أن خفض معدل تسريب الأنسولين إلى 0,05 وحدة/كغ/ساعة أنقص من خطورة تطور الوذمة الدماغية بإحداثه انخفاض تدريجي في أوزمولية الدم [21] .

- وبالعودة لنتائج دراستنا فقد كانت مشابهة لنتائج الدراسات المجراة عالمياً حول هذا الموضوع ، وفيما يتعلق بدور الأنسولين المشابه للألدوستيرون ، فقد وجدنا زيادة في معدل الطرح الكلوي للبوتاسيوم عند أكثر من نصف المرضى الذين تطور لديهم نقص في بوتاسيوم المصل، وترافق ذلك مع تعرضهم لفترات أطول من تسريب الأنسولين الوريدي .

حيث تبين وجود علاقة ارتباط هامة إحصائياً مابين بوتاسيوم الدم وكل من الـ K/Crea والـ TTKG وكون هذه العلاقة أقوى مابين قيمة بوتاسيوم الدم وقيمة الـ TTKG ضمن مجموعة نقص البوتاسيوم.

التوصيات :

- تحديد قيمة قاعدية للبوتاسيوم عند جميع الأطفال المصابين بنوبة حماض سكري وذلك قبل البدء بالعلاج .
- المراقبة اللصيقة للمرضى أثناء تدبير نوب الحماض السكري، وحساب السوائل الوريدية بشكل دقيق والالتزام بتوصيات البروتوكول .
- إضافة البوتاسيوم للسوائل الوريدية فور التأكد من سلامة الوظيفة الكلوية (الإدرار البولي)، مع الالتزام بالقيمة المحددة ضمن البروتوكول المعتمد في مشفانا (وذلك بمعدل 40مك/ل)، مع إجراء مراقبة دورية لبوتاسيوم الدم (كل أربع ساعات) والتعديل حسب النتائج المخبرية حيث يمكن الوصول لـ 80 مك/ل .
- في حال تطور نقص بالبوتاسيوم كاختلاط للعلاج يمكن الاستدلال على وجود ضياع كلوي للبوتاسيوم بحساب ا لـ TTKG ، وذلك بهدف تحديد سبب حدوث النقص.
- ولابد من التنويه إلى أن قيم بوتاسيوم الدم البدئية المرتفعة قد تكون كاذبة في سياق نوبة الحماض ، بينما يكون البوتاسيوم داخل الخلايا منخفضاً، فلا خوف في مثل هذه الحالات من إضافة البوتاسيوم لسوائل الحماض، ويمكن إجراء تخطيط قلب للتأكد من عدم وجود تأنف في الموجة T قبل البدء بإضافة البوتاسيوم .
- الانتباه لفترة تسريب الأنسولين للمرضى، وإيقافه فور التأكد من خروج الطفل من حالة الحماض بهدف تجنب إعطاء كميات إضافية من الأنسولين وتجنب الاختلاطات التي قد تنجم عن ذلك .
- إمكانية القيام بدراسة مستقبلية حول هذا الموضوع بحيث تشمل عدد أكبر من المرضى وتستمر لفترة زمنية أطول.

المراجع:

1. Global status report on noncommnicable diseases 2014 . Geneva , World Health Organization,2012.
2. World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva, WHO, 2014.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006, 3(11):e442.
4. Britta M. Sovern and Nicholas Jospe. Diabetes mellitus in Children:Ketoacidosis in Robert M, Kliegman, Bonita Stanton, Joseph St, Geme and Nina Fschor . Nelson text book of pediatric 20th edition. Philadelphia, PA: Elsevier2016;589:2773-75.
5. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescent . pediatric 2004 ;113:e133-40.
6. Fritsch M, Rosenbauer J, Schober E, Neu A, Placzek K, Holl RW . Predictors of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Experience from a large multicentre database . pediatr Diabetes 2011;12:307-12.
7. Sperling MA. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis :an underestimated complication ? Pediatr Diabetes 2006;7:73-4.
8. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. Arch Dis Child 1999;81:318-23.

9. Cartoli APCP, St-George-Hyslop C, Guerguerian A-M, Bohn D, Kamel KS, Halperin ML . Occult risk factor for the development of cerebral edema in childrenwith diabetic ketoacidosis :possible role for stomach emptying . Pediatr Diabetes 2009;10:522-33 .

10. Halperin ML, Kamel KS , Goldstein MB. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology: A problem-based approach .4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010 .

11. Tallini NY , Stoner LC. Amiloride sensitive sodium current in everted ambystoma initial collecting tubule: short-term insulin effects . Am J Physiol Cell Physiol 2002;283:C1171-81.

12. McCormick JA, Bhalla V , Pao AC, Pearce D. SGK1 :A rapid aldosterone induced regular of renal sodium reabsoption . Physiology (Bethesda) 2005; 20:134-9 .

13. Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. Am J Physiol 1998;274:F817-33.

14. Giebish G, Malnic G, Berliner R. Control of renal potassium excretion. In: Brenner BM, ed. Brenner and Rector's the kidney. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 371-407.

15. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. Lancet 1998;352:135-42.

16. Tiwari S, Nordquist L, Halagappa VK, Ecelbarger CA .Trafficking of ENaC subunits in response to acute insulin in mouse kidney . AM J Physiol Renal Physiol 2007;293:F178-85.

17. Frindt G, Palmer LG. Effects of insulin on Na and K transporters in the rat CCD. Am J Physiol Renal Physiol 2012;302:F1227-33.

18. Davids MR, Edoute Y, Stock S, Halperin ML. Severe degree of hyperglycemia: Novel insights revealed by the use of simple principles of integrative physiology. Q J Med 2002;95:113-24.

19. Kamel KS, Halperin ML. Intrarenal urea recycling leads to a higher rate of renal excretion of potassium : an hypothesis with clinical implications . Curr Opin Nephrol Hypertens 2011;20:547-54 .

20. Carlotti APCP, St-George-Hyslop C, Guerguerian A-M, Bohn D, Kamel KS, Halperin. Hypokalemia during Treatment of Diabetic Ketoacidosis: Clinical Evidence for an Aldosterone – Like Action of Insulin. J Pediatr, 163(1): 207-12, 2013 Jul.

21. Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA, MacMahon B, Bohn G, Zietse R, et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. J Pediatr 2007;150:467-73.

22. Kamel KS, Ethier JH, Richardson RMA, Bear RA, Halperin ML. Urine electrolytes and osmolality : when and how to use them . AM J Nephrol 1990;10:89-102 .

23. Elisaf M, Siamopoulos KS . Fractional excretion of potassium in normal subjects and in patients with hypokalaemia . Postgrad Med J 1995; 71:211-2.

24. Mazer M, Chen E. Is subcutaneous administration of rapid-acting insulin as effective as intravenous insulin for treating diabetic ketoacidosis ? Ann Emerg Med 2009;53:259-63.

25. Hoekstra M, Yeh L, Lansink AO, Vogelzang M, Stegeman CA, Rodgers MG, et al.Determinants of renal potassium excretion in critically ill patients :the role of insulin therapy. Crit Care Med 2012;40:762-5.

26. Nabarro J, Spencer A, Stowers J. Metabolic studies in severe diabetic ketoacidosis. Q J Med 1952;21:225-48.

27. Wang W, Sackin H, GiebischG. Renal potassium channels and their regulation. Annu Rev Physiol 1992;54:81-96.

ملحق رقم (1)

جامعة دمشق
مشفى الأطفال الجامعي
وحدة الغدد الصم والاستقلاب

بروتوكول تدبير الحماض السكري

هذا البروتوكول مناسب لعلاج الغالبية العظمى من حالات الحماض السكري عند الأطفال ولا يمكنه أن يحل مكان المراقبة السريرية والمحاكمة المنطقية عند التعامل مع هذه الحالة عالية الخطورة فلا تتردد بالاتصال بالأخصائي عند مواجهة مشاكل شاذة يمكن في معظم الحالات معالجة فرط سكر الدم الخفيف حتى بوجود تخلون و حماض خفيف دون سوائل وريدية أو أنسولين وريدي لاسيما في الأطفال الأكبر سنا أو السكريين المعروفين وذلك بغياب الاقياء والتجفاف الشديد.

التعريف:

1 -سكر دم شعري ≤ 200مغ/دل.
2 -PH الدم الوريدي PH < 7,30 و/ أو بيكربونات الدم الوريدية < 15 ممول/ل.
3- بيلة سكرية وخلونية.
*بحال PH > 7,30 يعامل كتخلون بدون حماض.

الأعراض والعلامات:

1 -اضطراب في الوعي قد يصل إلى السبات.
2 -علامات سريرية للتجفاف.
3 -تسرع تنفس مع رائحة خلونية وتنفس كوسماول.
4 -علامات هضمية شائعة قد تقلد البطن الجراحي الحاد.
5 -متلازمة البوال والسهاف وفقد الوزن.
6- تسرع قلب وهبوط ضغط حسب شدة التجفاف.

مشعرات الخطورة:

*بحال مشعر واحد ايجابي أبلغ طبيب العناية فوراً
1 -حماض شديد (PH < 7,10) .
2 -تجفاف شديد.
3 -اضطراب وعي.
4 -عدم استقرار هيموديناميكي.
5 -الرضع وصغار الأطفال دون 5 سنوات.
6 -فرط سكر دم شديد مع فرط حلولية.
7-PCO2 ≥ 15 أو البولة ≤ 66 مغ/دل.

الفحص السريري عند القبول:

1 -الوزن:حساب السوائل نسبة للوزن أكثر دقة وسرعة من الحساب نسبة لسطح الجسم.
2 -الحرارة.
3 -تقييم شدة التجفاف (هبوط الضغط، الدموع، الثنية الجلدية، زمن عود الامتلاء الشعري، زيادة الهيماتوكريت، تسرع النبض). يؤدي التنفس الفموي السريع والعميق (كوسماول) لجفاف في مخاطية الفم مما يجعل الطفل يبدو متجففاً أكثر مما هو في الواقع لذلك تعتبر زيادة الهيماتوكريت والعلامات السريرية الأخرى أكثر دقة في تقييم التجفاف.
4 -الوعي(مقياس غلاسكو) والصداع مع فحص عصبي دقيق.

في الإسعاف:

1 -الإنعاش وفق ABC :يتم وضع أنبوب أنفي معدي في الأطفال المسبوتين أو وجود إقياء. يتم إعطاء أوكسجين 100% مع معالجة الوهط الدوراني(دفش 10 مل/كغ سالين 0,9% ويمكن تكرارها للوصول إلى 30 مل/كغ) وذلك حسب زمن الامتلاء الشعري ودرجة تسرع القلب وهبوط الضغط.
2 -وضع وريد محيطي للأنسولين والشوارد مع خط وريدي ثاني إن أمكن للتحاليل المخبرية.
3 -حمية مطلقة طوال فترة التسريب الوريدي.
4 -كيس لمراقبة حجم البول في المسبوتين أو غير المستمسكين.
5 -اتبع ورقة مراقبة الحماض السكري المرفقة مع البروتوكول.

التقييم المخبري الأولي:

*لا تنتظر نتائج كامل التحاليل للبدء بالعلاج

1 -سكر دم وريدي,P، وريدي،PC02 ، HCO3،شوارد، كلس، بولة وكرياتينين، تعداد وصيغة، أوزمولية الدم، خلون الدم.
2 -البول: سكر، خلون، أوزمولية وزرع بول.
3 - تخطيط قلب كهربائي ECG للبحث عن تبدلات الموجة T.
4 -تقييم إنتاني بحال الحرارة: زرع دم، مسحة بلعوم، زرع بول، وأحيانا صورة صدر شعاعية.

تصنيف الحماض السكري حسب الشدة:

	طبيعي	خفيف	متوسط	شديد
CO2 وريدي	28-20	20-16	15-10	دون 10
PH وريدي	7,45-7,35	7,35-7,25	7,25-7,15	7,15
سريريا	لا تبدلات	متوجه متيقظ لكنه تعب	تنفس كوسمول متوجه مع ميل للنوم. قابل للإيقاظ	كوسمول أو تثبط تنفس وسن مع تدني وعي يصل للسبات

* يدخل فرط صوديوم الدم(المصحح فوق 150) في تصنيف الحماض الشديد

حساب السوائل والتطبيق: يتم الحساب من شخصين بشكل مستقل.

الوقت	العلاج	التعليق
الساعة الأولى	10 مل/كغ دفش وريدي من سالين 9 بالألف يمكن تكرارها حسب الحاجة للوصول إلى 30مل/كغ حد أقصى حسب علامات القصور الدوراني.	- قد نحتاج لتكرار الإملاء السريع - مراقبة الوارد والصادر بما في ذلك الإقياء - استخدم ورقة مراقبة - يجب توفر مانيتول للاستخدام بحال الوذمة الدماغية - بحال هبوط سكر الدم أكثر من 100مغ/ساعة :أنقص تسريب السوائل 20%.
الساعة الثانية حتى زوال الحماض	في بداية الساعة الثانية: أنسولين 0,05-0,1 وحدة/كغ/ساعة(1) - محلول نصف ملحي مع الاستمرار بالأنسولين -40 مك/ل كلور بوتاسيوم - دكستروز 5 % بحال سكر الدم دون 250 مغ/دل(2) - بحال عدم توفر محلول نصف ملحي نستخدم محلول ملحي.	- معدل التسريب:مل/ساعة (85 مل/كغ+الصيانة-الدفش)/23 بحال البوتاسيوم دون 3 مك إعطاء 0,5-1 مك/كغ فموي أو زد البوتاسيوم الوريدي إلى 80 مك/ل شريطة وجود مونيتور قلبي. - بحال هبوط السكر دون 180مغ/دل رغم استخدام دكستروز 10% يتم إنقاص الأنسولين20%
بعد زوال الحماض	وارد فموي مع أنسولين تحت الجلد	لا إقياء CO2 أكثر أو يساوي 16 الشوارد طبيعية.خلون الدم سلبي مع PH فوق 7,30

(1):- 0,1 وحدة/كغ/سا : PH≥ 7,25 ،العمر > 5 سنوات ويستخدم 0,05 بحال 7,25>PH أو العمر ≥ 5

- مدد 0,5مل أي 50 وحدة أنسولين نظامي في 49,5 مل سيروم فيزيولوجي فتحصل على 1مل= 1 وحدة.

- يجب تغيير كيس الأنسولين كل 8 ساعات لأنه يفقد تجانسه

(2):- سكر دم 250-300مغ/دل : ربع السوائل دكستروز 5%

- سكر دم 200-250مغ/دل : نصف السوائل دكستروز 5%

- سكر دم 200مغ/دل : ثلاثة أرباع السوائل دكستروز 5% أو 10%.

بحال هبوط السكر دون 72مغ/دل دفش 2مل/كغ دكستروز 10% مع زيادة الدكستروز في السوائل.

يفضل الاستمرار بتسريب الأنسولين حتى زوال البيلة الخلونية ويمكن إنقاص معدل التسريب بحال باهاء الدم فوق 7,30والسكر مستقر بين 250-300مغ/دل.

* تحسب سوائل الدفش من السوائل الإجمالية المسموح بها أول 24 ساعة

*سوائل الصيانة في 24ساعة: 100 مل/كغ (أول 10 كغ) +50 مل/كغ (لثاني 10 كغ) +25 مل/كغ (لباقي الوزن)

*مثال: طفل وزنه 30 كغ: الساعة الأولى:300 مل دفش من محلول ملحي أو سوائل اعاضة

الساعة الثانية: (85 مل × 30)+1750 مل -300 مل/23 ساعة أي 175 مل/ساعة من محلول نصف ملحي +40 مك/ل كلور بوتاسيوم.

*البروتوكول السابق يصحح حماض 8,5%

*لا تعط جرعة تحميل من الأنسولين فهي لا تسرع الشفاء وقد تزيد خطر نقص البوتاسيوم ونقص سكر الدم

*يفضل حساب السوائل نسبة للوزن وليس سطح الجسم

*بحال صوديوم الدم فوق 150 :تجفاف مفرط الصوديوم وهو يحتاج لإصلاح أبطأ

*بحال هبوط سكر الدم دون 150 مغ/دل رغم إضافة الغلوكوز يجب تخفيف جرعة الأنسولين

*يحتاج الحماض الخفيف 10-20ساعة للشفاء بينما تحتاج الحالات الأشد 30-36 ساعة

*ملاحظات عملية:

- يجب عدم هبوط صوديوم الدم المصحح أول 12 ساعة ثم عدم هبوطه أكثر من 1ممول/ل/ساعة.

- كل زيادة 3,5ممول/ل من سكر المصل تنقص الصوديوم 1ممول/ل (كل 1غرام فوق 1غ/ل تنقص الصوديوم 2ممول/ل).

استخدام البيكربونات:

يتخذ قرار الاستخدام بالتشاور مع الأخصائي وتترك لحالات القصور الدوراني غير المستجيبة للإنعاش وحالات PH دون 6,9 .نرفع البيكربونات إلى 12 خلال 4-6ساعات مع إيقافها عند ذلك بغض النظر عن الكمية المحسوبة.الكمية=(المطلوب-المقيس)×0,6×الوزن.على أن لا تتجاوز 2مك/كغ/ساعة.

تدبير الوذمة الدماغية:

إن ظهور أو تفاقم أي اضطراب عصبي بعد بدء العلاج أو ظهور أعراض عصبية عندما تكون التحاليل المخبرية مطمئنة يجب أن يثير الشك بالتشخيص علما أنها قد تحدث بعد 48 ساعة.

تشمل العلامات المنبئة: صداع (لاسيما الذي يبدأ بعد بدء العلاج)، هياج غير مفسر، خلل توجه،هلوسة، تدني مستوى اليقظة، إقياء، سلس بولي عند طفل مستمسك، زيادة غير مفسرة بعدد مرات التنفس، إرتفاع توتر شرياني وتبدل ارتكاس الحدقتين.

العلاج عند الشك بالوذمة الدماغية:

حسب الأعراض:

- **بحال صداع فقط**: رفع الرأس 30 درجة مع الحفاظ عليه على الخط المتوسط - إنقاص سوائل الصيانة- مراقبة مشددة لمستويات الصوديوم وللوعي.

- **تناقص الوعي**: كما في السابق+أوكسجين عبر القناع- مانيتول 0,2-0,5 غ/كغ خلال10-30 دقيقة تكرر كل ساعتين حسب الحاجة أو سالين مفرط التوتر 3% بجرعة 5-10مل/كغ خلال 30دقيقة.

- **بحال غلاسكو دون 10**: كما في السابق+إنقاص السوائل لنصف الصيانة، فرط تهوية للحفاظ على CO2(30-35)، تصحيح فرط الحلولية خلال 48 ساعة.

- أخبر طبيب العناية فوراً. يجرى تصوير الدماغ بعد استقرار الحالة. إنقاص سوائل الصيانة إلى الثلثين أو النصف مع إنقاص الأنسولين من 20 إلى 50%.

العودة للجناح:

توقف السوائل الوريدية وتعطى الجرعة الأولى للأنسولين تحت الجلد مع الوجبة ويوقف الأنسولين الوريدي بعد 30-60 دقيقة من أول جرعة تحت الجلد. يمكن في بعض الحالات استمرار السوائل الوريدية 12-24 ساعة أخرى لإصلاح التجفاف.

ضبط الأنسولين في الفترة التالية: يمكن إعطاء جرعة وحيدة لانتوس 0,4 وحدة /كغ مساء مع أنسولين سريع 0,2 وحدة /كغ قبل كل وجبة. في الطفل السكري المعروف يمكن العودة لنظامه العلاجي السابق.

التحاليل الأولية اللازمة لطفل سكري مشخص حديثا:

خضاب غلوكوزي
شحوم ثلاثية وكولسترول و HDL
أضداد الجزر ICA ،أضداد الأنسولين IAA ،أضداد غلوتامات دي كربوكسيلاز GAD ،أضداد تيروزين فوسفاتاز IA2
تقييم درقي: TSH،أضداد TPO
أضداد الزلاقي: أضداد الترانس غلوتاميناز
صورة عمر عظمي

تدبير التخلون دون حماض:

يعرف بوجود فرط سكر دم > 250مغ/دل مع بيلة سكرية وخلونية ، خلون بول إيجابي، PH ≤7,30 مع غياب اضطراب الوعي أو التجفاف.

بحال وجود عطش مع طفل قادر على الشرب لا داعي للسوائل الوريدية ويتم أعطاء أنسولين سريع تحت الجلد بجرعة 0,2 وحدة/كغ قبل الوجبة. أما بحال الطفل غير قادر على الشرب فيعطى 120 مل/كغ/يوم سيروم مختلط.

تشمل المراقبة السريرية: الوعي، الصداع، نظم القلب، التوتر الشرياني وحالة الإماهة كل 2ساعة بينما تشمل المراقبات المخبرية سكر دم شعري كل ساعتين مع تحري البيلة الخلونية مع كل تبويل.

تجرى الشوارد، سكر الدم الوريدي، بولة، كرياتينين، كلس وفسفور عند القبول، بعد 6ساعات، 12 ساعة، وبعد 24 ساعة.

تدبير نقص سكر الدم عند الطفل السكري:

يعطى 5 غرامات سكر لكل 20 كغ من وزن الجسم أو عصير مع 2-3 بسكوتات.أما بحال فقد الوعي فيعطى غلوكاغون عضلي نصف امبولة بحال الوزن دون 25كغ وامبولة كاملة بحال الوزن فوق ذلك أو يعطى الدكستروز 30% وريدي بمعدل 3سم^3/كغ.

*بعض قواعد الحساب الهامة:

- الأوزمولية المصححة :2 (K+ Na)+(سكر دم غ/ل ×5,5)

- فجوة الصواعد :Na – (HCO3+ Cl) =12±2 ممول/ل

- الأوزمولية الفعالة :2 (الصوديوم غير المصحح)+الغلوكوز مقدراً بالممول/ل

- الصوديوم المصحح (سكر مغ/دل) : الصوديوم +2{(غلوكوز-100)/100}

أخصائي الغدد	رئيس الشعبة العامة	معاون المدير العام للشؤون الطبية
م.د.أسد الابراهيم	أ.د لينا خوري	د.نجدة نعمة