الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الطب البشري

دراسة العوامل المحسسة

عند مرضى الربو

Study of allergens in asthma patients

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الطب البشري MD:

إعداد الطالبين:

غيث صالح صالح **عبد الرحمن محمود حامد**

إشراف الدكتور:

حسام البردان

2025-2026 م

فهرس المواضيع:

العنوان	رقم الصفحة
1. المقدمة:	5
2. البنية التشريحية:	6
3. الفيزيولوجيا المرضية للربو:	6
1.3. التهاب مجرى الهواء:	7
2.3. انسداد مجرى الهواء:	9
3.3. فرط الاستجابة الالتهابية في الشعب الهوائية:	9
4. العوامل المحسسة للربو:	10
1.4. الربو الناجم عن الأسبرين :	10
2.4. الارتجاع المَعدي المريئي:	11
3.4. الربو المرتبط بالعمل:	12
4.4. التعرض الفيروسي عند الأطفال:	12
5.4. التهاب الجيوب الأنفية:	13
6.4. الربو الناجم عن ممارسة الرياضة :	13
7.4. الربو والمناعة:	14
8.4. البدانة:	15
5. الوبائيات وبعض الإحصائيات:	16
6. التظاهرات العامة للربو:	17
1.6. مظاهر النوبة الحادة من الربو:	18
2.6. المظاهر غير الرئوية:	19
3.6. الأعراض الليلية:	20
7. التشخيص:	20
1.7. قياس الحمضات في الدم والبلغم:	20
2.7. الغلوبولين المناعي E المصلي:	21
3.7. قياس غازات الدم الشرياني:	21

فهرس المواضيع:

العنوان	رقم الصفحة
4.7. البيريوستين:	22
5.7. قياس التأكسج النبضي:	22
6.7. تصوير الصدر بالأشعة:	23
7.7. تصوير الصدر بالأشعة المقطعية:	23
8.7. اختبار حساسية الجلد:	24
9.7. اختبار وظائف الرئة:	24
10.7. اختبار تحدي الميتاكولين / الهيستامين:	25
11.7. اختبار التمرين:	26
12.7. قياس الذبذبات النبضية:	26
13.7. تصوير الجيوب الأنفية بالأشعة المقطعية:	27
14.7. النتائج النسيجية:	27
8. التدبير والعلاج:	27
1.8. تجنب التعرض للعوامل المحسسة:	27
2.8. العلاج المناعي للحساسية:	29
3.8. العلاج بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة:	31
4.8. رأب الشعب الهوائية بالحرارة Bronchial Thermoplasty:	34
5.8. ناهضات بيتا طويلة المفعول (LABA):	35
6.8. الستيروئيدات:	36
7.8. الهليوكس Heliox :	37
8.8. معدلات الليكوترين:	37
9. الربو والحمل:	39
الدراسة العملية	40
المراجع	52

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
Annual Asthma Exacerbation Rate	**AAER**	معدل التفاقم السنوي للربو
Arterial Blood Gas	**ABG**	غازات الدم الشرياني
American College of Chest Physicians	**ACCP**	الكلية الأمريكية لأطباء الصدر
Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity	**ADCC**	السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة
Body Mass Index	**BMI**	مؤشر كتلة الجسم
Bronchial Thermoplasty	**BT**	رأب الشعب الهوائية بالحرارة
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	**COPD**	مرض الانسداد الرئوي المزمن
Cysteinyl Leukotriene Receptor 1	**CysLT1**	مستقبل الليكوترين السيستينيل من النوع 1
Exercise-Induced Asthma	**EIA**	الربو الناجم عن ممارسة الرياضة
Exercise-Induced Bronchoconstriction	**EIB**	تضيق القصبات الهوائية الناجم عن التمرين
Forced Expiratory Volume in 1 second	**FEV1**	حجم الزفير القسري في ثانية واحدة
Forced Vital Capacity	**FVC**	السعة الحيوية الزفيرية القسرية
High-Resolution Computed Tomography	**HRCT**	التصوير المقطعي عالي الدقة
Human Rhinovirus C	**HRVC**	فيروس الأنف البشري من النوع C
Inhaled Corticosteroids	**ICS**	الكورتيكوستيرويدات المستنشقة
Interferon-alpha	**IFN-α**	إنترفيرون ألفا
Immunoglobulin E	**IgE**	الغلوبولين المناعي E
Immunoglobulin G	**IgG**	الغلوبولين المناعي G
Interleukin	**IL**	إنترلوكين
Inducible Laryngeal Obstruction	**ILO**	انسداد الحنجرة المحرض
Impulse Oscillometry	**IOS**	قياس الذبذبات النبضية
Long-Acting Beta Agonists	**LABA**	ناهضات بيتا طويلة المفعول
Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs	**NSAID**	مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
Oral Corticosteroids	**OCS**	الكورتيكوستيرويدات الفموية
Partial Pressure of Carbon Dioxide	**PCO2**	الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون
Peak Expiratory Flow Rate	**PEFR**	ذروة التدفق الزفيري
Radioallergosorbent Tests	**RASTs**	اختبارات الممتز الأرجي الإشعاعي
Subcutaneous Immunotherapy	**SCIT**	العلاج المناعي تحت الجلد
Ventilation/Perfusion Ratio	**V/Q**	نسبة التهوية إلى التروية

1. المقدمة:

الربو هو مرض مزمن شائع في جميع أنحاء العالم ويصيب حوالي 26 مليون شخص في الولايات المتحدة لوحدها ويعتبر من أكثر الأمراض المزمنة شيوعًا في فترة الطفولة، ويؤثر على ما يقدر بنحو 7 ملايين طفل في الولايات المتحدة، وهو سبب شائع لدخول الأطفال إلى المستشفى.

بالنسبة لبعض الأشخاص يعتبر الربو مصدر إزعاج بسيط وبالنسبة للأخرين يمكن أن يكون مشكلة كبيرة تتداخل مع الأنشطة اليومية وقد تؤدي نوبة الربو إلى الوفاة [1].

الفيزيولوجيا المرضية للربو معقدة وتتضمن حدوث التهاب في مجرى الهواء وانسداد متقطع لتدفق الهواء وفرط استجابة تحسسية في الشعب الهوائية وقد تكون آلية الالتهاب في الربو حادة أو تحت حادة أو مزمنة، كما يساهم وجود وذمة في مجرى الهواء وزيادة إفراز المخاط في انسداد مجرى الهواء ويساهم هذا الأمر في حدوث فرط استجابة تحسسية ويلاحظ درجات متفاوتة من فرط إفراز المخاط، وتقشر الظهارة، وتضخم العضلات الملساء وأيضاً يلاحظ اختلاف في عدد الوحيدات والحمضات الموجودة في موقع فرط التحسس [2، 3]

فرط الاستجابة الالتهابية في مجرى الهواء أو زيادة رد الفعل المناعي في القصبات عند الأشخاص المصابين بالربو هي عبارة عن فرط الاستجابة للعديد من المحفزات الخارجية والداخلية. وتشمل التحفيز المباشر للعضلات الملساء في مجرى الهواء والتحفيز غير المباشر بواسطة مواد فعالة يتم إفرازها من الخلايا البدينة أو الخلايا العصبية الحسية غير النخاعية، ترتبط درجة فرط الاستجابة في مجرى الهواء بشكل عام مع الشدة السريرية للربو.

تختلف الأعراض وشدتها باختلاف شدة الربو وغياب أو ووجود نوبات حادة ويمكن تصنيفه إلى:

- ❖ متقطع: يعاني المريض من الأعراض لمدة يومين كل أسبوع أو أقل من ذلك دون أن تؤثرَ في نشاطات الحياة اليوميَّة
- ❖ خفيف ومستمر: يعاني المريض من الأعراض أكثر من مرتين كل أسبوع، ولكنها تحد قليلًا من نشاطات الحياة اليوميَّة.
- ❖ متوسط ومستمر: يعاني المريض من الأعراض بشكلٍ يوميّ، ولكنها تحدّ من بعض نشاطات الحياة اليوميَّة.
- ❖ شديد ومستمر: يعاني المريض من الأعراض على مدار اليوم، وتعيق بشدَّة نشاطات الحياة اليوميَّة.

2. البنية التشريحية:

يتم إشباع الدم بالأوكسجين بواسطة الرئتين حيث أن الهواء الذي يتم استنشاقه يصبح على تماس مع الدم في أعماق الرئتين ثم يتشبع الدم بالأوكسجين ويتخلص من غاز ثاني أكسيد الكربون، CO_2. عندما يتنفس الإنسان، يمر الهواء عبر الأنف والفم، الرغامى وبعد ذلك يتغلغل الهواء في عدد متزايد من أنابيب هوائية أصغر تدعى الأنابيب القصبية.

في نهاية هذه الأنابيب توجد جيوب صغيرة تشبه البالونات تدعى الأسناخ حيث أن جدران الأسناخ رقيقة جداً والوجه الآخر لهذه الجدران مغطى بأوعية دموية صغيرة.

إن جدارن الأسناخ الرقيقة تسمح للأوكسجين بالدخول إلى مجرى الدم كما تسمح لغاز ثاني أكسيد الكربون بالدخول من الدم إلى الرئتين حتى يتم إطراحه إلى الخارج بواسطة الزفير.

تحيط العضلات بالأنابيب الهوائية الكبيرة وتفرز البطانة الداخلية لهذه الأنابيب الهوائية مادة خاصة تدعى المخاط، وهي تساعد على التقاط الشوائب من الهواء. يتم إطراح المخاط بشكل مستمر من الرئتين ويتم ذلك بمساعدة الأهداب الموجودة على السطح الخارجي لخلايا الرئة والتي تعمل باستمرار على دفع المخاط للخارج وإذا كانت كمية المخاط كبيرة يتم طرحها من خلال السعال.

تشمل العناصر الخلوية الخلايا البدينة، التي تساهم في التحكم في إفراز الهيستامين والعوامل الأخرى. الخلايا القاعدية، الحمضات، العدلات، والبالعات وهي مسؤولة أيضًا عن إطلاق عوامل التهابية في المراحل المبكرة والمتأخرة من الربو القصبي.

3. الفيزيولوجيا المرضية للربو:

تم إثبات الدور الأساسي للالتهاب في تطور مرض الربو، ولكن تؤكد الدراسات وجود تباين كبير في نمط الالتهاب، مما يؤدي إلى اختلافات في تظاهرات المرض الأمر الذي يؤدي لاختلاف في الاستجابة للعلاج.

من بين العوامل البيئية، تعتبر ردود الفعل التحسسية عامل مهم و تشير الدلائل أيضًا إلى دور رئيسي ومتزايد لعدوى الجهاز التنفسي الفيروسية.

يبدأ ظهور الربو بالنسبة لمعظم المرضى في وقت مبكر من الحياة، ويتم تحديد نمط المرض من خلال عوامل الخطر والتي تشمل وجود فرط تحسس تأتبي، والصفير المتكرر، والتاريخ العائلي للإصابة بالربو، ولا يبدو أن العلاج الحالي للربو بمضاد الالتهاب يمنع تطور شدة المرض [4].

الفيزيولوجيا المرضية للربو معقدة وتتضمن وجود العوامل التالية:

- ❖ وجود التهاب في مجرى الهواء.
- ❖ انسداد في مجرى الهواء (بشكل متقطع).
- ❖ فرط الاستجابة الالتهابية في الشعب الهوائية.

1.3. التهاب مجرى الهواء:

قد يكون الالتهاب في الربو حاد أو تحت حاد أو مزمن، كما يساهم وجود وذمة في مجرى الهواء وزيادة إفراز المخاط في انسداد مجرى الهواء ويلاحظ تفاوت في مدى وجود الكريات البيضاء الوحيدة والحمضة، وفرط إفراز المخاط، وتقشر الظهارة، وتضخم العضلات الملساء الموجودة في المجرى الهوائي [2].

الخلايا الرئيسية التي تم تأكيد دورها في حدوث التهاب مجرى الهواء تشمل الخلايا البدينة، والحمضات ، والخلايا الظهارية ، والبالعات ، والخلايا اللمفاوية التائية المنشطة. تلعب الخلايا الليمفاوية التائية دورًا مهمًا في حدوث التهاب في مجرى الهواء من خلال إطلاق العديد من السيتوكينات.

تساهم الخلايا الأخرى، مثل الخلايا الليفية والخلايا البطانية والخلايا الظهارية، في استمرار المرض. ينطوي الربو على حدوث تفاعلات بين الخلايا البطانية الوعائية والكريات البيضاء من خلال عدد من جزيئات التصاق الخلايا، وهي بروتينات تسمح بربط خلية بأخرى (على سبيل المثال، سيليكتينز ، إنتغرينز) ، وهذه الجزيئات أساسية في حدوث التغيرات الالتهابية في مجرى الهواء. أخيرًا، تؤثر الوسائط المشتقة من الخلايا على قوة العضلات الملساء وتنتج تغييرات هيكلية وإعادة تشكيل مجرى الهواء.

أفادت الدراسات عن حدوث تغييرات في الخلايا البدينة الموجودة في مجرى الهواء عند مجموعة كبيرة من الأشخاص المصابين بالربو. [5] حيث تم تحديد نسبة أكبر من الخلايا البدينة موجبة الكيماز (إنزيم بروتيني يتوسط في إنتاج الأنجيوتنسين 2) في الشعب الهوائية وزيادة مستويات البروستاغلاندين D2 كمؤشرات مهمة للربو الحاد مقارنة بالأشخاص الآخرين المصابين بالربو ولكنهم خضعوا للعلاج بالستيروئيدات.

يرتبط الالتهاب المزمن في المجاري الهوائية بزيادة حدوث التشنج القصبي وظهور أعراض نموذجية للربو مثل الصفير وضيق التنفس والسعال بعد التعرض لمسببات الحساسية أو المهيجات البيئية أو الفيروسات أو الهواء البارد أو ممارسة الرياضة. ينجم التهاب المجرى الهوائي في مرض الربو عن فقدان التوازن الطبيعي بين مجموعتين "متعارضتين" من الخلايا اللمفاوية حيث يتم تمييز نوعين من الخلايا الليمفاوية Th وهي Th1وTh2.

تنتج خلايا Th1 إنترلوكين 2- (IL) و IFN-α ، وهما عنصران أساسيان في آليات الدفاع الخلوي استجابةً للعدوى. في المقابل، تنتج Th2 مجموعة من السيتوكينات (IL-4 و IL-5 و IL-6 و IL-9 و IL-13) التي تقوم بالتوسط في التفاعلات التحسسية. وجدت الدراسات أن IL-13 له دور كبير في حدوث حالة الالتهاب التي تصيب مجرى الهواء والناتجة عن مسببات الحساسية [6].

تنص " الفرضية الصحية " أن عدم تعرض الطفل في مراحل الطفولة المُبكرة للعوامل الممرضة والكائنات الحية الدقيقة مثل (النبيت الجرثومي المعوي أو البروبيوتيك) والطفيليات يؤدي إلى زيادة حساسية التعرض للأمراض الأرجية وذلك بسبب قمع التطور الطبيعي للجهاز المناعي وهذا يؤدي إلى خلل في توازن السيتوكين وهذا يفسر بعض الزيادات الهائلة في انتشار الربو في البلدان الغربية [7]. تستند هذه الفرضية على مفهوم أن الجهاز المناعي لحديثي الولادة يتجه نحو تكوين السيتوكين Th2 وبعد الولادة، تنشط المحفزات البيئية مثل العدوى استجابات Th1 وتحقق التوازن المناسب بين Th2 / Th1 [7].

2.3. انسداد مجرى الهواء:

يمكن أن يحدث انسداد مجرى الهواء ويتوقف تدفق الهواء عبره بسبب مجموعة متنوعة من التغييرات، بما في ذلك تضيق القصبات الحاد، حدوث وذمة في مجرى الهواء، تشكل سدادة مخاطية تسد المجرى، إعادة التشكيل البنيوي لمجرى الهواء.

تضيق القصبات الحاد هو نتيجة لإطلاق وسيط يعتمد على الغلوبولين المناعي E عند التعرض لمسببات الحساسية الموجودة في الهواء وهذا الوسيط يعتبر العنصر الأساسي للاستجابة المبكرة للربو.تحدث وذمة مجرى الهواء بعد 6 إلى 24 ساعة من التعرض للعامل المسبب للحساسية ويشار إليها باسم الاستجابة المتأخرة للربو[8]. تتكون السدادة المخاطية من إفرازات من بروتينات المصل وبقايا الخلايا التي قد تستغرق أسابيع لحلها.يحدث إعادة تشكيل مجرى الهواء بسبب حدوث تغيرات هيكلية ناجمة عن الالتهاب طويل الأمد [9] .

3.3. فرط الاستجابة الالتهابية في الشعب الهوائية:

يُعرَّف فرط استجابة الشعب الهوائية حاليًا بأنه زيادة في الحساسية لمجموعة متنوعة من محفزات تضييق مجرى الهواء. معظم المرضى الذين يعانون من الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) يظهرون مثل هذا النوع من الحساسية. في الربو، على وجه الخصوص، يكون فرط الحساسية مترافق مع تضيق شديد في مجرى الهواء وهذا يؤدي إلى حدوث نقص بالأكسجة.

نقص الأكسجة يؤدي لحدوث فرط التنفس (فرط التهوية) وهذا يؤدي لحدوث خلل في التوازن الحمضي القلوي بسبب اختلال التوازن بين مستويات ثنائي أوكسيد الكربون والأوكسجين وبالتالي تتطور حالة القلاء التنفسي وتصبح قيمة ال Ph أكبر من 7.45 (القيمة الطبيعية :7.35–7.45) وفي وقت لاحق تتطور حالة حماض استقلابي وفي النهاية يحدث فشل في الجهاز التنفسي.

4. العوامل المحسسة للربو:

- قد تتضمن العوامل التي يمكن أن تسهم في الإصابة بالربو ما يلي [10]:
- مسببات الحساسية البيئية (على سبيل المثال، غبار المنزل، الحساسية تجاه وبر الحيوانات وخاصة القطط والكلاب، الحساسية تجاه الفطريات)
- التهابات الجهاز التنفسي الفيروسية
- ممارسة الرياضة، (حدوث فرط تنفس)
- الارتجاع المَعدي المريئي
- التهاب الجيوب الأنفية المزمن أو التهاب الأنف
- الأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAID)
- استخدام حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية (بما في ذلك مستحضرات العيون)
- السمنة.
- الملوثات البيئية ودخان التبغ
- التعرض المهني
- المهيجات (مثل البخاخات المنزلية وأبخرة الطلاء)
- العوامل العاطفية أو التوتر
- عوامل الفترة المحيطة بالولادة (الخداج وزيادة سن الأم؛ تدخين الأم والتعرض لدخان التبغ قبل الولادة).

1.4. الربو الناجم عن الأسبرين :

هو حالة طبية تتألف من ثلاث أمور وهي الربو والحساسية تجاه الأسبرين ووجود زوائد (سلائل) لحمية أنفية وهذه الحالة تصيب 5–10٪ من مرضى الربو. يعاني معظم المرضى من الأعراض خلال العقد الثالث إلى الرابع. يمكن أن تؤدي جرعة واحدة من الأسبرين إلى تفاقم الربو الحاد، ويكون مصحوب بسيلان الأنف، وتهيج الملتحمة، الأزيز والسعال، الشري , واحمرار الرأس والرقبة.

يمكن أن يحدث أيضًا مع أدوية أخرى من مضادة للالتهابات غير الستيروئيدية وتنتج هذه الحالة عن زيادة في الحمضات و cysteinyl leukotrienes بسبب شذوذ في مسار حمض الأراشيدونيك عندما تقوم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو الاسبرين بحصر انزيم كوكس 1

ينقص إنتاج الترومبوكسان وبعض البروستاغلاندينات وعند مرضى الربو المحرض بالاسبرين يحصل زيادة في إنتاج الليكوترين وهذا يؤدي إلى زيادة خطر الربو وظهور تاثيرات تحسسية [11].

أظهرت الدراسات الوبائية على أن التعرض للأسيتامينوفين مرتبط بزيادة خطر الإصابة بالربو. [12] ومع ذلك، لا توجد دراسات سريرية تربط بشكل مباشر بين ظهور أعراض الربو واستخدام دواء الاسيتامينوفين.

العلاج الأساسي هو تجنب هذه الأدوية، لكن مضادات الليكوترين أظهرت نتائج واعدة في العلاج، وهذا يسمح لهؤلاء المرضى بتناول الأسبرين يوميًا لأمراض القلب أو الروماتيزم. كما وجد أن إزالة حساسية الأسبرين تقلل من أعراض الجيوب الأنفية، مما يسمح بتناول جرعات يومية من الأسبرين دون حدوث مشاكل [13].

الخضوع لإزالة التحسس للأسبرين: يعطى في هذا الإجراء الأسبرين في عيادة الطبيب بجرعات تتزايد تدريجياً على مدار يومين وبعد ذلك يتم تناوله يومياً بجرعات عالية الأمر الذي قد يساعد في تقليل الحاجة للستيروئيدات الفموية ويمكن لهذه الطريقة أيضاً أن تمنع عودة السلائل الأنفية.

2.4. الارتجاع المَعدي المريئي:

يمكن أن يؤدي وجود الحمض في المريء البعيد، والذي يتم تحفيزه بواسطة ردود الفعل المبهمة أو غيرها من ردود الفعل العصبية، إلى زيادة مقاومة تدفق الهواء بشكل كبير.

بالإضافة لذلك فإن مرضى الربو هم أكثر عرضة للإصابة بمرض الارتجاع المعدي المريئي بثلاث مرات. [14] يعاني بعض الأشخاص المصابين بالربو من ارتجاع معدي مريئي كبير دون ظهور أعراض في المريء ووجد أن الارتجاع المعدي المريئي هو مرض موجود عند المصابين بالربو بنسبة 64٪ من المرضى وكان الارتجاع المريئي من دون أعراض عند 24٪ من جميع المرضى. [14]

3.4. الربو المرتبط بالعمل:

العوامل المهنية مسؤولة عن 10–15٪ من حالات الربو لدى البالغين وتم ربط أكثر من 300 عامل مهني بالربو، تشمل الوظائف عالية الخطورة الزراعة، والطلاء، وأعمال الهدم والبناء، وتصنيع البلاستيك.

يعرّف بيان الكلية الأمريكية لأطباء الصدر (ACCP) الربو المرتبط بالعمل على أنه يشمل الربو المهني (أي الربو الناجم عن التعرض للعامل المحسس أو المهيج في العمل) والربو المتفاقم بسبب العمل (أي الربو الموجود مسبقًا ولكن تفاقم بسبب عوامل العمل) [15].

وتم التعرف على نوعين من الربو المهني: وهما المرتبط بالمناعة وغير المرتبط بالمناعة حيث يتأخر تطور الربو المرتبط بالمناعة من شهور إلى سنوات بعد التعرض أما الربو غير المرتبط بالمناعة، ليس له فترة كمون وقد يحدث في غضون 24 ساعة بعد التعرض العرضي لتركيزات عالية من مهيجات الجهاز التنفسي.

يجب الانتباه جيدًا للتاريخ المهني للمريض ويجب إجراء المزيد من الفحوص للأشخاص الذين لديهم تاريخ من الإصابة بالربو والذين يبلغون عن تفاقم الأعراض خلال الأسبوع والتحسن خلال عطلات نهاية الأسبوع حيث يوجه هذا الأمر إلى وجود ربو بسبب التعرض المهني [15].

4.4. التعرض الفيروسي عند الأطفال:

تشير الدراسات إلى أن الإصابة بفيروس الأنف (rhinovirus) أثناء الطفولة هو عامل خطر كبير لتطور الصفير التنفسي عند الأطفال في سن ما قبل المدرسة ويعد من الأسباب الشائعة لحدوث أمراض الصفير عند الأطفال المصابين بالربو [16].

وجدت دراسة أجريت على الأطفال المصابين بالربو الحاد والذين قدموا إلى قسم الطوارئ أن (HRVC:Human rhinovirus) موجود في غالبية المرضى كما ارتبط وجوده مع زيادة شدة الربو [17] وتشير الدراسات إلى أن حوالي 80–85 ٪ من نوبات الربو في مرحلة الطفولة مرتبطة بالتعرض الفيروسي السابق.

ووجد أن 50 ٪ من الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 7–9 سنوات والذين أصيبوا بالالتهاب الرئوي الناجم عن الميكوبلازما الرئوية و / أو أنواع الكلاميديا ثبتت إصابتهم بالربو فيما بعد. [18] العلاج بالمضادات الحيوية المناسبة يحسن ويخفف من شدة الأعراض السريرية للربو.

5.4. التهاب الجيوب الأنفية:

50٪ من مرضى الربو يعانون من أمراض الجيوب الأنفية، حيث يعد التهاب الجيوب الأنفية من أهم العوامل التي تؤدي إلى تفاقم أعراض الربو ولوحظ أن أمراض الجيوب الأنفية الحادة أو الالتهاب المزمن يساهم في تفاقم أعراض الربو. يتطلب علاج التهاب الجيوب الأنفية الحاد 10 أيام على الأقل من المضادات الحيوية لتحسين أعراض الربو [19].

6.4. الربو الناجم عن ممارسة الرياضة :

الربو الناجم عن التمرين (EIA) ، أو تضيق القصبات الهوائية الناجم عن التمارين الرياضية (EIB) ، هو أحد أنواع الربو الذي يعرف بأنه حالة تؤدي فيها ممارسة الرياضة أوالقيام بنشاط بدني شديد إلى حدوث تضيق حاد في القصبات الهوائية ويتم ملاحظته بشكل أساسي في الأشخاص الذين يعانون من الربو ولكن يمكن العثور عليه أيضًا في المرضى الذين يعانون من التهاب الأنف التحسسي أو التليف الكيسي وحتى في الأشخاص الأصحاء ، ويحدث بشكل شائع عند الرياضيين في الطقس البارد. غالبًا ما يتم إهمال تضيق القصبات الهوائية الناتج عن التمرين مع ذلك لوحظ أن 50٪ من المرضى هم مصابين بالفعل بالربو دون ظهور الأعراض ، ويلاحظ ظهور الأعراض عليهم أثناء ممارسة الرياضة [20 ، 21].

سبب تضيق القصبات الهوائية الناجم عن ممارسة الرياضة ناجم عن فقدان الماء من مجرى الهواء ، أو فقدان الحرارة من مجرى الهواء ، أو مزيج من هذين العاملين .تصميم مجرى الهواء العلوي يساعد في الحفاظ على الهواء المستنشق عند درجة رطوبة 100٪ ودرجة حرارة الجسم أي عند 37 درجة مئوية (98.6 درجة فهرنهايت). الأنف غير قادر على تكييف كمية الهواء المتزايدة المطلوبة للتمرين ، خاصة عند الرياضيين الذين يتنفسون من خلال أفواههم.

وبالتالي يتدفق الهواء إلى الشعب الهوائية بدرجة حرارة ورطوبة غير مناسبة مما يؤدي إلى تضيق الشعب الهوائية، والذي يحدث في غضون دقائق من الانتهاء من التمرين. لم تظهر نتائج الدراسات وجود زيادة في العوامل الالتهابية. تتضمن العوامل التي تساهم في ظهور أعراض تضيق القصبات الهوائية الناتج عن ممارسة الرياضة (لدى كل من الأشخاص المصابين بالربو والرياضيين) ما يلي:

- التعرض للهواء البارد أو الجاف
- الملوثات البيئية (مثل الكبريت والأوزون)
- وجود ربو مزمن سابق
- مدة وشدة التمرين
- التعرض لمسببات الحساسية لدى الأفراد التأتبيين
- وجود عدوى في الجهاز التنفس

يتم إجراء تقييم وتشخيص تضيق القصبات الهوائية الناتج عن التمارين الرياضية في كثير من الأحيان لدى الأطفال والشباب أكثر من البالغين الأكبر سنًا ويرتبط بمستويات عالية من النشاط البدني مع ذلك يمكن الإصابة بتضيق القصبات الهوائية الناتج عن التمرين في الأشخاص من أي عمر.

7.4. الربو والمناعة:

اكتشاف الطفرات الجينية يلقي مزيدًا من الضوء على الطبيعة التآزرية للطفرات المتعددة في الفيزيولوجيا المرضية للربو. قد يلعب تعدد الشكل الجيني الذي يشفر عامل تنشيط الصفائح الدموية hydrolase، دورًا في القابلية للإصابة بالربو وأيضاً مدى شدة الربو [22].

تشير الدلائل إلى أن انتشار الربو ينخفض عن وجود بعض أنواع العدوى (المتفطرة السلية أو الحصبة أو التهاب الكبد أ)؛ المعيشة الريفية؛ التعرض لأطفال آخرين (على سبيل المثال، وجود الأشقاء الأكبر سنًا والتسجيل المبكر في حضانة الأطفال)؛ واستخدام أقل للمضادات الحيوية.حيث أن غياب نمط الحياة السابق يرتبط بانزياح توازن السيتوكين نحو ال Th2 وهذا يمهد الطريق لتعزيز إنتاج الأجسام المضادة للجلوبيولين المناعي (IgE) للمستضدات البيئية الرئيسية (الغبار ، الصراصير ، غبار الطلع ، وربما القطط) .

لذلك، يحدث تفاعل بين العوامل الجينية والبيئية حين يتعرض المضيف الحساس لعوامل بيئية قادرة على توليد IgE وبالتالي يحدث التحسس. يمكن أن تمنع السيتوكينات Th1 توليد Th2 والعكس صحيح و قد يكون الالتهاب التحسسي نتيجة للتعبير المفرط عن السيتوكينات Th2. وتشير الدراسات إلى أن فقدان التوازن المناعي الطبيعي ينشأ من خلل في تنظيم السيتوكين حيث يتضاءل نشاط Th1 في حالة الربو [23].

بالإضافة إلى ذلك، تسلط بعض الدراسات الضوء على أهمية الأنماط الجينية في قابلية الأطفال للإصابة بالربو والاستجابة لأدوية معينة مضادة للربو [24–27].

8.4. البدانة:

اكتشفت دراسة أجراها كوتريل وزملاؤه العلاقة بين الربو والسمنة والتمثيل الغذائي غير الطبيعي للدهون والجلوكوز [28]. البيانات التي تم الحصول عليها من الدراسات قد ربطت بين الربو وزيادة كتلة الجسم والمتغيرات الاستقلابية لدى الأطفال. على وجه التحديد، وجدت هذه النتائج ارتباطًا ذا دلالة إحصائية بين الربو وارتفاع كتلة الجسم وتزداد الأدلة التي تدعم فكرة أن الأفراد الذين لديهم مؤشر كتلة جسم مرتفع لديهم سيطرة أسوأ على الربو وأن فقدان الوزن يحسن السيطرة على الربو [29]. ترتبط زيادة الوزن المتسارع في مرحلة الطفولة المبكرة بزيادة مخاطر الإصابة بأعراض الربو وفقًا لإحدى الدراسات التي أجريت على الأطفال في سن ما قبل المدرسة [30].

5. الوبائيات وبعض الإحصائيات:

في الولايات المتحدة يصيب الربو 5–10٪ من السكان أو ما يقدر بنحو 23.4 مليون شخص، منهم 7 ملايين طفل [15]. معدل الانتشار الإجمالي للتشنج القصبي الناتج عن ممارسة الرياضة هو 3–10٪ من عموم السكان إذا تم استبعاد الأشخاص الذين لا يعانون من الربو أو الحساسية، ولكن المعدل يرتفع إلى 12–15٪ من عموم السكان إذا كان المرضى يعانون من الربو. يؤثر الربو على ما يقدر بنحو 300 مليون شخص في جميع أنحاء العالم وقدرت منظمة الصحة العالمية (WHO) عن وجود 250000 حالة وفاة بسبب الربو في جميع أنحاء العالم [31].

انتشار الربو في الولايات المتحدة سواءً الإصابة بالمرض أو من ناحية الوفيات، أعلى في العرق الأسود مقارنة بالعرق الأبيض. على الرغم من أهمية العوامل الوراثية في زيادة أحتمالية الإصابة بالربو، إلا أن العوامل البيئية تلعب دورًا أكبر من العوامل العرقية في انتشار الربو. القلق هو أن زيادة معدلات الاعتلال ترجع إلى الاختلافات في علاج الربو الممنوح لمجموعات معينة من الأقليات. تم الإبلاغ عن عجز أكبر في وظائف الرئة المرتبطة بالربو لدى الأشخاص ذوي الأصول الأسبانية، وخاصة الإناث [32].

يعتبر الربو أكثر شيوعاً في الدول الصناعية مثل كندا وإنجلترا وأستراليا وألمانيا ونيوزيلندا، حيث تم جمع الكثير من بيانات الربو، يتراوح معدل انتشار الربو الحاد في الدول الصناعية بين 2–10٪. وتشير الدراسات إلى زيادة في كل من انتشار الربو ومراضته، خاصة عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 6 سنوات. من العوامل الي أدت لزيادة معدل الانتشار: التحضر، وتلوث الهواء، والتدخين السلبي، والتغير في نمط الحياة من حيث التعرض لمسببات الحساسية البيئية.

يحدث الربو في الغالب عند الأولاد في مرحلة الطفولة، حيث تبلغ نسبة الذكور إلى الإناث 2: 1 حتى سن البلوغ، عندها تصبح نسبة الذكور إلى الإناث 1: 1. ويكون انتشار الربو أكبر عند الإناث بعد سن البلوغ، وتحدث غالبية الحالات التي تظهر عند البالغين والتي يتم تشخيصها في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 40 عامًا عند الإناث. والأولاد أكثر عرضة من الفتيات لتراجع أعراض الربو أواخر سن المراهقة [33].

يتم تشخيص ثلثي حالات الربو قبل أن يبلغ عمر المريض 18 عامًا ويلاحظ أن حوالي نصف الأطفال المصابين بالربو يشعرون بانخفاض أو اختفاء الأعراض بحلول مرحلة البلوغ المبكرة. [34]. تشير الدراسات إلى أن معدل وفيات الربو على مستوى العالم تقدر ب 0.86 حالة وفاة لكل 100000. وأشارت الدراسات إلى أن معدل وفيات الربو في الولايات المتحدة في عام 2009 كان حالة وفاة واحدة لكل 100،000 شخص.

ترتبط الوفيات في المقام الأول بوظيفة الرئة، ولكن تم أيضًا ربط الوفيات بفشل إدارة وعلاج الربو، خاصة عند الشباب. تشمل العوامل الأخرى التي تؤثر على معدل الوفيات العمر الأكبر من 40 عامًا، وتدخين السجائر لأكثر من 20 عامًا، وفرط الحمضات في الدم، وزيادة حجم الزفير القسري في ثانية واحدة (FEV1) [35].

في الولايات المتحدة كل عام، يحتاج ما يقدر بنحو 1.7 مليون شخص (47.8٪ منهم تبلغ أعمارهم 18 عامًا أو أقل) إلى العلاج في قسم الطوارئ. [36] من المتوقع أن تبلغ النفقات السنوية على الصحة والإنتاجية المفقودة بسبب الربو 20.7 مليار دولار. [37] حوالي نصف الأطفال الذين تم تشخيص إصابتهم بالربو يعانون من انخفاض في الأعراض وسيتطلبون علاجًا أقل بحلول أواخر سن المراهقة أو بداية مرحلة البلوغ. في دراسة أجريت على 900 طفل مصاب بالربو، 6٪ لم يحتاجوا إلى علاج بعد عام واحد، و39٪ فقط يحتاجون إلى علاج متقطع[38].

المرضى الذين يعانون من الربو والذي لم يتم تدبيره بشكل جيد يطورون تغيرات مرضية طويلة المدى بمرور الوقت (أي مع إعادة تشكيل مجرى الهواء). هذا يمكن أن يؤدي إلى أعراض مزمنة أو أعراض لا رجعة فيها ويميل العديد من المرضى الذين يصابون بالربو في سن أكبر إلى ظهور أعراض مزمنة.

6. التظاهرات العامة للربو:

يُعد الصفير، وهو صوت عالي النبرة ناتج عن اضطراب في تدفق الهواء، أحد أكثر الأعراض شيوعًا. في الشكل الأخف من الربو، يكون الصفير في نهاية الزفير فقط ومع زيادة الشدة، يستمر الأزيز طوال الزفير. في نوبات الربو الأكثر شدة، يظهر الأزيز أيضًا أثناء الشهيق. خلال النوبة الشديدة، قد يكون الأزيز غائبًا بسبب الحد الشديد من تدفق الهواء المرتبط بضيق مجرى الهواء وإرهاق عضلات الجهاز التنفسي[38].

يمكن أن يحدث الربو بدون صفير عندما يصيب الانسداد في الغالب الممرات الهوائية الصغيرة. وبالتالي، فإن الأزيز ليس ضروريًا لتشخيص الربو بالإضافة لذلك، يمكن أن يترافق الأزيز مع أسباب أخرى لانسداد مجرى الهواء، مثل التليف الكيسي وفشل القلب. المرضى الذين يعانون من خلل في الأحبال الصوتية، والذي يشار إليه الآن باسم انسداد الحنجرة المحرض (ILO)، يعانون من أزيز في الصوت غالباً أثناء الشهيق، في حالة تضيق القصبات الهوائية الناتج عن ممارسة الرياضة، قد يكون هناك صوت أزيز بعد التمرين، وفي الربو الليلي، يكون الأزيز موجودًا أثناء الليل[39,40].

قد يكون السعال هو العرض الوحيد للربو، خاصة في حالات الربو الليلي الناجم عن ممارسة الرياضة. عادة، يكون السعال غير منتج وغير انتيابي. يميل الأطفال المصابون بالربو الليلي إلى السعال بعد منتصف الليل وخلال الساعات الأولى من الصباح. قد يكون ضيق الصدر أو ألم الصدر موجودًا مع أو بدون أعراض أخرى للربو، خاصة في الربو الناجم عن ممارسة الرياضة أو الربو الليل [41].

قد يلاحظ أعراض أخرى عند الرضع أو الأطفال الصغار مثل التهاب الشعب الهوائية المتكرر أو التهاب القصيبات أو الالتهاب الرئوي بالإضافة للسعال المستمر مع نزلات البرد و / أو الخناق المتكرر حيث يعاني معظم الأطفال المصابين بالتهاب الشعب الهوائية المزمن أو المتكرر من الربو[42]

1.6. مظاهر النوبة الحادة من الربو:

يمكن أن تكون النوبات الحادة خفيفة أو متوسطة الشدة أو شديدة.

1.1.6. النوبات الخفيفة:

خلال النوبة الخفيفة، قد يعاني المرضى من ضيق في النفس بعد ممارسة النشاط البدني مثل المشي. في النوبة الخفيفة، يزداد معدل التنفس، ولا يتم استخدام عضلات التنفس الإضافية. معدل ضربات القلب أقل من 100 نبضة في الدقيقة، ولا توجد مفارقة النبض (انخفاض مبالغ فيه في ضغط الدم الانقباضي أثناء الشهيق) [43,44].

عند سماع أصوات الصدر يلاحظ صفير معتدل، والذي غالبًا ما يكون نهاية الزفير. قد يؤدي الزفير القسري السريع إلى أزيز غير مسموع، ويكون تشبع الهيموغلوبين بالأوكسجين أكثر من 95٪ [45].

2.1.6. النوبات المعتدلة:

في حالة النوبة المعتدلة، يزداد معدل التنفس أيضًا. عادة، يتم استخدام عضلات التنفس الإضافية. معدل ضربات القلب 100–120 نبضة في الدقيقة. يمكن سماع صوت الصفير أثناء الزفير ويكون الصوت عالي، وقد تظهر مفارقة النبض (10–20 ملم زئبق) [46].

ويكون تشبع الهيموغلوبين بالأكسجين 91–95٪. يعاني المرضى المصابين بنوبة معتدلة من ضيق في التنفس أثناء التحدث، ويواجه الأطفال صعوبات في الرضاعة وبكاء خفيف ومتقطع. وفي الحالات الأكثر شدة، يتخذ المريض وضعية الجلوس [47].

3.1.6. النوبات الشديدة:

في النوبة الشديدة، يشعر المرضى بضيق التنفس أثناء الراحة، ولا يهتمون بتناول الطعام، ويجلسون في وضع مستقيم، ويتحدثون بالكلمات بدلاً من الجمل، وعادة ما يكونون مضطربين. في النوبة الشديدة، غالبًا ما يكون معدل التنفس أكبر من 30 نفس في الدقيقة (الطبيعي بين 12 إلى 18). عادة ما يتم استخدام عضلات التنفس الإضافية، وعادة ما تكون التقلصات فوق القصية موجودة. معدل ضربات القلب أكثر من 120 نبضة في الدقيقة. يمكن سماع أزيز ثنائي الطور (الزفير والشهيقي)، وغالبًا ما توجد مفارقة النبض (20–40 ملم زئبق). تشبع الهيموغلوبين بالأكسجين أقل من 91٪.

2.6. المظاهر غير الرئوية:

قد تظهر علامات التهاب الأنف التحسسي أو احتقان الملتحمة، وظهور تجاعيد مستعرضة على الأنف بسبب الاحتكاك المستمر المرتبط بالتهاب الأنف التحسسي، وأيضاً الغشاء المخاطي البنفسجي الشاحب بسبب التهاب الأنف التحسسي [48].

قد يكشف فحص الجلد عن التهاب الجلد التأتبي أو الأكزيما أو غيرها من مظاهر أمراض الجلد التحسسية. تعجر الأصابع ليس سمة من سمات الربو ويشير إلى الحاجة إلى مزيد من التقييم الشامل والعمل لاستبعاد الحالات الأخرى، مثل التليف الكيسي[49].

3.6. الأعراض الليلية:

نسبة كبيرة من مرضى الربو يعانون من أعراض ليلية مرة أو مرتين في الشهر على الأقل، يعاني بعض المرضى من الأعراض في الليل فقط ويكون لديهم وظائف رئوية طبيعية في النهار. يميل الأطفال المصابون بالربو الليلي إلى السعال بعد منتصف الليل وخلال الساعات الأولى من الصباح.

يكون تضيق الشعب الهوائية في ذروته بين الساعة 4:00 صباحًا والساعة 6:00 صباحًا (لوحظت أعلى معدلات للوفيات الناجمة عن الربو خلال هذا الوقت). قد يكون لدى هؤلاء المرضى انخفاضًا ملحوظًا في مستويات الكورتيزول أو زيادة تنبيه العصب المبهم ليلًا وتظهر الدراسات أيضًا زيادة في الالتهاب مقارنةً مع مرضى الربو أثناء النهار.

7. التشخيص:

يقوم الطبيب بإجراء فحص جسدي لاستبعاد الحالات الأخرى المحتملة، مثل عَدوى الجهاز التنفسي أو مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) ويسأل الطبيب عن مؤشرات المرض وأعراضه وعن أي مشكلات صحية أخرى[50,51]. وبناءً على الحالة قد يُطلب القيام بواحد أو أكثر من الاختبارات التالية:

1.7. قياس الحمضات في الدم والبلغم:

زيادة الحمضات في الدم أكثر من 4٪ أو 300–400 / ميكرولتر يدعم تشخيص الربو، لكن عدم ارتفاع الحمضات لا ينفي بشكل قطعي عدم الإصابة بالربو.يمكن ملاحظة ازدياد تعداد الحمضات بنسبة 8 ٪ في المرضى الذين يعانون من التهاب الجلد التأتبي . يجب أن تحث هذه النتيجة على إجراء تقييم لداء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي أو متلازمة شيرج ستروس.

في تقييم السيطرة على الربو، توصي جمعية أمراض الصدر البريطانية بالتأكد من وجود فرط الحمضات في البلغم لتوجيه العلاج. لوحظ تحسن في السيطرة على الربو، وانخفاض في مدة الاستشفاء، وانخفاض في تفاقم المرض في المرضى الذين تم إعطائهم العلاج الموجه للبلغم [52].

2.7. الغلوبولين المناعي E المصلي:

غالبًا تلاحظ المستويات الكلية للغلوبولين المناعي E في المصل التي تزيد عن 100 وحدة دولية في المرضى الذين يعانون من ردود فعل تحسسية، ولكن هذه النتيجة ليست خاصة بالربو ويمكن ملاحظتها في المرضى الذين يعانون من حالات أخرى (على سبيل المثال، داء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي، متلازمة شيرج ستروس).

لا يستبعد مستوى الغلوبولين المناعي E الطبيعي في المصل تشخيص الربو ويجب ارتفاع مستويات IgE في المصل لمرضى الربو المزمن حتى يتم علاجهم باستخدام أومالیزوماب (Xolair)[58] .

3.7. قياس غازات الدم الشرياني:

يوفر قياس غازات الدم الشرياني (ABG) معلومات مهمة في الربو الحاد وقد يكشف هذا الاختبار عن مستويات خطيرة من نقص الأكسجة في الدم أو فرط الكربوهيدرات نتيجة لنقص الأكسجة وبالتالي تطور الحماض التنفسي. ومع ذلك غالباً يلاحظ في المراحل المبكرة من النوبة الحادة وجود القلاء التنفسي. نظرًا لدقة وفائدة قياس مستوى التأكسج، فإن المرضى الذين لم يتم استعادة أكسجتهم بنسبة تزيد عن 90٪ باستخدام العلاج بالأكسجين يحتاجون إلى ABG.

قد يتم قياس المستويات الوريدية من PCO2 كبديل للقياسات الشريانية، وقد تكون قيم PCO2 الوريدية الأكبر من 45 مم بمثابة اختبار فحص ولكن لا يمكن أن يكون بديلاً لقياس غازات لدم الشرياني من أجل تقييم وظيفة الجهاز التنفسي.

4.7. البيريوستين:

يعتبر ال Periostin معلم حيوي جديد يتم التحقق منه حاليًا كعامل مساعد للتشخيص والعلاج. [53] تشير الدلائل إلى أن البيريوستين هو علامة على وجود الالتهاب وإعادة تشكيل مجرى الهواء الذي يحدث مع الربو. على الرغم من عدم وجود علاجات معتمدة حاليًا بناءً على اختبار البيريوستين، تتم دراسة العديد من الأدوية التجريبية باستخدام البيريوستين كمؤشر على تأثير الدواء.

في أحد الدراسات كان البيريوستين مؤشرًا جيدًا للاستجابة لـ lebrikizumab في المرضى الذين لا يستجيبون للكورتيكوستيرويدات المستنشقة، مع زيادة في FEV1 بنسبة 8.2 ٪ عند وجود مستويات عالية من البيريوستين مقارنةً بالدواء الوهمي مع زيادة في FEV1 بنسبة 1.6 ٪ عند وجود مستويات منخفضة من البيريوستين. في الوقت الحالي، لا يوجد دور سريري لاختبار البيريوستين الروتيني.

5.7. قياس التأكسج النبضي:

من المستحسن قياس التأكسج النبضي في جميع مرضى الربو الحاد لاستبعاد نقص الأكسجة في الدم. يمكن عكس حالة نقص الأكسجة في الربو الحاد غير المصحوب بمضاعفات بسهولة عن طريق إعطاء الأكسجين.

تنخفض الأكسجة بمقدار 4–10 ملم زئبق عند العلاج باستنشاق ناهضات بيتا بسبب عدم تطابق V / Q. لذلك، يجب أن يتم قياس تشبع الأكسجين عن طريق قياس التأكسج النبضي لجميع مرضى الربو الحاد، أو ببساطة يجب أن يخضعوا للعلاج بالأكسجين.

في الأطفال، غالبًا ما يستخدم مقياس التأكسج النبضي لتصنيف شدة الربو الحاد. التشبع بالأكسجين بنسبة 97٪ أو أكثر يدل على وجود ربو خفيف، 92–97٪ يدل على وجود ربو متوسط، وأقل من 92٪ يدل على وجود ربو حاد. المراقبة الدورية لحالة قياس التأكسج النبضي يمكن أن توفر أدلة أكثر دقة لصالح أو ضد الحاجة إلى دخول المستشفى.

6.7. تصوير الصدر بالأشعة:

يظل التصوير الشعاعي للصدر هو التقييم الأولي للتصوير في معظم الأفراد الذين يعانون من أعراض الربو. تكمن قيمة التصوير الشعاعي للصدر في الكشف عن المضاعفات أو الأسباب المحتملة للصفير. عادةً ما يكون التصوير الشعاعي للصدر أكثر فائدة في التشخيص الأولي للربو القصبي أكثر من الكشف عن الحالات المتفاقمة وأيضاً مفيد في استبعاد المضاعفات مثل الالتهاب الرئوي والأمراض المشابهة للربو.

في معظم مرضى الربو، تكون نتائج التصوير الشعاعي للصدر طبيعية أو قد يلاحظ وجود تضخم مفرط في مجرى الهواء وقد تساعد النتائج في استبعاد أمراض الرئة الأخرى مثل داء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي أو الساركويد، والذي يمكن أن يظهر أعراض مشابهة لمرض الربو التحسسي وبالتالي يجب القيام بالتصوير الشعاعي للصدر في جميع المرضى الذين يشك بإصابتهم بالربو لاستبعاد التشخيصات الأخرى.

نظرًا لأن الالتهاب الرئوي هو أحد أكثر مضاعفات الربو شيوعًا يتم استخدام التصوير الشعاعي للصدر في المرضى الذين يعانون من الحمى لاستبعاد الالتهاب الرئوي.

المرضى الذين يعانون من ألم الصدر الجنبي أو الأشخاص الذين يعانون من نوبة ربو حادة تستجيب بشكل سيئ للعلاج، يحتاجون إلى تصوير الصدر بالأشعة لاستبعاد استرواح الصدر (انخماص في الرئة، يظهر عندما يتسرب الهواء إلى المساحة بين الرئة وجدار الصدر) خاصة في حالة وجود انتفاخ تحت الجلد.

7.7. تصوير الصدر بالأشعة المقطعية:

التصوير المقطعي عالي الدقة (HRCT) هو الخط الثاني للتشخيص وهو مفيد في المرضى الذين يعانون من أعراض مزمنة أو متكررة وفي المرضى الذين يعانون من مضاعفات محتملة مثل داء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي وتوسع القصبات. [54] في العقد الماضي، ازداد دور التصوير المقطعي المحوسب في تصوير الأمراض التي تصيب مجرى الهواء.

التقدم التقني في هذا المجال قد أدى للحصول على المزيد من التفاصيل مثل سماكة جدار الشعب الهوائية، وانخماص الرئة، والعقيدات المركزية، وجود انسداد مخاطي، وملاحظة التغيرات الالتهابية. [55] وتشمل نتائج HRCT في حال وجود الربو القصبي ما يلي:

- ❖ سماكة جدار الشعب الهوائية
- ❖ توسع الشعب الهوائية
- ❖ توسع القصبات الأسطواني
- ❖ تقلص المنطقة اللمعية في مجرى الهواء
- ❖ انحشار الغشاء المخاطي للقصبات الهوائية (ملء مجرى الهواء بإفرازات مخاطية)
- ❖ عتامة الفصوص المركزية.

8.7. اختبار حساسية الجلد:

اختبار حساسية الجلد هو اختبار مساعد مفيد للأفراد المصابين بالتأتب وتساعد النتائج في المساعدة على التخفيف من مسببات الحساسية داخل المنزل أو تساعد في التهاب الأنف التحسسي، المواد المسببة للحساسية هي نفسها المواد التي تسبب الربو مثل غبار المنزل وفراء الحيوانات وحبوب اللقاح والعفن. تتوفر طريقتان لاختبار مدى التحسس لمسببات الحساسية المحددة في البيئة: اختبارات حساسية الجلد (فيه يتم تعريض الجلد لمواد يشتبه في تسببها للحساسية وبعدها يخضع الشخص للملاحظة) واختبارات الممتز الأرجي الإشعاعي في الدم (RASTs) وفيها يتم قياس كمية الأجسام المضادة IgE الموجودة في الدم. قد يكون العلاج المناعي للحساسية مفيدًا في السيطرة على التهاب الأنف التحسسي والتخفيف من أعراض الربو عند بعض المرضى [56].

9.7. اختبار وظائف الرئة:

يجب القيام بقياس التنفس كاختبار أولي من أجل تشخيص الربو. يجب إجراء قياس التنفس قبل بدء العلاج من أجل التأكد من وجود انسداد في مجرى الهواء الأساسي وتحديد شدته [57] ويجب أن يشتمل قياس التنفس الأولي أيضًا على قياسات قبل وبعد استنشاق موسع قصبي قصير المفعول في جميع المرضى الذين يتم تشخيصهم بالربو.

يقوم هذا الاختبار بقياس السعة الحيوية الزفيرية القسرية (FVC) وهي أكبر كمية من الهواء يكن للشخص زفرها بقوة بعد الشهيق بعمق، وحجم الزفير القسري في ثانية واحدة (FEV1) أي مقدار الهواء الذي يمكن أن يخرجه الشخص من رئتيه في ثانية واحدة. توضح النسبة المنخفضة من FEV1 وFVC، عند مقارنتها بالقيم المرجعية، وجود انسداد في مجرى الهواء. ويلاحظ زيادة قدرها 12٪ بعد إعطاء موسع قصبي قصير المفعول.

كتقييم أولي للربو الناجم عن التمرين (EIA)، أو التشنج القصبي الناجم عن التمرين (EIB)، يتم إجراء قياس التنفس في جميع المرضى الذين يعانون من أعراض الربو بعد إجراء التمرين لتحديد ما إذا كانت هناك أي اضطرابات (مثل وجود انسداد)، لا يمكن أن يعتمد تشخيص الربو على نتائج قياس التنفس وحدها لأن العديد من الأمراض الأخرى قد تؤدي للحصول على نتائج مشابهة للنتائج الموجودة في حالة الربو[58].

10.7. اختبار تحدي الميتاكولين / الهيستامين:

يعد اختبار تحدي الميتاكولين أو الهيستامين مفيدًا عندما تكون نتائج قياس التنفس طبيعية أو قريبة من الطبيعي، خاصة في المرضى الذين يعانون من أعراض الربو المتقطعة أو الناتجة عن ممارسة الرياضة حيث يساعد في تحديد ما إذا كان هناك فرط استجابة في مجرى الهواء، وعادة ما تستبعد نتيجة الاختبار السلبية تشخيص الربو. الميتاكولين هو منبه مباشر يعمل مباشرة على مستقبلات أستيل كولين على العضلات الملساء، مما يسبب تقلص وتضييق مجرى الهواء. تم الإبلاغ عن أن الميتاكولين لديه حساسية عالية لتحديد فرط استجابة مجرى الهواء وغالبًا ما يستخدم لاستبعاد الربو في حال كانت النتائج سلبية.

يجب على الأفراد المدربين إجراء هذا الاختبار في منشأة مناسبة ووفقًا للإرشادات الموصى بها وينصح باتباع توصيات جمعية أمراض الصدر الأمريكية [59]. يتم إعطاء الميثاكولين بجرعات تصل إلى 16 مجم / مل كحد أقصى ويعتبر الانخفاض في FEV1 بمقدار 20٪ نتيجة اختبار إيجابية لوجود فرط استجابة الشعب الهوائية. ويعد وجود انسداد في تدفق الهواء أي عندما تكون قيم FEV1 أقل من 65-70٪ مؤشرًا لتجنب إجراء الاختبار.

11.7. اختبار التمرين:

يعتبر قياس التنفس أثناء التمرين هو الطريقة القياسية لتقييم المرضى الذين يعانون من أعراض الربو عند ممارسة الرياضة ويتضمن الاختبار القيام ب 6–10 دقائق من المجهود الشاق وقياس التنفس بعد التمرين لمدة 15–30 دقيقة. وتكون نتيجة الاختبار إيجابية عند حدوث انخفاض بنسبة 15٪ في FEV1 بعد التمرين.

يمكن إجراء اختبار التمرين باستخدام جهاز المشي القياسي، أو عند إجراء تمرين الجري الحر. تعد طريقة الاختبار محدودة لأن ظروف هذا الاختبار قد لا تعرض المريض للحالات المعتادة التي تؤدي إلى ظهور أعراض تضيق القصبات الهوائية الناتج عن ممارسة الرياضة، والنتائج لها حساسية أقل في تشخيص الربو مقارنة بالطرق الأخرى [60].

12.7. قياس الذبذبات النبضية:

تكمن أهمية قياس الذبذبات (IOS) في الكشف عن وجود أمراض انسدادية رئوية، ويشمل ذلك الإصابة بالربو. حيث يتم استخدام مضخم صوت لإنتاج اهتزازات داخل مجرى الهواء، مما يؤدي إلى قياس تغيرات الضغط والتدفق وتُستخدم ترددات مختلفة لتقييم المسالك الهوائية الكبيرة والصغيرة، مما يساعد على تحديد مكان حدوث الانسداد. على سبيل المثال، قد يُظهر المريض المصاب بالربو مقاومة متزايدة عند 5 هرتز (R5 ، الممرات الهوائية البعيدة) و مقاومة طبيعية عند 20 هرتز (R20 ، المجاري الهوائية المركزية).

الميزة الأساسية لاختبار ال IOS هي عدم الحاجة لبذل جهد، بحيث يمكن للأطفال الصغار والأشخاص البالغين وكبار السن إجراء الاختبار بسهولة. لذلك، في المرضى غير القادرين على إجراء قياس التنفس أو عند وجود قياس تنفس طبيعي ولكن الأعراض الظاهرة توحي بالربو، يمكن استخدام IOS لتحديد ما إذا كانت هناك مقاومة متزايدة لمجرى الهواء ويتم الحصول على نتائج هذا الاختبار بسرعة كبيرة، ولكنه لا يوفر معلومات عن حجم الرئة أو سعة انتشار الأكسجين. حاليًا، لايتم استخدام اختبار ال IOS بشكل روتيني بسبب نقص القيم المرجعية المقبولة عالميًا [61].

13.7. تصوير الجيوب الأنفية بالأشعة المقطعية:

قد يكون فحص الجيوب الأنفية بالأشعة المقطعية مفيدًا للمساعدة في استبعاد التهاب الجيوب الأنفية الحاد أو المزمن في المرضى الذين يعانون من أعراض التهاب الجيوب الأنفية المزمنة ، فيما يتعلق بالفحص الشعاعي للجيوب الأنفية عند المرضى الذين يعانون من السعال المزمن والربو إلى أنه يجب إجراء فحص للسعال المزمن أولاً كما هو موضح في دراسة فنلندية أظهرت الصور الشعاعية للصدر عند الدخول وجود خلل في 50٪ من المرضى وأسفرت النتائج عن تغيير العلاج في 5٪ من المرضى .وتم العثور على اضطراب في الجيوب الأنفية عند 85٪ من المرضى , اضطراب الجيوب الأنفية الفكية يحدث لوحده في 63٪ من المرضى . وفي 29٪ من المرضى الذين يعانون من خلل في الجيوب الأنفية، تم تغيير العلاج على الفور [62، 63].

14.7. النتائج النسيجية:

الربو هو مرض التهابي يتميز بكثرة الخلايا الالتهابية، واحتقان الأوعية الدموية، وزيادة نفاذية الأوعية الدموية، وزيادة حجم الأنسجة، ووجود إفرازات. وأيضاً ارتشاح الحمضات، وهو علامة تدل على النشاط الالتهابي [64].

تكشف الفحوص النسيجية للمسالك الهوائية عن تسلل للخلايا الالتهابية، وتضيق المجرى الهوائي، وتآكل ظهارة القصبات الهوائية والشعب الهوائية، ويلاحظ وجود انسدادات مخاطية. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون لدى المريض المصاب بالربو الشديد غشاء قاعدي سميك بشكل ملحوظ وتضخم العضلات الملساء[65]

8. التدبير والعلاج:

1.8. تجنب التعرض للعوامل المحسسة:

يمكن أن يلعب التعرض البيئي للمهيجات دورًا أساسياً في تفاقم الأعراض. لذلك، في المرضى الذين يعانون من الربو المستمر، من المهم استخدام اختبار الجلد أو الاختبارات المخبرية للتأكد من وجود حساسية لمسببات الحساسية الدائمة الموجودة في الأماكن المغلقة وبمجرد تحديد المواد المسببة للحساسية، ينصح المرضى بتجنب التعرض لهذه المواد.

بالإضافة إلى ذلك، يعد التثقيف لتجنب دخان التبغ (التعرض المباشر وغير المباشر) أمرًا مهمًا لمرضى الربو[66]. يتخذ تجنب مسببات الحساسية أشكالًا مختلفة، اعتمادًا على حجم وخصائص مسببات الحساسية ويحدث التحسن في الأعراض بعد تجنب المواد المسببة للحساسية بسرعة كبيرة، على الرغم من أن المادة المسببة للحساسية نفسها (مثل وبر القطط) قد تبقى في البيئة لعدة أشهر بعد الإزالة الأولية للمصدر[67].

وفقًا لإحدى الدراسات، فإن تجنب مسببات الحساسية الشامل خلال السنة الأولى من العمر يمنع بشكل فعال ظهور الربو لدى الأفراد المعرضين لمخاطر وراثية عالية في تجربة، تم اختيار 120 طفلًا معرضين لخطر كبير للإصابة باضطرابات الحساسية وتم توزيعهم بشكل عشوائي إلى مجموعة وقائية (ن = 58) ومجموعة شاهدة (ن = 62). تم إرضاع الرضع في المجموعة الوقائية إما من الثدي (مع اتباع الأم لنظام غذائي منخفض الحساسية) أو تم إعطاؤهم تركيبة متحللة بالماء بشكل كبير[68].

اتبعت المجموعة الشاهدة التعليمات المعتادة. في سن 18، لوحظ انخفاض ملحوظ في انتشار الربو في المجموعة الوقائية مقارنة بالمجموعة الشاهدة (10.7٪ و25.9٪ على التوالي). كما لوحظ انخفاض عام في انتشار الربو من عمر السنة إلى 18 عامًا في التقييمات التي أجريت في الأعمار 1 و2 و4 و8 و18 عامًا [69].

يجب أن تركز الجهود على التخلص من مسببات الحساسية الموجودة في المنزل، حيث يتم قضاء 30–60٪ من الوقت ويجب على المرضى تنظيف منازلهم بانتظام [70]. إذا لم يتمكن المريض من تجنب التنظيف بالمكنسة الكهربائية، فيجب عليه استخدام قناع وجه أو مكنسة كهربائية مزدوجة الكيس مع مرشح هواء عالي الكفاءة. إذا أمكن، يمكن النظر في الانتقال إلى طابق أعلى في المنزل (الغبار والعفن أقل) أو حي مختلف (عدد أقل من الصراصير).

ويجب تجنب التدخين النشط والتعرض للدخان السلبي. لم تثبت تأثير مؤينات هواء الغرفة للأشخاص الذين يعانون من الربو المزمن، وقد يكون توليد الأوزون بواسطة هذه الأجهزة ضارًا للبعض. وتشمل العوامل المسببة للربو والمتعلقة بالمنزل العث والغبار والحيوانات والعفن وحبوب اللقاح [70]. قد يؤدي تلوث الهواء الناجم عن حركة المرور إلى زيادة خطر الإصابة بالربو، خاصةً لدى الأفراد الذين لديهم نشاط في إنزيم EPHX1 [71].

نظرًا لصغر حجم الوبر أو اللعاب أو البول أو بروتينات مصل القطط والحيوانات الأخرى، فإن هذه المواد المسببة للحساسية هي في الغالب تكون محمولة في الهواء ومن أجل تجنبها يتم إخراج الحيوانات من المنزل (أو على الأقل من غرفة النوم)، واستخدام مادة ترشيح كثيفة فوق فتحات مجاري التدفئة والتبريد، وغسل القطط والكلاب مرتين أسبوعيًا. قد تبقى المستضدات في المنزل لمدة 6 أشهر أو أكثر بعد إزالة القطط من المنزل، ويمكن العثور على مستضد القطط في المنازل والمكاتب حيث لم تكن القطط موجودة أبدًا، مما يبرز أهمية التنظيف المتكرر [72].

2.8. العلاج المناعي للحساسية:

لا يزال استخدام العلاج المناعي لعلاج الربو محط جدل في الأوساط العلمية حيث لم تظهر العديد من الدراسات الكبيرة التي أجريت وجود فائدة كبيرة من العلاج المناعي، لكن تحليل النتائج لـ 75 تجربة عشوائية مضبوطة أكد نجاعة العلاج المناعي في الربو [78]. يوصي تقرير البرنامج الوطني لعلاج الربو والوقاية منه بأن يتم النظر في العلاج المناعي في حال وجود المعايير التالية:

- هناك علاقة واضحة بين الأعراض والتعرض لمسببات الحساسية التي لا يمكن تجنبها والتي يكون المريض حساسًا لها.
- تحدث الأعراض طوال العام أو خلال جزء كبير من العام.
- يصعب السيطرة على الأعراض من خلال الإدارة الدوائية لأن الدواء غير فعال، أو أن الأدوية المتعددة مطلوبة، أو أن المريض غير متقبل للدواء.

تم استخدام الحقن المتكررة بجرعات صغيرة من مسببات الحساسية منذ أكثر من 100 عام تقريبًا لعلاج التهاب الأنف التحسسي ومن الواضح أن هذا العلاج فعال، وقد تستمر تأثيرات هذا العلاج حتى بعد سنوات من توقف العلاج. يعتبر هذا العلاج أيضًا إلزاميًا عند التعرض ل لسعات النحل والدبابير التي تهدد الحياة، كان دور حقن مسببات الحساسية المتكررة في مرضى الربو أكثر إثارة للجدل، وتم دراسة الفائدة عند الأفراد المصابين بالربو الناجم عن الحساسية [73].

وأظهرت الدراسات أنه يمكن تقليل اكتساب الحساسيات الجديدة أو منعها نهائياً عند استخدام العلاج المناعي للأطفال الذين يعانون من الحساسية. قلل العلاج المناعي من أعراض الربو والحاجة إلى الأدوية في تحليل النتائج في عام 2003 لـ 75 تجربة معشاة ذات شواهد بواسطة Abramson et al [74].

أظهرت دراسة أخرى تحسن معدل ذروة تدفق الزفير (PEFR) وانخفاض استخدام الأدوية في مجموعة من الأطفال، ولكن هذه النتائج كانت فقط في السنة الأولى من العلاج. أظهر المرضى الذين يتلقون العلاج المناعي تحت الجلد (SCIT) تحسن في الأعراض بالإضافة لانخفاض تكاليف العلاج [73].

يجب أخذ العلاج المناعي لمسببات الحساسية في الاعتبار إذا كان لمسببات الحساسية علاقة مثبتة بالأعراض وعند وجود لقاح لمسببات الحساسية حيث لا يمكن تجنب مسببات الحساسية عند وجودها على مدار السنة (على سبيل المثال، مسببات الحساسية الصناعية)؛ ويستخدم العلاج المناعي للتحكم في الأعراض عندما لا نحصل على نتائج جيدة عند استخدام العلاج الدوائي ويكون العلاج مفيدًا بشكل خاص إذا كان الربو مرتبطًا بالتهاب الأنف التحسسي.

يجب الإحالة إلى أخصائي الحساسية، ويجب أن يلتزم المريض بدورة علاجية مدتها 3–5 سنوات (على الرغم من أنه يمكن النظر في تجربة لعدة أشهر). يجب الانتباه من التأثيرات الجانبية الخطيرة التي تظهر في 1 لكل 300–500 شخص، عادة في غضون 30 دقيقة ومعدل الوفيات السنوي المقدّر هو 0.7 حالة وفاة لكل مليون نسمة. ويجب تجنب العلاج المناعي للحساسية إذا كان المريض يتناول حاصرات بيتا أو كان يعاني من تفاقم حالة الربو (على سبيل المثال، PEFR <70٪).

ثبت أن العلاج المناعي تحت اللسان (SLIT) يحسن أعراض التهاب الأنف التحسسي، بما في ذلك مرضى الربو التحسسي ويعتبر SLIT آمن بما يكفي للاستخدام المنزلي وتشير بعض الدراسات إلى أن العلاج تحت اللسان يملك حوالي نصف فعالية الحقن التقليدي تحت الجلد. بينما يتم استخدام SLIT على نطاق واسع في البلدان الأوروبية وأمريكا الجنوبية وآسيا، من أوائل عام 2016، لكن لم تتم الموافقة عليه من قِبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) حتى الآن.

3.8. العلاج بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة:

1.3.8. أوماليزوماب (Omalizumab):

يتم استخدام أومالیزوماب للبالغين والأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 6 سنوات أو أكبر والذين يعانون من الربو المزمن المعتدل إلى الشديد والذين لديهم نتيجة اختبار الجلد إيجابية والذين يتعرضون لمسببات الحساسية بشكل دائم والذين لا يمكن التحكم بشكل كافٍ في أعراضهم باستخدام الكورتيكوستيرويدات الاستنشاقية ولكي يتم وصف الدواء يجب أن يكون لدى المرضى مستويات IgE بين 30 و700 وحدة دولية ويجب ألا يزيد وزنهم عن 150 كغ.

يعتبر الدواء من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة من نمط (humanized–murine) يمنع استخدام هذا الدواء الأجسام المضادة ال IgE من الارتباط مباشرة بمستقبل الخلية البدينة، وبالتالي يمنع تحلل الخلايا دون التسبب في انحلال الحبيبات نفسها.

ثبت أن العلاج يقلل من مستويات الأجسام المضادة IgE بنسبة 99٪ ومواقع مستقبلات الخلايا للأجسام المضادة IgE بنسبة 97٪. هذا الانخفاض، بدوره، يرتبط بانخفاض إنتاج الهيستامين (90٪)، والتشنج القصبي المبكر (40٪)، والتشنج القصبي المتأخر (70٪)، بالإضافة إلى انخفاض في عدد الحمضات وهجرتها ونشاطها. تنخفض المستويات بسرعة وتظل منخفضة لمدة شهر على الأقل. هذا العلاج فعال أيضًا في التهاب الأنف التحسسي.

تُظهر تجارب المرحلة السريرية الثالثة أنه بالمقارنة مع حقن الدواء الوهمي، يرتبط العلاج بنسبة أعلى من التوقف عن الستيروئيدات المستنشقة (42٪ مقابل 19٪)، وتفاقم أقل للربو (حوالي 15٪ مقابل 30٪) يمكنه أيضًا تحسين جودة الحياة وثبت أن عقار أومالیزوماب يقلل من عدد نوبات الربو.

الآثار الضائرة نادرة وتشمل أعراض مشابهة لأعراض عدوى الجهاز التنفسي العلوي، والصداع، والشرى (2٪)، والتأق (0.1٪ في الدراسات و0.2٪ في مراقبة ما بعد التسويق). كما لوحظ قلة الصفيحات العابرة ولكن ليس في البشر. تتشكل الأجسام المضادة ضد الأجسام المضادة لـ IgE، ولكن لا يبدو أنها تسبب ترسبًا مناعيًا أو تشكيل معقدات أو مشاكل مهمة أخرى. حتى الآن، لم يُظهر أن انخفاض مستويات IgE يثبط قدرة الفرد على مكافحة العدوى (بما في ذلك الطفيليات).

أثارت بعض التجارب وجود مشكلة وهي زيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة، لكن هذا لم يظهر في بيانات ما بعد التسويق. يُعطى أومااليزوماب عن طريق الحقن تحت الجلد كل 2–4 أسابيع بناءً على مستوياته في المصل ووزن الجسم وعادة يتم علاج المرضى لفترة تجريبية تدوم 12 أسبوعًا على الأقل وقد تتراوح التكاليف بين 6110 دولارًا و36600 دولارًا سنويًا، لذا فإن أومااليزوماب هو علاج من الدرجة الثانية للمرضى الذين يعانون من الربو التحسسي المستمر المتوسط إلى الشديد الذي لا يتم التحكم فيه بشكل كامل عند استخدام العلاج القياسي [75].

وجدت دراسة أجراها Busse وآخرون أن أومااليزوماب قد حسّن من السيطرة على الربو، وحد من حدوث تفاقم الأعراض الموسمي، وقلل من الحاجة إلى أدوية أخرى للسيطرة على الربو عند إضافته إلى نظام العلاج القائم على المبادئ التوجيهية في الأطفال والمراهقين والشباب. وجدت دراسة أجراها Hanania et al أن أومااليزوماب قدم فائدة إضافية في المرضى الذين يعانون من الربو التحسسي الشديد الذي لا يتم التحكم فيه بشكل كافٍ باستخدام الكورتيكوستيرويدات المستنشقة وناهضات بيتا 2 طويلة المفعول [76].

2.3.8. ميبوليزوماب Mepolizumab:

هو جسم مضاد أحادي النسيلة IgG1 من نمط (humanized) وهو نوعي للإنترلوكين 5 (IL–5)، يرتبط Mepolizumab بـ IL–5 وبالتالي يمنع IL–5 من الارتباط بمستقبلاته على سطح الحمضات، يؤدي تثبيط ارتباط IL–5 بالحمضات إلى تقليل مستويات الحمضات في الدم والأنسجة والبلغم. يستخدم كعلاج للمرضى الذين يعانون من الربو الحاد الذين تتراوح أعمارهم بين 12 سنة أو أكثر والذين يعانون من فرط الحمضات.

استندت الموافقة على استخدام على ثلاث تجارب رئيسية في المرحلة السريرية الثالثة (DREAM وMENSA وSIRIUS). أظهرت كل تجربة تحسنًا يعتد به إحصائيًا في تقليل تفاقم الربو وتقليل عدد النوبات وكان متوسط الانخفاض في استخدام القشرانيات السكرية بنسبة 50 ٪ في مجموعة ميبوليزوماب، مع تقليل معدل تفاقم الربو أيضًا. كما لوحظ تحسن كبير في FEV1 مقارنة مع الدواء الوهمي [77–79] .

3.3.8. ريسليزوماب Reslizumab:

هو جسم مضاد أحادي النسيلة IgGايثبط IL-5, تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) في مارس 2016 ويستخدم كعلاج إضافي للمرضى الذين يعانون من الربو الحاد الذين تتراوح أعمارهم بين 18 عامًا وما فوق والذين يعانون من فرط الحمضات، يتم إعطاؤه عن طريق الحقن الوريدي كل 4 أسابيع. اعتمدت الموافقة على ثلاث تجارب دولية متعددة المراكز على مرضى الربو الذين لديهم ارتفاع في الحمضات. في اثنتين من هذه الدراسات (n = 953)، كان لدى المرضى الذين تلقوا reslizumab انخفاضًا كبيرًا في وتيرة تفاقم الربو بنسبة تصل إلى 59٪ (الدراسة 1: rate ratio = 0.50 [95٪ فاصل الثقة، 0.37-0.67]؛ الدراسة 2: rate ratio، 0.41 [فاصل الثقة 95٪، 0.28-0.59]؛ وفي كلا الدراستين كان P <.0001 مقارنة مع أولئك الذين يتلقون الدواء الوهمي [80].

4.3.8. بينراليزوماب Benralizumab:

هو مستقبل IL-5، حال للخلايا تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء في نوفمبر 2017. يتم التعبير عن مستقبل IL-5 على سطح الحمضات والخلايا القاعدية. يقلل Benralizumab من الحمضات والأسسات من خلال السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة (ADCC) ويستخدم كعلاج إضافي للربو الحاد في المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 12 سنة أو أكثر والذين لديهم نمط ارتفاع في الحمضات واعتمدت الموافقة على نتائج برنامج WINDWARD للتجارب السريرية [81-83].

أدى تناول benralizumab لمدة 8 أسابيع إلى ما يلي:

- ❖ انخفاض بنسبة تصل إلى 51٪ في معدل تفاقم الربو السنوي (AAER) مقارنةً بالدواء الوهمي
- ❖ تحسن كبير في وظائف الرئة كما تم قياسه بواسطة حجم الزفير القسري في ثانية واحدة (FEV 1)
- ❖ انخفاض بنسبة 75٪ في متوسط استخدام (الكورتيكوستيروئيدات الفموية) OCS اليومي ووقف استخدام OCS في 52٪ من المرضى.

4.8. رأب الشعب الهوائية بالحرارة Bronchial Thermoplasty:

يعتبر رأب الشعب الهوائية بالحرارة (BT) تدخلًا جديدًا لعلاج الربو يتم فيه إيصال الطاقة الحرارية المتحكم بها إلى جدار مجرى الهواء من خلال سلسلة من إجراءات تنظير القصبات.

يقلل هذا العلاج من حجم العضلات الملساء المتضخمة في الجدران الداخلية للممرات الهوائية. بمرور الوقت، يتسبب الربو الحاد في زيادة سماكة أنسجة العضلات الملساء المبطنة للممرات الهوائية. وهذا يعني أن الممرات الهوائية أضيق والتنفس أصعب[84].

يزيل هذا العلاج بعضًا من أنسجة العضلات السميكة ويفتح مجرى الهواء. كما أنه يقلل احتمالية تقلص وتضييق الممرات الهوائية في المستقبل. وهذا يعني أنه سيكون هناك عدد أقل من نوبات الربو وزيارات المستشفى وسيكون الشخص قادرًا على التنفس بسهولة أكبر.لا يتم النظر في إجراء رأب القصبات حرارياً كخيار علاجي إلا إذا كان عمر الشخص أكبر من 18 عامًا وكان مصابًا بالربو الحاد الذي لا يمكن السيطرة عليه بعلاجات الربو المعتادة[85].

في مجموعة من المرضى يعانون من الربو الحاد والذين ظلوا يعانون من أعراض على الرغم من العلاج بجرعات عالية من الكورتيكوستيرويدات المستنشقة ومنبهات بيتا 2 طويلة المفعول خضعت هذه المجموعة لـ BT وأظهرت تحسنًا في الأعراض وجودة الحياة للربو وفي فترة ما بعد العلاج (6–52 أسبوعًا بعد BT)، شهدت مجموعة الأشخاص الذين خضعوا لل BT تفاقم أقل للأعراض، وسجلت زيارات أقل لقسم الطوارئ [86].

أظهرت نتائج دراسة أخرى فعالية العلاج لمدة 5 سنوات، بالإضافة إلى انخفاض استخدام العلاج الدوائي وتسلط الدراسة الضوء أيضًا على إمكانية استفادة المزيد من المرضى من هذا العلاج [87]. قام Wechsler وزملاؤه بفحص السلامة والفعالية على المدى الطويل للرأب الحراري للشعب الهوائية في 162 مريضًا يعانون من الربو الشديد المستمر وأظهرت الدراسة انخفاضًا بنسبة 32 ٪ في تفاقم الربو الحاد، وانخفاض بنسبة 84 ٪ في زيارات قسم الطوارئ المتعلقة بأعراض الجهاز التنفسي، وانخفاض بنسبة 73 ٪ في مراجعة المستشفى بسبب أعراض في الجهاز التنفسي [88، 89].

الخطر الأكثر شيوعًا على المدى القصير هو أن أعراض الربو لدى الشخص تزداد سوءًا قبل أن تتحسن وهذا يعني أن الشخص سيضطر للبقاء في المستشفى بعد الإجراء وأيضاً لم يتم بعد فهم المخاطر والفوائد طويلة المدى لعملية رأب الشعب الهوائية بالحرارة هذا لأن هذا الإجراء لم يكن موجودًا منذ فترة طويلة، ولم يتم تنفيذ الإجراء على عدد كافٍ من الأشخاص للحصول على صورة كاملة عن الفوائد.

5.8. ناهضات بيتا طويلة المفعول (LABA):

تصنف هذه الأدوية من الموسعات القصبية التي تقوم بفتح الشعب الهوائية وتقلل التورم لمدة تصل إلى 12 ساعة على الأقل. وتُستخدَم وفق جدول منتظم للسيطرة على الربو من المعتدل إلى الشديد وللوقاية من الأعراض الليلية. من أكثر أنواع ناهضات بيتا طويلة المفعول شيوعًا من ناحية الاستخدام لعلاج الربو ما يلي:

سالميتيرول وفورموتيرول: أكثر أحجام الجسيمات فعالية هي 1–5 ميكرومتر. الجسيمات الأكبر حجمًا غير فعالة لأنها تترسب في الفم والممرات الهوائية المركزية أما الجسيمات الأصغر من 1 ميكرومتر صغيرة جدًا بحيث لا تكون فعالة لأنها تتحرك في الشعب الهوائية بالحركة البراونية ولا تصل إلى الممرات الهوائية السفلية [90].

قد تشمل الآثار الجانبية الرعاش وتسرع القلب. بالإضافة إلى ذلك، تعمل ناهضات بيتا المستنشقة على تقليل البوتاسيوم بمعدل 0.4 ملي مكافئ / لتر. المرضى الذين يستجيبون بشكل ضعيف أو لا يستجيبون على الإطلاق لناهضات بيتا المستنشقة قد يستجيبون لناهضات بيتا 2 بالحقن ، مثل 0.25 ملغ تيربوتالين أو 0.3 ملغ من الإبينفرين المعطى تحت الجلد يجب أن يكون هذا العلاج مخصصًا للمرضى الذين يعانون من أعراض خطيرة ولا يستجيبون للعلاجات التسلسلية أي استنشاق ناهضات بيتا / علاج مضادات الكولين وغيرها من العلاجات التقليدية .

6.8. الستيروئيدات:

تعد هذه الأدوية المضادة للالتهاب هي الأكثر شيوعًا من حيث الاستخدام بين أدوية التحكم في الربو على المدى الطويل فهي تقلل التورم وضيق المسالك الهوائية وقد يحتاج الشخص إلى تناول تلك الأدوية لعدة أشهر حتى يتمكن من الحصول على أقصى فوائدها.

تشتمل الكورتيكوستيرويدات المستنشَقة ما يلي [91]:

- فلوتيكازون (Flovent HFA، وArnuity Ellipta، وغيرهما)
- بوديزونيد (Pulmicort Flexhaler)
- موميتازون (أسمانيكس تويست هيلر)
- بيكلوميتازون (Qvar RediHaler)
- سيكليسونيد (Alvesco)

يساعد الاستعمال المنتظم للكورتيكوستيرويدات المُستنشقة في السيطرة على نوبات الربو والمشكلات الأخرى المرتبطة بالربو والناتجة عن عدم السيطرة على المرض بشكل جيد. يمكن أن يؤدي الاستخدام طويل الأمد للكورتيكوستيرويدات المُستنشقة إلى بعض المشاكل ولكن فوائد استخدام هذه الأدوية لمواصلة السيطرة على الربو تتفوق على مخاطرها بشكل عام [92 ، 93].

عند الأطفال، قد يؤدي الاستخدام طويل الأمد للستيروئيدات بجرعات عالية (جهازية أو مستنشقة) إلى تأثيرات ضائرة تشمل فشل النمو. ومع ذلك، فقد تبين أن الاستخدام طويل الأمد للستيرويدات المستنشقة (بوديزونيد) ليس له تأثير سلبي مستدام على النمو عند الأطفال، وفقًا لبرنامج إدارة الربو عند الأطفال (CAMP) [94، 95].

في الأطفال قبل سن المدرسة المصابين بالربو، لم يغير العلاج بالكورتيكوستيرويد المستنشق لمدة عامين من أعراض الربو أو وظائف الرئة خلال العام الثالث الذي لم يعط فيه العلاج. يشير هذا إلى عدم وجود تأثير معدّل للمرض للكورتيكوستيرويدات المستنشقة بعد التوقف عن العلاج [96].

قد تشمل مضاعفات استخدام الكورتيكوستيرويد على المدى الطويل هشاشة العظام، وكبت المناعة، وإعتام عدسة العين، والاعتلال العضلي، وزيادة الوزن، داء أديسون، وترقق الجلد، وسهولة الكدمات، وتنخر الأوعية الدموية، والسكري، والاضطرابات النفسية.

7.8. الهليوكس Heliox :

الهليوكس هو مزيج من الهليوم والأكسجين (80:20 أو 70:30) والذي قد يوفر فائدة كبيرة لمرضى الربو الذين يعانون من تفاقم حاد للأعراض. تبلغ كثافة الهيليوم حوالي 10٪ من كثافة هواء الغرفة، وبالتالي ينتقل بسهولة أكبر عبر الممرات الضيقة. تجعل هذه الخاصية مادة الهليوكس ذات فائدة خاصة للمرضى المعرضين لخطر التنبيب وأيضاً يستخدم هذا الخليط من الغازات في البخاخات من أجل توصيل موسع الشعب الهوائية المستنشق بشكل أفضل.

على الرغم من الآمال الكبيرة، إلا أن الدراسات تظهر نتائج متباينة بسبب العدد الكبير من التجارب الصغيرة (قوة إحصائية منخفضة) والتسليم غير الأمثل للألبوتيرول للمريض. باختصار، يجب أن تحتوي علاجات البخاخات التي يستخدم فيها الهليوكس الغاز بمعدل تحرير 8–10 لتر / دقيقة ويجب مضاعفة الكمية المعتادة من الألبوتيرول، تؤدي هذه التعديلات إلى توصيل الكمية المناسبة من الألبوتيرول إلى المريض ولكن مع توصيل الجزيئات في خليط الهليوكس بدلاً من الأكسجين أو هواء الغرفة. عندما يحتاج المرضى إلى أكسجين إضافي، يمكن الحصول عليه عن طريق الشق الأنفي ومع زيادة الأكسجين، تنخفض فوائد استخدام الهليوكس لذلك لا يزال دور الهليوكس في حالات الربو الحاد قيد الدراسة.

8.8. معدلات الليكوترين:

يوجد نوعان من مُعدلات الليكوترين: مثبطات تخليق الليكوترين ومناهضات مستقبلات Cysteinyl leukotrienes [97]. يستخدم كلاهما لمنع تضيق القصبات وتقليل التأثير المحفز للالتهاب لمادة Cysteinyl leukotrienes الموجودة داخل مجرى الهواء. وجد أن مادة Cysteinyl leukotrienesتملك تأثير طويل الأمد على العضلات الملساء وتؤدي إلى تشنج العضلات في حالة الربو.

تعتبر Cysteinyl leukotrienes من مستقلبات حمض الأراشيدونيك وتتكون عبر مسار 5-lipoxygenase حيث يتم إنتاجها عن طريق الكريات البيضاء في حالة الالتهاب، وخاصة الخلايا البدينة، والأسسات، والحمضات. تمنع مناهضات مستقبلات الليكوترين فعالية Cysteinyl leukotrienes (CysLT1) على العضلات الملساء في الشعب الهوائية، بينما تمنع مثبطات تخليق الليكوترين تخليق جميع الليكوترينات عن طريق تعطيل مسا 5-lipoxygenase.

بعتبر Cysteinyl leukotrienes من بين أكثر المركبات فعالية على العضلات الملساء في الشعب الهوائية عند البشر، حيث وجد أنها أكثر قوة بمقدار 10-5000 مرة من مضيقات القصبات الأخرى مثل الهيستامين أو البروستانويد أو عامل تنشيط الصفائح الدموية. وجد أيضاً أنها تسبب تضيق القصبات بشكل مستمر لمدة 30-45 دقيقة. يعاني مرضى الربو من فرط الاستجابة للتأثير المضيق للقصبات لل Cysteinyl leukotrienes وخاصة LTE4.

تقوم الليكوترينات بإعاقة تدفق الهواء عن طريق إحداث وذمة في مجرى الهواء، والتسبب بفرط إفراز المخاط، وتقليل تصفية المخاط. ونعنبر عوامل جذب كيميائية فعالة وانتقائية للحمضات) وقد تشارك أيضًا في إعادة تشكيل مجرى الهواء في حالة الربو، مما يتسبب في تضخم العضلات الملساء القصبية وظهارة مجرى الهواء. في المرضى الذين يعانون من الربو، تعمل معدلات الليكوترين على تحسين وظيفة الرئة وتقليل التفاعلات الالتهابية في الشعب الهوائية.

يُقترح أيضًا وجود تأثير مضاد للالتهابات من خلال الخفض الكبير في تعداد الحمضات الموجودة في البلغم والدم لدى مرضى الربو الذين عولجوا بمونتيلوكاست أو زيليوتون، ومن خلال تقليل الحاجة لاستخدام الكورتيكوستيرويدات.

على الرغم من أن معظم التجارب أجريت على المرضى الذين يعانون من الربو الخفيف أو المتوسط ، فإن بعض الأدلة تشير إلى أن معدلات الليكوترين قد تكون مفيدة أيضًا في حالات الربو الشديدة. قد يكون تأثير هذه الأدوية مفيد في تقليل الآثار الجانبية للعلاج المزمن بالقشرانيات السكرية الفموية. على الرغم من أن تأثيرها المضاد للالتهابات أقل من تأثير الجرعات العالية من الكورتيكوستيرويدات، إلا أن تأثيراتها الجانبية القليلة وتوافرها كأدوية تعطى عن طريق الفم يضمن امتثال المرضى للعلاج بشكل أفضل بكثير من القشرانيات السكرية المستنشقة[98,99].

9. الربو والحمل:

يعد الربو من مضاعفات الحمل التي تصيب 4-8٪ من النساء، الربو الخفيف والمضبوط لا يسبب مشاكل في فترة بعد الولادة وفي فترة الأمومة أما الربو الشديد فقد يترافق مع زيادة الخداج ومضاعفات ما بعد الولادة الأخرى، تشمل الإدارة المثلى للربو أثناء الحمل مراقبة وظائف الرئة، وتجنب مسببات الربو أو السيطرة عليها، وتثقيف المريضات، والعلاج الدوائي.

تعد الكورتيكوستيروئيدات المستنشقة هي الدواء المفضل لجميع مستويات الربو المستمر أثناء الحمل. بالنسبة للنساء الحوامل المصابات بالربو، يكون العلاج بأدوية الربو أكثر أمانًا من التعرض لمضاعفات الربو وتفاقم الحالة ويكون الهدف النهائي من علاج الربو هو الحفاظ على الأوكسجين الكافي للجنين عن طريق الوقاية من نوبات نقص الأكسجة في الأم.

باستثناء مركبات ألفا الأدرينالية وبعض مضادات الهيستامين، لم يثبت أن معظم الأدوية المستخدمة لعلاج الربو والتهاب الأنف التحسسي تزيد من أي خطر على الأم أو الجنين. ذكر الدراسات أن ألبوتيرول (Proventil HFA)، بيكلوميثازون (QVAR)، بوديزونيد (Pulmicort Flexhaler أو Respules)، بريدنيزون (Deltasone، Orasone)، وثيوفيلين، من الأدوية المناسبة لعلاج الربو أثناء الحمل. [53] يمكن أن يؤدي الربو غير المضبوط إلى انخفاض الوزن عند الولادة وزيادة الخداج وزيادة معدل الوفيات في فترة مابعد الولادة.

الدراسة العملية:

أهمية البحث:

تملك دراسة العوامل المحسسة لمرضى الربو أهمية بالغة على المستويين الصحي والاجتماعي، وذلك في ضوء الانتشار المتزايد للمرض عالميًا ومحليًا وتأثيره الكبير على جودة الحياة والاقتصاد الصحي. فمع تزايد أعداد المصابين بالربو، يصبح فهم العوامل البيئية والمهنية والمنزلية المسببة للحساسية والنوبات أمرًا حاسمًا للوقاية والسيطرة الفعالة على المرض.

غالبًا ما تفتقر الخطط العلاجية الحالية إلى التخصيص الدقيق الذي يراعي بيئة المريض الفريدة، مما يجعل هذه الدراسة خطوة أساسية نحو طب شخصي أكثر دقة. من شأن تحديد العوامل المحسسة الشائعة في منطقة جغرافية أو وسط اجتماعي معين أن يمكن الأطباء من تقديم نصائح وقائية مخصصة، كما يساعد مسؤولي الصحة العامة في وضع سياسات للحد من هذه المسببات في الأماكن العامة والسكنية.

بالإضافة لذلك، فإن البحث سيساهم في رفع الوعي لدى المرضى وأسرهم، مما يُمكّنهم من تجنب هذه المحفزات ويقلل من ترددهم على أقسام الطوارئ ونفقات العلاج. وبالتالي، لا تقتصر أهمية هذا المشروع على تطوير المعرفة الأكاديمية فحسب، بل تمتد إلى تحقيق تأثير إيجابي ملموس على الممارسة السريرية، وصحة المجتمع، والموارد الاقتصادية، مما يجعله استثمارًا قيمًا في مجال الصحة العامة.

هدف الدراسة Aims:

هدفت الدراسة الرجعية الوصفية (Retrospective Descriptive Study) إلى تحديد وتوصيف العوامل المحسسة الشائعة التي تثير نوبات الربو بين المرضى في منطقة الدراسة، وتحليل علاقتها بالخصائص الديموغرافية والسريرية للمرضى.

الطرائق Methods:

إعداد الدراسة Study Design :

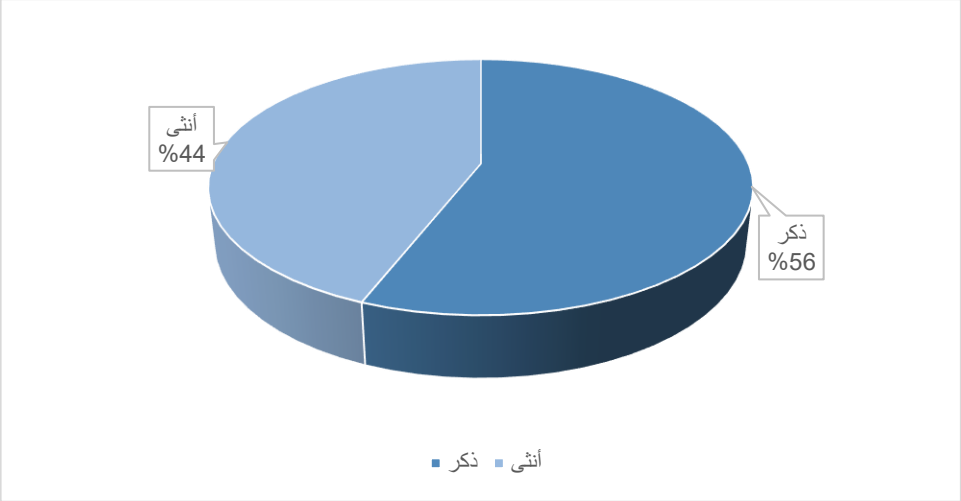
- تم أخذ موافقة المشفى على الاطلاع على بيانات المرضى.
- تم الحصول على موافقة أخلاقية من مجلس المراجعة المؤسسية Institutional Review Board (IRB)، كلية الطب البشري، الجامعة السورية الخاصة.
- جمعت العينات من سجلات المرضى.
- تمت أرشفة البيانات عن طريق برنامج Microsoft Excel 2019.
- شملت الدراسة 100 مريض مصاب بالربو.

معايير الاستبعاد:

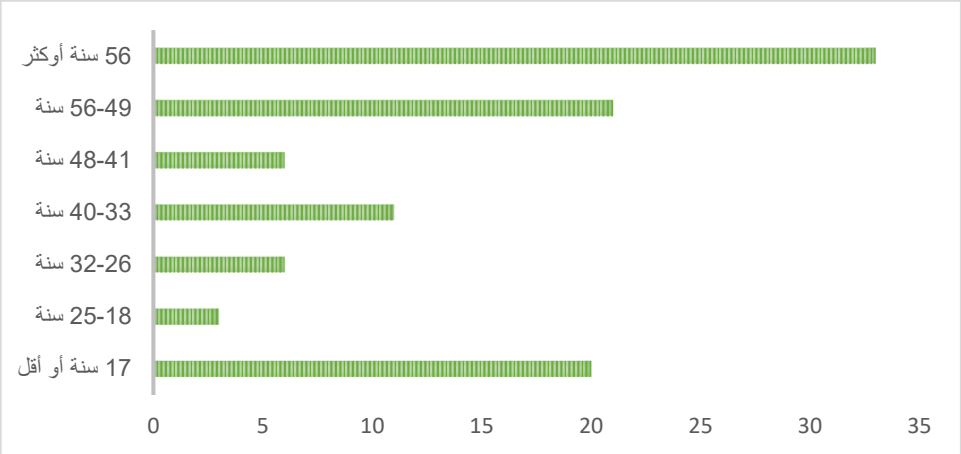
- أخطاء الأرشفة
- الحالات ناقصة البيانات بشكل غير قابل للدراسة.

النتائج:

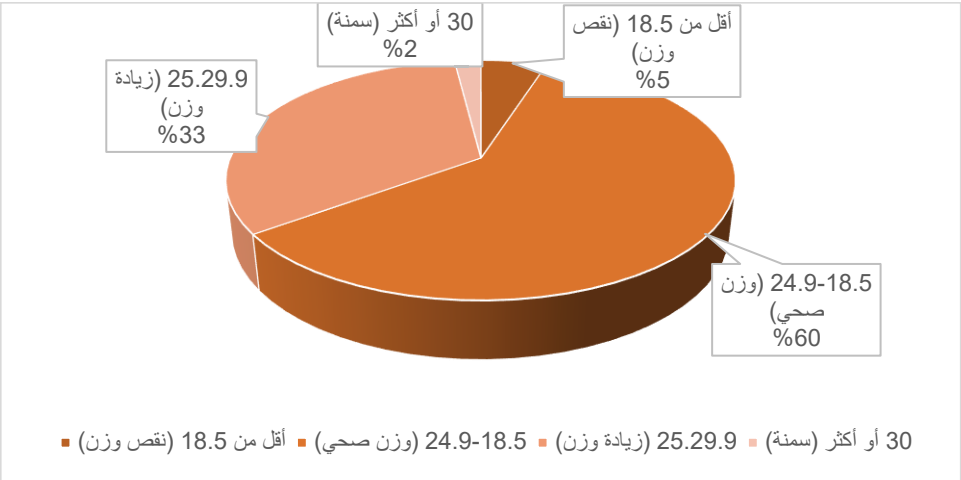
1. تقسيم العينة حسب الجنس:



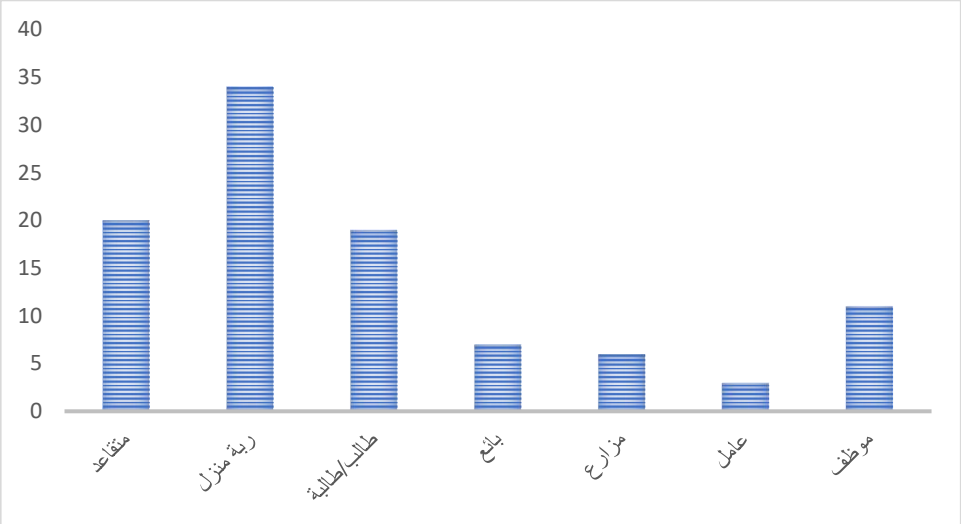
2. تقسيم العينة حسب العمر:



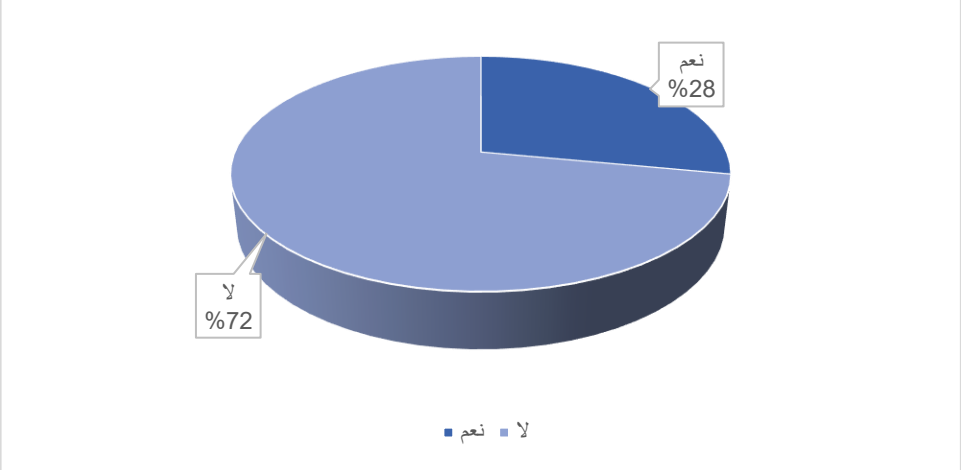
3. تقسيم العينة حسب مؤشر كتلة الجسم BMI؟



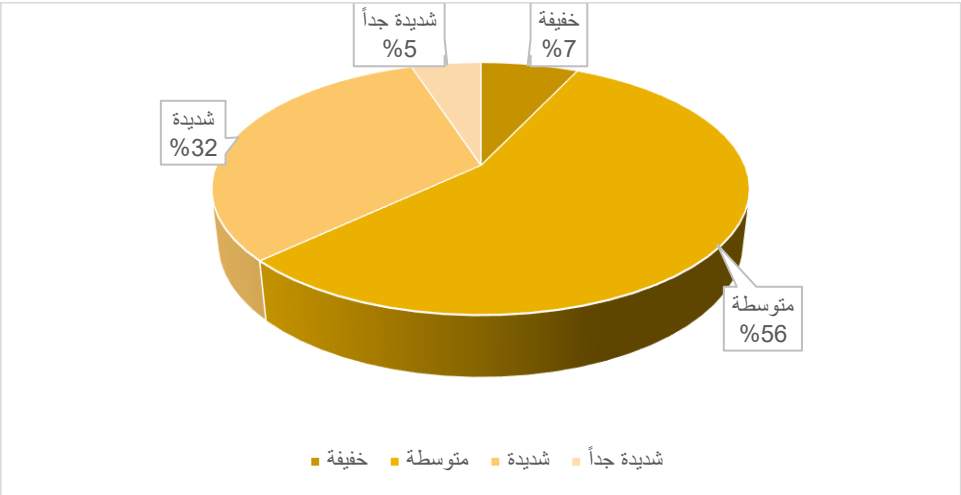
4. تقسيم العينة حسب المهنة:



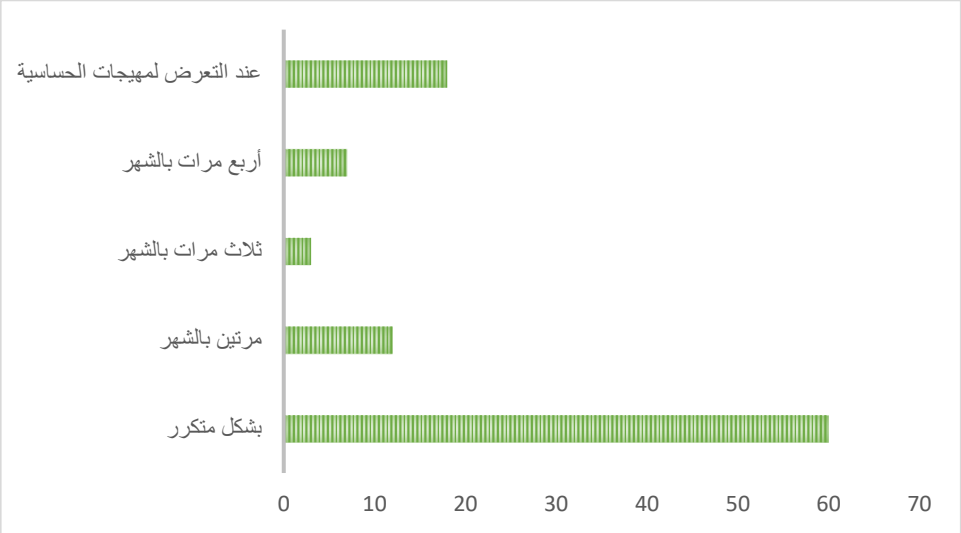
5. هل يوجد تاريخ عائلي للإصابة بالربو:



6. تقسيم العينة حسب شدة الأعراض:



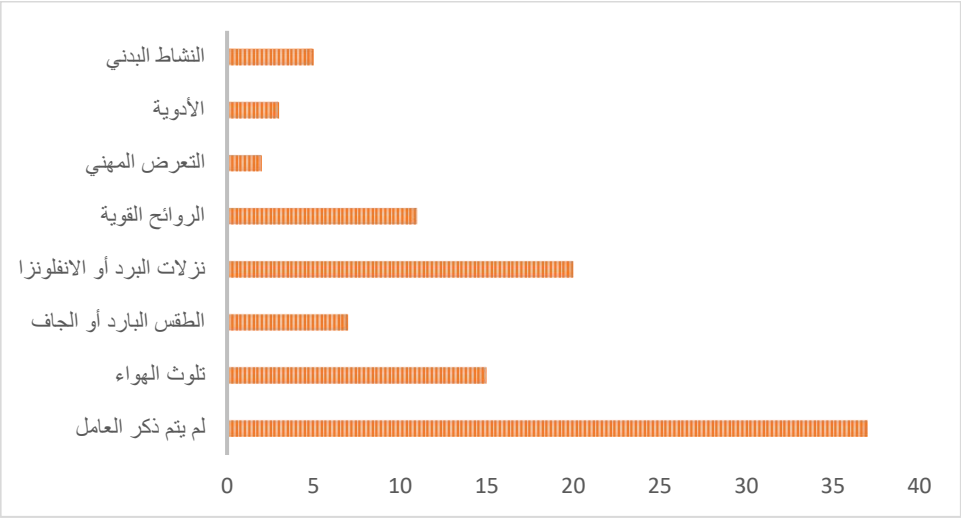
7. مدى تكرار النوبة لدى المرضى:



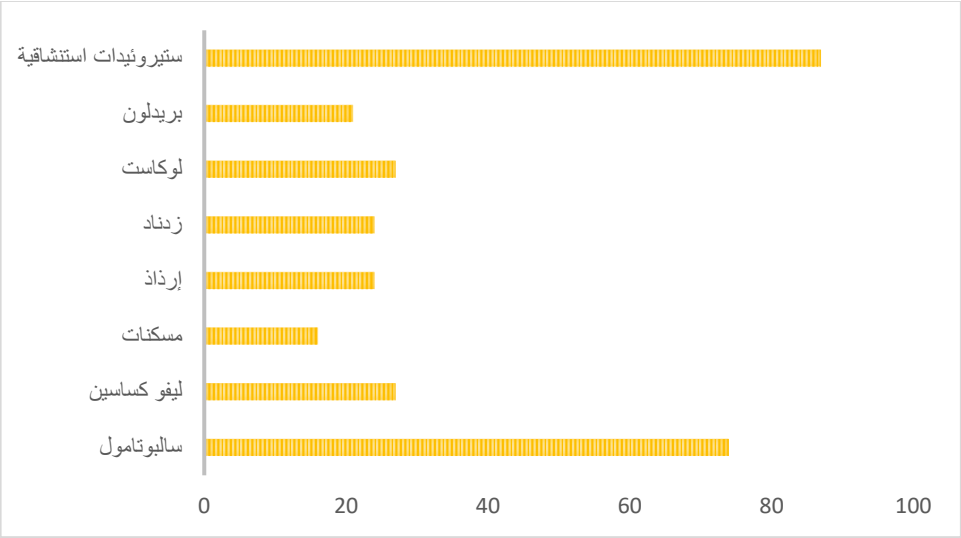
8. الأعراض التي يعاني منها المرضى:



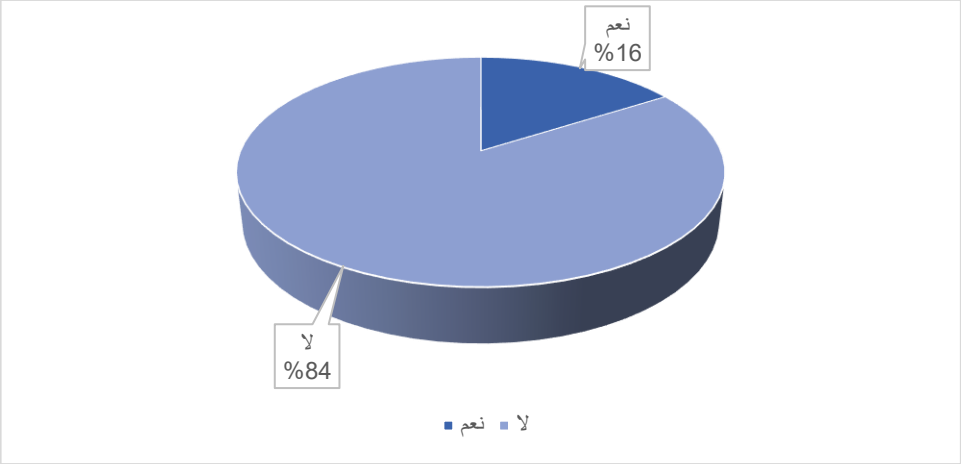
9. ما هي العوامل التي تحرض نوبة الربو لدى المرضى؟



10. ما هي الخطة العلاجية التي خضع لها المريض:



11. هل يقوم المريض بزيارة دورية للطبيب لمتابعة حالته؟



الخصائص الديموغرافية الأساسية:

المتغير	الفئة	العدد (من 100)	النسبة(%)	الانحراف المعياري(%)	P-value*
الجنس	ذكر	56	56%	4.96%	0.230
	أنثى	44	44%	4.96%	
العمر	17 ≥سنة	20	20%	4.00%	0.236
	18-48سنة	26	26%	4.39%	
	49-56سنة	21	21%	4.07%	
	56 <سنة	33	33%	4.71%	

التوازن الجنسي (50% ±6%) يؤكد أن الربو في هذه العينة لا يفضل جنساً على آخر، مما يعزز فكرة أن المرض غير مرتبط بالجنس بيولوجياً.

التوزيع العمري ثنائي النمط (bimodal): هناك قمتان عند كبار السن (>56 سنة) بنسبة 33% ±4.71% وعند الصغار (≥17 سنة) بنسبة 20% ±4%. الفجوة في الفئات الوسطى (18–48 سنة) تمثل 26% فقط. هذا يدعم فرضية أن الربو في هذه العينة له آليات مختلفة: ربما تحسسي عند الصغار، ومرتبط بأمراض أخرى أو متأخر الظهور عند كبار السن.

توزيع مؤشر كتلة الجسم (BMI) والوضع الوظيفي:

المتغر	الفئة	العدد	النسبة (%)	الانحراف المعياري(%)	P-value*
مؤشر كتلة الجسم	نقص وزن(18.5>)	5	5%	2.18%	<0.001
	وزن طبيعي-18.5) 24.9)	49	49%	4.95%	
	زيادة وزن(25-29.9)	33	33%	4.71%	
	سمنة(30≥)	13	13%	3.36%	
الوضع الوظيفي	ربات منزل	34	34%	4.74%	0.120
	متقاعدون	20	20%	4.00%	
	طلاب	19	19%	3.92%	
	عاملون (موظف، بائع، مزارع، عامل)	27	27%	4.44%	

ارتفاع معدل زيادة الوزن والسمنة (46% ±4.98% معاً) له دلالة سريرية كبيرة. هذا يتوافق مع الأدبيات التي تربط السمنة بزيادة شدة الربو وضعف الاستجابة للعلاج.

نقص الوزن (5% ±2.18%) نسبة صغيرة ولكنها موجودة، وقد تعكس أمراضاً مصاحبة أو سوء تغذية.

الوضع الوظيفي: الفئات غير النشطة في سوق العمل (ربات منزل، متقاعدون، طلاب) تشكل 73% ±4.44%. هذا يفسر جزئياً قلة المحفزات المهنية (2% فقط) وضعف النشاط البدني كمحفز (7%)، ولكنه يثير تساؤلات حول التعرض للمحفزات المنزلية (مثل الرطوبة، العفن، مواد التنظيف) خاصة لربات المنزل.

التاريخ العائلي وخصائص المرض:

	الفئة	العدد	النسبة (%)	الانحراف المعياري (%)	P-value*
تاريخ عائلي للربو	لا يوجد	72	72%	4.49%	<0.001
	يوجد	28	28%	4.49%	
تواتر النوبات	متكررة	60	60%	4.90%	0.046
	غير متكررة	40	40%	4.90%	
شدة الأعراض	متوسطة-شديدة جداً	93	93%	2.55%	<0.001
	خفيفة	7	7%	2.55%	

غياب التاريخ العائلي (72% ±4.49%) هو نتيجة محورية. تدعم بقوة فكرة أن الربو في هذه العينة ليس في الغالب من النوع التحسسي الوراثي الكلاسيكي، بل ربما يكون رباً متأخر الظهور أو محرضاً بعوامل بيئية/نمط حياة.

شدة الأعراض عالية جداً (93% ±2.55%)، مع تواتر مرتفع للنوبات (60% ±4.9%). هذا المزيج (شدة عالية + تكرار نوبات) يشير إلى ضعف التحكم بالمرض، وقد يفسر جزئياً بارتفاع معدل السمنة (46%) الذي يزيد الالتهاب ويصعب السيطرة على الأعراض. الدقة الإحصائية لشدة الأعراض عالية (خطأ معياري صغير 2.55%)، مما يجعل هذه النتيجة موثوقة جداً.

بالنسبة لهذه الجداول، لا يمكن تطبيق اختبار goodness–of–fit لأنها تعرض نسباً متعددة وغير حصرية (يمكن للمريض ذكر أكثر من عرض أو محفز أو دواء). الأرقام تمثل تكرارات كل عنصر على حدة.

العرض	العدد (من 100)	النسبة المئوية(%)	الانحراف المعياري(%)
السعال	66	66%	4.74%
ضيق التنفس	61	61%	4.88%
التعب العام	55	55%	4.97%
الصفير	32	32%	4.66%

السعال هو العرض الأكثر شيوعاً (66% ±4.74%)، وليس الصفير (32% ±4.66%). هذا الفارق كبير وله دلالة تشخيصية: ربو السعال المهيمن (Cough–variant asthma) أكثر شيوعاً عند البالغين والنساء، وغالباً ما يرتبط بمحفزات غير تحسسية.

التعب العام (55% ±4.97%) عرض مهم ومُهمَل غالباً. يعكس العبء اليومي للمرض وتأثيره على جودة الحياة.

محفزات نوبات الربو:

المحفز	العدد	النسبة المئوية(%)	الانحراف المعياري(%)
غير معروف/لا وعي بالمحفز	37	37%	4.83%
العدوى الفيروسية (نزلات برد/إنفلونزا)	20	20%	4.00%
تلوث الهواء	15	15%	3.57%
الروائح القوية	11	11%	3.13%
الطقس البارد/الجاف	7	7%	2.55%
النشاط البدني	7	7%	2.55%
التعرض المهني	2	2%	1.40%
الأدوية	1	1%	0.995%

37% ±4.83% لا يستطيعون تحديد محفز نوباتهم. هذه نسبة عالية وخطيرة، تعكس ضعف التثقيف الصحي وعدم قدرة المرضى على ربط أعراضهم بالعوامل البيئية. هذا الجهل يجعل النوبات تبدو عشوائية ويزيد الشعور بفقدان السيطرة.

العدوى الفيروسية (20% ±4%) هي أقوى محفز معروف، ويتوافق مع طبيعة العينة (كبار السن والأطفال الأكثر عرضة للعدوى).

تلوث الهواء والروائح (15% + 11% = 26%) كمحفزات غير تحسسية يدعم فرط استجابة القصبات الهوائية غير النوعي، وهو سمة أساسية في الربو غير التحسسي.

النشاط البدني منخفض كمحفز (7%)، ربما لأن المرضى يتجنبونه أصلاً أو لأن أعراضهم مستمرة لدرجة أنهم لا يميزون تفاقماً خاصاً بالتمرين.

العلاج المستخدم:

الانحراف المعياري (%)	النسبة المئوية (%)	العدد (من 100)	
3.36%	87%	87	الستيروئيدات الاستنشاقية(ICS)
4.39%	74%	74	السالبوتامول (موسع قصبي سريع المفعول)
4.44%	27%	27	مونتيلوكاست (لوكاست)
4.07%	21%	21	بريدنيزولون (كورتيكوستيرويد فموي)

استخدام الـ ICS مرتفع (87% ±3.36%)، مما يشير إلى التزام الأطباء بوصف العلاج الوقائي الأساسي حسب الإرشادات.

ارتفاع استخدام السالبوتامول (74% ±4.39%) رغم وجود الـ ICS يعكس ضعف التحكم: إما أن الـ ICS غير كافٍ، أو أن المريض لا يستخدمه بانتظام، أو أن تقنية الاستنشاق خاطئة. الاستخدام المتكرر للسالبوتامول (أكثر من مرتين أسبوعياً) هو بحد ذاته علامة على عدم السيطرة.

استخدام مونتيلوكاست (27%) وبريدنيزولون (21%) يشير إلى أن جزءاً من المرضى يحتاج علاجاً مسانداً أو تدخلاً للنوبات الحادة. استخدام بريدنيزولون الفموي في 21% من العينة خلال فترة معينة هو نسبة عالية وتدل على تفاقمات شديدة.

مناقشة النتائج:

1. تمثيل متوازن نسبيًا: النسبة قريبة من التكافؤ (50%/50%)، مما يعني أن العينة ليست منحرفة بشكل كبير تجاه جنس واحد. بالتالي نجد أن مرض الربو لا يصيب جنس بحد ذاته أكثر وهو مرض غير مرتبط بجنس المريض.

2. تظهر البيانات وجود توزيع غير متكافئ وثنائي النمط (Bimodal)، مع تركيز كبير في فئتي العمر المتطرفتين:

- ❖ فئة كبار السن (أكثر من 56 سنة): تمثل النسبة الأكبر.(33%)
- ❖ فئة المراهقين والأطفال (17 سنة أو أقل): تمثل نسبة كبيرة أيضاً.(20%)
- ❖ الفئات العمرية الوسيطة (من 18 إلى 48 سنة): تشكل معاً 26% فقط من العينة، مما يشير إلى وجود فجوة تمثيل لهذه الفئات العمرية النشطة.

يعود ذلك إلى اختلاف طبيعة الربو وسببه: من المرجح أن الربو في الفئة الأكبر سناً (أكثر من 56) قد يكون مرتبطاً بأمراض أخرى (مثل التهاب الشعب المزمن، قصور القلب)، أو يكون رباً متأخر الظهور (Late-onset Asthma)، بينما الربو في الفئة الأصغر سناً (17 أو أقل) غالباً ما يكون رباً تحسسياً (Atopic Asthma).

3. العلاقة بين الربو وزيادة الوزن/السمنة: الحقيقة أن 46% من المرضى (زيادة وزن + سمنة) لديهم مؤشر كتلة جسم مرتفع يتوافق مع الأدبيات الطبية التي تربط بين السمنة وزيادة شدة أعراض الربو، وانخفاض الاستجابة لبعض الأدوية، وصعوبة أكبر في التحكم بالمرض.

التوزيع الغذائي :(BMI) تُظهر العينة توزع كتلة جسم كالتالي:

- ❖ الوزن الطبيعي (18.5-24.9): 49%
- ❖ زيادة الوزن (25-29.9): 33%
- ❖ السمنة (30 فأكثر): 13%
- ❖ نقص الوزن (أقل من 18.5): 5%

ما يقرب من نصف العينة (46%) تعاني من زيادة الوزن أو السمنة (33% + 13%)، وهي نسبة عالية ذات دلالة سريرية مهمة.

4. النسبة العظمى من العينة (73%) تتكون من ثلاث فئات غير نشطة في سوق العمل الرسمي أو خارج سن العمل النشط:

- ربات المنزل (34%) – غالباً من الإناث في مختلف الأعمار.
- المتقاعدون (20%) – تتماشى مع نسبة كبار السن (33% فوق 56 سنة).
- الطلاب (19%) – تتماشى مع نسبة الصغار (20% بعمر 17 أو أقل).

الفئات العاملة النشطة (موظف، بائع، مزارع، عامل) تشكل معاً 27% فقط من العينة. قد يعزى ذلك إلى أن النسبة العظمى من العينة لا تمارس النشاط البدني وقد يكون الأشخاص يعيشون ضمن ظروف سكن غير ملائمة ولفترات طويلة مما يزيد من شدة حالة الربو لديهم.

5. أن 72% من المرضى لا يوجد لديهم تاريخ عائلي للربو هو اكتشاف بالغ الأهمية وله عدة تفسيرات محتملة:

فرضية الربو المتأخر أو المحرض (Adult–Onset/Induced Asthma): يتوافق هذا بشدة مع التركيبة العمرية للمجموعة. الربو الذي يبدأ في سن متأخر (كبار السن) غالباً ما يكون أقل ارتباطاً بالتاريخ العائلي التحسسي وأكثر ارتباطاً بعوامل أخرى.

المريض النموذجي المرجح: هو ربة منزل أو متقاعد، في عمر فوق 40 سنة، يعاني من زيادة الوزن، وليس لديه تاريخ عائلي قوي للربو. ربو هذا الشخص قد يتفاقم بسبب السمنة، قلة النشاط، أو محفزات داخل المنزل.

دور السمنة: تصبح السمنة (13%) وزيادة الوزن (33%) عامل خطر رئيسياً ومهماً في هذه العينة، ربما أكثر من التاريخ العائلي، كمسبب أو كمفاقم لأعراض الربو.

6. غياب التاريخ العائلي: لدى الغالبية العظمى (72%) لا يوجد تاريخ عائلي للإصابة بالربو.

ارتفاع معدل زيادة الوزن والسمنة: ما يقرب من نصف العينة (46%) تعاني من زيادة الوزن.

تركيبة ديموغرافية ومهنية محددة: العينة تتركز بشكل كبير بين كبار السن (فوق 56 سنة)، صغار السن (17 أو أقل)، ربات المنزل، والمتقاعدين.

هذه النتائج معاً لا تشير إلى "الربو التحسسي الكلاسيكي" الوراثي الذي يبدأ في الطفولة، بل إلى نمط آخر من الربو، غالباً ما يكون متأخر الظهور ومتفاقماً بسبب عوامل نمط الحياة.

شدة الأعراض العالية (93% متوسطة–شديدة) + غياب التاريخ العائلي (72%): هذا المزيج يدعم بقوة فرضية "الربو المتأخر أو المحرض". هذا النوع من الربو:

أقل ارتباطاً بالحساسية والوراثة، وأكثر ارتباطاً بالتعرض المزمن لمهيجات (مثل تلك الموجودة في بعض المهن: مزارع، عامل).

أكثر مقاومة للعلاج القياسي وأعراضه مستمرة أكثر (مما يفسر الشدة العالية).

يتفاقم بشدة بسبب السمنة (46% من العينة)، حيث تخلق الدهون حالة التهابية مزمنة تضاعف التهاب الشعب الهوائية.

7. تُظهر النتائج وجود ما يلي في حالة المرضى:

- ❖ تواتر مرتفع للنوبات: يعاني 60% من نوبات "بشكل متكرر."
- ❖ شدة أعراض عالية: 93% يصنفون أعراضهم كمتوسطة إلى شديدة جداً.
- ❖ ارتباط ضعيف بالتاريخ العائلي: 72% لا يوجد لديهم تاريخ عائلي.
- ❖ انتشار السمنة وزيادة الوزن: 46% من العينة.
- ❖ هيمنة كبار السن، ربات المنزل، والمتقاعدين.

هذه النتائج مجتمعةً ترسم صورة قوية ومترابطة لمرضى يعانون من "ربو بالغين متأخر الظهور، غير مسيطر عليه، ومرتبط بعوامل خطر مكتسبة.

8. يعاني من أعراض متعددة ومستمرة: غالباً ما يجمع بين السعال (66%) وضيق التنفس (61%) والتعب العام (55%). الصفير (32%) أقل شيوعاً، وهو ما يتوافق مع ربو البالغين غير التحسسي.

تفوق السعال والتعب: أن يكون السعال هو العرض الأول (66%) وليس الصفير (32%) هو دليل مهم. ربو السعال المهيمن أكثر شيوعاً عند البالغين، وخاصة النساء، وغالباً ما يكون مرتبطاً بمحفزات غير تحسسية (هواء بارد، روائح، تمرين). التعب العام (55%) هو عرض مهم يُغفل غالباً، ويعكس العبء الفيزيولوجي والنفسي للتنفس المضني والمستمر.

غَياب الصفير النسبي (32%) + غياب التاريخ العائلي (72%): يؤكدان أن الالتهاب الأساسي في مجرى الهواء لدى هؤلاء المرضى ليس من النوع التحسسي الكلاسيكي (الذي يهيمن عليه الصفير والوراثة)، بل هو نوع آخر مرتبط بالخلايا العدلة (Neutrophilic) أو بالمناعة الفطرية، والذي يكون أكثر مقاومة للكورتيكوستيرويدات المستنشقة.

9. تظهر البيانات نمطاً واضحاً لمحفزات نوبات الربو:

اللاوعي بالمحفز (37%): العامل الأكبر هو عدم معرفة/تحديد المحفز. هذا مؤشر خطير على ضعف التثقيف الصحي وعدم قدرة المرضى على الربط بين تعرضاتهم وأعراضهم.

المحفزات المعدية والبيئية: تتقدمها العدوى الفيروسية (نزلات البرد/الإنفلونزا 20%) وتلوث الهواء (15%).

محفزات شائعة: الروائح القوية (11%)، الطقس البارد/الجاف (7%)، النشاط البدني.(7%)

المحفزات المهنية والدوائية قليلة: التعرض المهني (2%) والأدوية (1%)، وهذا قد يعكس طبيعة العينة (كثيرون خارج سوق العمل).

37% "لم يتم ذكر العامل المحسس" + 72% "لا تاريخ عائلي": هذا المزيج يؤكد أن هذا ليس ربوًا تحسسيًا كلاسيكيًا. المرضى لا يعانون من حساسية تجاه عث الغبار أو حبوب اللقاح التي يسهل التعرف عليها، بل من حساسية مجهولة المنشأ أو غير محددة، وهي سمة من سمات ربو البالغين المتأخر والربو المرتبط بالسمنة. جهلهم بالمحفز يجعل النوبات تبدو "عشوائية" ويزيد من إحساسهم بعدم السيطرة.

العدوى الفيروسية (20%) كأقوى محفز معروف: يتوافق مع:

كبار السن الذين هم أكثر عرضة للإصابة بعدوى شديدة. الربو غير المتحكم فيه (93% أعراض متوسطة–شديدة)، حيث يجعل مجرى الهواء الملتهب أساساً أكثر تفاعلاً مع أي عدوى.

تلوث الهواء (15%) والروائح (11%): يتوافق مع فرضية حساسية مجرى الهواء غير النوعية (Non–specific bronchial hyperreactivity)، وهي سمة أساسية في ربو البالغين. هذه المحفزات غير التحسسية تتفاقم مع الالتهاب المزمن الناجم عن السمنة.

النشاط البدني المنخفض كمحفز (7%): نسبة منخفضة، خاصة مع وجود 46% يعانون من زيادة الوزن/سمنة. قد يعكس هذا أحد أمرين: تجنب تام للنشاط البدني خوفاً من النوبات أعراضهم مستمرة لدرجة أنهم لا يميزون تفاقماً خاصاً بالتمرين.

فشل نظام الرعاية في تمكين المرضى من تحديد محفزاتهم الشخصية هو ثغرة كبيرة تساهم في استمرار النوبات المتكررة (60%) وعدم السيطرة على الأعراض (93%). التركيز الحالي على علاج النوبة بعد حدوثها يجب أن يتحول إلى منعها عبر التعرف على المحفزات وتجنبها.

10. العلاج الوقائي الأساسي موجود وقوي: 87شخص من المرضى يستخدمون الستيروئيدات الاستنشاقية (ICS). هذا ممتاز ويشير إلى أن الأطباء يصفون العلاج الصحيح.

سالبوتامول (74شخص) مع وجود الـ ICS، يصبح استخدامه المرتفع مؤشراً على أن العلاج الوقائي إما غير كافٍ، أو غير مُلتزم به، أو غير فعال بالشكل المطلوب.

العلاج المساند شائع: مونتيلوكاست (لوكاست 27%). دواء جيد لكنه مكمل وليس بديلاً عن الكورتيكوستيرويد المستنشق.

أدوية النوبات الحادة مرتفعة أيضاً: الكورتيكوستيرويد الفموي (بريدنيزولون 21 شخص). هذا يشير إلى تفاقمات حادة متكررة رغم العلاج الوقائي.

المريض قد يأخذ الـ ICS بشكل غير منتظم أو بتقنية استنشاق خاطئة، مما يفقد الدواء فعاليته. بينما يأخذ السالبوتامول عند الشعور بالضيق فيشعر بتحسن فوري، فيعتقد أنه "الدواء الفعال".

يتوافق مع طبيعة العينة (كبار السن، ربات منزل) حيث قد تكون هناك صعوبة في تعلم التقنية أو النسيان.

المحفز الرئيسي هو العدوى الفيروسية (20%)، وهي صعبة المنع. وتلوث الهواء (15%) مستمر في البيئة. السمنة (46%) نفسها هي محفز ومفاقم مستمر للالتهاب، قد يجعل من الصعب تحقيق التحكم حتى مع الـ ICS.

الاستخدام المفرط للسالبوتامول قد يؤدي إلى تفاقم فرط الاستجابة القصبية على المدى الطويل، ويخلق شعوراً زائفاً بالأمان يؤخر مراجعة الطبيب لتصعيد العلاج الوقائي.

11. هذه النسبة المنخفضة (16%) هي التي تفسر لماذا العلاج الصحيح لا يحقق النتائج المتوقعة:

لا متابعة = لا تقييم للتحكم: الربو مرض متغير. بدون متابعة، لا يتم قياس مستوى التحكم لذلك، يعتقد المريض والطبيب أن "الوضع مقبول" رغم المعاناة اليومية.

لا متابعة = لا تصحيح للأخطاء: الأخطاء الشائعة التي تكتشف فقط في المتابعة تبقى دون حل:

- ❖ تقنية الاستنشاق الخاطئة (تفقد 50–80% من فعالية الدواء).
- ❖ عدم الالتزام بالعلاج الوقائي (ننسى، أو أتوقف عند التحسن).
- ❖ الاستخدام المفرط للسالبوتامول دون إدراك أنه علامة خطر.
- ❖ لا متابعة = لا تحديث للعلاج: إرشادات العلاج تقول: إذا لم يكن التحكم جيداً رغم العلاج الحالي، يجب تحديثه. المريض الذي لا يزور الطبيب يبقى محبوساً في خطة علاجية غير كافية، مما يؤدي إلى استمرار الأعراض والنوبات.
- ❖ لا متابعة = لا إدارة للمحفزات والمشاكل المصاحبة: لا يتم مناقشة كيفية تجنب المحفزات (التلوث، الروائح) أو علاج المشاكل المتفاقمة (السمنة).

التوصيات:

تحسين جودة البيانات والسجلات الطبية:

توحيد نموذج التقييم السريري ليشمل جميع العوامل المحسسة المحتملة والمعلومات الديموغرافية والسريرية الأساسية.

تدريب الكوادر الصحية على التسجيل الدقيق والكامل لبيانات المرضى.

تعميق البحث في العوامل المحسسة المحلية:

إجراء دراسات موسعة تشمل مناطق جغرافية مختلفة في سوريا لتحديد المسببات الشائعة (مثل غبار المنزل، العفن، حبوب اللقاح المحلية).

تقييم تأثير التلوث البيئي والتدخين السلبي في تفاقم أعراض الربو.

معالجة الفجوة في متابعة المرضى:

تطبيق برامج متابعة منتظمة عبر الهاتف أو الزيارات المنزلية لمرضى الربو، خاصة كبار السن وربات المنزل.

إنشاء عيادات متخصصة للربو مزودة بفرق طبية متعددة التخصصات (صدرية، حساسية، تغذية).

التركيز على الربو المتأخر الظهور:

توعية الأطباء بخصائص الربو المتأخر وغير التحسسي، وضرورة عدم إغفاله بسبب عدم وجود تاريخ عائلي.

دراسة العوامل الالتهابية غير التحسسية (مثل العدوى الفيروسية المزمنة، الارتجاع المعدي) في هذه الفئة.

References

1. [Guideline] National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol. 2007 Nov. 120 (5 Suppl):S94-138..
2. Busse WW, Calhoun WF, Sedgwick JD. Mechanism of airway inflammation in asthma. Am Rev Respir Dis. 1993 Jun. 147 (6 Pt 2):S20-4.
3. Horwitz RJ, Busse WW. Inflammation and asthma. Clin Chest Med. 1995 Dec. 16(4):583-602.
4. Murray JF, Nadel JA. Structure of the lungs relative to their principal function. Textbook of Respiratory Medicine. WB Saunders Co; 1988. 15-20.
5. Balzar S, Fajt ML, Comhair SA, Erzurum SC, Bleecker E, Busse WW, et al. Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma: data from the severe asthma research program. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Feb 1. 183(3):299-309..
6. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. Effects of Interleukin-13 Blockade on Allergen-induced Airway Responses in Mild Atopic Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Apr 15. 183(8):1007-14..
7. Anderson WJ, Watson L. Asthma and the hygiene hypothesis. N Engl J Med. 2001 May 24. 344(21):1643-4.
8. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013 Feb. (1):70-7.
9. Sears MR. Consequences of long-term inflammation. The natural history of asthma. Clin Chest Med. 2000 Jun. 21(2):315-29.
10. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. Arch Intern Med. 1999 Nov 22. 159(21):2582-8..
11. Henderson WR Jr. Role of leukotrienes in asthma. Ann Allergy. 1994 Mar. 72(3):272-8..
12. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius E, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: international study of asthma and allergies in childhood phase three. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jan 15. 183(2):171-8..
13. Comert S, Karakaya G. Kalyoncu AF. Aspirin desensitization treatment for the management of aspirin-exacerbated respiratory disease. J Respir Res. 2016. 2:24-7.
14. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Jul. 162(1):34-9..
15. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American

College Of Chest Physicians Consensus Statement. Chest. 2008 Sep. 134(3 Suppl):1S-41S.
16. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. J Allergy Clin Immunol. 2005 Sep. 116(3):571-7.
17. Bizzintino J, Lee WM, Laing IA, Vang F, Pappas T, Zhang G, et al. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. Eur Respir J. 2011 May. 37(5):1037-42.
18. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH. A link between chronic asthma and chronic infection. J Allergy Clin Immunol. 2001 Apr. 107(4):595-601.
19. Hamilos DL. Gastroesophageal reflux and sinusitis in asthma. Clin Chest Med. 1995 Dec. 16(4):683-97
20. McFadden ER Jr. Exercise-induced airway obstruction. Clin Chest Med. 1995 Dec. 16(4):671-82.
21. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. Curr Probl Pediatr. 1997 Feb. 27(2):53-77.
22. Ito S, Noguchi E, Shibasaki M, Yamakawa-Kobayashi K, Watanabe H, Arinami T. Evidence for an association between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency and increased risk of childhood atopic asthma. J Hum Genet. 2002. 47(2):99-101.
23. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med. 2000 May. 161(5):1720-45.
24. Zucker, M. Asthma phenotype, genotype may guide future therapies. Available at http://www.pulmonaryreviews.com/jun03/pr_jun03_phenotype.html. Accessed: June 8, 2003.
25. Drazen JM, Yandava CN, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. Nat Genet. 1999 Jun. 22(2):168-70..
26. Thompson EE, Pan L, Ostrovnaya I, Weiss LA, Gern JE, Lemanske RF Jr, et al. Integrin beta 3 genotype influences asthma and allergy phenotypes in the first 6 years of life. J Allergy Clin Immunol. 2007 Jun. 119(6):1423-9..
27. Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Boushey HA, Deykin A, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Mar 1. 173(5):519-26..
28. Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Feb 15. 183(4):441-8..
29. Juel CT, Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? a systematic review. J Asthma Allergy. 2012. 5:21-6..

30. Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VW, Raat H, Moll HA, Hofman A, de Jongste JC, et al. Fetal and infant growth and asthma symptoms in preschool children: the generation R study. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Apr 1. 185(7):731-7.
31. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J. 2008 Jan. 31(1):143-78.
32. Zhang Y, McConnell R, Gilliland F, Berhane K. Ethnic differences in the effect of asthma on pulmonary function in children. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 1. 183(5):596-603.
33. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. Chest. 1991 Oct. 100(4):935-42..
34. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Lung function in young adults who had asthma in childhood. Am Rev Respir Dis. 1980 Oct. 122(4):609-16.
35. Sly RM. Changing asthma mortality. Ann Allergy. 1994 Sep. 73(3):259-68.
36. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, King M, Minor P, Bailey C, et al. National surveillance for asthma--United States, 1980-2004. MMWR Surveill Summ. 2007 Oct 19. 56(8):1-54..
37. National Heart, Lung, and Blood Institute Chartbook on Cardiovascular, Lung, and BloodDiseases, U.S. Department of Health and Human Services, et al. 2009.
38. Bailey WC, Richards JM Jr, Brooks CM, Soong SJ, Windsor RA, Manzella BA. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. Arch Intern Med. 1990 Aug. 150(8):1664-8.
39. Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Feb. 151(2 Pt 1):353-9..
40. Kotses H, Bernstein IL, Bernstein DI, Reynolds RV, Korbee L, Wigal JK, et al. A self-management program for adult asthma. Part I: Development and evaluation. J Allergy Clin Immunol. 1995 Feb. 95(2):529-40.
41. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004 Jan. 113(1):59-65.
42. Coffman JM, Cabana MD, Yelin EH. Do school-based asthma education programs improve self-management and health outcomes?. Pediatrics. 2009 Aug. 124(2):729-42.
43. [Guideline] Management of Asthma Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for management of asthma in children and adults. Washington (DC): Department of Veteran Affairs, Department of Defense; 2009..
44. Font-Ribera L, Villanueva CM, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Swimming pool attendance, asthma, allergies, and lung function in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 1. 183(5):582-8.

45. Shao W, Chung T, Berdon WE, Mellins RB, Griscom NT, Ruzal-Shapiro C, et al. Fluoroscopic diagnosis of laryngeal asthma (paradoxical vocal cord motion). AJR Am J Roentgenol. 1995 Nov. 165(5):1229-31.
46. Morris MJ, Deal LE, Bean DR, Grbach VX, Morgan JA. Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnea. Chest. 1999 Dec. 116(6):1676-82.
47. Nastasi KJ, Howard DA, Raby RB, Lew DB, Blaiss MS. Airway fluoroscopic diagnosis of vocal cord dysfunction syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997 Jun. 78(6):586-8.
48. Wynn SR, O'Connell EJ, Frigas E, Payne WS, Sachs MI. Exercise-induced "asthma" as a presentation of bronchial carcinoid. Ann Allergy. 1986 Aug. 57(2):139-41.
49. Rolfe LM, Rayner CF. A wheezy man with a bony abnormality. Postgrad Med J. 1999 Aug. 75(886):503-4.
50. Tucker GF Jr. Pulmonary migraine. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1977 Sep-Oct. 86(5 Pt 1):671-6.
51. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. Chest. 2006 Mar. 129(3):565-72.
52. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. Lancet. 2002 Nov 30. 360(9347):1715-21.
53. Matsumoto H. Serum periostin: a novel biomarker for asthma management. Allergol Int. 2014 Jun. 63 (2):153-60..
54. Woods AQ, Lynch DA. Asthma: an imaging update. Radiol Clin North Am. 2009 Mar. 47(2):317-29.
55. Teel GS, Engeler CE, Tashijian JH, duCret RP. Imaging of small airways disease. Radiographics. 1996 Jan. 16(1):27-41..
56. Enright PL, Lebowitz MD, Cockroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Asthma outcome. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Feb. 149(2 Pt 2):S9-18; discussion S19-20..
57. Ali SS, O'Connell C, Kass L, Graff G. Single-breath counting: a pilot study of a novel technique for measuring pulmonary function in children. Am J Emerg Med. 2011 Jan. 29(1):33-6.
58. Cuevas Hernández MM, Arias Hernández RM. [Pulmonary gammagraphy study in asthmatic children with gastroesophageal reflux]. Rev Alerg Mex. 2008 Nov-Dec. 55(6):229-33..[
59. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. Chest. 2006 Mar. 129(3):565-7.
60. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. Lancet. 2002 Nov 30. 360(9347):1715-21.

61. Matsumoto H. Serum periostin: a novel biomarker for asthma management. Allergol Int. 2014 Jun. 63 (2):153-60
62. Woods AQ, Lynch DA. Asthma: an imaging update. Radiol Clin North Am. 2009 Mar. 47(2):317-29
63. Teel GS, Engeler CE, Tashijian JH, duCret RP. Imaging of small airways disease. Radiographics. 1996 Jan. 16(1):27-41.
64. Enright PL, Lebowitz MD, Cockroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Asthma outcome. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Feb. 149(2 Pt 2):S9-18; discussion S19-20.
65. Ali SS, O'Connell C, Kass L, Graff G. Single-breath counting: a pilot study of a novel technique for measuring pulmonary function in children. Am J Emerg Med. 2011 Jan. 29(1):33-6.
66. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Jan. 161(1):309-29.
67. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS, et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. Respir Res. 2009 Jan 23. 10:4
68. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. N Engl J Med. 2005 May 26. 352(21):2163-73.
69. Rossi OV, Lähde S, Laitinen J, Huhti E. Contribution of chest and paranasal sinus radiographs to the management of acute asthma. Int Arch Allergy Immunol. 1994 Sep. 105(1):96-100.
70. Pratter MR, Curley FJ, Dubois J, Irwin RS. Cause and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. Arch Intern Med. 1989 Oct. 149(10):2277-82
71. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006 Jan. 129(1 Suppl):80S-94S.
72. Aras G, Kanmaz D, Kadakal F, Purisa S, Sonmez K, Tuncay E, et al. Gastroesophageal reflux disease in our asthma patients: the presence of dysphagia can influence pulmonary function. Multidiscip Respir Med. 2012 Dec 17. 7 (1):53.
73. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. N Engl J Med. 2011 May 5. 364(18):1695-707
74. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16. 5:CD002314
75. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003. CD001186.

76. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Apr. 151(4):969-74.
77. Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U, et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Sep. 101(3):316-24.
78. Marcus P. Incorporating anti-IgE (omalizumab) therapy into pulmonary medicine practice: practice management implications. Chest. 2006 Feb. 129(2):466-74
79. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med. 2011 Mar 17. 364(11):1005-15.
80. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011 May 3. 154(9):573-82
81. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep 25. 371 (13):1198-207.
82. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep 25. 371 (13):1189-97.
83. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012 Aug 18. 380 (9842):651-9
84. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2015 May. 3 (5):355-66.
85. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016 Oct 29. 388 (10056):2115-2127.
86. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016 Oct 29. 388 (10056):2128-2141.
87. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med. 2017 Jun 22. 376 (25):2448-2458.

88. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018 Jun 28. 378 (26):2486-2496.
89. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018 Jun 28. 378 (26):2475-2485.
90. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2021 May 13. 384 (19):1800-1809.
91. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jan 15. 181(2):116-24.
92. Keller D. Bronchial Thermoplasty Benefits Asthma Sufferers Long Term. Medscape Medical News. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/804695. Accessed: June 4, 2013.
93. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa E Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013 Aug 30.
94. Boggs W. Bronchial Thermoplasty Effective for Severe Persistent Asthma. Medscape [serial online]. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/811113. Accessed: September 30, 2013.
95. O'Byrne PM, Pedersen S, Carlsson LG, et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 1. 183(5):589-95.
96. Dhuper S, Chandra A, Ahmed A, et al. Efficacy and cost comparisons of bronchodilatator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment. J Emerg Med. 2011 Mar. 40(3):247-55.
97. Holgate ST, Bradding P, Sampson AP. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:1–13.
98. Hay DWP, Torphy TJ, Undem BJ. Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks. Trends Pharmacol Sci. 1995;16:304–309
99. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vilkka V, Spur BW, Lee TH. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. Lancet. 1993;341:989–990