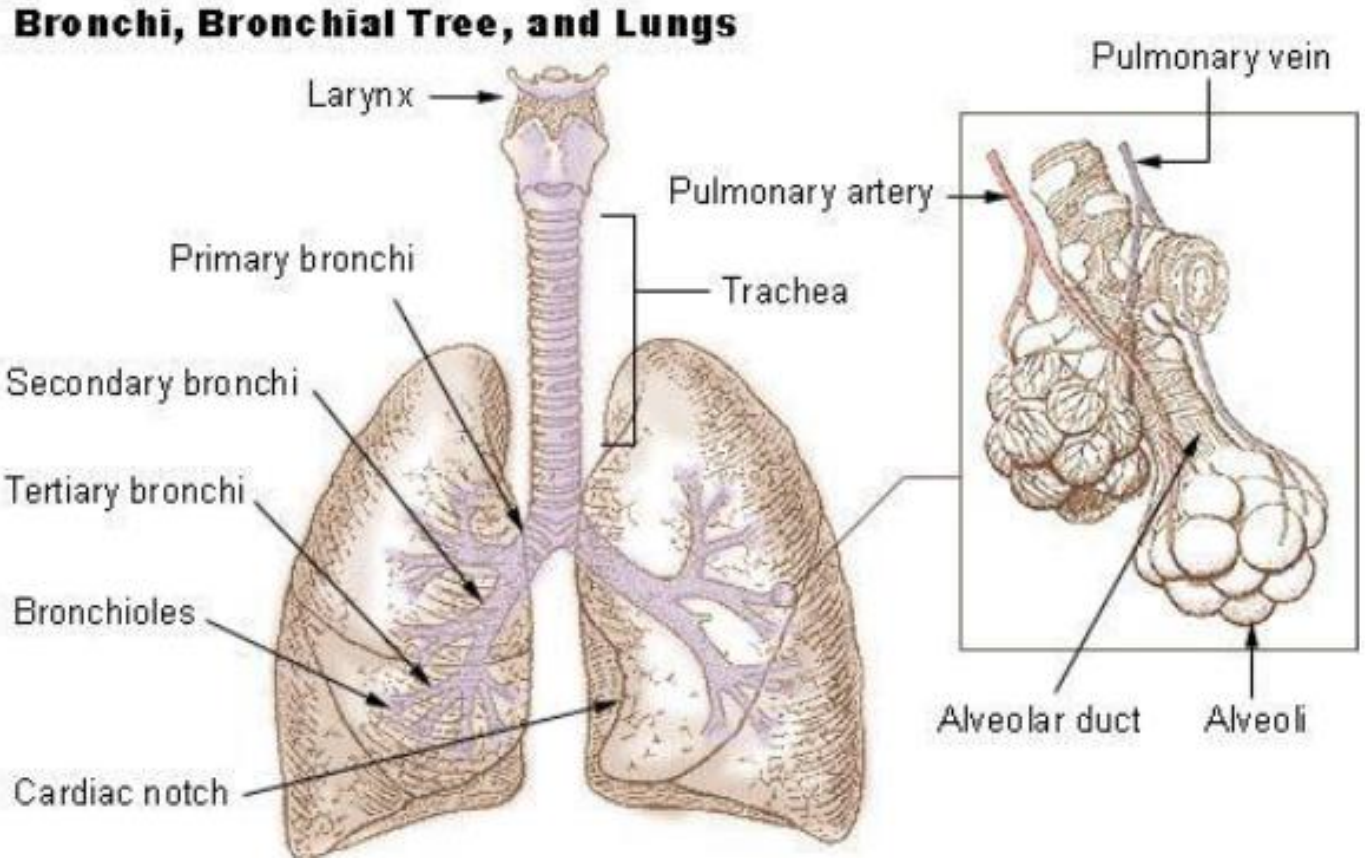
علم الأدوية السريري
المحاضرة الثانية

Asthma
الربو (١)

د. طلة المللي

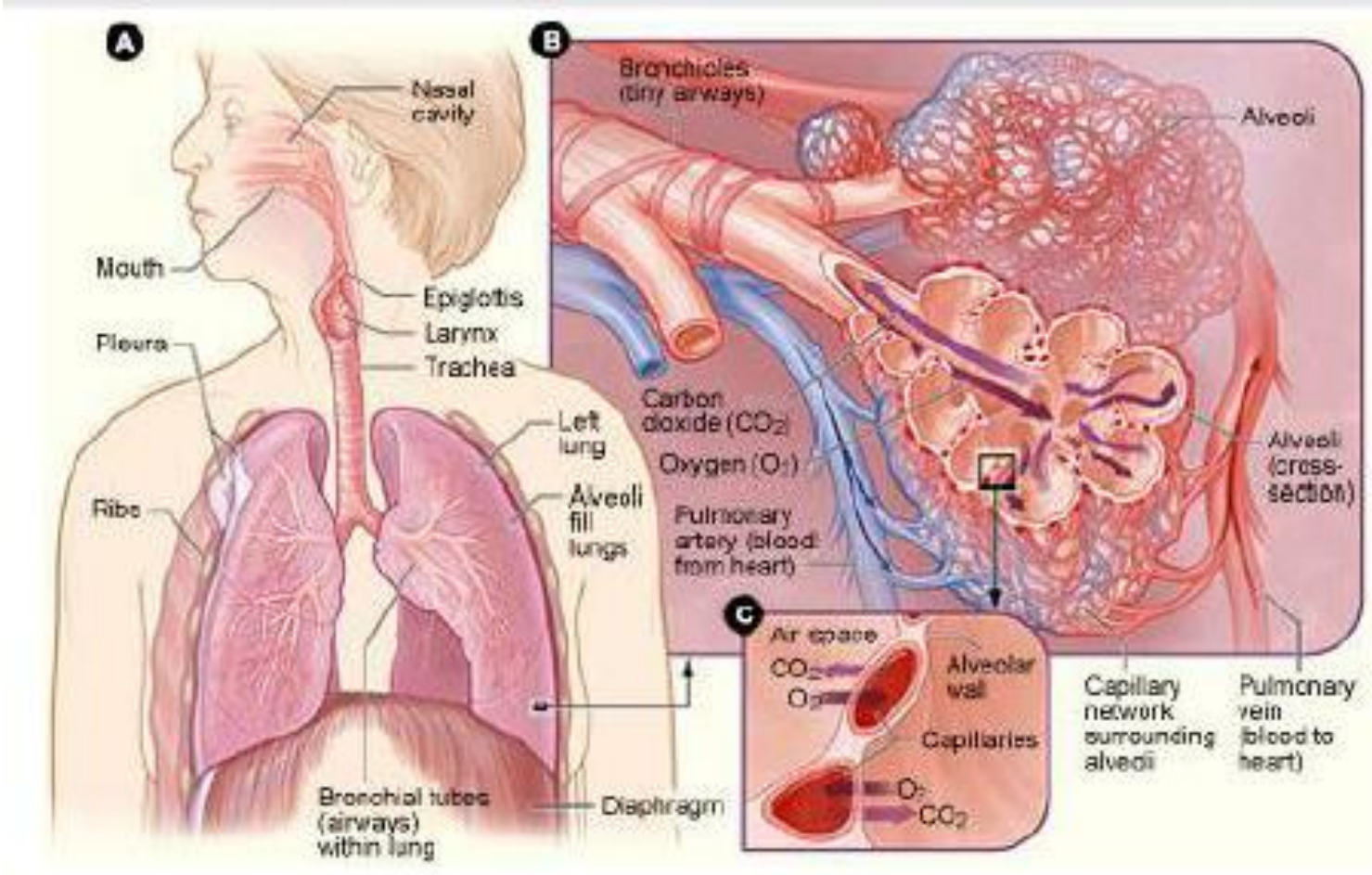
Asthma

RESPIRATORY SYSTEM ANATOMY



دراسة تشريحيّة للجهاز التنفّسي:

- قبل البدء بأيّ مرض لابدّ من مناقشة البنية التشريحيّة وعلم وظائف الأعضاء للجهاز المصاب.



- نعلم أنّ الربو من أمراض السبل التنفّسية لذا لا بدّ من الإشارة إلى بنية الجهاز التنفّسي، والذي يبدأ من الطريق الأنفي البلعومي nasopharynx ثم الرغامى trachea التي تتفرع إلى فرعين وهما قصبة أولية في كل رئة، وتتفرع القصبة الأوّلية Primary bronchi إلى قصبة ثانويّة Secondary bronchi ومن ثمّ قصبة ثالثيّة Tertiary bronchi وأخيراً القصيبات bronchioles (ذات القطر الأصغر) مشكّلة ما يعرف بالشجرة القصبيّة bronchial tree، وفي نهاية هذه القصيبات هناك الأكياس الهوائية Air sacs والتي تُدعى أيضاً الأسناخ الرئوية Alveoli ولها بنية تمكّن من عملية التبادل الغازي، وترويتها شديدة.

ويوجد سطح بيني interface بين الوسط الهوائي الذي يؤمّن التنفّس والوسط الدموي.

- عند دراستنا للجهاز الهضمي في السنوات السابقة درسنا الزغابات التي تؤمن سطوح واسعة جداً للامتصاص الهضمي، وكذا الأمر في الأسناخ التي تؤمّن سطوح واسعة للتبادل الغازي بفضل التموّجات التي تحويها مقارنة بحجمها الحقيقي.

- يحيط بالسنخ شريان رئوي pulmonary artery ووريد رئوي pulmonary vein.

- هناك استثناءات عن هذه القاعدة فقد يملك بعض الأشخاص رئة واحدة.

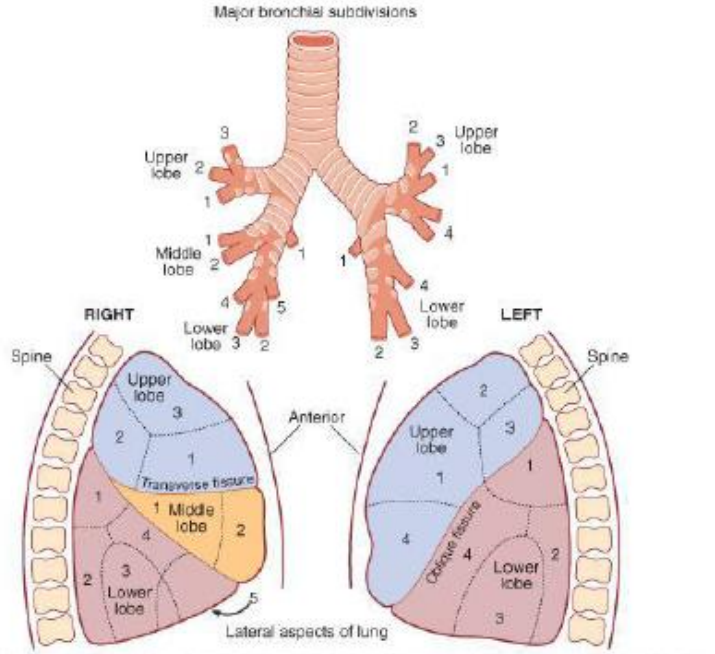
- وكما نعلم يختلف حجم الرئة اليمنى عن اليسرى، فالرئة اليمنى أكبر حجماً وذلك لوجود مكان مخصص ضمن الرئة اليسرى يتكئ فيها القلب عليه ويُدعى تشريحياً عُشّ القلب nest.

التوعية الدمويّة للرئتين:

- سنلاحظ وجود شجرة من التفرعات مواكبة للتّفرع القصبي.

صورة وعائية للرئة اليمنى، نلاحظ تفرّع الأوعية الدمويّة داخل كافّة الفصوص:

- بالنّظر للرئة اليُمنى نلاحظ وجود 3 فصوص على خلاف اليُسرى المؤلفة من فصّين.



© Elsevier. Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com

هل المسؤول عن التوعية الدموية هنا هو الشريان أم الوريد الرئوي؟

بعودة سريعة للدورة الدمويّة القلبية:

يتكون القلب من أربع حجرات هي:

* البطين الأيمن Right ventricle
* الأذين الأيمن right atrium
* البطين الأيسر left ventricle
* الأذين الأيسر left atrium

- تعتبر الأذينتان هي المدخل الرئيسي للقلب entry، وتتلقى الأذينة اليمنى كل وارد الدم من الجسم، وذلك عبر الوريدين الأجوفين (باللاتينيّة venae cava) وهما الوريد الأجوف العلوي والوريد الأجوف السفلي حيث يقومان بإعادة الدم الخالي من الأوكسجين من الجسم إلى القلب ويصبّان في الأذينة اليمنى.
- يمتد الوريد الأجوف السفلي inferior vena cava بمحاذاة الأبهر ويحمل الدم من القسم السفلي من الجسم.
- يكون الوريد الأجوف العلوي Superior vena cava فوق القلب ويحمل الدم من الرأس والطرفين العلويّين.

- يلتقي الوريدان في الأذينة اليمنى ويضخان الدم فيها ثم ينتقل إلى البطين الأيمن وبدوره ينقله للشريان الرئوي Pulmonary artery ويذهب هذا الشريان إلى الرئتين حاملاً الدم القاتم Deoxygenated blood ويحدث التبادل الغازي على مستوى الأسناخ، ثم يعود الدم المؤكسج مع الأوردة الرئوية الأربعة إلى الأذينة اليسرى وبعدها إلى البطين الأيسر ثم يضخ هذا الدم إلى كافّة أنحاء الجسم.

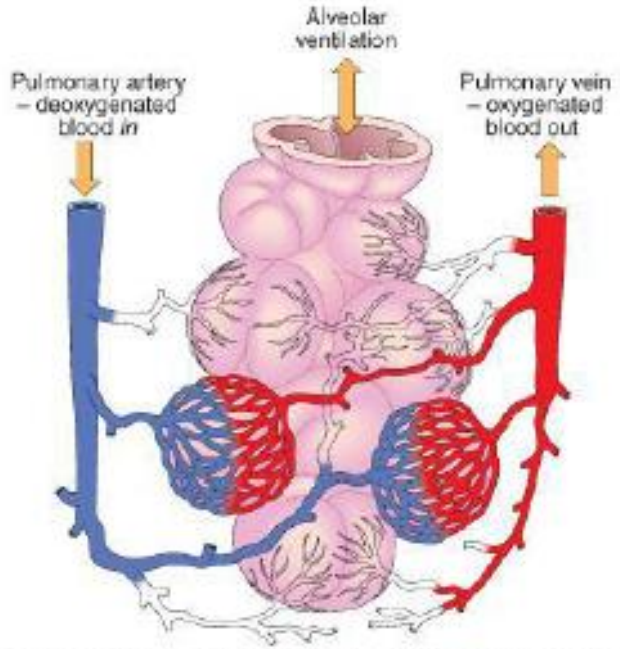
ملاحظة: لا يكون لون الشريان دوماً أحمر ويحوي على دم مؤكسج، والدليل أنّ الشريان الرئوي أزرق اللون دليل وجود الدم غير المؤكسج.

فالأفضل اعتماد تسمية شريان أو وريد حسب إن كان صادراً (فهو شريان) أم وارداً للقلب (فهو وريد).

العُنَيْبَة Acinus:

الوحدة الأساسية لتبادل الغازات في الرئة، وهي مؤلّفة بشكل أساسي من الوحيدات الأساسية (السنخ مع الشعيرات الدمويّة القادمة من الشريان الرئوي أو التي ستعود للقلب محمّلة بالأوكسجين كالأوردة الرئويّة Pulmonary veins).

فهي أصغر وحدة فعالة وظيفية في التبادل الغازي بالرئة.



© Elsevier. Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com

ما هو الربو؟

مرض مزمن (فيتعايش المريض معه طوال حياته، وقد يتعرّض لنوبات حادّة Acute) في المجاري الهوائيّة ويسبّب:

الوزيز (ويحدث نتيجة الزفر في القنيّات الهوائيّة المتضيّقة بشدّة عند مريض الربو فسيصدر صوت مع الزفير أقرب للصفير).

قصر في النفس.

ضيق الصدر.

سعال ليلي أو في الصباح الباكر (قد يكون العرض الوحيد عند بعض الأشخاص).

قد يترافق الرشح عادةً مع سعال ولا داع للقلق حينها، أما إن كانت الإصابة بالسعال وحده دون أعراض أخرى واستمرت لفترة تزيد عن 10 أيام فينبغي استشارة الطبيب.

وهذه الأعراض وصفيّة للربو.

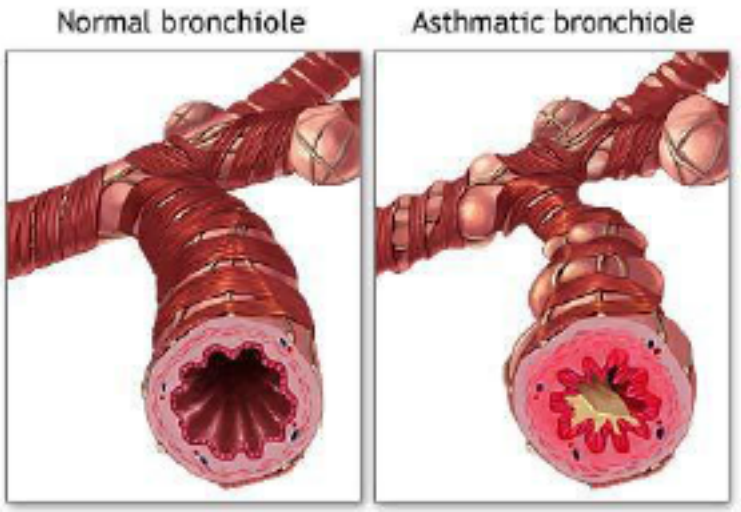
سنتسخدم مصطلح نوبة episode أو سَوْرَة الربو .

- عادة ما ترتبط نوبات الربو مع الإعاقة في الجريان الهوائي ويكون منتشراً ولكنّه متغير حسب القطر، وهي حالة في الرئتين وبالتالي في الجزء السفلي من الجهاز التنفّسي السفلي، والربو حالة عكوسة يتم عكسها إما تقائياً أو بواسطة العلاج بالأدوية.

- تحدث الأعراض نتيجة فرط استجابة السبل التنفّسية لمنبّهات متعدّدة وتتضمّن الأعراض نوبات من التضيّق القصبي bronch spasm مصحوباً بالسّعال، الوزيز Wheezing، وصعوبة التنفّس.

ملاحظة: الرئتين والسبيل التنفسي عند مريض الربو مفرطي الحساسية ***hyper sensitivity*** أي أنهما يستجيبان بطريقة مبالغ بها لأشياء نتعايش معها بشكل طبيعي.

وتوضّح الصورة الفرق بين قصيبات الشخص الطبيعي وقصيبات مريض الربو:

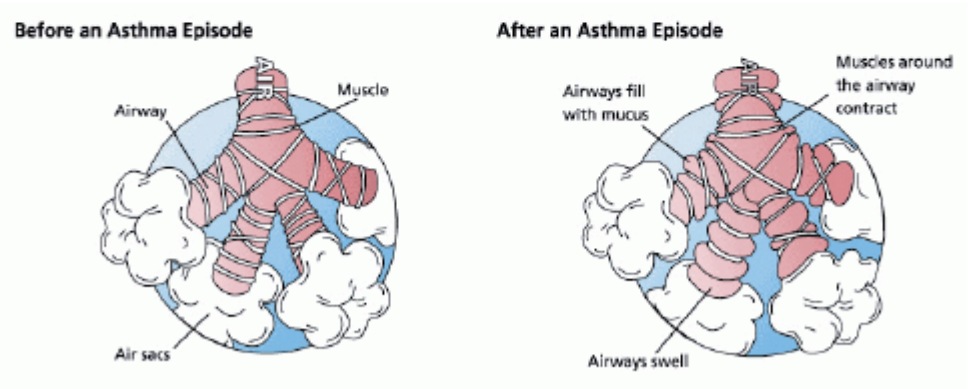


فكما أنّ للأوعية الدمويّة لمعة وعضلات ملساء تتحكّم بالقطر أيضاً تملك القصبات لمعة وعضلات ملساء وتكون في الحالة الطبيعيّة ذات قطر ثابت أمّا في الربو نلاحظ تقبّض هذه العضلات ضاغطةً على اللمعة (وبالتالي العلاج يهدف إلى التخفيف من تقلص وتشنج العضلات الملس).

وإن نظرنا إلى سماكة هذه العضلات عند مريض الربو نلاحظ فرطاً في نموّ العضلات نحو الداخل أي نحو اللمعة على كامل مسرى المجرى الهوائي ، ويؤدي ذلك بالنّهاية إلى تقبّض قصبي.

ويحدث إنتاج كثيف للمخاط عند مريض الربو ويكون شديد اللزوجة viscous.

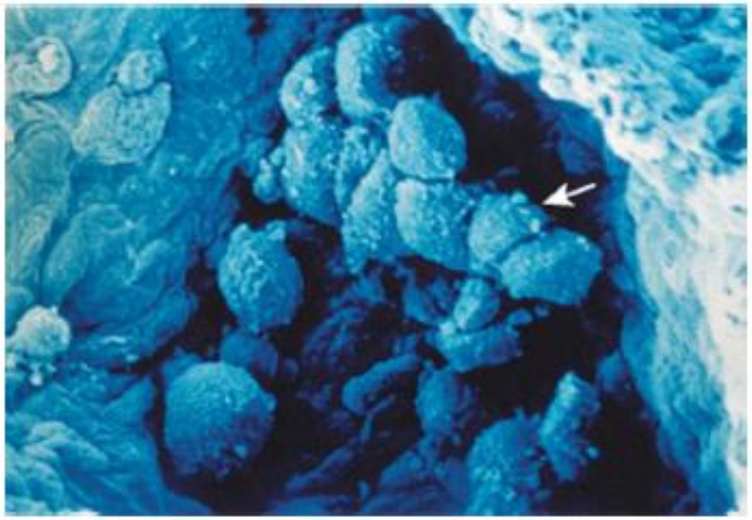
هذه الأمور جميعها ستؤدي إلى الإعاقة مسبّبة الأعراض المذكورة سابقاً.

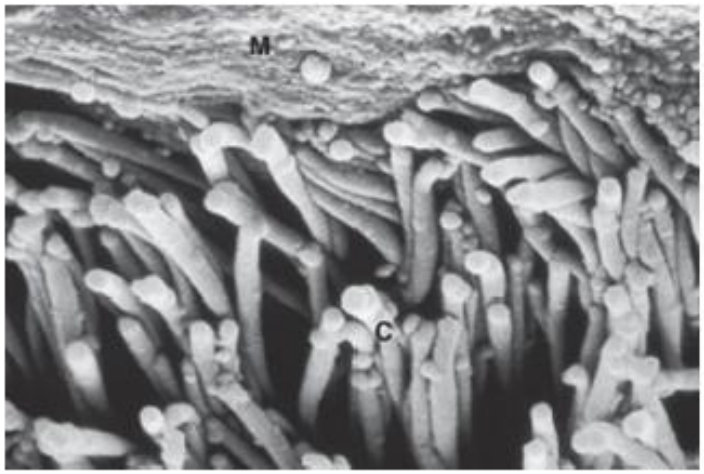


قبل نوبة الربو

بعد نوبة الربو

Asthma involves inflammation of the airways:





- أُخذت هذه الصور من مجهر الكتروني، يمثّل الحرف M (Mucus) المخاط والحرف C (Cilia) الأهداب.

- دوماً هناك عمليّة تنظيف تقوم بها الأهداب المبطّنة لكامل المجرى التنفسي، وتتحرك حركة مستمرّة للخارج، فتدفع المخاط المنتج من قبل إحدى الخلايا وتُدعى الخلية الكأسية Goblet cell.

- يمكن تشبيه المخاط بالمصيدة Trap تحجز الغبار والأجزاء الصغيرة الغريبة الداخلة عبر التنفّس.

- وعند مريض الربو هناك فرط في إنتاج مخاط لزج القوام ولن تستطيع الأهداب مقاومة هذا المخاط ودفعه.

- لذلك يجب أن لايكون المخاط سميكاً حتى لا يعيق حركة الأهداب ويمنعها من أداء دورها وفي حال كان المخاط ذي لزوجة مرتفعة فإن بعض الأشخاص سيقومون بفعل ميكانيكي قوي أو سيستخدمون مايدعى بحالّات المخاط لتساعدهم على التخلص منه وما يحتويه من أجسام غريبة.

- يعتبر الجهاز التنفّسي وخصوصاً الرئتين بوابة للعالم الخارجي لذا يركّز الجهاز المناعي على هذه البوّابات فنلاحظ انتشار عدد كبير من الكريّات البيضاء كالحمضات eosinophils والعدلات neutrophils واللمفاويّات lymphocytes والخلايا البدينة mast cells.

- تعدّ هذه الخلايا طلائع التهابية Pro- inflammatory وحين تتفعل هذه الخلايا ستدخل في العملية الالتهابية، لذا يصنّف الربو على أنّه مرض التهابي وليس مرض خمجي.

- فالمرض الالتهابي يؤدي إلى استدعاء خلايا التهابية (الكريات البيضاء).

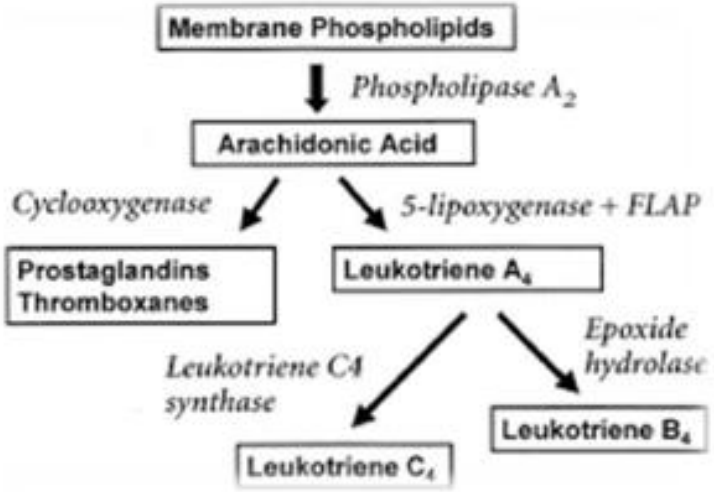
Asthma Types أنماط الربو

1. • الربو الأرجي Allergic
2. • الربو غير الأرجي Non-allergic
3. • الربو المحرّض بالأسبرين Aspirin-induced
4. • الربو المهني Occupational
5. • الربو المحرَّض بالتمارين Exercise-induced
6. • الربو المحرّض بالإلتانات Infectious

الربو المحرّض بالأسبرين:

رغم فوائد الأسبرين المعروفة إلّا أنّه من الواجب الانتباه لتأثيراته الجانبيّة، فهو يعمل على تثبيط أنزيم الـ COX فيثبّط إحدى طرق استقلاب حمض الأراشيدونيك، فيحدث تثبيط لتشكّل البروستاغلاندينات والترومبوكسان A2 ويزداد تشكّل الليكوترين والذي يؤدّي لتقبّض قصبات.

ونلاحظ أنّ المرضى المتناولين للأسبرين والـ NSAIDS معرّضون أكثر للإصابة بالقرحة، نظراً لتثبيط اصطناع البروستاغلاندينات الحامية لمخاطيّة المعدة.



وهناك أيضاً الربو المحرّض بالجهد Exercise-induced asthma (بمجرد التعب أو الشدة النفسية والعاطفية تتحرض سورة الربو) بالإضافة إلى الربو المهني Occupational asthma عند المرضى الذين يستنشقون غازات وأبخرة مؤذية.

وعند الأطفال تحت الخمس سنوات هناك ربو محرّض بالإنتانات (خاصة الانتانات الفيروسية)، ويحدث ذلك عند إصابة الطفل بالرشح فتستمر حالة السعال عنده.

الوبائيات

الربو داء منتشر بشكل كبير، وهو واحد من أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً، والتي تؤثّر على نوعيّة حياة الكثير من الناس.

وفقاً لإحصائيات منظمة الصحة العالميّة فإنّ أكثر من 300 مليون شخص يعانون من الربو في جميع أنحاء العالم.

إنّ معدل انتشار الربو العالمي يتراوح بين 1٪ وحتى 18٪ من عدد السكّان، وهذا قد يعكس حقيقة الأمر وقد يعكس أحياناً ضعف في التشخيص، ففي الدول النامية قد لا يتوفّر تشخيص صحيح كي تحسب النسبة بشكل صحيح، بل تعتمد على الحالات التي ترد إلى المشافي، وعدد هؤلاء الأشخاص أقل بكثير من الأعداد التي لم ترد للمشفى والقاطنة في الغابات أو القرى والأرياف.

قرابة 23 مليون شخص في الولايات المتحدة الأمريكية مصابون بالربو (حوالي 10٪ من السكان)، ويتضمّن هذا العدد 6.5 مليون طفل تحت سنّ 18.

يشكّل الربو عبئاً كبيراً على الصحّة العامّة (فالإنسان المصاب بالربو يحتاج دوماً للأدوية ودخول المشفى).

وبدون إدارة ملائمة للمرض فإنّه قد يؤدّي إلى زيارات متكرّرة إلى قسم الطوارئ، أو إلى
دخول المشفى، أو إلى الوفاة المبكّرة.

لقد ازدادت حالات الحدوث والمراضة والمواتة للربو في الخمسين سنة الأخيرة على الرغم
من تطوّر الأدوية الجديدة المضادّة للربو.

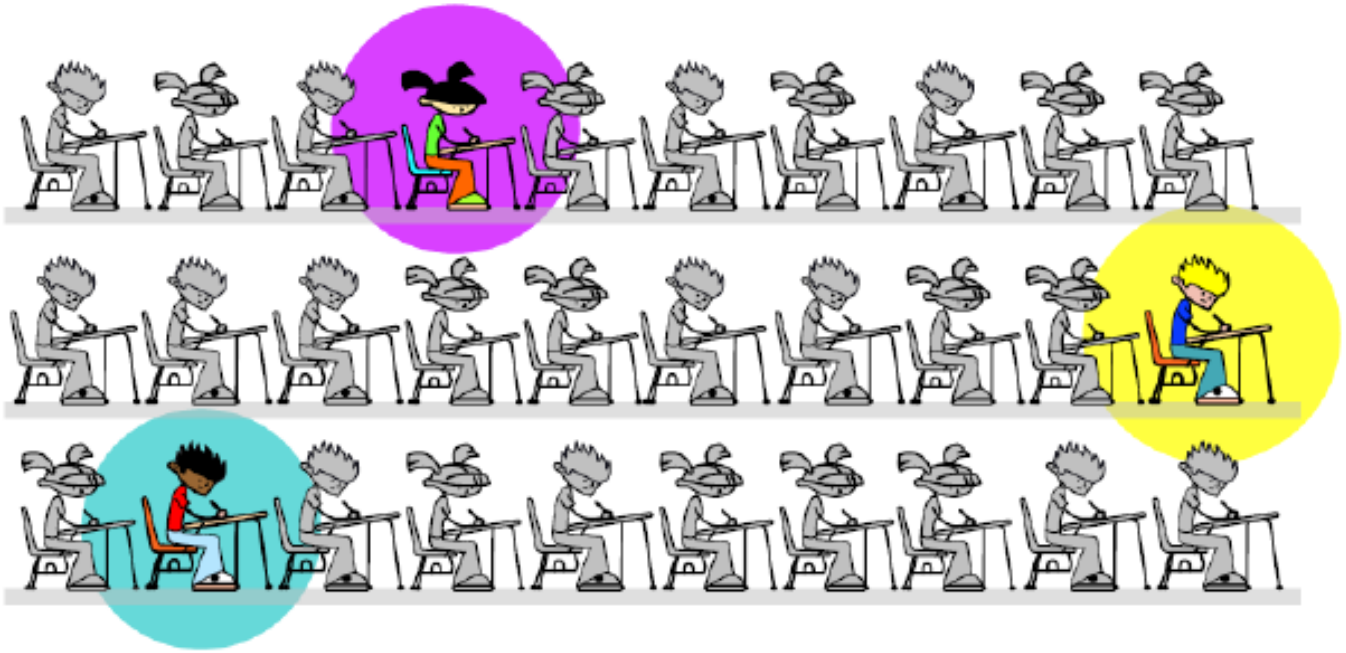
Diversity: Asthma does not discriminate; it affects all races.

Asthma cannot be prevented, but it can be controlled by educating the general public.

التنوّع: لا يميّز الربو بين أحد، فهو يؤثّر على جميع الأعراق.

لا يمكن الوقاية من الربو، ولكن يمكن السيطرة عليه عن طريق تثقيف عامّة الناس.

On average, 3 children in a classroom of 30



are likely to have asthma.*

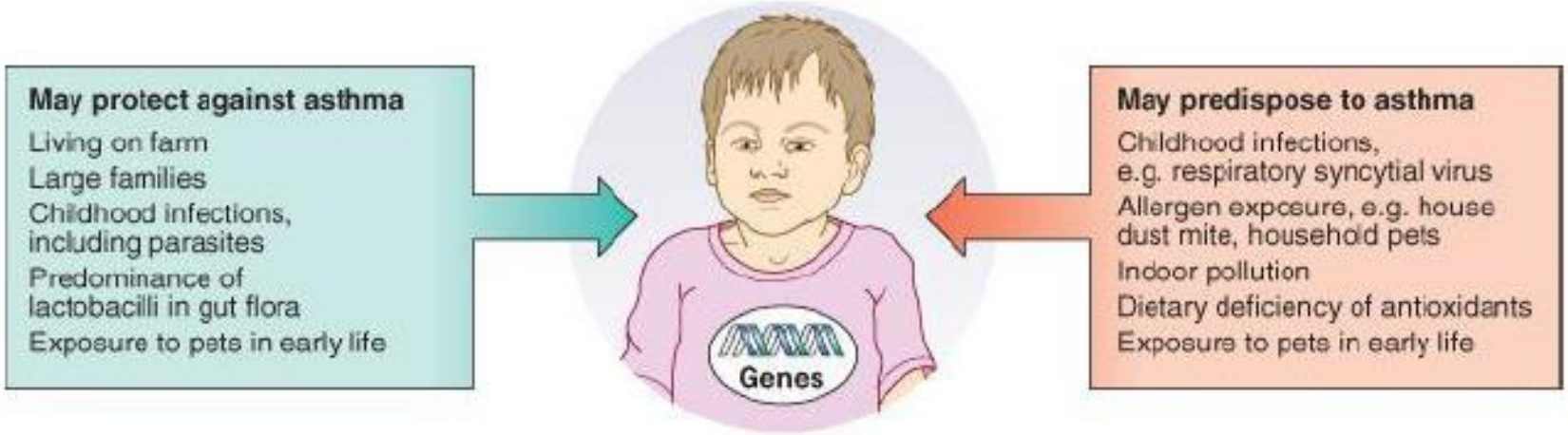
وسطياً، فإن ثلاثة أطفال في الصف المدرسيّ والمؤلّف من 30 طالب يعانون غالباً من الربو.

عوامل خطر تطوّر الربو:

العوامل الوراثيّة.

التعرّض للعوامل المهنيّة.

التعرض للعوامل البيئيّة.



© Elsevier. Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com

نلاحظ من الشكل أن العوامل التي تقي من الربو May protect against asthma:

1) العيش في مزرعة Living on farm.
2) العيش مع عائلات كبيرة large families.
3) الالتهابات في مرحلة الطفولة متضمّنة الطفيليات Childhood infections, including parasites.
4) سيطرة العصيّات اللبنيّة على النبيت المعوي Predominance of lactobacilli in gut flora.
5) التعرّض للحيوانات الأليفة في المرحلة المبكّرة من الحياة Exposure to pits in early life.

أمّا العوامل المؤهّبة للربو May predispose to asthma:

1) الالتهابات في الطفولة كالإصابة بفيروس المخلوي التنفسي respiratory syncytial virus.
2) التعرّض للمستأرجات Allergen exposure مثل عثّ غبار المنزل house dust mite والحيوانات الأليفة المنزليّة household pets و التلوّث داخل المنزل indoor pollution.
3) النقص الغذائي من مضادات الأكسدة Dietary deficiency of antioxidants.

4) التعرض للحيوانات الأليفة في المرحلة المبكرة من الحياة exposure to pets in early life.

إن بعض الدراسات تبيّن أنّ السبب في ازدياد أعداد المصابين بالربو يعود إلى النظافة Hygiene المفرطة الحاصلة في المجتمعات والتي أدّت إلى عدم التعرّض للعوامل الممرضة والمسبّبة للحساسيّة وخصوصاً في المراحل المبكّرة من العمر، مما أدّى إلى تثبيط جهاز المناعة، وهذا يعاكس الوظيفة الطبيعيّة له في القيام بشنّ هجوم على المواد الغريبة الداخلة، وبالتالي فإن النظافة وحتى اللقاحات العديدة تقلّل من وظيفة الجهاز المناعي وتدفعه إلى مهاجمة أشياء ومواد ليس من المفترض أن يقاومها.

وأيضاً أشارت بعض الدراسات أنّ التدخين لا يحرّض نوبة الربو وحسب، بل قد يكون مسؤولاً بشكل مباشر عن تسبّبه بالمرض خصوصاً عند الأطفال الناشئين في بيئات يكثر فيها التدخين.

١- العوامل الوراثية

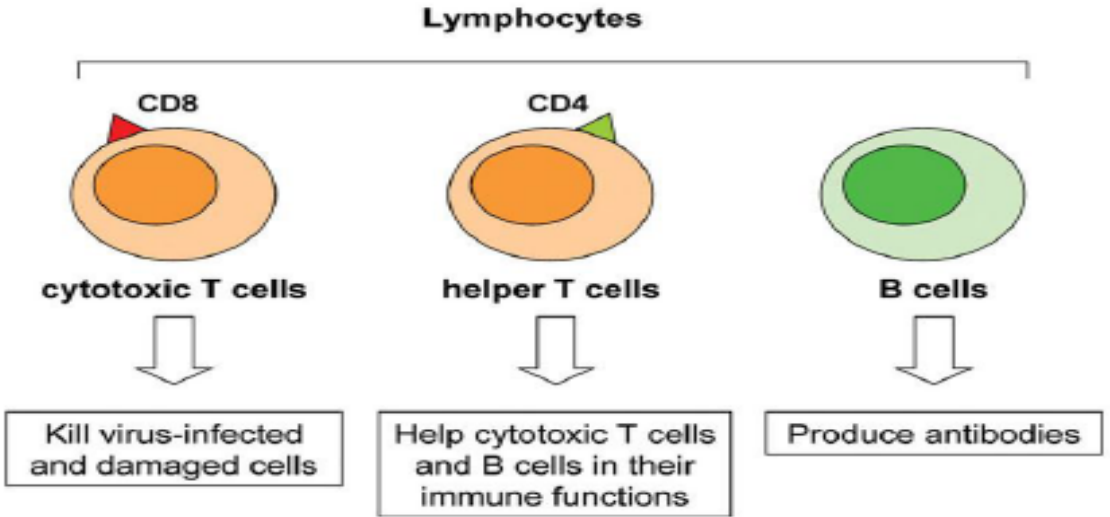
التأتب

هو استعداد الجسم لتطوير أضداد مناعيّة من نوع الغلوبولين المناعي E (IgE) استجابةً للتعرّض للمستأرجات في البيئة المحيطة.

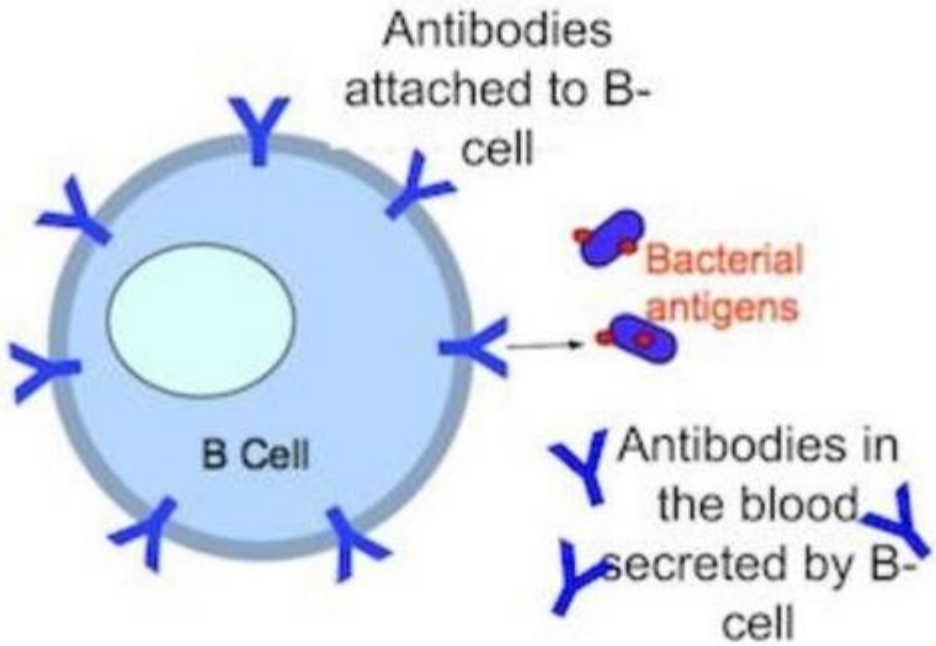
يمكن أن تقاس هذه الأضداد في الدم.

يتضمّن التأتّب التهاب الأنف التحسّسي، الربو، حمّى القش، والأكزيما.

تقسم اللمفاويّات في الجسم إلى لمفاويّات بائيّة B cells ولمفاويّات تائيّة Tcells، وتُقسم الخلايا التائيّة إلى الخلايا التائية المساعدة T helper cells(CD4) وخلايا تائيّة سامّة T cytotoxic cells (CD8)، أمّا الخلايا البائيّة فتتمايز إلى خلايا بلازميّة Plasma cells وهي المسؤولة عن إنتاج الضداد.



- تمرّ كل الخلايا المناعيّة بمرحلة تُدعى فيها الخلايا الساذجة Naïve cells لم تقابل مستضداً يجعلها تتفعّل.
- تعبّر الخلايا البائيّة على سطحها عن مستقبلات مشابهة تماماً لبنية الأضداد وتُدعى مستقبلات الخلايا البائيّة BCR (B Cell Receptor) وهذه المستقبلات عبارة عن غلوبولينات مناعيّة Ig وهذه الغلوبولينات قادرة على التثبّت في الغشاء الخلوي كي تعمل كمستقبل، ولذلك فهي لا تُفرز.
- كيف لا يتمّ إفرازها؟! للغلوبولينات المناعيّة Ig نمطان أحدهما يتم إفرازه من قبل الخلايا البائيّة وهي الأضداد المعروفة لنا، والثاني يكون أطول قليلاً مما يمكّنه من التثبّت على الغشاء الخلوي وتعمل كمستقبل.

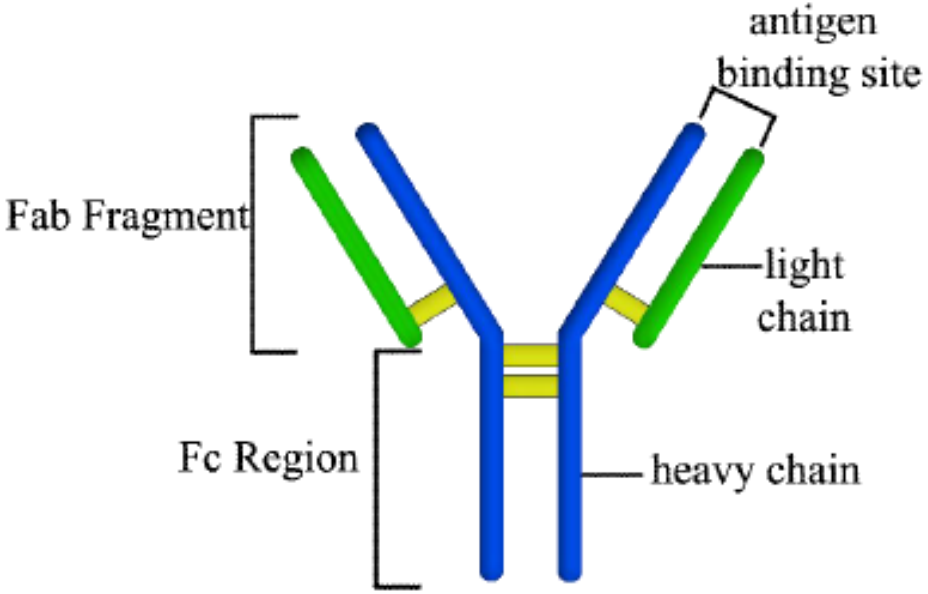


- أنواع الأضداد المناعيّة: IgA – IgD- IgG- IgM- IgE

- وجميع هذه الأضداد تفرزها الخلايا البائيّة، وكل ضدّ يتألف من 4 سلاسل ببتيديّة، اثنتان خفيفتان Light chains، واثنتان ثقيلتان Heavy chains، ودوماً فإن بنية الضد متناظرة فالسلسلة الثقيلة اليُسرى تطابق السلسلة الثقيلة اليمنى وهكذا، وإنّ الجزء الرابط للمستضدّ Antigen-binding site متطابق أيضاً في الجزئين.

- وبالتالي لا يستطيع الضد الارتباط إلّا بمستضدّين متطابقين، حيث يرتبط كل مستضدّ بفرع من فرعي الضد.

- ويملك الضد أيضاً قاعدة ثابتة تُدعى FC region (fragment crystallizable) region.



- تتنوّع الأضداد بطريقة تفوق قدرتنا على التصوّر، ويكون هذا التعداد الهائل موجود مسبقاً حتى وإن لم تدخل عوامل ممرضة كالفيروسات والجراثيم، لأنّ الجهاز المناعي مجهّز ليقوم برد فعل تجاه أي مادة غريبة

- لنتخيل أن مستضداً دخل إلى الجسم وتشكّلت له الأنواع الخمسة من الأضداد، وبما أنّ المستضد واحد فإن المنطقة الرابطة للمستضد بين أنواع الأضداد الخمسة ستكون متشابهة، فكيف سنميّز بين الأضداد المتشكّلة؟

- لا ينحصر تنوّع الأضداد على الاختلاف في الموقع الرابط للمستضد وإنّما أيضاً على اختلاف المنطقة FCوسنجد خمس أنواع أيضاً للمنطقة FC:

- المنطقة Fc_{γ} الخاصّة بالضدّ IgG.
- المنطقة Fc_{α} الخاصّة بالضدّ IgA.
- المنطقة Fc_{δ} الخاصّة بالضدّ IgD.
- المنطقة Fc_{μ} الخاصّة بالضدّ IgM.
- المنطقة Fc_{ε} الخاصّة بالضدّ IgE.

- تشارك الأضداد IgM و IgG وغيرها في ردود الفعل المناعيّة، لكن في الأمراض التأتبيّة ولسبب مجهول، تقوم الخلايا البائيّة بإنتاج عدد كبير من أضداد IgE، وتقوم الخلايا التائيّة TH2 بتحفيز هذا الأمر.

تقوم الخلية البائية بإنتاج أضداد تجاه المستأرجات وتكون من النمط IgG، ولكن في التأتّب يحدث تحويل Switch يؤدّي إلى إنتاج أضداد IgE بدلاً من IgG.

تعتبر الأضداد جزءاً من المناعة الخلطيّة لأنّ لها القدرة على الانتشار في سوائل الجسم والوصول إلى كافّة أنحائه طالما أنّ وزنه الجزيئي يسمح له بذلك.

لا يستطيع أن يؤدي الضدّ IgE وظيفته مالم يرتبط بمستقبله الخاص، ويوجد هذا المستقبل على الخلايا البدينة والخلايا الأسسة.

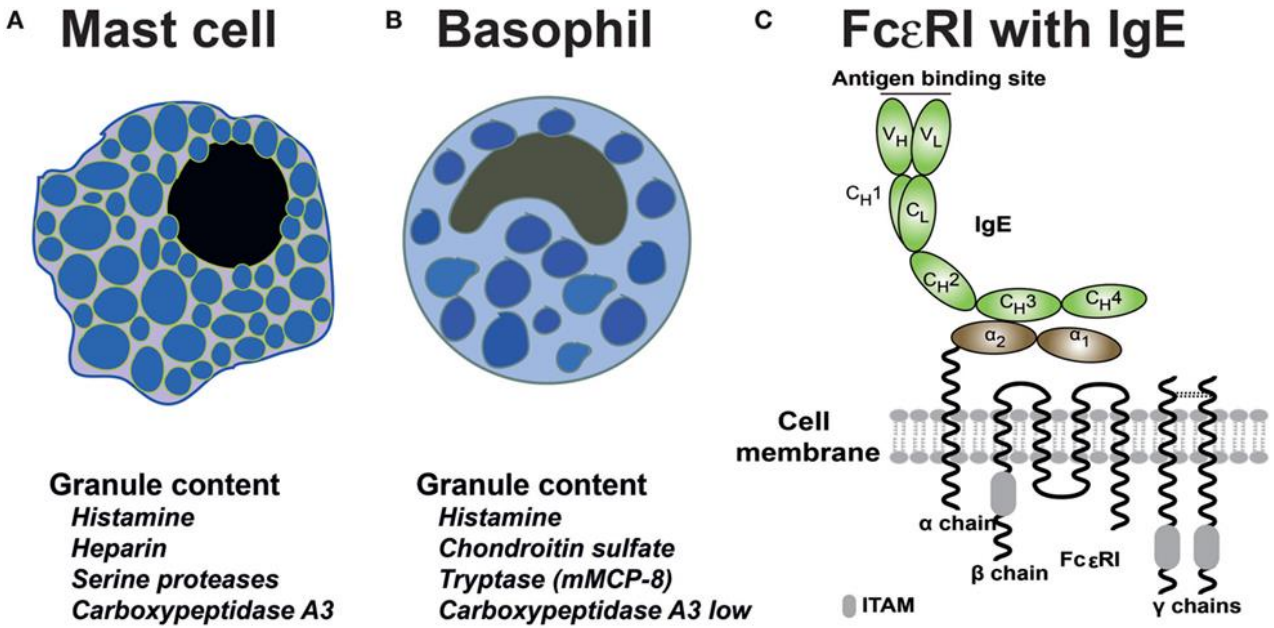
يرتبط الضدّ IgE بمستقبله بسهولة عن طريق القطعة Fc_ε وتبقى ذرعا الضد حرتين إلى أن ترتبطا بالمستضدّات.

يطلق على المستقبلات التي ترتبط بـ Fc_ε بـ $Fc_\varepsilon R$، ولا تستطيع هذه المستقبلات الارتباط بأي نوع من أنواع الأضداد المتبقية (IgA، IgM،...) وهذه المستقبلات من المستقبلات المناعيّة وتقسم إلى $Fc_\varepsilon R\ I$ و $Fc_\varepsilon R\ II$والمستقبل الذي يهمنا هو $Fc_\varepsilon R\ I$ ويملك هذا المستقبل ألفة عالية.

إذاً:

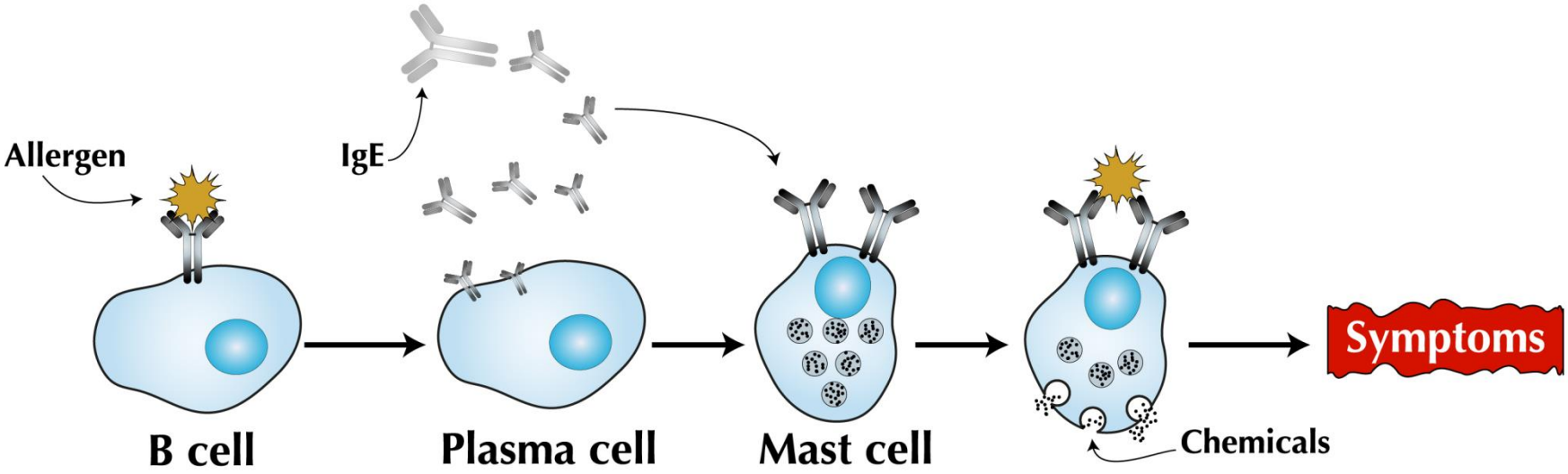
ذكرنا أنّ الإنتاج الكبير للـ IgE يعتبر إشارة للتأتّب، وأنّ هذه الأضداد سترتبط على المستقبلات الموجودة على الخلايا البدينة والأسسات، وهذه المستقبلات $Fc_{\varepsilon}R\ I$ عبارة عن معقد رباعي المواحيد tetrameric (ألفا وبيتا ووحدتان من غاما وكل وحدة عبارة عن بوليمير).

الوحدة ألفا هي التي ستربط الضدّ IgE بالمستقبل.



- تتجول الأضداد في الدم باحثة عن مستقبلاتها التي تقع كما ذكرنا على سطح الخلايا البدينة والأسسات، وعند الارتباط ستتشكل آلة متكاملة لنقل الشارة الخلويّة إلى داخل الخلية وتتميز هذه الخلايا البدينة والأسسات بامتلاكها حبيبات (حويصلات) صغيرة ممتلئة بكافة أنواع الوسائط الالتهابية كالهيستامين (ذي الطبيعة القلوية "أمين") والبروستاغلاندينات وأنزيمات البروتياز (المفكّكة للبروتين) والليكوتريئينات والبراديكينين.

- عند الارتباط ستتفعّل الخلايا البدينة وخلال فترة قصيرة ستتّوجه هذه الحبيبات إلى غشاء الخليّة وتحرّر محتوياتها.



1. First-time exposure	2. Body overproduces *Ara h 1* IgE antibody	3. *Ara h 1* IgE attach to mast cells	4. Second Exposure: IgE primed mast cells release granules and powerful chemical mediators	5. Chemical mediators cause symptoms of allergy

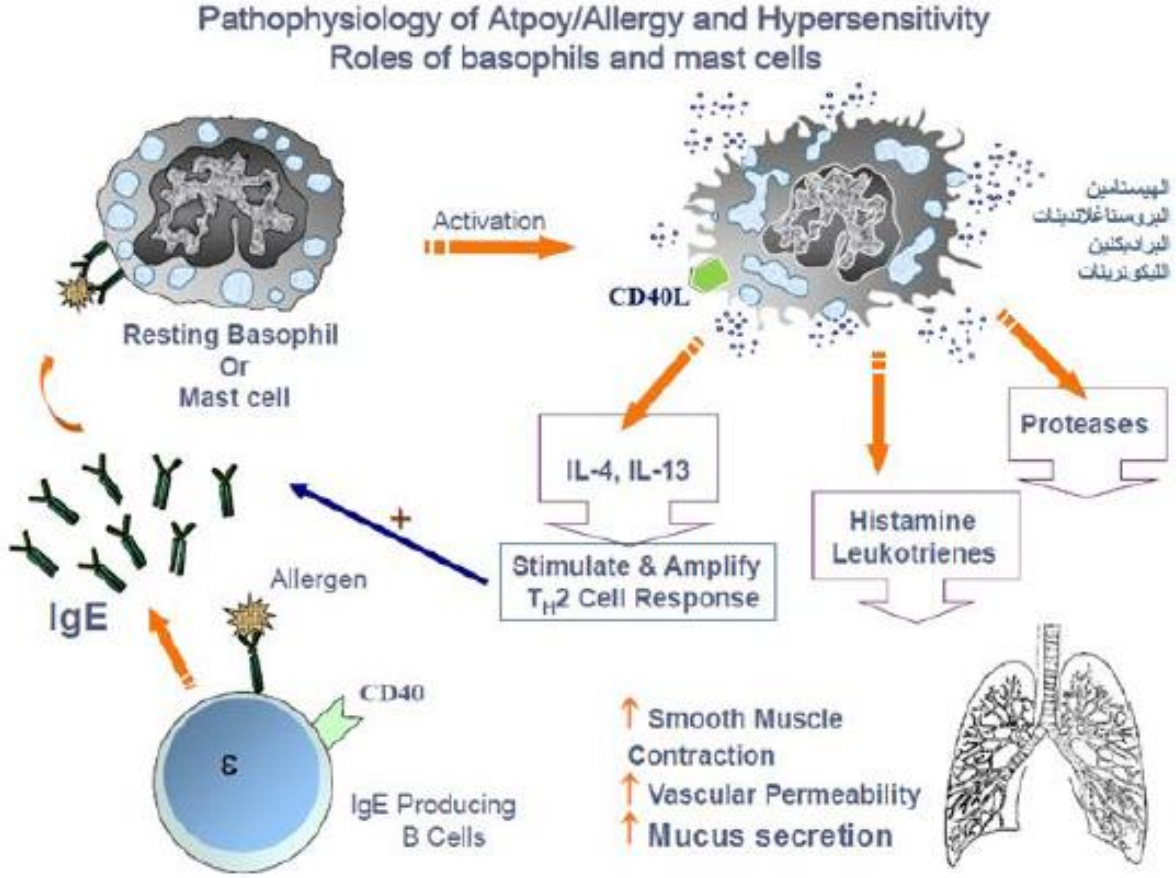
- بعد قرصة البعوضة تظهر أعراض التهابية (حطاطة جلديّة حاكّة بشدّة ومؤلمة) لأن الخلايا البدينة الموجودة في الجلد تفعّلت وحرّرت محتوياتها (الوسائط الالتهابيّة).

لكن السؤال لم لا تظهر هذه الأعراض عند القرصة مباشرةً؟

تقوم البعوضة بإفراز مادّة مخدّرة موضعيّة فتقوم بعملها تحت التخدير، وتفرز مواد مضادّة للهيستامين حتى لا نشعر بالحكّة، وأيضاً مواد مضادّة للتخثّر كي تمتص الدم بسهولة.

لكن ماذا إذا حدثت جميع هذه العمليّات في الجهاز التنفسي وليس في الجلد؟

ستتفعّل الخلايا البدينة وتحرّر محتوياتها، وتنطلق الوسائط الالتهابية مؤدية إلى تقبّض القصبات Smooth Muscle Contraction ، زيادة في إنتاج المخاط Mucus secretion وزيادة نفوذيّة الأوعية الدمويّة Vascular Permeability.



هذه العمليّة تشكل موجة أولية آنية في عملية رد الفعل المناعي (أي أنّ الخلايا البدينة قامت بتحرير كامل ما تملك من الوسائط الالتهابية) لكن بعد مدة معيّنة تبدأ بتصنيع المزيد من السيتوكينات وأهمّها الإنترلوكين 4 والإنترلوكين 13(IL-4, IL-13) .

٢- العوامل البيولوجية

هناك أدلّة كافية على وجود علاقة سببيّة تنتج عن:

عث الغبار المنزلي (وهو من اللافقاريّات Invertebrates وينتشر في كل مكان حتى على الرموش والشعر، لذا فإن النظافة أمر بالغ الأهمية ومن الضروري تبديل أغطية الأسرّة حتى لا نسمح بانتشاره، لأنّه يتغذّى على توسّفات جسم الإنسان).

وهناك أدلة محدودة أو مقترحة على ارتباط الربو مع:

الصراصير حتى لو كانت مقتولة (خصوصاً عند الأطفال قبل سنّ المدرسة)

الفيروس المخلوي التنفّسي.

٣- العوامل البيئية

هناك أدلة كافية على ارتباط الربو مع دخّان التبغ البيئي (عند الأطفال قبل سنّ المدرسة).

ثمّة ما يدعى بالأرجية الغذائيّة، حيث تنتشر الخلايا البدينة على طول الجهاز الهضمي (كالأرجيّة تجاه الفول السوداني).

التعرّض الداخلي للهواء وسَوْرَات الربو:

عوامل بيولوجية:

هناك أدلة كافية (مثبتة) على وجود علاقة سببية بين هذه الأمور وتحريض سَوْرَات الربو:

- القطط
- الصراصير
- عثّ الغبار المنزلي

وأدلة أخرى كافية على ارتباطها بـ:

- الكلاب
- الفطور والعفونة
- فيروس التهاب الأنف التحسسي

وأدلة قليلة مقترحة على الارتباط بـ:

- الطيور المنزلية
- المطثيات والمفطورات الرئوية
- الفيروس المخلوي التنفسي

عوامل كيميائية:

هناك أدلة كافية (مثبتة) على وجود علاقة سببية بين هذه الأمور وتحريض سَوْرَات الربو:

- دخان التبغ البيئي

وأدلة أخرى كافية على ارتباطها بـ:

- المستويات العالية من ثنائي أوكسيد الآزوت ومركبات أوكسيد الآزوت.

وأدلة قليلة مقترحة على الارتباط بـ:

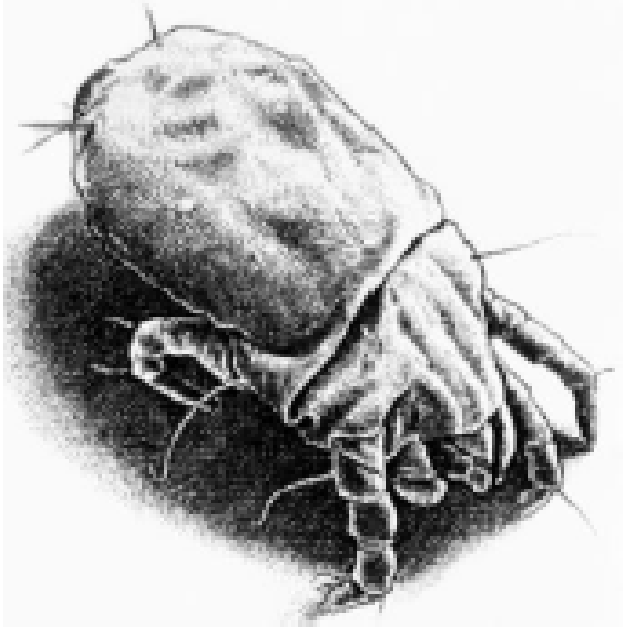
- الفورم ألدهيد
- العطور

محرِّضات نوبة الربو لدى الأطفال:

الإصابة بالرشح- غبار الطلع- المنظفات- الجهد- الطقس البارد يسهم في تشنج القصبات-

الشدة النفسية- القطط.

تقليل التعرض لعثّ الغبار المنزلي:



- استعمال أغطية السرير
- غسل الشراشف وأغطية الوسائد أسبوعياً
- تجنب الحشوات البالية
- اقتصار اقتناء ألعاب الحيوانات المحشوة على تلك القابلة للغسل
- خفض مستويات الرطوبة (بين 30٪ إلى 50٪ رطوبة نسبية وفق EPR-3)

دورة حياة عثّ الغبار المنزلي:

1) خلال النوم يحدث توسف للجلد.

2) تسمح الرطوبة في الهواء ومن أجسامنا للفطور بالنمو على الجلد المتوسف مما يشكل وجبة شهية لعثّ الغبار.

3) يأكل عثّ الغبار وجبته من "الحساء الجلدي" للفطور والجلد الميت.

4) يخلّف عثّ الغبار وراءه قطيرات ميكروسكوبية تجف فيما بعد.

5) تكتسب هذه القطيرات شحنة تجعلها محمولة بالهواء.

6) يسبب استنشاق هذه القطيرات حدوث الربو، التهاب الأنف التحسسي، والتهاب الجيوب.

تقليل التعرض لدخان التبغ البيئي:

تقترح بعض الأدلة وجود ارتباط بين التعرض لدخان التبغ البيئي وسَوْرَات الربو خلال سنوات الدراسة، ولدى الأطفال الأكبر، والبالغين.

تظهر الأدلة ارتباطاً بين التعرض لدخان التبغ البيئي وسَوْرَات الربو أيضاً لدى الأطفال بعمر ما قبل الدخول للمدرسة (أي بعمر أصغر من 5 سنوات).

تقليل التعرض للصراصير:

يتحقق بإزالة كافة مصادر المياه والطعام قدر الإمكان لتجنب الصراصير.

Oriental Cockroach

Brown-banded Cockroach

American Cockroach

تقليل التعرض للحيوانات الأليفة:

ينبغي للأشخاص الذين يتحسسون من الحيوانات الأليفة عدم امتلاكهم في منازلهم، أو على الأقل عدم تواجدهم في غرف النوم.

تقليل التعرض للعفن:

قد يساعد التخلص من العفن والظروف الرطبة الأخرى في الحماية من حدوث سَوْرَات الربو.

Other Asthma Triggers (Outdoors)

- **Air pollution**
- **Trees, grass, and weed pollen**

Weed: أعشاب تنمو بعد هطول المطر ثم تتيبس وتتطاير.

محرضات الربو الأخرى (في الخارج):

- تلوث الهواء
- الأشجار، العشب، حبات الطلع

محرضات أخرى:

- الهواء البارد والرياضة وفرط التهوية
- الإنتانات الفيروسية للطرق التنفسية
- الشدة النفسية stress (العامل العصبي)

Proper warm-up and cool-down may prevent or reduce the incidence of exercise-induced asthma

- تعتمد مقترحات المعالجة على:
  - الشدة (خفيف، متوسط، شديد)، (متقطع، مستمر)
  - الضبط (منع حدوث النوبة فيما بعد)
  - الاستجابية (مراقبة متابعة المريض للدواء واستجابته عليه)
- يجب تزويد المريض بالقدرة على تعليم نفسه كيف يدير مرضه في أكثر من مركز للرعاية.
- تقليل التعرض للمؤرجات المستنشقة داخل المنزل لضبط مقاربة الربو متعدد الأوجه.

Diagnosing Asthma: Medical History

تشخيص الربو: التاريخ الطبي

- Symptoms
  - Coughing
  - Wheezing
  - Shortness of breath
  - Chest tightness
- Symptom Patterns
- Severity
- Family History

- الأعراض
  - السعال
  - الوزيز
  - ضيق في التنفس
  - ضيق صدر
- طُرُز الأعراض (كيف تأتي الأعراض؟ متى وأين تأتي؟..)
- الشدة
- تاريخ العائلة

تشخيص الربو:

- سعال مزعج خصوصاً في الليل
- الاستيقاظ بسبب السعال
- سعال أو وزيز بعد النشاط الفيزيائي (ليس مقتصراً على الرياضة)
- مشاكل تنفسية خلال فصول معينة
- سعال، وزيز، ضيق في الصدر بعد التعرض للمؤرجات
- الرشح الممتد لأكثر من 10 أيام
- الراحة بعد أخذ الدواء (نتذكر أن الربو مرض عكوس يرتاح فيه المريض بعد أخذ دواء موسع قصبي مثلاً)
- صوت وزيز أثناء التنفس الطبيعي
- فرط توسع الصدر
- تزايد إفراز المخاط الأنفي والسليلة الأنفية
- التهاب الجلد التأتبي، الإكزيما، وحالات الجلد التحسسية الأخرى.

Keep in mind:

الخمج الفيروسي هو أكثر عامل مسبب لنوبات الربو عند الأطفال أقل من 5 سنوات، وليست المؤرجات هي السبب لديهم.

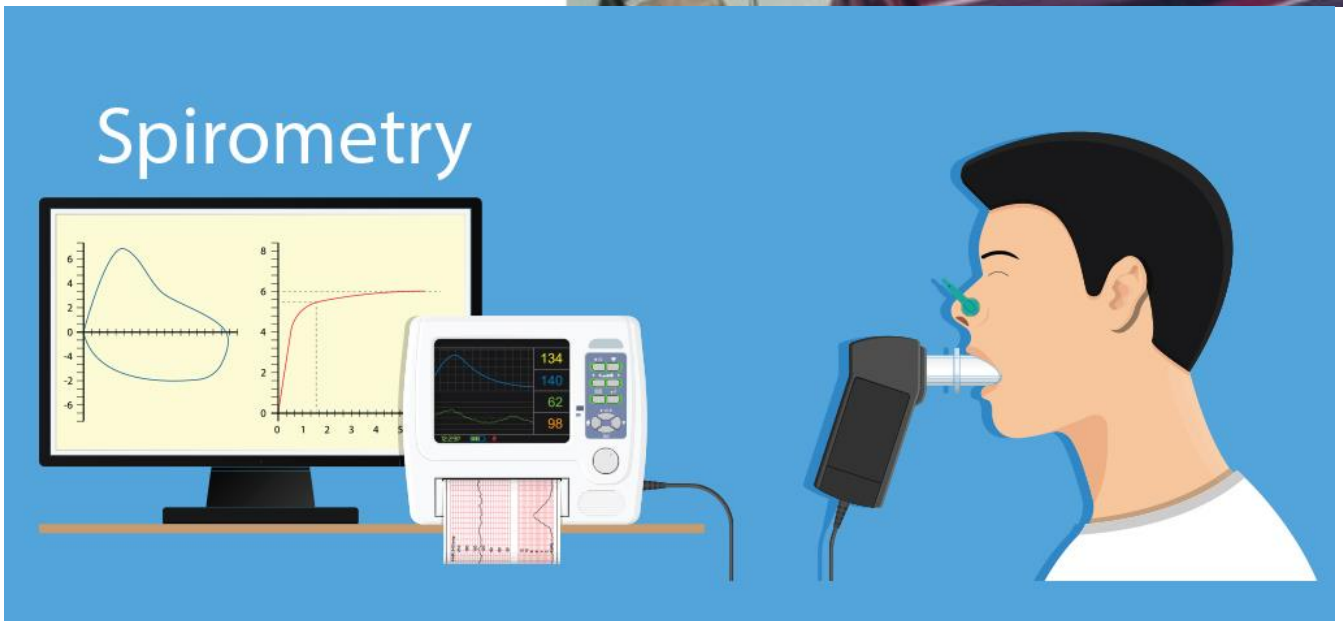
تشخيص الربو: قياس التنفس

يجب اختبار وظائف الرئة عند تشخيص الربو.

Keep in mind:

Spirometer: مقياس التنفس

Spirometry: قياس التنفس



التصنيف الأساسيّ لأدوية الربو:

Major categories of medications are:

- Quick relievers
- Long-term control
- Preventers
- Mixed Medications

1- أدوية تفريج الأعراض: Quick Relievers

فإن أصيب مريض ما بنوبة ربو سواء كانت النوبة خفيفة ومتقطّعة mild intermittent أو في الحالات المستمرّة سيّئة الضبط poor control persistence فإنّه بحاجة إلى هذه الأدوية.

تكون المفرّجات السريعة في الغالب موسّعات قصبيّة وتعطى استنشاقاً للحصول على بدء تأثير سريع.

ومن هذه الأدوية:

-ناهضات مستقبلات بيتا قصيرة الأمد SABA (تيربوتالين terbutaline – سالبوتامول salbutamol)

-مضادات كولنرجية (ابراتروبيوم ipratropium)

2- أدوية لضبط الأعراض Controllers

ناهضات مستقبلات بيتا طويلة الأمد LABA (سالميترول salmeterol –
فورميترول formeterol)

عند إعطاء المفرّجات السريعة كالسالبوتامول لمريض يعاني من ربو خفيف متقطع mild intermittent asthma يتحسّن المريض لفترة قصيرة ثمّ يحتاج لاستخدام الدواء مرّة أخرى فلا يستمر تأثير الدواء لساعات طويلة فتقبّض القصبات لا يلبث أن يعود فليس هناك ضبط جيّد، فوجدت مجموعة دوائيّة جديدة ذات تأثير أطول وهي LABA (Long Acting β agonist) وهي أهمّ المجموعات المستخدمة.

3-أدوية الوقاية Preventers

-ستيروئيدات قشرية "سكرية" استنشاقية (ICS فلوتيكازون fluticasone ،
بوديزونيد budisonide) وهذه الأدوية تقي من حدوث نوبات الربو عن طريق الوقاية من الالتهاب.

-معدلات اللوكوترينات (مونتيلوكاست motelukast)

يستقلب حمض الأراشيدونيك بتأثير أنزيم السيكلو أوكسيجيناز أو الليبو أوكسيجيناز وينتج بتأثير الليبو أوكسيجيناز الليكوتريئينات.

- ✓ فإمّا أن نثبط الليبو أوكسيجيناز فنمنع تشكّل الليكوتريئينات.
- ✓ أو نحجب مستقبلات الليكوتريئينات وتدعى هذه الأدوية اختصاراً *LTRA* (*Leukotriene receptor antagonists*) وهذا هو فعل المونتيلوكاست والزافيرلوكاست.

إذا أعطيت معدّلات اللوكوترينات أو الستيروئيدات القشرية لشخص مصاب بنوبة ربو شديدة ما التأثير الحاصل؟

لا يمكن أبداً الاستعاضة عن المفرّجات السريعة بأيّ من هذه الأدوية لأنها أدوية وقائية فحسب، ومن المهم الإشارة إلى هذا الأمر للمريض الموصوف له ستيروئيدات قشرية أو معدلات الليكوترينات أن لا يلجأ إليها عند النوبة الشديدة فلن تعطيه التأثير السريع والمطلوب.

تؤخذ هذه الأدوية يوميّاً للوقاية من حدوث النوبة.

نشاهد الاختصار prn "عند الحاجة" مع استخدام المفرّجات السريعة.

أمّا الستيروئيدات القشريّة فيكتب الرمز q "بشكل يوميّ".

4 -مزائج دوائية:

- LABA + ICS

أمثلة على هذه المزائج:

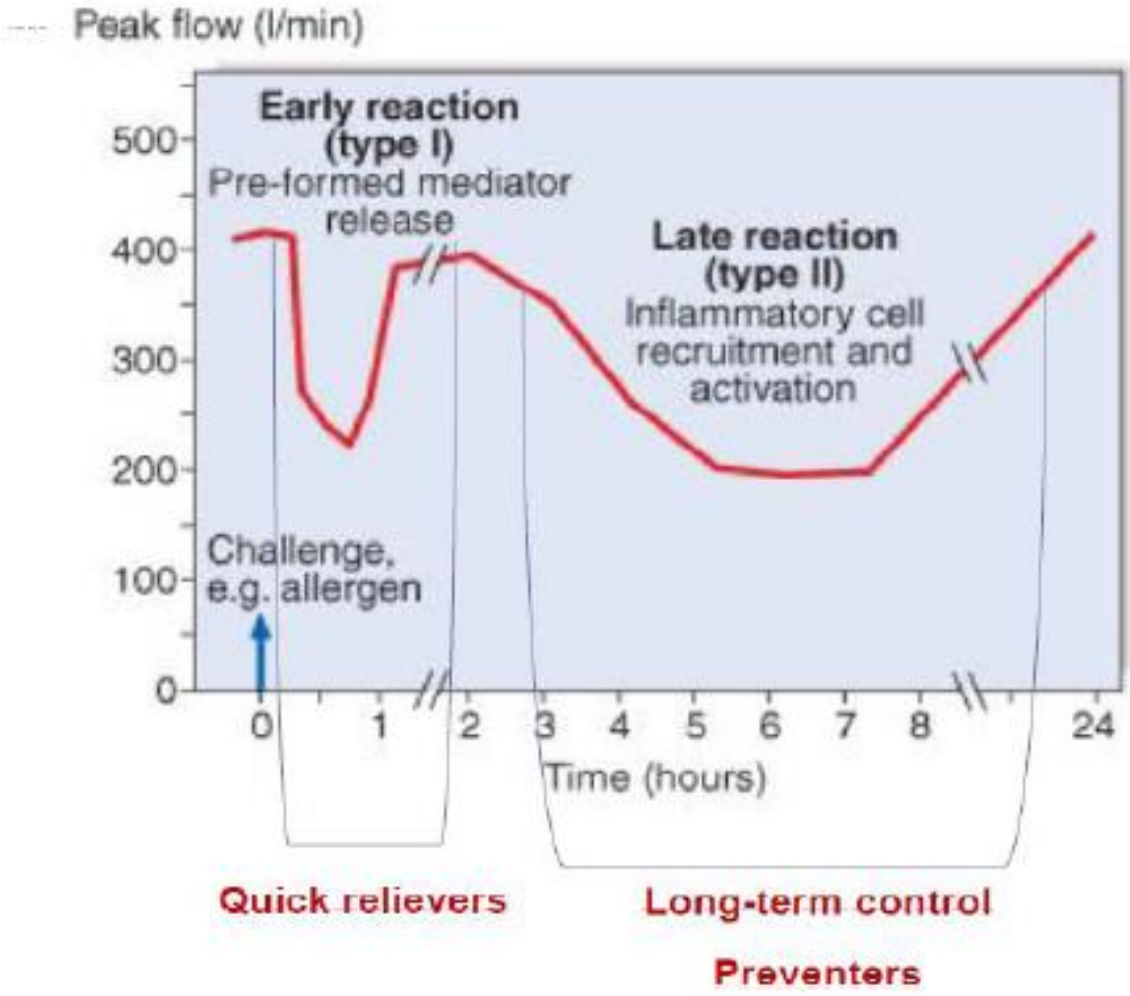
فلوتيكازون +سالميترول(Seretide)

-بوديزونيد +فورميترول (Symbicort)

فأشهر الستيروئيدات القشرية المتوفرة استنشاقاً هي الفلوتيكازون والبوديزونيد.

Why does Asthma management necessitate using quick relief + long term control & preventers?

ما الذي يستلتزم استخدام المفرّجات السريعة والأدوية ذات الضبط طويل الأمد والأدوية الوقائية في تدبير الربو؟



- يمثّل محور السينات الزمن بالساعات ومحور العينات يعبّر عن الحجم وهو الجريان الهوائي الأعظمي عند المريض خلال دقيقة واحدة.
- يعبّر هذا المنحني البياني عن تجربة خطيرة تمثّل تحدّياً Challenge لا يمكن القيام به في المنزل وإنما حصراً في المشافي لتوافر الطرق الإسعافيّة بسرعة.
- في اللحظة 0 كان المريض بوضعه الطبيعي وكان قادراً على القيام بزفر 400 لتر خلال دقيقة واحدة، وقد عُلم مسبقاً ما المؤرّجات التي تحرّض عنده نوبات الربو، فتم القيام بتعريض المريض لمؤرّج محدّد فانطلقت الوسائط الالتهابيّة المصنّعة في الجسم مسبقاً pre- formed mediator release كالهيستامين وغيره فانخفض معدّل الجريان الهوائي الأعظمي إلى 200.
- وبما أنّ مرض الربو مرض عكوس إما تلقائيّاً أو بواسطة الأدوية استعاد المريض وضعه الطبيعي بعد فترة من الزمن، فما الذي حدث حتى عاود المنحني البياني الهبوط؟
- إنّ الوسائط الالتهابيّة المصنّعة في الجسم مسبقاً كالهيستامين والليكوتريئينات والسايتوكينات والمتحرّرة عبارة عن إشارات كيميائيّة تنبّه الخلايا الالتهابية الأخرى لتشاركها في الدفاع ضدّ الالتهاب الحاصل.

- تصل هذه الإشارات إلى نوى الخلايا الالتهابيّة محرّضة إياها على اصطناع المزيد من الوسائط الالتهابيّة، وبالتالي استطاع الفعل الأولي- وهو تحرّر وسائط التهابيّة أولى - من جذب مزيد من الخلايا الالتهابية إلى المنطقة بالإضافة إلى أنّ الخلايا الالتهابية أيضاً بدأت بإعادة برمجة ذاتها عن طريق اصطناع المزيد من الوسائط وجميع هذه الأمور ستؤثّر سلباً على وظيفة الرئة فستنخفض أيضاً إلى 200لتر في الدقيقة بعد التحرّر الأول خلال فترة زمنيّة طويلة.
- لذا فنحن بحاجة دوماً إلى مفرّجات سريعة **Quick relievers** مع الأخذ بعين الاعتبار احتمال عودة التقبّض القصبي ومنع الحالة الالتهابية الحاصلة لذا نعطي أيضاً أدوية ذات ضبط طويل الأمد **Long-term control** وأدوية وقائيّة **Preventers**.
- تأتي هذه الأدوية بأشكال عديدة ومتنوّعة Medications come in several forms:

من هذه الأشكال المنشقة Inhaler ولها مسمّى MDI (A metric dose inhaler) أي المنشقة ذات الجرعة المقيسة والمضبوطة.

- معظم المفرّجات السريعة كالسالبوتامول تكون بلون أزرق.

- تعود تسمية دواء مونتيلوكاست (وهو من معدلات اللوكوترينات) إلى مدينة مونتريال Montreal حيث قامت الشركة المصنّعة وهي شركة ميرك Merck بتصنيعه في هذه المدينة.

يوضّح الجدول تفاوت أدوية الربو بزمن بدء التأثير وذروة التأثير ومدّة التأثير.

Table 25.3 Comparison of inhaled bronchodilators

Drug	Onset of action (min)	Peak action (min)	Duration of action (h)
Ipratropium	3–10	60–120	4–6
Formoterol	2–3		12
Salbutamol	5–15	60[a]	4–6
Salmeterol	10-14	150[a]	12[a]
Terbutaline	5–30	60–120	3–6

[a]Approximate or median value.

ASTHMA DRUG THERAPY

RELIEVERS

1. Short-acting β_2-agonists

Asthavent® MDI / DP-Haler® / Revolizer® (Salbutamol)

Berotec® MDI (Fenoterol)

Venteze® MDI (Salbutamol)

Ventolin® MDI / Accuhaler® (Salbutamol)

2. Anticholinergics

Atrovent® MDI (Ipratropium Bromide)

Ipvent-40® MDI (Ipratropium Bromide)

Spiriva Handihaler® (Tiotropium)

CONTROLLERS

Long-acting β_2-agonists

Foratec DP-Haler® / Revolizer® (Formoterol)

Oxis Turbuhaler® (Formoterol)

Serevent® MDI / Accuhaler® (Salmeterol)

COMBINATIONS

DP-Haler® / Revolizer® (Budesonide + Formoterol)

Seretide® MDI / Accuhaler® (Fluticasone + Salmeterol)

Symbicord Turbuhaler® (Budesonide + Formoterol)

PREVENTERS

1. Inhaled Corticosteroids

Alvesco® MDI (Ciclesonide)

Beclate HFA® MDI (Beclomethasone)

Budeflam DP-Haler® / Revolizer® (Budesonide)

Budeflam HFA Gentle-Haler® (Budesonide)

Flixotide® MDI / Accuhaler® (Fluticasone)

Inflammide® MDI / Novolizer® (Budesonide)

Pulmicort Turbuhaler® (Budesonide)

QVAR® MDI (Beclomethasone)

2. Leukotriene receptor antagonist

Singulair® tablets (Montelukast)

الأدوية التي تعالج الربو:

أدوية ضبط الأعراض طويلة الأمد والأدوية الوقائيّة:

- تؤخذ يومياً على مدى فترة طويلة من الزمن (للحالات المزمنة chronically).

- تستخدم لتخفيف الالتهاب، ولاسترخاء عضلات المجرى الهوائي، ولتحسين الأعراض الناتجة واستعادة وظيفة الرئة.

وهذه الأدوية عبارة عن:

- ستيروئيدات قشرية استنشاقيّة.
- منبهات بيتا 2 طويلة التأثير.
- معدّلات الليكوترينات.

إنّ مستقبلات الستيروئيدات القشرية تقع داخل الخليّة وبفضل طبيعتها المحبّة للدسم فإنّها تتمكّن من عبور غشاء الخلية لتصل إلى هذه المستقبلات وترتبط معها في السيتوبلاسما، ثمّ ينتقل هذا المعقّد إلى النواة ويرتبط بالموقع المخصّص على الـDNA مؤدّياً إلى تفعيل أو تثبيط مورّثات معيّنة ويُدعى ذلك بالإزفاء translocation

المفرّجات السريعة:

- تستخدم في النوبات الحادّة.
- وبشكل عام فهي منبّهات بيتا 2 قصيرة التأثير.

How to Use a Spray Inhaler:

The health-care provider should evaluate inhaler technique at each visit

كيفيّة استخدام المنشقة الرذّاذة:

يجب على مقدمي الرعاية الصحية تقييم تقنية استخدام المنشقة عند كل زيارة.

1. Take off the cap.
   Shake the inhaler.

2. Stand up.
   Breathe out.

3. Put the inhaler in your mouth or put it just in front of your mouth. As you start to breathe in, push down on the top of the inhaler and keep breathing in slowly.

4. Hold your breath for 10 seconds.
   Breathe out.

ما هي المعلومات الواجب تقديمها لمريض سيقوم باستخدام المنشقة مضبوطة الجرعة MID لأوّل مرّة؟

إنّ وضعيّة أخذ الدواء هامّة فيؤخذ بوضعيّة منتصبة وقوفاً أو جلوساً لتحقيق الوضع الأمثل للرئتين ولوصول الدواء إلى أقصى القصيبات وكافّة الأسناخ.

وتكون هذه الأدوية عبارة عن حلالات هوائيّة Aerosols أي جزيئات دوائيّة معلّقة ضمن غاز مضغوط.

وعند الضغط يقوم النبيب الموجود ببعثرة الدواء إلى قطيرات، وبفضل قطر هذا النبيب يتمّ التحكّم بالجرعة المعطاة.

1. إنّ القطعة المعدنيّة العلويّة هي عبارة عن الدواء أمّا الجسم البلاستيكي فهي المنشقة التي سيستخدمها المريض وفي نهايتها قطعة فمويّة تغطّى بقطعة أخرى بلاستيكيّة فمن النصائح الهامّة المقدّمة للمريض إزالة هذه القطعة البلاستيكيّة (أي الغطاء) قبل استخدام الدواء، وبما أنّ الداوء معلّق فيجب رجّ العبوة بشكل جيّد لإعادة بعثرة المادة الدوائيّة، وإن لم يتم تطبيق هذه الخطوة فلا يحصل المريض على الجرعة المضبوطة فيقوم باستنشاق هواء فقط أو يحصل عى جرعة مركزة للغاية.

2. ينبغي الوقوف والقيام بالزفير.

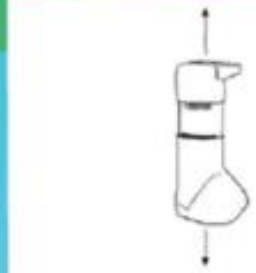
3. توضع القطعة الفمويّة على الفم، أو بشكل قريب من الفم، وبعدها يباشر المريض بالضغط على القطعة المعدنية مع استنشاق من الفم بآن واحد.

4. ويتوقف بعدها المريض عن التنفّس أي يقوم بحبس أنفاسه لمدّة 10 ثواني حتّى يحدث ترسّب للجزيئات الدوائيّة وصولاً للرئتين ولتجنّب إضاعة المادة الدوائيّة إن قام بالزفير مباشرةً.

جهاز الاستنشاق

هنالك أجهزة استنشاق عادية وأتوماتيكية تقلل من مشاكل الاستخدام.

كيفية استخدام جهاز الاستنشاق (المنشقة)



1 رج عبوة المنشقة لمزج الدواء بشكل متجانس خلال الدافع

2 قم بإزالة الغطاء الفموي للمنشقة.
احمل العبوة بشكل عمودي دون سد فتحات التهوية في القاعدة.
افتح الظفر الرمادي في أعلى الجهاز.

3 ازفر بلطف بشكل غير كامل.
ضع اللسان على أرضية الجوف الفموي وضع شفتيك بإحكام حول فم الجهاز.
ثم خذ نفساً عميقاً ببطء عن طريق الفم لمدة تقارب 5 ثواني. لتحرر المنشقة جرعة الدواء تلقائياً
(أو تضغط الزناد في المناشق العادية أثناء استمرار الشهيق).

4 أزل المنشقة ثم احبس نفسك لمدة 10 ثواني.
والزفير يكون عن طريق الأنف.

5 أعد الظفر الرمادي لوضعيته السابقة.

كرر الخطوات 5-1 عند الحاجة إلى جرعة أخرى.

بالرغم من الاستخدامات الشائعة للمنشقة، فهناك بعض الأشخاص ندعوهم special patient populations ككبار السن والأطفال يصعب عليهم القيام بهذه الحركات المتناسقة بين الشهيق وأخذ الجرعة.

فالبديل عن هذه المنشقة ما يُدعى بالمفساح spacer وهو عبارة عن حجرة هوائيّة ولها قطعة فموية أنفيّة وتوضع عبوة الدواء في نهاية هذه الحجرة وهكذا فإن المريض يكون مجبراً على استنشاق كامل كمّية الدواء الموجودة في هذه الحجرة، وبالتالي يتم أخذ هذه الجرعة ببطء ودون الخوف من فوات الجرعة.

تفيد هذه الآلية المرضى مع الستيروئيدات القشرية المعطاة استنشاقاً فما السبب؟

بشكل عام ينبغي وصول الدواء إلى الرئتين مباشرةً لكن لا يمكننا التحكم بذلك فقد يصل جزء إلى الرئتين والقسم المتبقي يذهب للبلعوم الخلفي، وهنا أصبح لدينا منطقة من الفم تعرّضت لجرعة عالية من الستيروئيدات القشرّية وكما نعلم هناك العديد من الجراثيم وفطور المبيضات البيض Candida albicans الموجودة ضمنه.

إنّ هذه الفطور موجودة في الجسم بشكل دائم لكنّها تعتبر فطور انتهازيّة opportunistic تستغلّ ضعف المناعة لتسبّب داء المبيضّات Candidiasis، وعند الإصابة الفموية بهذا الداء فيسمّى السُلاق Thrush.

وكما نعلم فإنّ الستيروئيدات القشرية من مثبّطات المناعة، فما الحل؟

بعدم استخدام المنشقة Inhaler واللجوء إلى المفسح نتغلّب على هذه المشكلة وذلك لأنّنا قلّلنا من تركيز المادة الدوائية الداخلة عن طريق المنشقة مباشرةً، وأتحنا توزّعاً أكبر للجرعة الدوائيّة ضمن الحجرة الهوائية وبالتالي استنشاقاً أسهل من قبل المريض (أي على دفعات فلن يتمّ التعرض لتراكيز عالية جداً داخل الفم).

وينصح المريض المستخدم للستيروئيدات القشريّة بأن يغسل فمه بعد الاستخدام خوفاً من الإصابة بالسلاق.

النوع الثالث من أنواع الأجهزة المستخدمة هو جهاز الإرذاذ Nebulizer:

- إنّ جهاز الإرذاذ عبارة عن آلة تمرّر تيّاراً هوائيّاً ضمن وعاء حاوي على الدواء.
- يستخدم عند الأطفال الصغار في حالات نوبات الربو الشديدة.
- لا يوجد دليل على أنّه أكثر فعاليّة من المنشقة المستخدمة مع المفساح.
- ففي الحالات الشديدة نعطي الدواء بجهاز الإرذاذ فنحقق بذلك فائدتين وهما:

1) إعطاء كمّيات كبيرة من المادّة الفعّالة كالسالبوتامول والتحكّم بهذه الكمّية.

2) وبما أنّه عبارة عن تيّار هوائي فإنّنا نزوّد من خلاله المريض بالأوكسجين لتعويض نقصه، وإعادة وظيفة الرئة إلى وضعها الطبيعي.