

Syndrome Of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) In Inflammatory Diseases And Its Effect On Heart

Dr. Abdullah Cheikh Ibrahim*

Dr. Faisal Radwan**

Wiaam Sahyouni***

(Received 24 / 6 / 2024. Accepted 22 / 7 / 2024)

□ ABSTRACT □

Introduction: Although Hyponatremia is a well-known complication of many inflammatory diseases, However, the pathophysiology in this context remained poorly understood until recently. There is now considerable evidence indicating the important role played by inflammatory cytokines, especially IL-6, in the non-osmolar secretion of Vasopressin, which is the primary cause of syndromic formation during systemic inflammatory diseases. The seriousness of serum sodium deficiency occurring in the context of SIADH is not limited to its neurological symptoms, but also to its effects on cardiac action potential and conductive pathways in the heart

Research objective: This research aims to study the direct relationship between the severity of the inflammatory condition clinically and laboratory on the one hand, and between serum sodium levels and the resulting effects on the electrocardiogram and the occurrence of cardiac arrhythmias that may be fatal, which contributes to the proper therapeutic approach to reduce the possibility of these arrhythmias occurring, and thus Improve disease prognosis.

Materials and Methods: A prospective cohort analytical study that included 45 cases (28 males, 17 females) of patients with SIADH syndrome as a result of an inflammatory or septic condition, according to the Barter and Schwartz criteria for diagnosing the syndrome, and who were admitted to various departments of Tishreen University Hospital in Lattakia in the time period 2023-2024. After verifying that they do not meet all exclusion criteria in the research.

Results: In our research, we concluded a predictive value for serum sodium, which can be considered a limit value for the possibility of arrhythmia occurring in the patient upon reaching it. It is equal to $Na = 128.5$ mmol/L, with a sensitivity of 92.9% and a specificity of 100%, with an important prognostic and predictive value

P -value=0.0001. We also found in our study that the severity of inflammation as indicated by various laboratory inflammatory parameters (CRP - WBC - percentage of Neutrophils) is inversely proportional to serum sodium levels, and directly proportional to the QTc interval values in patients. Also, strikingly, the severity of hyponatremia is related to the type of arrhythmia occurring, as we found that in cases of severe hyponatremia, bradycardia arrhythmias were more common than others. We also found that cases of mild hyponatremia were not significantly associated with any significant electrical abnormalities.

Conclusion: All patients with inflammatory conditions are susceptible to the occurrence of hyponatremia as a result of the development of SIADH in the context of inflammation and the effect of cytokines, especially IL-6, on causing continuous infusion of vasopressin (AVP leaking), causing conditions of varying severity ranging from mild asymptomatic hyponatremia, to severe hyponatremia causing life-threatening arrhythmias that we often see in intensive care units patients and critically ill patients.



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

**Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

***Master's Student, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإلتهاب في الأمراض الالتهابية وتأثيرها على القلب

د. عبدالله شيخ ابراهيم*

د. فيصل رضوان**

ونام صهيوني***

(تاريخ الإيداع 24 / 6 / 2024. قبل للنشر في 22 / 7 / 2024)

□ ملخص □

مقدمة: بالرغم من أن نقص الصوديوم هو حالة معروفة كاختلاط للعديد من الأمراض الالتهابية، إلا أن الفيزيولوجيا المرضية في ذلك السياق بقيت غير مفهومة حتى وقت قريب. يوجد الآن أدلة كبيرة تشير للدور الهام الذي تمارسه السيبتوكينات الالتهابية وخاصة الإنترلوكن-6 (IL-6) في الإفراز غير الأوزمولي للفازوبريسين والذي يعد السبب الأساسي لتطور متلازمة الإفراز غير الملائم للفازوبريسين SIADH خلال الأمراض الالتهابية الجهازية. حيث لا تقتصر خطورة نقص الصوديوم المصلي الحاصل في سياق SIADH على أعراضه العصبية بل أيضاً تأثيراته على كمون العمل القلبي والطرق الناقلية في القلب.

هدف البحث: يهدف هذا البحث لدراسة العلاقة المباشرة بين شدة الحالة الالتهابية سريرياً ومخبرياً من جهة، وبين مستويات صوديوم المصل والتأثيرات التابعة لذلك على تخطيط القلب الكهربائي وحدث اللانظميات القلبية التي قد تكون قاتلة، مما يساهم في التوجه العلاجي السليم لتقليل احتمالية حدوث تلك اللانظميات، وبالتالي تحسين إنذار المرض.

المواد والطرق: دراسة تحليلية حشدية تقدمية شملت 45 حالة (28 ذكر، 17 أنثى) من المرضى المصابين بمتلازمة SIADH نتيجة حالة التهابية أو انتانية وذلك بحسب معايير بارتر وشوارتز لتشخيص المتلازمة، والمقبولين في مختلف أقسام مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في الفترة الزمنية 2023-2024، بعد التحقق من خلوهم من جميع معايير الاستبعاد في البحث.

النتائج: خلصنا في بحثنا لقيمة تنبؤية لصوديوم المصل، يمكن اعتبارها قيمة حدية لاحتمالية حدوث اضطرابات نظم عند المريض عند الوصول لها، وهي تساوي $Na=128.5$ ممول/لتر، وذلك بحساسية تساوي 92.9% ونوعية 100% مع قيمة إنذارية وتنبؤية هامة $P\text{-value} = 0.0001$. كما وجدنا في دراستنا هذه أن شدة الالتهاب التي استدلينا عليها من خلال المشعرات الالتهابية المخبرية المختلفة (WBC - CRP - النسبة المئوية للمعدلات) تتناسب عكساً مع مستويات صوديوم المصل، وطرذاً مع قيم الفاصلة QTC عند المرضى. كما أنه وبشكل ملفت فإن شدة نقص الصوديوم المصلي مرتبطة بنوع اضطراب النظم الحاصل، حيث تبين لدينا أنه في حالات نقص الصوديوم الشديد كانت اضطرابات النظم التباطؤية أشيع من غيرها. كما وجدنا أن حالات نقص الصوديوم خفيف الشدة لم تتوافق بشكل هام مع أي شذوذات تخطيطية أو كهربائية تذكر.

الخلاصة: جميع مرضى الحالات الالتهابية معرضون لحدوث نقص صوديوم المصل نتيجة تطور SIADH في سياق الالتهاب وتأثير السيبتوكينات وخاصة IL-6 على إحداث تسريب مستمر للفازوبريسين (AVP Leaking)، مسبباً حالات متفاوتة الشدة تتراوح من نقص الصوديوم الخفيف اللاعرضي، إلى نقص الصوديوم الشديد والمسبب لاضطرابات النظم المهددة للحياة والذي نراه غالباً عند مرضى العناية المشددة والحالات الحرجة.

مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04



حقوق النشر

* أستاذ، قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية

** أستاذ مساعد، قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية

*** طالب ماجستير، قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية

مقدمة:**1. الهرمون المضاد للإبالة: أرجنين فازوبريسين AVP:**

يتم اصطناع AVP حيوياً في أجسام الخلايا العصبية في النوى فوق البصرية والبطينات الجانبية من منطقة ما تحت المهاد الأمامي كبروتين طبيعي ، يدعى بروتين "فازوبريسين- نيوروفيسين-2- كوببتين" ، والذي ينتقل على طول السبيل فوق البصري النخاعي إلى الغدة النخامية الخلفية. هناك، يتم تجزئة البروتين المسبق إلى AVP و neurophysin 2 و co-peptin ويتم تخزينه في حبيبات إفرازية بالاشتراك مع بروتين ناقل وذلك في التوسعات الطرفية للخلايا العصبية الإفرازية التي تقع على تماس مع الأوعية الدموية (15).

يرتبط AVP بثلاثة مستقبلات معروفة متواجدة بغشاء الخلية للأنسجة المستهدفة، وهذه المستقبلات هي V1a و V1b (المعروف أيضاً باسم V3) و V2 ، حيث أنها تتوسط التأثيرات المختلفة له. مستقبل V1a هو مستقبل موجود في الغالب في خلايا العضلات الملساء الوعائية ولكنه موجود أيضاً في عدد من الخلايا الأخرى، مثل خلايا الكبد والصفائح الدموية والدماغ والخصية. تعمل مستقبلات V1a عن طريق تنشيط فوسفوليپاز C على ارتفاع الكالسيوم داخل الخلايا ، والذي بدوره يحفز تقبض الأوعية. تم العثور على مستقبلات (V3) V1b في معظمها في الغدة النخامية الأمامية ، حيث تحفز إفراز الهرمون المنشط لقشر الكظر (ACTH) . في حين تتواجد مستقبلات V2 على الغشاء الجانبي للخلايا الرئيسية للأنبوب المعوج البعيد والقناة الجامعة للنيفرون الكلوي. ويؤدي تنشيط مستقبل V2 إلى إندخال قناة الماء aquaporin-2 في الغشاء القمي لخلايا القناة الجامعة، مما يجعلها أكثر نفاذية للماء. توجد مستقبلات V2 أيضاً في الخلايا البطانية الوعائية وتحفز تحرير عامل فون ويلبراند.

2. دور الفازوبريسين في التنظيم الأوزمولي الطبيعي:

في الظروف الفيزيولوجية الطبيعية يكون توازن الماء في الجسم مضبوطاً بشكل محكم بحيث أن أي تغيير في أوزمولية المصل ستؤثر في إفراز الفازوبريسين. العديد من المناطق الدماغية وخاصة منطقة تحت المهاد تلعب الدور الرئيسي في تحسس أوزمولية المصل وترجمة هذه الإشارات لتحرير الفازوبريسين، هذه المناطق تشمل النواة فوق البصرية SON، النواة جانب البطينات PVN ، العضو تحت القبو SFO و العضو الوعائي للصفحة الطرفية OVLT . علاوة على ذلك، فإن مستقبلات الضغط الموجودة في الأذينة اليسرى و قوس الأبهر والجيب السباتي تتحسس الحجم الدوراني الفعال في الأوعية الدموية ومستوى ضغط الدم الشرياني. حيث أن تقليل حجم الدورة الدموية بنسبة 8-10% يزيد بشكل كبير من إطلاق AVP بآلية راجعة. في معظم الحالات الفيزيولوجية ، تعمل مستقبلات الحجم ومستقبلات التناضح معاً لزيادة أو تقليل إطلاق AVP ، كما قد يتم إطلاق AVP أيضاً استجابةً للمنبهات المسببة للشدة الجسدية أو النفسية ، مثل الألم أو القلق والخوف ، أو بتحريض من الأدوية المختلفة.

إن الإفراز غير الأوزمولي للفازوبريسين قد يكون ملائم وفزيولوجي بسبب نقص الحجم الدوراني الفعال أو هبوط الضغط الشرياني، او غير ملائم للاستتباب السوي الفزيولوجي وذلك يدعى سريرياً بمتلازمة الإفراز غير الملائم للفازوبريسين SIADH.

3. متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإبالة (الفازوبريسين):

يتم تعريف المتلازمة بنقص صوديوم الدم ونقص الأوزمولية المصلية الذي ينتج عن إفراز و/أو تأثير غير مناسب ومستمر للهرمون المضاد لإدرار البول AVP على الرغم من حجم البلازما الطبيعي أو المرتفع (15) ، والذي بدوره ينجم

عنه ضعف إفراز الماء في الكلى، مع إعادة امتصاصه نتيجة لزيادة نفاذية الماء الحر في الانابيب المعوجة البعيدة والقنوات الجامعة في النيفرونات، من خلال إندخال قنوات الأكوبرين، مما ينتج عنه إطراح بول مكثف ذو أوزمولية مرتفعة نسبياً وبشكل غير ملائم للاستتباب الحلولي الطبيعي في الجسم.

3 . 1 . تشخيص SIADH :

في ظل صعوبة وجود الاستقصاء المخبري النوعي والوحيد لتشخيص هذه المتلازمة، فإن تشخيصها أفضل ما يكون بتطبيق معايير بارتر وشوارتز (Bartter-Schwartz criteria) والتي نجلها بما يلي: (14)(15)(29)

• نقص صوديوم مترافق مع انخفاض الأوزمولية في المصل > 275 ملي أوزمول / كغ (القيمة الطبيعية بين 275-295 ملي أوزمول/كغ).

• الأوزمولية في البول < 100 ملي أوزمول / كغ (بينما في حالات نقص صوديوم المصل المترافق مع نقص أوزمولية المصل لأسباب أخرى، يجب أن تكون أوزمولية البول بين 50-100 ملي أوزمول/كغ نتيجة كبح AVP فيولوجياً)

• وجود ساء حجمي (غياب العلامات السريرية لنقص الحجم أو فرط الحجم) .

• زيادة الصوديوم في البول < 30 ملي مول / لتر .

• لا يوجد سبب آخر لنقص صوديوم الدم (لا يوجد قصة استخدام مدر للبول ولا اشتباه في خلل الوظيفة القلبية أو الكلوية أو الكظرية أو الدرقية أو الكبدية).

3 . 2 . أسباب SIADH:

هناك العديد من الأسباب المرضية المحرزة لإفراز AVP بشكل شاذ وغير ملائم، منها الأسباب العصبية المركزية كالنزوف والأورام والاحتشاءات والرضوض داخل القحف، الخباثات والإفراز الهاجر AVP وخاصة من أورام الرئة صغيرة الخلايا وأورام البنكرياس والأنبوب الهضمي، بعض الأدوية وخاصة الأدوية النفسية والعصبية، الجراحات الكبيرة كالتدخل على جوف البطن والصدر، والأهم من ذلك هو الإنتانات والحالات الالتهابية الجهازية لا سيما من منشأ تنفسي. يُذكر أن هنالك شكلين وراثيين لمتلازمة SIADH وهي حالات نادرة، إحداها تسمى Nephrogenic Syndrome حيث توجد طفرة جينية في الجين المسؤول عن مستقبلات V2 والمتوضع على الصبغي رقم 10، ينجم عنها تفعيل مستمر ومفرط لهذه المستقبلات. والأخرى تدعى Hypothalamic Syndrome حيث تكون الطفرة على حساب الجين TRPV4 المسؤول عن تحسس الأوزمولية في الوطاء مما يجعلها غير سوية لتحسس نقص الأوزمولية المصلية وبالتالي عدم كبح AVP (27)(29).

4 . الالتهاب الجهازى و SIADH:

خلال الحديثة الالتهابية، العديد من طلائع السيبتوكينات الالتهابية تفرز في الدوران الجهازى للبدء بما يعرف بـ "طور الاستجابة الحادة"، والذي يعد جزء من المناعة الغريزية. وأهم طلائع السيبتوكينات الالتهابية هي العامل المنخر للورم - α (TNF- α)، الانتروكين - β 1 (IL-1 β)، والانتروكين -6 (IL-6). يتم إفرازها من وحيدات النوى والبالعات وذلك بعد تحريض هذه الخلايا من قبل الإندوتوكسن ، حيث تفرز بشكل تسلسلي.

إن إفراز كل من TNF- α و IL-1 β يحرضان إفراز المزيد من كلا المركبين بشكل ذاتي ومتبادل بينهما. كما أن كلاهما يحرضان إفراز الانتروكين -6. وعلى العكس فإن إفراز المزيد من الانتروكين -6 يكبح تحريض إفراز TNF- α و IL-1 β ، وبسبب هذا التأثير المتبادل فإن الانتروكين -6 يلعب الدور الأساسي في تنظيم الاستجابة الالتهابية (1).

يمارس الانترلوكن -6 الجوال في المصل تأثيراته الخلوية عبر مستقبلات متواجدة على الغشاء الخلوي (IL-6R) أو ذوابة في الحيز خارج الخلوي (sIL-6R) حيث يشكل مع مستقبلاته معقداً يرتبط بدوره مع تحت وحدة ناقلة للإشارة تدعى gp130 وهذا يؤدي الى بلمرة gp130، وتلك العملية تحفز الإنزيم Janus kinase (JAK) لنقل الإشارة في السبيل داخل الخلوي وتفعيل الجين الهدف المسؤول عن تصنيع AVP، والمتواجد على الصبغي رقم 20 عند البشر.

5. تأثير SIADH على كمن العمل القلبي:

عندما تنخفض تراكيز صوديوم المصل في سياق الأمراض الالتهابية، نكون أمام العديد من سيناريوهات اللانظميات القلبية والتي نفسرها بما يلي:

1. ينخفض مدرج الصوديوم في الطور 0 من كمن العمل في العضلة القلبية فيصبح زوال الاستقطاب أبطأ وأقل اندحاراً، بالإضافة لانخفاض سرعة انتشار التنبيه خلال العضلة القلبية والطرق الناقلة.

2. تصبح فترة عودة الاستقطاب في الطور 4 في كمن عمل العضلة القلبية أطول وأبطأ بسبب بطء عمل مضخات الكالسيوم-صوديوم والصوديوم-بوتاسيوم مما ينتج عنه تطاول في زمن كمن العمل والذي يتظاهر على تخطيط القلب الكهربائي بتطاول الفاصلة QT. كما يعزز كل من IL-6 و IL-1 دخول الكالسيوم عبر قنوات L-Type في الطور الثاني من كمن عمل العضلة القلبية مما يساهم في تطاول زمنه وبالتالي زمن الفاصلة QT، وذلك يؤهب لحدوث لانظميات تسرعية بطينية بآلية Triggered Activity.

3. ينخفض مدرج الصوديوم في الطور 4 من كمن العمل في الخلايا النازمة للقلب بالعقدة الجيبية الأذينية S.A node، مما ينجم عنه بطء في رفع كمن الغشاء باتجاه قيمة العتبة اللازمة لفتح قنوات الكالسيوم وبدء الطور 0 الذي يمثل انطلاق التنبيه الكهربائي من خلايا العقدة إلى الطرق الناقلة. أي أنه سيحصل تباطؤ في عمل S.A Node وبالتالي تباطؤ النظم الجيبي القلبي (11).

4. إن التباطؤ الحاصل في العقدة الجيبية، سيفسح المجال أمام البؤر الشاذة ذات النظم الأسرع أن تسيطر على نظم القلب (رجفان أذيني مثلاً) (7) الدراسات السريرية اقترحت أن انخفاض الصوديوم قد يسبب نوبات رجفان أذيني. حيث أن احتباس الماء سيرفع من الضغط الممارس على جدران الأذينات ويسبب تمددها إلى حد ما، مما يزيد قابلية حدوث اللانظميات الأذينية. وفي دراسات سريرية أخرى على قلوب الأرانب تم توضيح أن الصوديوم المصلي المنخفض يؤدي لنشوب ما يشبه حدثية انفجارية على المستوى الكهربائي في الاوردة الرئوية، قاذحة لزناد الرجفان الأذيني. من هنا نستنتج أن الرجفان الاذيني قد ينشأ تبعاً لعدة عوامل مسببة مشتركة فيما بينها من ضمنها تأثير الخلل الشاردي المرضي ووجود تباطؤ هام قد يصل للحصار في ناظم الخطا الأساسي S.A Node، بالإضافة لزيادة الشد على جدران الأذينات (16)(31).

5. نقص الصوديوم الحاصل سوف يعيق زوال استقطاب العقدة الأذينية البطينية A.V node ويكبح الوظيفة المثبطة التي تمارسها على الطرق الشاذة accessory pathways، مما يفسح المجال لعبور التنبيهات عبر هذه الطرق (هذا بدوره يؤهب للتسعات فوق البطينية) (7).

6. تثبيط كمن العمل في الخلايا النازمة للقلب يؤهب لحدوث حصار A.V Node و S.A Node على اختلاف درجاته، تصل حتى الحصار القلبي التام (3)(6)(9)

7. سجلت عدة حالات كان لنقص الصوديوم المصلي فيها أثراً على تخطيط القلب الكهربائي بحيث اتخذ نمطاً مشابهاً لبروغادا (Brugada-like ECG pattern) (التزحل للأعلى مقعر الشكل للقطعة ST و المنتهي بموجة T

- مقلوبة في المساري الصدرية اليمنى) التي ترتبط عادةً باعتلال قنوات الصوديوم في الغشاء الخلوي أو نتيجة تناول الأدوية الحاصرة لقنوات الصوديوم Class1، حيث سجلت هذه الحالات تراجع لهذا المظهر التخطيطي وعودته للطبيعي مع تصحيح مستويات الصوديوم المصلي (5)(19)(20)(21)(22) حيث كان انخفاض مدرج الصوديوم في كمون العمل مبرراً كافياً لتفسير هذه الظاهرة.
8. سجلت عدة حالات أظهرت على تخطيط القلب الكهربائي حصار غصن أيسر تام LBBB، وحصار ثنائي الحزم. ارتبط بشكل واضح مع مستويات الصوديوم المصلي المنخفضة وتراجع مع تصحيحها، يمكن تفسير ذلك بخلل إزالة الاستقطاب الحاصل في الطرق الناقلة.
9. قد وجدت بعض الحالات التي يكون فيها التظاهر التخطيطي لنقص صوديوم المصل الشديد هو تأنف الموجة T، حيث هذا التأنف مؤقت وقابل للعكس عند تصحيح مستويات صوديوم المصل. فعلى الرغم من أن تغيرات شكل الموجة T هي حالة معروفة في حالات فرط بوتاسيوم المصل إلا أن تأنف الموجة T هي حالة تعتبر نادرة في نقص صوديوم المصل. فيجب علينا ربط هذا المظهر التخطيطي بالسياق السريري والمخبري قبل الحكم على سببه (16).
10. قد نرى علامة تخطيطية على المسرى aVR تتظاهر بوجود موجة R مسيطرة على هذا المسرى، وهو ما قد نراه عند حالات نقص صوديوم المصل أو الانسمام باحصرات قنوات الصوديوم، وخاصة عندما يكون ارتفاع موجة R في هذا المسرى < 3 مم، أو $R/S \text{ Ratio} > 0.7$.

طرائق البحث ومواده

عينة الدراسة:

شملت عينة الدراسة 45 حالة (28 ذكر، 17 أنثى) من المرضى المصابين بمتلازمة SIADH نتيجة حالة التهابية أو انتانية، والمقبولين في مختلف أقسام مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، والمحققين لمعايير الاشتمال في البحث.

مكان وزمان الدراسة:

مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية ضمن الفترة ما بين كانون ثاني / يناير 2023 وحتى آذار/مارس 2024

معايير الاشتمال:

جميع مرضى الاستشفاء المصابين بحالة التهابية أو انتانية ممن تنطبق عليهم معايير بارتر وشوارتز لتشخيص SIADH (14)(15)(29).

معايير الاستبعاد:

1. مرضى ارتفاع شحوم وكولسترول المصل.
2. مرضى داء السكري غير المضبوط
3. أمراض الكلى المزمنة وأمراض الكبد المزمنة
4. مرضى قصور أو فرط نشاط الدرق
5. مرضى قصور العضلة القلبية $EF > 50\%$
6. المرضى الذين يأخذون زمر دوائية تسبب نقص في الصوديوم (المدرات، حاصرات الخميرة القالبة للأنجيوتنسن أو مضادات مستقبلات الأنجيوتنسن) أو تحصر أقتية الصوديوم الشاردية (مضادات اضطراب النظم CLASS 1).

7. مرضى نقص الأوكسجة $SPO_2 > 90\%$

8. مرضى سوء التغذية والكحولية المزمنة

9. مرضى النزف الصاق والتجفاف والإسهالات الغزيرة والإقياءات الشديدة (مرضى نقص الحجم)

10. مرضى اضطراب البوتاسيوم والكالسيوم البدئي عند وضع التشخيص.

تنظيم ومتابعة المرضى:

تم اختيار المرضى المصابين بحالات انتانية أو التهابية (بما في ذلك مرضى الرضوض الواسعة والعمليات الجراحية والأورام والأمراض المناعية) في المستشفى وذلك بعد التقييم السريري للمريض وربط الموجودات السريرية مع المشعرات الالتهابية حيث تم إجراء تحاليل CBC, CRP لجميع مرضى عينة الدراسة، ومن ثم التأكد من تحقيق معايير الاشتمال لتحري وجود SIADH لديهم وذلك عبر إجراء التحاليل:

صوديوم المصل (ممول/لتر) - سكر المصل (مغ/دل) - يوريا المصل (مغ/دل) - جمع عينة بول 24 ساعة (متضمنة قيمة صوديوم وبوتاسيوم البول ممول/لتر ، يوريا البول مغ/دل، سكر البول مغ/دل)
تم حساب أوزمولية المصل بحسب معادلة Smithline and Gardner :

$$\text{Serum}_{\text{osm}}(\text{mosm/kg}) = 2(\text{Na}) + \text{glucose}/18 + \text{Urea}/6$$

كما تم حساب أوزمولية البول بحسب المعادلة:

$$\text{Urine}_{\text{osm}}(\text{mosm/kg}) = 2(\text{Na}+\text{K}) + \text{glucose}/18 + \text{Urea}/6$$

تم استبعاد الأسباب الأخرى المؤدية لنقص الصوديوم أو المتهمة بحدوث اضطرابات نظم عبر إجراء:

تحليل شحوم المصل - خمائر الكبد واليوميين المصل - تروبونين المصل -TSH- كرياتينين المصل - بوتاسيوم وكالسيوم المصل - إجراء إيكو قلب عبر جدار الصدر بجهاز نوع (Siemens Acuson x300 Premium) الموجود في مستشفى تشرين الجامعي لتحري وجود قصور قلب والحالة الحجمية للمرضى.

تم تسجيل بيانات المرضى (الاسم، العمر، الجنس) مع القصة المرضية والتاريخ المرضي والدوائي لكل حالة بشكل مفصل. و أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى الواعيين الداخليين في عينة الدراسة كما تم إخبار ذوي المرضى غير الواعيين وأخذ موافقتهم.

تم إجراء تخطيط قلب كهربائي قاعدي لجميع المرضى المشمولين في الدراسة (45 عينة) مع إجراء مسرى طويل وحساب الفاصلة QTc بحسب Bazett Formula. وتم فرز اللانظميات القلبية الموجودة عند بدء المتابعة لكل مريض إلى (تسرعية، تباطؤية، متبدلة، مظهر تخطيطي دون لانظميات). تمت متابعة 30 مريض من إجمالي المرضى الذين شوهد لديهم اضطرابات تخطيطية عند إدخالهم في عينة الدراسة (33 مريض). حيث خضعوا لعلاج تعويضي لرفع قيم صوديوم المصل ومراقبة التغيرات الحاصلة أثناء فترة المتابعة فيما يخص QTc واضطرابات النظم لديهم مع قيم الصوديوم المختلفة. بعضهم أجري لهم هولتر تخطيط 24 ساعة والبعض الآخر كانوا موضوعين على جهاز Monitor يسجل الشذوذات الكهربائية .

الدراسة الاحصائية Statistical Study:

تصميم الدراسة: دراسة تحليلية حشدية تقدمية (Analytic cohort study (prospective)

تضمن الإحصاء الوصفي مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت للمتغيرات الكمية وتكرارات ونسب مئوية للمتغيرات النوعية .

تم استخدام الاختبارات التالية :

- 1- اختبار Independent T student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين.
 - 2- اختبار One Way Anova لدراسة الفرق بين متوسط أكثر من مجموعتين .
 - 3- اختبار Chi-Square Or Fisher exact لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية .
 - 4- معامل الارتباط Pearson Correlation لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية.
 - 5- اختبار Friedman Test للمقارنة بين متوسط عدة مجتمعات مرتبطة.
- تم رسم منحنى Receiver Operation Characteristic (ROC Curve) لقيم صوديوم المصل التي تحقق أفضل قيمة تنبؤية وتم الاعتماد على المساحة تحت المنحنى Area Under Curve (AUC) حيث درجة الدقة عالية عندما تكون بين 1 - 0.9 واعتبرت النتائج هامة احصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$ ، وتم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (version25) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج .

النتائج:

شملت عينة البحث 45 مريضاً ممن تنطبق عليهم معايير متلازمة SIADH لسبب انتاني أو التهابي والمقبولين في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2023-2024 والمحققين معايير الاشتمال في البحث تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 30 الى 75 سنة بمتوسط 52.5 ± 13.03 سنة . توزعوا بين 28 ذكراً (بنسبة 62.22% من إجمالي العينة) و 17 أنثى (بنسبة 37.78% من إجمالي العينة).

جدول (1) توزع عينة 45 مريضاً حسب نوع الحالة الالتهابية مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2023-2024.

نوع الحالة الالتهابية	العدد	النسبة
مع انتان	31	68.89%
دون انتان	14	31.11%
المجموع	45	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 68.89% من عينة البحث المدروسة كان الالتهاب لديهم ناجم عن انتان.

جدول (2) توزع عينة 45 مريضاً حسب وجود اضطراب النظم أو تبدل تخطيطي من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2023-2024.

اضطراب النظم أو تبدل تخطيطي	العدد	النسبة
موجود	33	73.33%
غير موجود	12	26.67%
المجموع	45	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 73.33% من عينة البحث المدروسة كان لديهم اضطراب في نظم القلب أو مظاهر تخطيطية ناجمة عن نقص الصوديوم.

جدول (3) توزع عينة 45 مريضاً حسب نتيجة تخطيط القلب الكهربائي ونوع اضطراب النظم من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2023-2024.

		النسبة	العدد	تخطيط القلب الكهربائي
نوع اضطراب نظم	تسارعي	26.67%	12	
	تباطؤي	20%	9	
	متبدل	11.11%	5	
	نمط تخطيطي دون لا نظميات	15.55%	7	
طبيعي		26.67%	12	

نلاحظ من الجدول السابق أن وجود اضطراب نظم أو مظهر تخطيطي كان لدى 73.33% من عينة البحث المدروسة وكانت النتائج على الشكل التالي : تسارعي في 26.67% ، تباطؤي في 20% ومتبدل في 11.11% و نمط تخطيطي دون لا نظميات في 15.55%.

جدول (4) توزع عينة 33 مريضاً حسب اسم اضطراب النظم المشخص لديهم من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2023-2024.

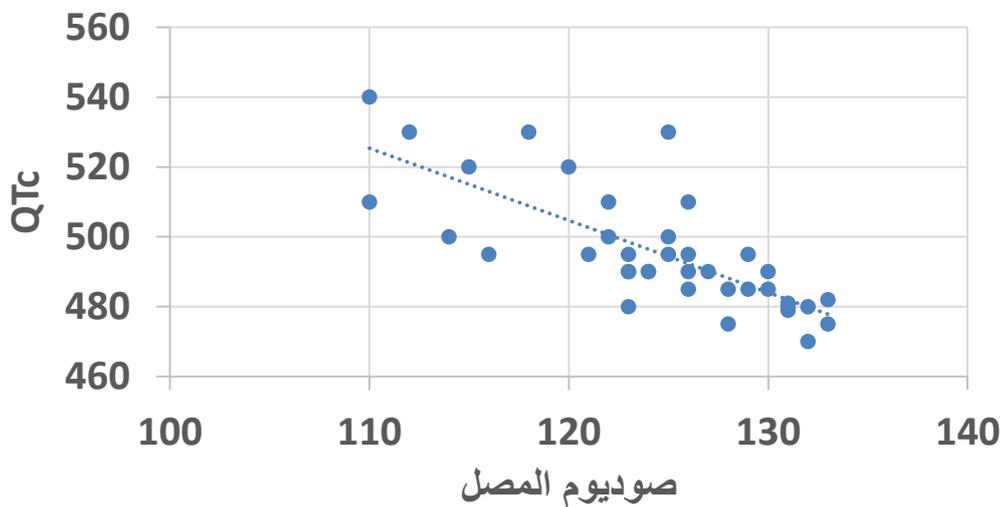
اضطراب النظم	النسبة	العدد
رجفان أذيني / رفرفة أذينية	30.3%	10
بطء جيبى معزول	18.2%	6
حصار قلب (درجة 2 أو 3)	9.1%	3
نوب SVT	6.1%	2
نوب MAT	9.1%	3
تطاول الفاصلة P-R	9.1%	3
PVCs	6.1%	2
اضطرابات اخرى	(3%)	4

نلاحظ من الجدول السابق أن الرجفان الأذيني / رفرفة أذينية هما الأشيع في اضطرابات النظم بنسبة 30.3% تلاهما الببط الجيبي المعزول بنسبة 18.2% من ثم حصرات القلب من الدرجة 2 أو 3 وتطاول الفاصلة P-R ونوب MAT بنسبة 9.1% لكل منهم، ثم نوب SVT وخارج الانقباض البطينية بنسبة 6.1% لكل منهما، الاضطرابات الأخرى كانت عبارة عن حالة من كل نوع (مظهر تخطيطي مشابه لبروغادا ، نوب monomorphic VT ، PACs و Torsade de point) بنسبة 3% لكل نوع.

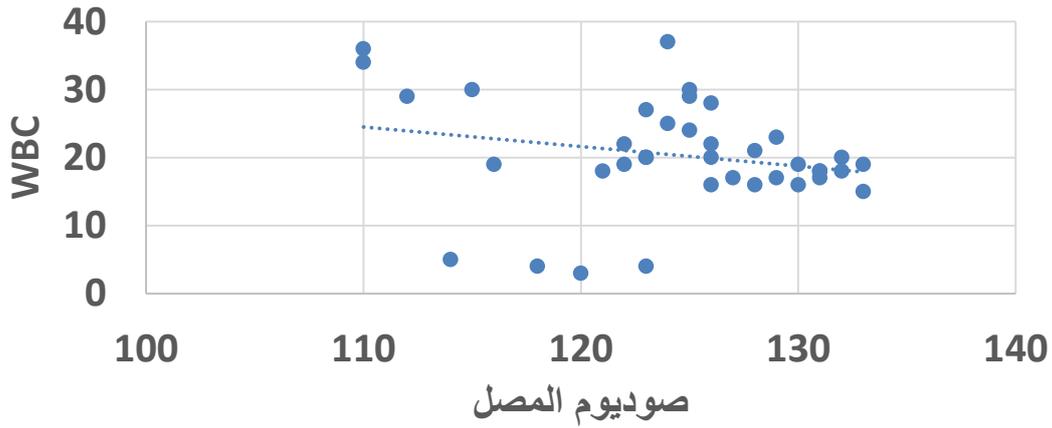
جدول (5) توزع عينة 45 مريضاً حسب شدة النقص في صوديوم المصل من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2023-2024.

شدة النقص في قيم صوديوم المصل	العدد	النسبة
خفيف	12	26.66%
متوسط	13	28.88%
شديد	20	44.44%
المجموع	45	100%

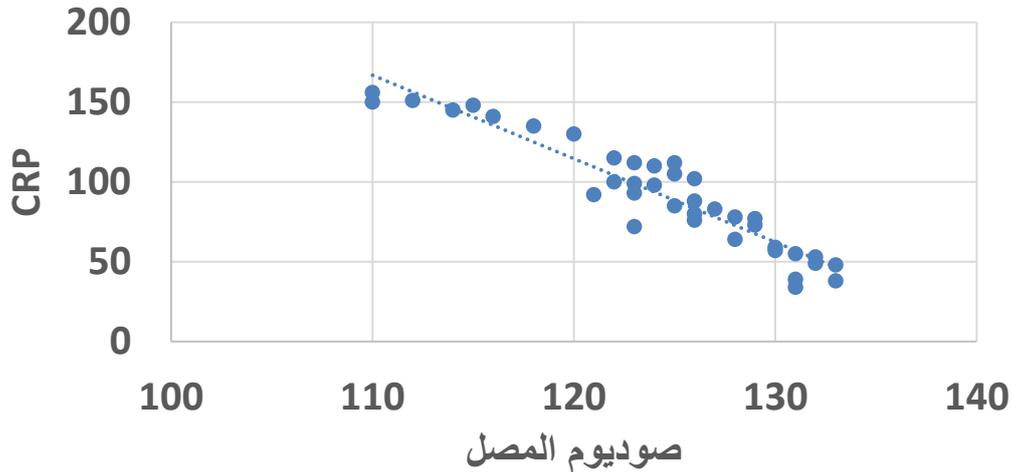
نلاحظ من الجدول السابق أن 26.66% من عينة البحث المدروسة كان نقص صوديوم المصل لديهم خفيف ، 28.88% نقص متوسط و44.44% نقص شديد كما وتراوحت قيم صوديوم المصل بين 110 الى 133 بمتوسط 124.28 ± 6.3 .



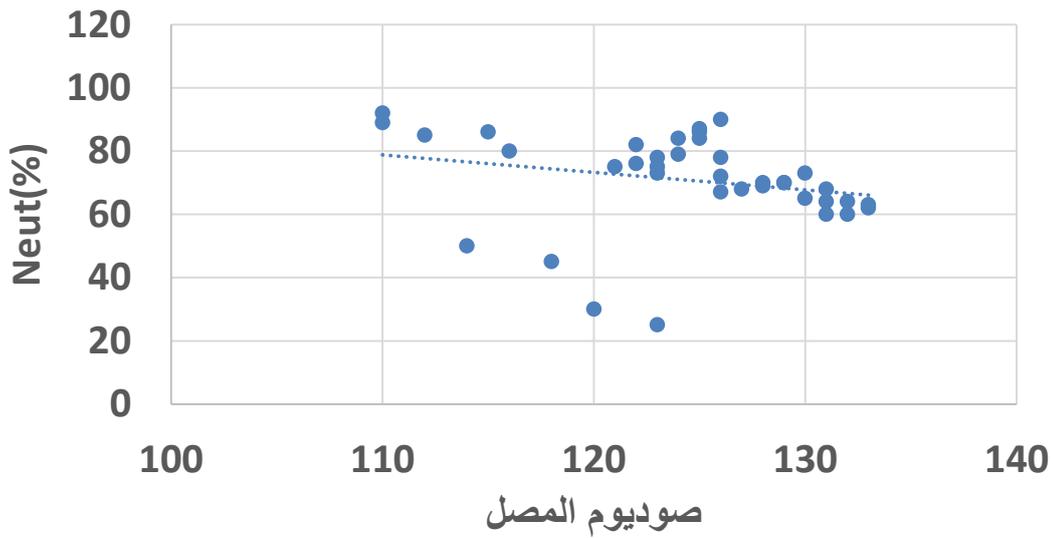
الشكل (1) الارتباط ما بين قيم صوديوم المصل و QTc في عينة 45 مريضاً مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2023-2024. تم استخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.75$ مع $p\text{-value} = 0.0001$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين بوجود فروقات دالة احصائياً أي أن انخفاض قيم الصوديوم يترافق معه ارتفاع قيم QTc .



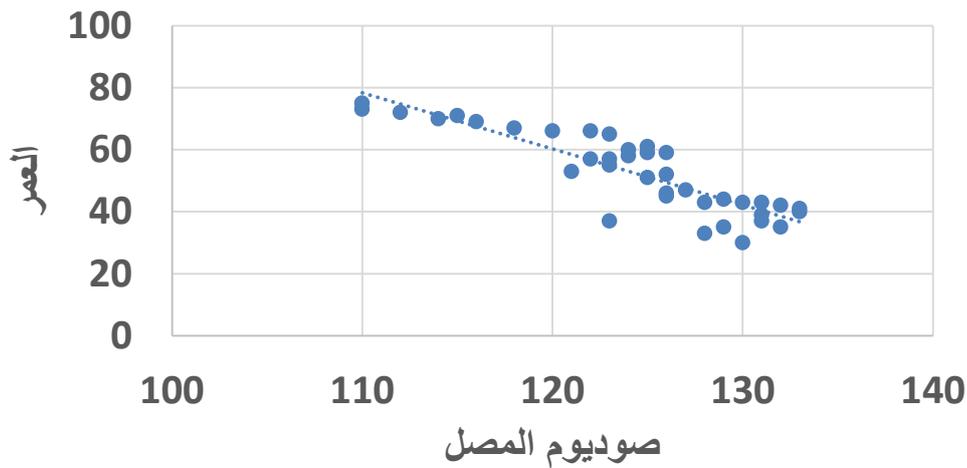
الشكل (2) الارتباط ما بين قيم صوديوم المصل و WBC في عينة 45 مريضاً مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2023-2024. تم استخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.22$ مع $p\text{-value}=0.1$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين ولكن دون فروقات دالة احصائياً أي أن ارتفاع قيم WBC يترافق معه انخفاض قيم الصوديوم.



الشكل (3) الارتباط ما بين قيم صوديوم المصل و CRP في عينة 45 مريضاً مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2023-2024. تم استخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.94$ مع $p\text{-value}=0.0001$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين بوجود فروقات دالة احصائياً أي أن ارتفاع قيم CRP يترافق معه انخفاض قيم الصوديوم.



الشكل (4) الارتباط ما بين قيم صوديوم المصل ونسبة العدلات في عينة 45 مريضاً مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2023-2024. تم استخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.22$ مع $p\text{-value}=0.1$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين ولكن دون فروقات دالة احصائياً أي ارتفاع نسبة العدلات في الحالات الالتهابية يترافق مع انخفاض في قيم صوديوم المصل .



الشكل (5) الارتباط ما بين قيم صوديوم المصل والعمر في عينة 45 مريضاً مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية -2023-2024. تم استخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.87$ مع $p\text{-value}=0.0001$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين بوجود فروقات دالة احصائياً أي أن التقدم في العمر يترافق معه نقص قيم صوديوم المصل .

جدول (6) العلاقة ما بين نوع اضطراب النظم الحاصل ودرجة نقص صوديوم المصل في عينة 33 مريضاً مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2023-2024.

درجة نقص صوديوم المصل	نوع اضطراب النظم الحاصل				P-value
	تسارعي	تباطؤي	متبدل	نمط تخطيطي دون لانظميات	
خفيف	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0.0001
متوسط	6(50%)	1(11.11%)	0(0%)	6(85.71%)	
شديد	6(50%)	8(88.89%)	5(100%)	1(14.29%)	

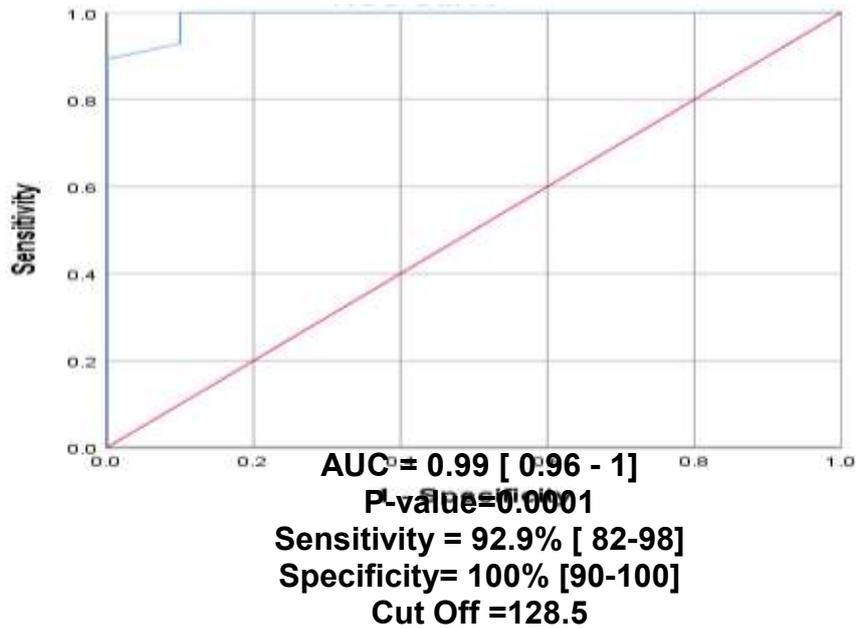
نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ما بين نوع اضطراب النظم الحاصل ودرجة نقص صوديوم المصل مع $p\text{-value}=0.0001$ حيث نجد مع حالات اضطراب النظم المتبدل كانت درجة نقص الصوديوم شديدة و88.9% من حالات التباطؤي كانت درجة نقص الصوديوم معها شديدة .

جدول (7) القيم المتوسطة لصوديوم المصل وتبعاً لنوع اضطراب في نظم القلب

في عينة 33 مريضاً من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2023-2024.

نوع اضطراب نظم القلب	Min – Max	Mean ± SD	P-value
تسارعي	122 – 129	124.80±2.2	0.0001
تباطؤي	110 – 125	115.50±5.4	
متبدل	118 – 124	121.25±2.7	
نمط تخطيطي دون لانظميات	121 – 129	125.83±2.7	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لصوديوم المصل تبعاً لنوع اضطراب النظم الحاصل مع $p\text{-value}=0.0001$ حيث كانت القيم منخفضة أكثر مع النوع التباطؤي .



الشكل (6) مخطط يمثل منحنى ROC لقيم صوديوم المصل للتنبؤ بحدوث اضطرابات النظم

المناقشة:

إن دراستنا الحالية هي دراسة تحليلية حشدية مستقبلية شملت عينة إجمالية من 45 مريض لديهم حالات التهابية جهازية متنوعة، انقسمت إلى التهاب جهازية دون وجود إنتان (14 مريض بنسبة 31.11%) وتضمن ذلك الحالات الورمية ، الرضوض الواسعة، العمليات الجراحية، الأمراض المناعية. والتهاب جهازية ناجم عن إنتان (31 مريض بنسبة 68.89%) وتضمن ذلك حالات إنتانية مختلفة أغلبها كان من الإنتانات الصدرية الفيروسية والجرثومية، إلى جانب الإنتانات العصبية كالتهاب السحايا والدماغ، وحالات تجرثم الدم والتهاب النسيج الخلوي الواسع وغيرها من مصادر الإنتان المختلفة. أصيبوا جميعاً جراء الحالة الالتهابية بمتلازمة SIADH بحسب معايير "بارتر وشوارتز" لتشخيص المتلازمة (14)(15)(29).

وبعد دراسة بيانات الـ 45 مريضاً في بحثنا هذا، وبعد تحليل نتائج المتابعة خلال فترة الاستشفاء، تم رسم منحنى ROC كما هو موضح في الشكل (6)، والذي استدلينا منه على قيمة تنبؤية حدية لصوديوم المصل، يمكن اعتبارها مؤشر هام لاحتمالية حدوث اضطرابات نظم عند المريض عند الوصول لها، وهي تساوي $Na=128.5$ ممول/لتر، وذلك بحساسية تساوي 92.9% ونوعية 100% مع قيمة إنذارية وتنبؤية هامة $P\text{-value}=0.0001$. يأتي ذلك بشكل مقارب للأوراق البحثية المنشورة سابقاً حول هذه المجال والتي حددت قيم الصوديوم المصلي التي تبدأ عندها اضطرابات النظم 125 ± 3 ممول/لتر (3)(6)(9)(10)(11).

في هذا البحث تم اعتماد بعض المشعرات الالتهابية للاستدلال على وجود و شدة الحالة الالتهابية في الجسم، منها البروتين الارتفاعي C، والتعداد العام للكريات البيضاء، ونسبة المعدلات، ولم نتمكن من إجراء معايرة IL-6 في المصل وذلك للصعوبات التقنية والمادية في إجراء معايرة للسيتوكينات الالتهابية. وتم دراسة وتحليل علاقة ارتباط هذه المشعرات مع قيمة صوديوم المصل في عينة البحث عند إدخالها في الدراسة.

فلو حظ وجود علاقة ارتباط عكسية هامة ما بين قيمة CRP المصل والتي تدل على شدة الحالة الالتهابية، وبين قيم صوديوم المصل كما هو موضح بالشكل (3)، حيث تم استخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.94$ مع

$p\text{-value} = 0.0001$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين مع فروقات دالة إحصائياً، أي أن ارتفاع قيم CRP المصل يترافق مع انخفاض هام ومؤكد بقيم صوديوم المصل. وهذا يعكس التأثير المناعي الغدي الذي تمارسه سيتوكينات الطور الحاد للالتهاب على نقص الصوديوم في سياق متلازمة SIADH. فكلما زادت شدة الحالة الالتهابية كلما كان مستوى السيتوكينات أعلى في المصل، وكلما ارتفع مشعر CRP (كونه من بروتينات الطور الحاد واصطناعه متواسط بتأثير من IL-6 أي يمكن اعتباره كبديل عنه)⁽²³⁾⁽²⁴⁾، كلما انخفض مستوى الصوديوم المصلي أكثر.

كما تم دراسة العلاقة بين التعداد الكلي للكريات البيضاء كمشعر للحالة الالتهابية، وعلاقتها بمستويات الصوديوم المصلي كما هو موضح بالشكل (2)، حيث تم استخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.22$ مع $p\text{-value}=0.1$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين ولكن دون فروقات دالة إحصائياً، أي أن ارتفاع قيمة WBC تترافق مع انخفاض قيم الصوديوم المصلي لكن لا يمكن الاعتماد على هذه العلاقة بشكل كلي إحصائياً.

وتم دراسة العلاقة بين النسبة المئوية للمعدلات Neutrophils وعلاقتها بمستويات الصوديوم المصلي كما هو موضح بالشكل (4)، حيث تم استخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.22$ مع $p\text{-value}=0.1$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين ولكن دون فروقات دالة إحصائياً، أي أن ارتفاع قيمة النسبة المئوية للمعدلات تترافق مع انخفاض قيم الصوديوم المصلي لكن أيضاً لا يمكن الاعتماد على هذه العلاقة بشكل كلي إحصائياً⁽¹²⁾.

ونستطيع تفسير نتائج العلاقة بين WBC و Neutrophils من جهة ومستويات صوديوم المصل من جهة أخرى بما يلي:

نوع الحديثة الالتهابية الحاصلة للمريض، ونوع العامل الممرض في الحالات الإلتانانية (جرثومي/ فيروسي) وشدة الحالة التي قد تصل إلى التنشيط المناعي بدلاً من ارتفاع الكريات البيض، ونوع العلاجات التي خضع لها المريض مسبقاً، جميعها تلعب دوراً هاماً في إحداث شذوذات في هذه العلاقة مما يجعلها غير معتمدة إحصائياً. حيث أن زيادة مستوى الانترلوكين - 10 عند بعض الأشخاص سيسبب تنشيط إنتاج السلسلة البيضاء في نقي العظم، على عكس بقية السيتوكينات IL-6، IL-1، TNF- α التي تحفز إنتاج هذه السلسلة. فهنا يلعب التوازن بين مستوى IL-10 وبقية السيتوكينات دوراً هاماً في إحداث فرط أو تثبيط للعدلات⁽³³⁾⁽³⁴⁾.

كما لوحظ وجود علاقة عكسية بين قيم صوديوم المصل والعمر كما هو موضح بالشكل رقم (5)، حيث تم استخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.87$ مع $p\text{-value}=0.0001$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين بوجود فروقات دالة إحصائياً، أي أن التقدم في العمر يزداد معه نقص قيم صوديوم المصل. قد يكون ذلك مفسراً بأن التقدم بالعمر يترافق مع زيادة في نسبة الإصابة بحالات التهابية مختلفة، وزيادة في التنشيط العصبي الهرموني لإفراز AVP بشكل فزيولوجي من الأساس، كما يترافق بزيادة مستويات السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6 وزيادة في التعبير عنها مقارنة بالأعمار الأقل، وذلك على عكس مستويات

عامل النمو المشابه للأنسولين نمط -1 (IGF-1) الذي تقل مستوياته مع التقدم بالعمر والذي له خصائص مضادة للالتهاب وكابحة له، مما يزيد من نشاط السيبتوكينات لدى المسنين (25)(26).

وقد بلغ عدد المرضى المصابين بنقص صوديوم شديد (>125 ممول/لتر) 20 مريض أي ما نسبته 44.44% من مجمل العينة، ولوحظ أنه عند هذه الدرجة من شدة نقص الصوديوم فإن اضطراب النظم الغالب هو من النوع التباطؤي (88.89% من حالات اضطراب النظم التباطؤي أي حوالي 8 مرضى من أصل 9 كانت درجة نقص الصوديوم لديهم شديدة) مع وجود اضطراب نظم متبدل ضمن هذا المجال من نقص الصوديوم أيضاً (100% من حالات اضطراب النظم المتبدل في عينة البحث كانت درجة نقص الصوديوم لديهم شديدة).

و فيما يخص اضطرابات النظم التسارعية فقد سُجّلت 50% من حالاتها عند مرضى نقص الصوديوم الشديد، و 50% الأخرى عند نقص الصوديوم متوسط الشدة.

كما بلغ عدد المرضى المصابين بنقص صوديوم خفيف الشدة (130-134 ممول/لتر) 12 مريض أي ما نسبته 26.66% من مجمل العينة، ولم يسجل لديهم أي شذوذ تخطيطي أو كهربائي عند إدخالهم في عينة الدراسة.

من النتائج السابقة نستدل على علاقة تربط مستويات شدة نقص الصوديوم المصلي بنوع اضطراب النظم المسبب، وكما أوضحت الجداول رقم (6) و(7) من الدراسة العملية، فإنه يوجد فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لصوديوم المصل تبعاً لنوع اضطراب النظم الحاصل مع $p\text{-value}=0.0001$ ، حيث كانت القيم منخفضة أكثر مع النوع التباطؤي أي كلما كان انخفاض الصوديوم أشد كانت اللانظميات تميل للنوع التباطؤي (متوسط قيم الصوديوم في اللانظميات التباطؤية كان 115.50 ± 5.4 ممول/لتر، بينما بلغ متوسط قيم الصوديوم في حالات اضطراب النظم المتبدل 121.25 ± 2.7 ممول/لتر، والتسارعي 124.80 ± 2.2 ممول/لتر، والشذوذ التخطيطي دون تسرعات أو تباطؤات 125.83 ± 2.7 ممول/لتر)، كما لوحظ أن الرجفان الأذيني والرفرفة الأذينية هو اضطراب النظم الأكثر تواتراً في عينة الدراسة حيث سجل في 10 حالات أي ما نسبته 30.3% من مجمل الاضطرابات المسجلة، بمتوسط قيم صوديوم 122.87 ± 2.9 ممول/لتر.

كما تم دراسة علاقة الارتباط بين قيم الصوديوم المصلي عند عينة البحث عند إدخالها في الدراسة، وبين قيم QTc على التخطيط القاعدي لديهم، تم توضيح هذه العلاقة في الشكل رقم (1) حيث تم استخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.75$ مع $p\text{-value}=0.0001$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين مع وجود فروقات هامة إحصائية، أي أن انخفاض قيم الصوديوم المصلي يترافق معه ارتفاع قيم QTc على التخطيط. وصادفنا حالة سريرية واحدة أظهر فيها مخطط القلب الكهربائي نمطاً "شبهياً ببروجادا" أثناء نقص صوديوم الدم المعزول، مع تراجع هذا النمط وعودته للطبيعي مع تحسن نقص صوديوم الدم. تشير الطبيعة العكوسة لنمط مخطط كهربائية القلب الشبيه ببروجادا في مريضنا بعد تصحيح نقص صوديوم الدم، إلى أن تناقص مدرج تركيز الصوديوم في الغشاء الخلوي كان السبب الأساسي في هذه الحالة (5)(19)(20)(21)(22).

الخلاصة:

إن التشخيص المبكر لنقص صوديوم الدم له أهمية كبيرة في تخفيض نسبة المراضة والوفيات المحتملة، وتحسين إنذار الأمراض الالتهابية. حيث أن جميع مرضى الحالات الالتهابية معرضون لحدوث هذا الخلل الشاردي الهام نتيجة تطور SIADH في سياق الالتهاب وتأثير السيبتوكينات وخاصة IL-6 على إحداث تسريب مستمر للفازوبريسين (AVP)

(Leaking)، مسبباً حالات متفاوتة الشدة تتراوح من نقص الصوديوم الخفيف اللاعرضي، إلى نقص الصوديوم الشديد والمسبب لاضطرابات النظم المهددة للحياة والذي نراه غالباً عند مرضى العناية المشددة والحالات الحرجة.

التوصيات:

1- مراقبة شوارد المصل وعلى رأسها الصوديوم عند جميع الحالات الالتهابية على اختلاف أشكالها للمرضى المقبولين في المشفى.

2- قبول جميع مرضى الحالات الالتهابية الذين تصل مستويات الصوديوم المصلي لديهم لأقل من 130 ممول/لتر بهدف المراقبة. وهذا يعني ضرورة إجراء تحاليل شوارد المصل عند مرضى التهاب الخارجيين والمراجعين للعيادات أو الإسعاف.

3- إجراء تخطيط قلب كهربائي لجميع مرضى الحالات الالتهابية في المشفى مع حساب الفاصلة QTc بدقة لتفادي حدوث اللانظميات عالية الخطورة، وذلك بشكل دوري طيلة فترة استشفائهم، وعند الحاجة يجب إجراء هولتر تخطيط 24 ساعة أو وضعهم على جهاز مونيتر لمراقبة النظم وخاصة بحال تدني مستويات الصوديوم إلى متوسط وعالي الشدة. واتخاذ الإجراءات الممكنة للوقاية من تطور اضطرابات نظم مهددة للحياة.

4- يمكن أن يكون لنقص صوديوم الدم الشديد والنهج غير المناسب لعلاج عواقب وخيمة، وينبغي طلب التشاور مع طبيب أمراض الكلى في وقت مبكر في الحالات الصعبة. ذلك أنه قد يؤدي تصحيح نقص صوديوم الدم بسرعة كبيرة إلى انحلال النخاعين الجسري المركزي (CPM) مع عجز عصبي دائم (14)(15)(29). لذا يجب التأكيد على التواصل والتنسيق المشترك بين أطباء القلب والكلى والعناية المشددة فيما يتعلق بالتأثيرات القلبية الناجمة عن انخفاض صوديوم المصل وكيفية تصحيحه وعلاجه ضمن المستويات الآمنة التي تجنبنا الدخول بأذية عصبية.

5- يجب إجراء دراسة معمقة حول علاقة مستويات الصوديوم المصلي مع نوع الرجفان الأذيني وسرعة الاستجابة البطينية فيه.

6- محاولة تجنب استخدام الأدوية التي قد تسبب تطوياً في زمن الفاصلة QTc عند علاج الحالات الالتهابية المترافقة مع نقص صوديوم هام، وخاصة الصادات الحيوية المستخدمة لعلاج الإنتانات، ومنها: زمرة الفلوروكينولونات والماكروليدات وبعض المضادات الفطرية كالإيتراكونازول والكيوتوكونازول.

Reference

- (1) Reinout M. Swart, Ewout J. Hoorn, Michiel G. Betjes, Robert Zietse, Hyponatremia and Inflammation: The Emerging Role of Interleukin-6 in Osmoregulation , Nephron Physiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam , The Netherlands, 2011;118:p45–p51 (DOI: [10.1159/000322238](https://doi.org/10.1159/000322238))
- (2) Pietro Enea Lazzerini , Franco Laghi- Pasini, Mohamed Boutjdir and Pier Leopoldo Capecchi, Inflammatory Cytokines and Cardiac Arrhythmias: The Lesson From COVID-19, University of Siena, Siena, Italy & Downstate Health Sciences University, NY School of Medicine, New York Harbor Healthcare System, New York, USA. 2022 (<https://doi.org/10.1038/s41577-022-00714-3>)
- (3) Pawan Suri, Kaiser Habeeb, M S Alai, H A Rather, S Jalal, Hyponatremia Presenting as Cardiac Conduction Defect, Case report , JK Science, India, 2009.
- (4) Nabil El-Sherif, Gioia Turitto, Electrolyte Disorders and Arrhythmogenesis, Cardiology Journal, NY, USA, 2011, Vol. 18, No. 3, pp. 233–245

- (5) Ashenafi Tamene, Srinivasan Sattiraju , KyuhyunWang, and David G. Benditt, Brugada-like Electrocardiography Pattern Induced By Severe Hyponatraemia , Published on behalf of the European Society of Cardiology, USA, 2010, (DOI:[10.1093/europace/euq034](https://doi.org/10.1093/europace/euq034))
- (6) Turgut Karabag, Belma Kalayci, Muhammet Rasit Sayin, Turgay Erten, Atrioventricular Conduction Defect Associated With Severe Hyponatremia , Case Report , Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey, Clujul Medical Vol. 91, No. 3, 2018: 342-345, (DOI: [10.15386/cjmed-846](https://doi.org/10.15386/cjmed-846))
- (7) Çağdaş Can, Umut Gülaçtı, Ertuğrul Kurtoğlu, Ahmet Çelik, Uğur Lök, Hakan Topaçoğlu, The Relationship Between Serum Sodium Concentration and Atrial Fibrillation Among Adult Patients in Emergency Department Settings, The Journal Of Academic Emergency Medicine, İstanbul, Turkey, 2014 (DOI: [10.5152/jaem.2014.172](https://doi.org/10.5152/jaem.2014.172))
- (8) Anna L. Królicka , Adrianna Kruczkowska , Magdalena Krajewska and Mariusz A. Kusztal, Hyponatremia in Infectious Diseases—A Literature Review, International Journal of Environmental Research and Public Health, Poland, 2020 (DOI:[10.3390/ijerph17155320](https://doi.org/10.3390/ijerph17155320))
- (9) Bettina Heidecker MD, Severe Hyponatremia Leading to Complete Atrioventricular Block, Case report, The American Journal of Medicine, University Hospital Zurich, University Heart Center ,Switzerland ,2016 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.05.033>)
- (10) Michelle Kirk, Trixie Lorraine Cruz, Dilip Arora and Patrick Mckillion, Severe Hyponatremia Leading To Episodic Bradyarrhythmia With Cardiac Arrest and Asystole, Case report, American College of Chest Physicians, USA, 2021 (DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.155>)
- (11) Muzakkir Amir, Andi Renata and Levina Tri Ratana, Symptomatic Sinus Bradycardia Due To Electrolyte Imbalances In Syndrome Of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) Related Covid-19 : a case report, Amir et al. BMC Infectious Diseases, Indonesia, 2021, (DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06143-2>)
- (12) Se Jin Park MD PhD, Jae Il Shin MD PhD, Inflammation and Hyponatremia, An Under Recognized Condition?, Korean J Pediatr, Southkorea, 2013;56(12):519-522, (<http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2013.56.12.519>)
- (13) P. Reddy, A. D. Mooradian, Diagnosis and management of hyponatremia in hospitalized patients,The International Journal of Clinical Practice, University of Florida College of Medicine, USA, 2009 (DOI: [10.1111/j.1742-1241.2009.02103.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02103.x))
- (14) Kristen Tee, Jerry Dang, The Suspect – SIADH, The Royal Australian College of General Practitioners, Vol.46, No.9, 2017.
- (15) Christie P Thomas, Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) , Medscape, USA, 2023 (<https://emedicine.medscape.com/article/246650-overview>)
- (16) [Shi Zou](#), MD, [Shicheng Gao](#), MD, [Mingqi Luo](#), MD, and [Ke Liang](#), PhD, [Qian Zhang](#), MD, [Xuedong Gan](#), MD, [Ke Liang](#), PhD, Electrocardiogram Manifestations of Hyponatremia, Cardiovascular Journal of Africa, Wuhan University, China, 2022;33(2):98-100. (DOI: [10.5830/CVJA-2021-036](https://doi.org/10.5830/CVJA-2021-036))
- (17) Gary L. Robertson , Regulation of Arginine Vasopressin in the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis, The American Journal of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA, 2006,Vol. 119(7A),S36-S42 (DOI: [10.1016/j.amjmed.2006.05.006](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.006))

- (18) Ewout J. Hoorn, Nils van der Lubbe and Robert Zietse, SIADH and Hyponatremia: Why Does it Matter?, NDT Plus, Oxford Journals, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands, 2009 (DOI: [10.1093/ndtplus/sfp153](https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp153))
- (19) Yashwant Agrawal , Sourabh Aggarwal , Jagadeesh K. Kalavakunta , Vishal Gupta, All that Looks Like “Brugada” is not “Brugada”: Case series of Brugada Phenocopy caused by hyponatremia, Journal of the Saudi Heart Association, Western Michigan University, USA, 2016, Vol 28, Issue 4, p274-277 (<https://doi.org/10.1016/j.jsha.2016.02.003>)
- (20) [Sarah Ayad](#), [Ramez Alyacoub](#), [Kirolos Gergis](#), [Muhammad Atif Masood Noori](#), [Sherif Elkattawy](#), [Basel Abdelazeem](#), and [Raja Pullatt](#), Fever and Hyponatremia Unmasking Brugada Pattern Electrocardiogram in a Patient With SARS-CoV-2 Infection, PMC USA , 2021, (DOI: [10.7759/cureus.18578](https://doi.org/10.7759/cureus.18578))
- (21) [Pattara Rattanawong](#), MD and [Vichai Senthong](#), MD, Hyponatremia Induced Brugada Syndrome Mimicking ST Segment Elevation Myocardial Infarction, Journal of Arrhythmia, , 2021, 37(5): 1377-1379 (DOI: [10.1002/joa3.12617](https://doi.org/10.1002/joa3.12617))
- (22) [Koomatie Ramsaroop](#), [Rajeev Seecheran](#), [Valmiki Seecheran](#), [Sangeeta Persad](#), [Stanley Giddings](#), [Boris Mohammed](#), and [Naveen Anand Seecheran](#), Suspected Hyponatremia-Induced Brugada Phenocopy, International Medical Case Reports Journal, Trinidad and Tobago, 2019; 12:61-65 (DOI: [10.2147/IMCRJ.S200201](https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S200201))
- (23) [Sara M. Nehring](#), [Amandeep Goyal](#), [Bhupendra C. Patel](#), [C Reactive Protein](#), National Library of Medicine, StatPearls Publishing, USA, 2024
- (24) [Bishnu Prasad Devkota MD](#), [C Reactive Protein](#), University of Kansas School of Medicine, USA, 2022, (<https://emedicine.medscape.com/article/2086909-overview>)
- (25) [Palin K](#), [Moreau ML](#), [Orcel H](#), [A Duvold-Guillou](#), [A Rabie](#), [K W Kelley](#), [F Moos](#), Age-impaired fluid homeostasis depends on the balance of IL-6/IGF-I in the rat supraoptic nuclei. Neurobiol Aging, 2009; 30(10):1677-92. (DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.006](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.006))
- (26) [Anpalahan M](#), J Am Geriatr, Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion possibly related to aging, J Am Geriatr, 2001;49(6):788-92. (DOI: [10.1046/j.1532-5415.2001.49157.x](https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49157.x))
- (27) [Binu P. Pillai](#), [Ambika Gopalakrishnan Unnikrishnan](#), [Praveen V. Pavithran](#), Syndrome Of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion: Revisiting a Classical Endocrine Disorder, Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, India, 2011 (DOI: [10.4103/2230-8210.84870](https://doi.org/10.4103/2230-8210.84870))
- (28) [Samantha Sparapani](#), The Biology of Vasopressin, Biomedicines, Concordia University, Montreal, Canada, 2021; 9(1):89. (DOI: [10.3390/biomedicines9010089](https://doi.org/10.3390/biomedicines9010089))
- (29) [Muhammad Yasir](#), [Oren J. Mechanic](#), [Syndrome Of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion](#), StatPearls Publishing, 2023.
- (30) [Mohamad fajri](#), [Meryem Essafti](#), [Rachid Aloua](#), [Youssef Mouaffak](#), [Sever Case of COVID-19 Pneumonia Complicated By SIADH](#), Case Report, Ann Med Surg (Lond), Morocco, 2022; 73:103153. (DOI: [10.1016/j.amsu.2021.103153](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103153))
- (31) [Yen-Yu Lu](#), [Chen-Chaun Cheng](#), [Yao-Chang Chen](#), [Yung-Kuo Lin](#), [Shih-Ann Chen](#), [Yi-Jen Chen](#), [Electrolyte Disturbances Differentially regulate S.A.Node and Pulmonary Vein Electrical Activity](#), Heart Rhythm Journal,, 2015, 13(3):781-788. (DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.12.005>)
- (32) [James L. Lewis](#), [Syndrome Of Inappropriate ADH Secretion](#), merck manuals , Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham, 2023.

- (33) Olivier Huet , Elisabeth Laemmel, Yi Fu, Laurent Dupic, Andrea Aprico, Karen L Andrews, Shirley L Moore, Anatole Harrois, Peter L Meikle, Eric Vicaut, Jaye P F Chindusting, Jacques Duranteau, [Interleukin 10 Antioxidant Effect Decreases Leukocytes/Endothelial Interaction Induced by Tumor Necrosis Factor \$\alpha\$](#) , *Shock*, Paris, 2013; 39(1):83-8. (DOI: [10.1097/SHK.0b013e318278ae36](https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318278ae36))
- (34) John J Haddad, Christian S Fahlman, [Redox- and oxidant-mediated regulation of interleukin-10: an anti-inflammatory, antioxidant cytokine?](#), *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, Vol 297, Issue 2, Pages 163-176([https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)02094-6](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02094-6))
- (35) Andrea Manni, Akuffo Quarde, [Endocrine Pathophysiology](#), Springer Nature, Pituitary Gland Signs, 2020; Pages 1-26, USA. (DOI: <http://doi.org/10.1007/978-3-030-49872-6>)
- (36) John Firth, Christopher Conlon, Timothy Cox, [Structure and Function of the Kidney](#), Oxford Textbook of Medicine 6th Edition, Oxford University Press, 2020. (DOI: <http://doi.org/10.1093/med/9780198746690.001.0001>)