

نقص صوديوم الدم كمؤشر على فعالية وشدة الذئبة الحمامية الجهازية-العيسى



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

نقص صوديوم الدم كمؤشر على فعالية وشدة الذئبة الحمامية الجهازية (SLE)

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في أمراض الجهاز

الحركي

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. رزان زهير حمصي الجاسم العيسى

بإشراف

الأستاذ الدكتور ماجد عبود

2024 م

نقص صوديوم الدم كمؤشر على فعالية وشدة الذئبة الحمامية الجهازية-العيسى

قرار الحكم مع توقيع اللجنة

إهداء

قال تعالى : (قل اعملوا فسيرى الله عملكم ورسوله والمؤمنون)

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك ولا يطيب النهار إلا بطاعتك ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك ولا تطيب الجنة إلا برؤيتك

إلى من بلغ الرسالة و أدى الأمانة .. ونصح الأمة .. إلى نبي الرحمة ونور العالمين

سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم

إلى من أحمل اسمه بكل افتخار , إلى الرجل الذي أفنى نفسه في تربيتي وتعليمي وتوفير السعادة لي , الرجل الذي أدين له بكل ما أحمله من قيم , إلى ملجأى وسندي وسر الوجود

أبي العزيز

إلى ملاكي في الحياة , إلى معنى الحب والحنان والتفاني , إلى بسملة الحياة , إلى من كان دعائها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحى , إلى أغلى الحبايب

أمي الحبيبة

إلى من أشعر قربى بالأمن والأمان , إلى من كان له بالغ الأثر في كثير من العقبات والصعاب , إلى سندي وروحي في الحياة

أخي العزيز عمر

إلى النور الذي يضيء حياتي , إلى نعيم الحياة والداعم الأول لتحقيق طموحي , إلى من يسري حبه في عروقي

أخواتي (ولاء , رهن , نور)

إلى شريك الحاضر والمستقبل , إلى من كان الأول دائماً في مساندتي وتشجيعي , إلى الداعم الأكبر في كل شيء

زوجي الغالي ماهر

إلى المعلم الغالي الذي لم يبخل علينا لحظة من وقته وعلمه فكان خير المعلم وخير الأب.

الأستاذ الدكتور ماجد عيود

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنتي ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها، نصاً أو مضموناً، خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة مقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

فهرس المحتويات

1	المُلخّص
2	القسم التمهيدي
	القسم النظري
10	الفصل الأول: الذئبة الحمامية الجهازية
10	1-1- مقدّمة
11	2-1- وبائيّات الذئبة الحمامية الجهازية
12	3-1- الفيزيولوجيا المرضيّة
21	4-1- التظاهرات السريريّة
28	5-1- التشخيص
32	6-1- فعالية الذئبة الحمامية الجهازية
34	7-1- علاج الذئبة الحمامية الجهازية
36	الفصل الثاني: نقص صوديوم الدم
36	1-2- مقدّمة
37	2-2- وبائيّات نقص صوديوم الدم
37	3-2- الفيزيولوجيا المرضيّة
45	4-2- أعراض نقص صوديوم الدم
47	5-2- التشخيص
50	6-2- علاج نقص صوديوم الدم
56	الفصل الثالث: العلاقة بين الذئبة الحمامية الجهازية ونقص صوديوم الدم ومراجعة مفصّلة للدراسات السابقة حول الموضوع
66	القسم العملي
66	1 - خلفيّة البحث وأهميته
67	2- هدف البحث

67	3- مناهج البحث وأدواته
72	4- النتائج
90	5- المناقشة
97	6- الخلاصة
98	7- المحددات
98	8- التوصيات
99	المراجع
110	الملاحق
112	Abstract

قائمة الجداول

رقم الصفحة	محتوى الجدول	رقم الجدول
26	تصنيف ACR للمتلازمات العصبية النفسية في SLE	1
30	معايير ومجالات EULAR / ACR السريرية لـ SLE	2
30	معايير ومجالات EULAR / ACR المناعية لـ SLE	3
32	الأضداد الذاتية ودلالاتها السريرية في SLE	4
33	مشعر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI)	5
72	توزع المرضى في عينة البحث حسب الجنس	6
74	المظاهر السريرية لمرضى الذئبة الحمامية في البحث	7
74	الخصائص العلاجية لمرضى الذئبة الحمامية في البحث	8
75	توزع المرضى في عينة البحث وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	9
76	توزع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفقاً لـ SLEDAI	10
76	الخصائص المخبرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث	11
78	مقارنة عمر مرضى SLE وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	12
79	مقارنة عمر مرضى SLE عند التشخيص وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	13
80	مقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	14
81	توزع المظاهر السريرية لمرضى SLE وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	15
82	مقارنة الخصائص العلاجية لمرضى SLE في البحث وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	16
83	المقارنة بين مرضى SLE أسوياء وناقصي صوديوم الدم عند القبول فيما يتعلق بالمتغيرات المخبرية	17
84	مقارنة فعالية الذئبة الحمامية الجهازية وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	18
85	الارتباط بين مستوى صوديوم الدم والتحليل المخبرية وفعالية المرض عند مرضى SLE	19
89	تحليل ROC لتوقع نقص صوديوم الدم لدى مرضى SLE حسب بيانات دراستنا	20

قائمة الأشكال والرسوم البيانية

رقم الصفحة	محتوى الشكل	رقم الشكل
12	الفيزيولوجيا المرضية للذئبة الحمامية الجهازية	1
40	الفيزيولوجيا المرضية لنقص صوديوم الدم ناقص التوتر	2
48	المقاربة السريريّة لنقص صوديوم الدم ناقص التوتر	3

قائمة الاختصارات

ACR	American College of Rheumatology	الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم
ADH	Antidiuretic hormone	الهرمون المضاد لإدرار البول
AKI	Acute Kidney Injury	الأذية الكلوية الحادة
ANAs	Antinuclear Antibodies	أضداد النوى
Anti-ds-DNA	Anti double-stranded DNA	أضداد الحمض النووي المزدوج
BCR	B-Cell Receptor	مستقبل الخلية البائية
BLYs	B Lymphocyte Stimulator	العامل المفعّل للخلية البائية
CBC	Complete Blood Count	تعداد الدم الكامل
CKD	Chronic Kidney Disease	المرض الكلوي المزمن
CMV	Cytomegalovirus	الفيروس المضخم للخلايا
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	مرض الانسداد الرئوي المزمن
CRP	C-reactive protein	البروتين الارتفاعي C
EBV	Epstein-Barr Virus	فيروس إيشتاين بار
ECF	Extra Cellular Fluid	السائل خارج الخلوي
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	معدل تنفّل كريات الدم الحمراء
ESRD	End-Stage Renal Disease	القصور الكلوي الانتهائي
EULAR	European League Against Rheumatism	الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم
GFR	Glomerular Filtration Rate	معدل الترشيح الكبيبي
HCQ	Hydroxychloroquine	هيدروكسي كلوروكين
ICF	Intra Cellular Fluid	السائل داخل الخلوي
INF-1	Interferon-1	انترفيرون نمط 1
IL-1	Interleukin-1	الانترلوكين 1
IL-6	Interleukin-6	الانترلوكين 6
MHC	Major Histocompatibility Complex	معقد التوافق النسيجي الأعظمي
SIADH	Syndrome of Inappropriate antidiuretic Hormone secretion	متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد لإدرار البول
SLE	Systemic Lupus Erythematosus	الذئبة الحمامية الجهازية
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index	مؤشر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية
sJIA	Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis	التهاب المفاصل الشبابي الجهازية مجهول السبب
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors	مثبطات عود التقاط السيروتونين الانتقائية
TBW	Total Body Water	إجمالي ماء الجسم
Tfh	T-follicular helper	الخلايا التائية الجريبية المساعدة
TLRs	Toll Like Receptors	المستقبلات الشبيهة بالتول
TNF α		العامل المنخّر للورم α
Treg	Regulatory T-cells	الخلايا التائية المنظمة
Vaptans	Vasopressin receptor antagonists	مضادات مستقبلات الفازوبريسين

الملخص

الخلفية: الذئبة الحمامية الجهازية مرض مناعي ذاتي التهابي يصيب العديد من الأجهزة. نقص صوديوم الدم قد يعكس فعالية وشدة الذئبة الحمامية الجهازية، وبالتالي يمكن أن يستخدم كمعشر إضافي بسيط للتنبؤ بدرجة فعالية المرض.

الهدف: دراسة وجود علاقة بين نقص صوديوم الدم وفعالية المرض عند عينة من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، وإمكانية استخدامه كمعشر للتنبؤ بدرجة فعالية المرض كونه تحليل سهل وسريع ومتوفر لدينا. **المواد والطرائق:** دراسة مقطعية مستعرضة، أُجريت في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سوريا ما بين تشرين الثاني 2021 وتشرين الثاني 2023. شملت الدراسة 60 مريض ذئبة حمامية جهازية، قُسموا إلى مجموعتين وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول. تم تقييم معشر فعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI) في كل مجموعة، وتمت مقارنتهما من حيث معايير المرض المختلفة.

النتائج: أغلبية المرضى كانوا إناثاً (53) مريضة بنسبة (88%) مع متوسط عمر 30.7 ± 8.85 سنة. من بين 60 مشاركاً، 15 مريض (25%) كانوا ناقصي صوديوم الدم. كان المرضى مع نقص صوديوم الدم على تواتر أعلى لكل من الإصابة العضلية الهيكلية، والإصابة الكلوية، وإصابة المصلية (P=0.025, 0.002, 0.000) على التوالي. كان نقص صوديوم الدم مترافقاً مع زيادة معشر SLEDAI (P=0.018). كان هناك ترابط إحصائي عكسي بين كل من ESR و SLEDAI مع نقص صوديوم الدم (P=0.011, r= -0.345)، (P=0.002, r= -0.275) على التوالي. بينما كان مستوى صوديوم الدم مرتبطاً طردياً مع كل من الألبومين و C3 (P=0.014, r=0.289)، (P=0.003, r=0.299) على التوالي. قيم الانقطاع المثلّي للتنبؤ بنقص صوديوم الدم كانت SLEDAI = 9 (100% حساسية و44% نوعية) و ESR = 84 (60% حساسية و84% نوعية).

الخلاصة: يرتبط نقص صوديوم الدم بشكل هام مع فعالية وشدة الذئبة الحمامية الجهازية، ويمكن استخدامه كمؤشر إضافي للتنبؤ بفعالية المرض والالتهاب الشديد.

الكلمات المفتاحية: الذئبة الحمامية الجهازية، معشر فعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI)، نقص صوديوم الدم.

القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة:

- الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) هي مرض مزمن مناعي ذاتي ينتج عنه العديد من الأضداد مما يؤدي لإصابة العديد من الأجهزة, كما تتميز بفترات من الهجوع والفعالية [1], لذلك من المهم أن يكون لدينا واسمات حيوية لمراقبة فعالية المرض سريريا" ومخبريا" مثل معايرة مستويات المتممة C3,C4 بالمصل ومستويات الأضداد ثنائية الطور للدنا (anti-ds DNA) التي أثبت ارتباط تغيراتها مع فعالية المرض، والتي أدخلت ضمن حرز مؤشر فعالية الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI) الذي هو من مشعرات الفعالية التي تم التحقق من صحتها [2].

- الإمبراضية بال SLE تبقى غامضة , ولكنها تعتمد بشكل رئيسي على التداخل بين العوامل الجينية والبيئية والهرمونية [3], ويلعب فيها الانترفيرون نمط 1 (IFN-1) دوراً مهماً [4,5], فضلاً عن سيتوكينات محددة مثل الانترلوكين 6 (IL-6), الانترلوكين 1 (IL-1) والعامل المنخر للورم α (TNF α) والتي تؤدي إلى خلل بالتنظيم المناعي, التهاب الأنسجة وأذية الأعضاء [6].

- من أشيع الاضطرابات الشاردية في الأمراض الالتهابية نقص صوديوم الدم حيث وجد أنه مرتبط بقوة مع درجة الالتهاب حيث درس في عدد من الحالات الالتهابية مثل غيلان باريه [7], أدواء الأمعاء الالتهابية (Inflammatory Bowel Disease) (IBD) [8], وحتى مرض الانسداد الرئوي المزمن (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) (COPD) [9], كاوازاكي (Kawasaki Disease) [10], وحالة من التهاب المفاصل المزمن

الشبابي الجهازى مجهول السبب (systemic Juvenile Idiopathic Arthritis)

(SJIA)^[11], فضلاً عن ارتباطه مع زيادة الأمراض والوفيات مثل ارتباطه بمخاطر عالية

للسكتة الدماغية والأمراض القلبية الوعائية^[12]. ومع ذلك الأهمية السريرية لنقص صوديوم

الدم لم تُدرس جيداً بالأمراض الرئوية متضمنةً الذئبة الحمامية الجهازية SLE.

- نقص صوديوم الدم يمكن أن يحدث عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية SLE لأسباب

مختلفة: دوائية, كلوية^[14,13], زيادة الانترلوكين 6 (IL-6) الذي ينتج بالحالات

الالتهابية^[17,16,15], فضلاً عن ذلك يعتبر الانترلوكين 1 (IL-1) والعامل المنخر للورم α

(TNF α) متهمة في إحداث نقص صوديوم الدم^[18].

- ونتيجة لندرة الدراسات حول موضوع هذا البحث تم إجراء هذه الدراسة.

ثانياً: مشكلة البحث:

نقص صوديوم الدم من أشيع الاضطرابات الشاردية في الأمراض الالتهابية, ويُعدّ تحليلاً سريعاً

ومنخفض التكلفة. وقد أظهرت عدد من الدراسات الحديثة وجود علاقة بين نقص صوديوم الدم ..

-عند القبول- وفعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية^[22,21,20,19], لكن ما تزال هذه الأبحاث

قليلة, لذلك تم تصميم هذه الدراسة, لدراسة هذه العلاقة وفي حال إثبات وجود هذا الترابط إمكانية

استخدام نقص صوديوم الدم كمشعر للتنبؤ بالحدثية الالتهابية وتقييم فعالية مرض الذئبة

الحمامية الجهازية.

ثالثاً: تساؤلات البحث:

هل يوجد علاقة مهمة إحصائياً بين نقص صوديوم الدم و فعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية ؟ وهل يمكن استخدام نقص صوديوم الدم كمشعر مخبري للتنبؤ بفعالية المرض ؟

رابعاً: فرضيات البحث:

نتوقع وجود علاقة بين نقص صوديوم الدم و فعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية.

خامساً: هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة العلاقة بين نقص صوديوم الدم وفعالية المرض عند عينة من المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية المراجعين لمستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق، وإمكانية استخدامه كمشعر للتنبؤ بدرجة فعالية المرض كونه تحليل سهل وسريع ومتوفر لدينا.

سادساً: أهمية البحث:

تكمن أهمية هذه الدراسة في كونها أول دراسة تم إجراؤها في سورية حول هذا الموضوع، وفي حال إثبات العلاقة بين نقص صوديوم الدم وفعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية فقد يكون من الممكن استخدام نقص صوديوم الدم كمشعر متوفر وغير مكلف وسريع الإجراء للتنبؤ بفعالية المرض.

سابعاً: مبررات البحث:

الذئبة الحمامية الجهازية مرض التهابي مناعي ذاتي جهازى مع تظاهرات متنوعة قد تصل إلى إصابة عضوية شديدة مهددة للحياة، وقد أظهرت بعض الدراسات الحديثة أن نقص صوديوم الدم قد يعكس شدة الالتهاب وفعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية، إلا أنه لا توجد دراسات في سورية تظهر هذه العلاقة، لذلك أُجريت هذه الدراسة لإمكانية استخدامه كمشعر مخبري للتنبؤ بفعالية المرض كونه تحليل سهل وبسيط ومتوفر لدينا.

ثامناً: الدراسات المرجعية:

سنُقدّم دراستنا مع أربع دراسات وهي:

1. دراسة (Shin et al) [19] :

وهي دراسة حشدية راجعة أُجريت في كوريا عام 2016م على حشدين من الأطفال والشباب المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية، أظهرت بأن نقص صوديوم الدم قد يعكس فعالية وشدة الذئبة الحمامية الجهازية.

2. دراسة (EL-Badawy et al) [20] :

وهي دراسة مقطعية مستعرضة أُجريت في مصر عام 2019م على 100 مريض مصابين بالذئبة الحمامية الجهازية، أثبتت وجود علاقة بين نقص صوديوم الدم وفعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية، وقد يعكس نقص صوديوم الدم التهاب شديد، وقد يُعتبر كواحد من العوامل المسؤولة عن التعب.

3. دراسة (Yamany et al) [21] :

وهي دراسة مقطعية مستعرضة أُجريت في مصر عام 2020م على 101 مريض ذئبة حمامية جهازية، أظهرت بأن نقص صوديوم الدم يرتبط بشكل وثيق مع فعالية المرض، ويمكن أن يُستخدم كمعيار للتنبؤ بدرجة فعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية.

4. دراسة (Mohamad et al) [22] :

وهي دراسة مقطعية مستعرضة أُجريت في مصر عام 2021م على 100 مريض ذئبة حمامية جهازية، أظهرت بأن نقص صوديوم الدم ونقص فوسفور الدم يرتبطان بشكل هام مع مشعر فعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI)، لذلك يمكن استخدامها كمؤشرات على فعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية والالتهاب الشديد.

تاسعاً: مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: مقطعية مستعرضة (Cross Sectional Study).

مكان الدراسة: مستشفى الموساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي بدمشق.

زمان ومدة الدراسة: لمدة سنتين من تاريخ موافقة جامعة دمشق على البحث، حيث اكتمل حجم العينة.

أُجريت الدراسة على مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المُشخصين وفقاً لمعايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) (European League Against Rheumatism) والكلية

الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) (American College of Rheumatology) لعام

2019م [23]، حيث تم جمع البيانات عن طريق ملء استمارة خاصة لكل مريض بعد تلقي

المعلومات الكافية وأخذ الموافقة المستنيرة.

بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد، قُسم المرضى وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول -

بعد التأكد من رقم الصوديوم مرتين - إلى مجموعتين:

مجموعة أولى: مرضى ذئبة حمامية جهازية دون نقص مستوى صوديوم الدم.

مجموعة ثانية: مرضى ذئبة حمامية جهازية مع نقص مستوى صوديوم الدم.

حيث عُرِف نقص صوديوم الدم بأنه: مستوى صوديوم الدم أقل من 135 mmol/L [25,24]،

ووفقاً لتصنيف الاتحاد الأوروبي المشترك لنقص صوديوم الدم عند البالغين [26]

(Joint European guidelines) ، صُنِف نقص صوديوم الدم إلى:

خفيف: (130-134 mmol/L)، ومتوسط: (125-129 mmol/L)، وشديد

(<125mmol/L).

تم تقييم كل المرضى وفحصهم بشكل كامل، مع تقييم فعالية الذئبة الحمامية الجهازية عند

مجموعتي المرضى حسب مشعر SLEDAI [2].

تم سحب دم وريدي لجميع هؤلاء المرضى وإجراء تحاليل (تعداد الدم الكامل CBC، فحص بول

وراسب، البروتين في جمع بول 24 ساعة، أضداد الدنا ثنائية الطاق Anti-ds-DNA، عيار

المتمة C3 - C4, سرعة التثقل ESR, البروتين الارتكاسي CRP, ألبومين Albumin, Na, السكر).

قُسمت كلتا المجموعتين حسب شدة الفعالية إلى ثلاثة أدرع (هجوم أو فعالية خفيفة, فعالية متوسطة, فعالية شديدة).

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودرستها إحصائياً عبر برنامج SPSS واستخلاص النتائج ومقارنتها مع نتائج دراسات عالمية مشابهة.

عاشراً: مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: القسم النظري ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:

- الفصل الأول، الذئبة الحمامية الجهازية: ويتحدث عن تعريف المرض ووبائياته- الآلية

المرضية-التظاهرات السريرية -معايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR)

والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) لتصنيف الذئبة الحمامية الجهازية لعام

2019م- مشعر قياس فعالية الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI)- العلاج.

- الفصل الثاني، نقص صوديوم الدم: ويتحدث عن تعريف المرض ووبائياته- الآلية المرضية-

التظاهرات السريرية- التشخيص- العلاج.

- الفصل الثالث, العلاقة بين نقص صوديوم الدم والذئبة الحمامية الجهازية: ويتحدث عن

الآليات المرضية المشتركة, العلاقة بين نقص صوديوم الدم وفعالية وشدة الذئبة الحمامية الجهازية.

الجزء الثاني: القسم العملي ويتحدث عن الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتُبعت خلال مدة الدراسة للوصول إلى نتائج البحث, ويتكون من:

خلفية البحث وأهميته- هدف البحث- مناهج البحث وأدواته (حجم العينة والدراسة المتبعة, معايير الاشتغال والاستبعاد, طريقة العمل, نموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث)- عرض النتائج الإحصائية والوصول إلى نتائج دراستنا- مناقشة النتائج ومقارنتها بنتائج الدراسات العالمية المشابهة- الحديث عن محددات الدراسة والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

القسم النظري

الفصل الأول: الذئبة الحمامية الجهازية

1-1 - مقدمة:

- الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) هي مرض مزمن التهابي مناعي ذاتي يتسم بإنتاج الكثير من الأضداد الذاتية مما يؤدي لإصابة العديد من الأجهزة, بسير من الهجوع والنكس وإنذار متغاير بشدة, يصيب النساء أكثر في سن الإنجاب [1]. الآلية المرضية غير مفهومة بشكل كامل, ولكنها تعتمد بشكل رئيسي على التداخل بين العوامل الجينية والبيئية والهرمونية [3], ويلعب فيها الانترفيرون نمط 1 (IFN-1) دوراً مهماً [4,5], بالإضافة إلى سيتوكينات محددة مثل الانترلوكين 6 (IL-6), الانترلوكين 1 (IL-1) والعامل المنخر للورم (α TNF) والتي تؤدي إلى خلل بالتنظيم المناعي, التهاب الأنسجة وأذية الأعضاء [6].
- التظاهرات السريرية للذئبة الحمامية الجهازية متغايرة بشكل كبير, وتتراوح من إصابة خفيفة في المفاصل والجلد إلى إصابة خطيرة مهددة للأعضاء والحياة [27].
- يتم تشخيص SLE بناءً على الموجودات السريرية والمخبرية, وتعد معايير التصنيف التي وضعتها الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) هي المعايير الأكثر دقة واستخداماً حالياً [23].
- تختلف المعالجة بين مريض وآخر تبعاً للأعراض, ويهدف العلاج إلى تحقيق الهوادة, أو - إذا لم يكن ممكناً- الحفاظ على فعالية منخفضة للمرض, والوقاية من حدوث الهجمات [28].

1-2- وبائيات الذئبة الحمامية الجهازية:

يختلف معدّل انتشار وحدوث الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) عالمياً وفقاً للمنطقة الجغرافية، التعرض البيئي، العوامل الاجتماعية والاقتصادية، والخصائص الديموغرافية المرتبطة بالعرق/الإثنية والجنس والعمر^[29].

يُقدّر معدّل الحدوث الحالي للمرض نحو 5.14 لكل 100 ألف شخص سنوياً، وتأتي الولايات المتحدة الأمريكية وبولندا في مقدمة الدول الأكثر حدوثاً. في حين يُقدّر معدل الانتشار الحالي نحو 43.7 لكل 100 ألف شخص سنوياً، وتأتي الإمارات العربية المتحدة والبرازيل في مقدمة الدول الأكثر انتشاراً^[30].

يختلف تواتر SLE باختلاف العرق والإثنية، حيث لوحظ أن معدلات انتشار المرض أعلى لدى السود واللاتينيين، ومع ذلك، هنالك معدلات انتشار مختلفة للأشخاص من نفس العرق في مناطق مختلفة من العالم. يشير التناقض بين انخفاض معدلات الإصابة ب SLE لدى النساء السود في أفريقيا والمعدلات المرتفعة لدى النساء السود في المملكة المتحدة إلى وجود تأثيرات بيئية. بشكل عام، النساء السود لديهن معدلات انتشار أعلى للمرض مقارنة بالنساء من أي عرق آخر، تليها النساء الآسيويات ثم النساء البيض^[31].

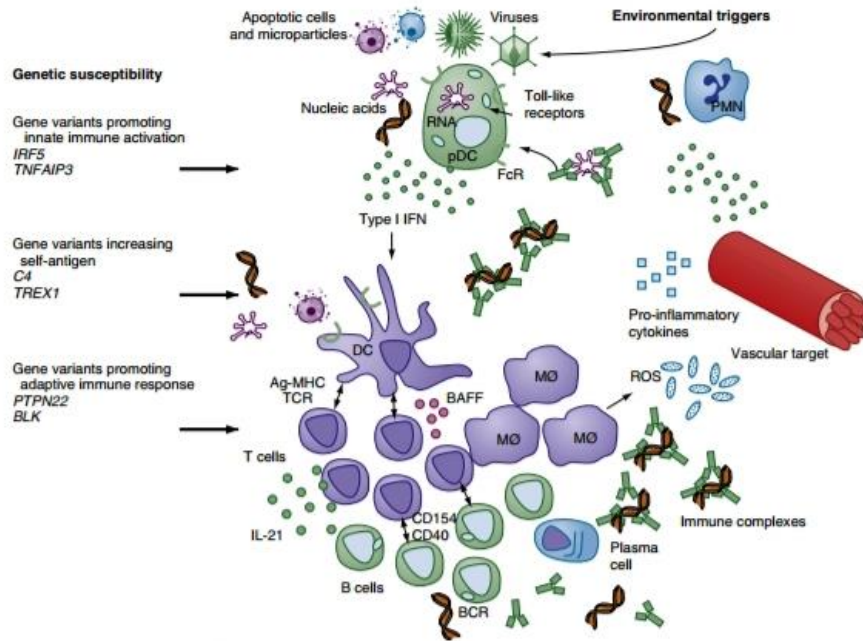
تحدث أكثر من 90% من حالات SLE عند النساء في سن الإنجاب، عادة في العشرينات والثلاثينات من العمر، مع تشخيص 20% من جميع الحالات خلال العقدين الأولين من العمر. تبلغ نسبة إصابة الإناث إلى الذكور 1:9^[32]، يترافق استخدام الهرمونات الخارجية بظهور الذئبة والهجمات مما يشير إلى دور العوامل الهرمونية في الآلية المرضية^[33].

1-3- الفيزيولوجيا المرضية:

الذئبة الحمامية الجهازية مرض مزمن التهابي مناعي ذاتي يتسم بإنتاج الكثير من الأضداد الذاتية مما يؤدي لإصابة العديد من الأجهزة, بسير من الهجوع والنكس وإنذار متغاير بشدة, يصيب النساء أكثر في سن الإنجاب [1].

الآلية المرضية غير مفهومة بشكل كامل, ولكنها تعتمد بشكل رئيسي على التداخل بين العوامل الجينية والبيئية والهرمونية والمناعية [3].

يحدث عدد من الاضطرابات المناعية الفطرية والمكتسبة في SLE مما يؤدي إلى خلل بالتنظيم المناعي, التهاب الأنسجة وأذية الأعضاء (الشكل 1) [34].



الشكل (1): مخطط يُمثل الفيزيولوجيا المرضية للذئبة الحمامية الجهازية [34]

1-3-1- الآليات المُرجَّحة :

تتضمن إحدى الآليات المقترحة خللاً في الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis)، حيث يؤدي التعرض للعوامل المحرّضة لدى شخص مستعد وراثياً إلى زيادة في موت الخلايا وفقد التحمل المناعي وتفعيل شاذ للمناعة الذاتية [35].

تؤدي إعادة توزيع المستضدات داخل الخلوية أثناء النخر/ الموت الخلوي المبرمج إلى عرض المستضدات البلازمية والنووية على سطح الخلايا على شكل جسيمات نووية (نيكليوزومات) (nucleosomes)، وبالتالي تتعرف عليها الخلايا المناعية كمستضدات غريبة.

يؤدي تعرض المستضدات الذاتية للخلايا المناعية، ربّما من زيادة حمل الخلايا المتموتة، إلى تفعيل كل من المناعة الفطرية والمكتسبة.

يؤدي الإنتاج اللاحق للأضداد الذاتية والمعقدات المناعية، والخلايا التائية والبائية المرتكسة للذات، وتفعيل المتممة، وإطلاق السيتوكينات إلى أذية نسيجية واسعة تمثل الصورة السريرية ل SLE [32].

تسمح الإزالة المعيبة لحطام الموت الخلوي المبرمج باستمرار إنتاج المستضدات والأضداد الذاتية والمعقدات المناعية وبالتالي استمرار الحدث المناعي [36].

1-3-2- دور الوراثة :

تلعب الوراثة دوراً مهماً في إِمراضِية SLE، حيث يبلغ خطر إصابة الأقارب 8 أضعاف إلى 29 ضعفاً مقارنة بعموم السكان وزيادة 10 أضعاف في توائم المرض لدى التوائم المتطابقة. فضلاً

عن ذلك، هناك معدل توافُّم 24-56% في التوائم أحادية الزيجوت، مقارنة مع 2-5% في التوائم ثنائية الزيجوت [37].

في معظم الحالات تغيُّرات جينيَّة عديدة تكون مطلوبة للبدء بحالة التفعيل المناعي التي تستجيب للمحرضات البيئيَّة التي تحرض تطور المناعة الذاتية. في حالات نادرة طفرة واحدة يمكن أن تكون كافية لبدء تفعيل الحالة المناعيَّة التي يمكن أن تؤدي للمرض [34].

في العقد الماضي، حددت دراسة الارتباط على مستوى الجينوم أكثر من 90 موقعاً لخطر الإصابة ب SLE عبر السكان، كما تم تسجيل أشكال نادرة وحيدة الجين ل SLE [40,39,38]. SLE على الأرجح عديدة الجينات، الأمر الذي يساعد بتفسير تظاهراتها السريريَّة المتنوعة، ومن بين هذه الجينات جينات تُرمِّز مكونات سبيل المتممة، التي تُعد الذراع الأساسي للاستجابة المناعيَّة الفطريَّة.

عوز C1q,C2,C4 هي عوامل خطر لتطوُّر SLE.

يُفترَح خلل وظيفة المتممة، كآليَّة رئيسيَّة في تطور SLE، نتيجة ضعف إزالة حطام الخلايا المتموتة والمُعقَّدات المناعيَّة، حيث يؤدي التعرض للمستضدات الذاتيَّة بسبب التصفية المعيبة للخلايا المتموتة إلى بدء استجابة مناعيَّة ذاتيَّة، بالإضافة إلى ذلك، التصفية المعيبة للمُعقَّدات المناعيَّة المتشكلة من الأضداد الذاتيَّة المرتبطة مع المستضدات يمكن أن يُعزِّز الاستجابة الالتهابيَّة [41].

ترتبط طفرات C4A, C4B, C1QA, C1QB, C1QC بأشكال أحادية الجينات من SLE [42].

تساهم الطفرات داخل مُعقَّد التوافق النسيجي الأعظمي (MHC)

(Major histocompatibility complex) في آليَّة SLE عن طريق تسهيل التعرف على

المستضدات الذاتية بواسطة الخلايا التائية، وترتبط MHCII عادة بالأضداد المميزة للأمراض المناعية الذاتية الجهازية. كما تكشف دراسات مستضدات الكريات البيض البشرية (HLAs) أن HLA-DR3، و HLA-DR2، و HLA-A1، و HLA-B8 أكثر شيوعاً في الأشخاص المصابين بالذئبة مقارنة بعامّة السكان [43].

تلعب المستقبلات الشبيهة بالتول (TLRs)(Toll Like Receptors) دوراً مهماً في إمرضية الذئبة، حيث تؤدي إلى استجابة التهابية عند التنفيل بواسطة المستضدات النووية الموجودة في المعقدات المناعية أو الحطام الخلوي. يؤدي تنشيط TLRs إلى تنشيط عاملي النسخ: العامل التنظيمي (Interferon Regulatory Factor)(IRF3)، والعامل النووي (NF-KB) الذي يُحفّز التعبير عن النوع الأول من الانترفيرون (IFN-1) الذي يلعب دوراً رئيسياً في التسبب بالمرض [44].

أكثر من نصف جينات الاستعداد لمرض SLE التي تم تحديدها تقوم بترميز البروتينات المرتبطة بإنتاج الانترفيرون، والذي يرتبط مع فعالية المرض وشدته. هذا النمط من التعبير الجيني يُشار إليه ببصمة الانترفيرون (interferon signature) [45].

1-3-3- المُسببات البيئية :

أظهرت الدراسات دور العوامل البيئية المحتمل في حدوث SLE وأهمّها:

- غبار السيليكا المُتَّهم بمساهمته في تحريض الموت الخلوي المبرمج وتحرير المستضدات داخل الخلوية، فضلاً عن زيادة فعالية السيتوكينات ما قبل الالتهابية، والشدّة التأكسدية،

وتناقص فعالية الخلايا التائية الناضجة، يرتبط التعرض للسيليكا بمستويات أعلى من الأضداد الذاتية [46,40].

- التعرض للمكونات السامة الناتجة عن دخان السجائر كالنيكوتين، والهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات، وأول أكسيد الكربون، والجذور الحرة يؤدي إلى أذية مباشرة للبروتينات الداخلية والحمض النووي (DNA)، وبالتالي حدوث طفرات جينية من المحتمل أن تُعرض المناعة الذاتية وتزيد إنتاج السيتوكينات ماقبل الالتهابية [47].
- يؤدي التعرض للأشعة فوق البنفسجية إلى تحريض اضطراب تنظيم السيتوكينات المُفعّلة للالتهاب مثل الانترفيرون ألفا ($IFN-\alpha$)، والعامل المنخر للورم ($TNF \alpha$)، والانترلوكين 1 ($IL-1$)، والانترلوكين 6 ($IL-6$). تشارك الانترفيرونات في تطور آفات الجلد الالتهابية المُحرّضة بالأشعة فوق البنفسجية لدى مرضى SLE. تؤدي الأشعة فوق البنفسجية أيضاً إلى اضطراب تنظيم جزيئات الالتصاق داخل الخلية وتزيد من إفراز IL-8 والروابط الكيميائية التي تقوم بتجنيد الخلايا المناعية في مناطق الالتهاب [40]. علاوة على ذلك، يقود التعرض للأشعة فوق البنفسجية إلى ضعف في تصفية نواتج الموت الخلوي المبرمج [48].
- يشارك الفيتامين دال في كل من المناعة الفطرية والمكتسبة، ويتورط نقصه في المناعة الذاتية وتطور الأمراض الروماتيزمية، بما في ذلك الذئبة الحمامية الجهازية [49].
- وُجد أن فيروس إبشتاين بار (Epstein–Barr Virus) (EBV) أعلى بكثير عند مرضى SLE مقارنة بالشواهد من نفس العمر [50]. تتضمن الآليات المحتملة قصوراً وراثياً يؤدي إلى ضعف مكافحة العدوى، وزيادة تواترها، وإعادة تنشيط عدوى EBV الكامنة، مما يؤدي إلى أحمال فيروسية عالية ومستويات مرتفعة من الأضداد. العوامل

المؤهبة الجينية الرئيسية هي أعواز في سبيل المتممة، ومكونات سبيل الانتزفرون، وأليات محددة من معقد التوافق النسيجي الأعظمي MHC وخلل في الخلايا التائية، وبالتالي عند زيادة عدد الخلايا المتممة ستبدأ استجابة مناعية فطرية ومكتسبة ضد المستضدات الخلوية ومستضدات ال EBV. هناك آلية أخرى يمكن أن يساهم فيها EBV في تطور SLE وهي التقليد الجزيئي [51].

- من الإنتانات المرجح تورطها أيضاً في تطور SLE : الفيروس المضخم للخلايا (Cytomegalovirus) (CMV)، لقاح فيروس التهاب الكبد B، والبارفوفيروس (Parvovirus B19) [52].
- من الأدوية المتورطة في تطوير SLE: الهيدرالازين، والبروكيناميد، والأيزونيايد، والمينوسكلين، ومثبطات α -TNF. يرتبط البروكيناميد والهيدرالازين بأعلى خطر لإحداث SLE بنسبة 30%، و (5-10%) على التوالي. يتم استقلاب البروكيناميد والهيدرالازين والأيزونيايد في الغالب عن طريق الأسئلة باستخدام أنزيمات N-acetyl transferase ، المؤسّلات البطيئة التي تعاني من عوز وراثي في هذه الأنزيمات تكون عرضة لتراكم الأجسام المضادة الذاتية بعد التعرض لهذه الأدوية فضلاً عن ذلك، اقترحت بعض الدراسات وجود علاقة بين عوز أليات المتممة HLA-DR2، و HLA-DR3، و c4B، و c4A مع الذئبة الدوائية. هذه الأدوية أيضاً قد تثبط مكونات المتممة C3، مما يعيق إزالة المعقدات المناعية. كما يُعزّز البروكيناميد والهيدرالازين تكوين مصائد العدلات الخارجية (NETs) عن طريق تحفيز المستقبلات المسكارينية محرضةً استجابة مناعية ذاتية بسبب التعرض للمستضد الذاتي [53].

1-3-4- المُسببات الهرمونية :

من المعروف أن الهرمونات الجنسية تؤثر على عمل الجهاز المناعي، وتلعب دوراً كمحفّزات أو عوامل حماية لتطور SLE.

أظهرت الدراسات زيادة خطر الإصابة بمرض SLE المرتبط بالتعرض إلى هرمون الاستروجين، في حين يلعب هرمون البروجسترون وهرمون التستوستيرون دوراً وقائياً من خلال مواجهة آثار الاستروجين، فضلاً عن ذلك، فإن تأثيرات الهرمونات الجنسية على فعالية المرض واضح في حالات الهجمات أثناء فترة البلوغ، والحمل، وفترات ما بعد الولادة. قد يساهم نشاط الاستروجين في تطوّر المرض عن طريق زيادة الأجسام المضادة ل dsDNA، وخلل تنظيم خلايا T-reg، وتعديل سبل TLRs، وتطور الخلايا التغصنية [54].

1-3-5- دور السيتوكينات :

تلعب السيتوكينات دوراً مهماً في الالتهاب الجهازي، والتعديل المناعي، والأذية النسيجية. تم ربط العديد من الستوكينات مع مرض الذئبة الحمامية الجهازية:

- الانترلوكين 6 (IL-6): هو جزيء عديد المظاهر، يُفرز بشكل رئيسي من الوحيدات، والخلايا البطانية، والأرومات الليفية، وبشكل أقل من الخلايا للمفاوية التائية والبائية. تشمل وظائفه العديدة إنتاج تفاعلات الطور الحاد، تمايز الخلايا الكاسرة للعظم، وبشكل ملحوظ في SLE، تمايز اللمفاويات البائية إلى الخلايا البلازمية وزيادة إفراز الغلوبولين المناعي [55]. أظهرت دراسة Talaat et al أن مستويات IL-6 أعلى عند مرضى

الذئبة مقارنة بالأصحاء وأن IL-6 يرتبط مع فعالية المرض ولاسيما الإصابة الكلوية والعصبية المركزية [56].

- الانترلوكين 10 (IL-10): هو سيتوكين ينتج بشكل رئيسي بواسطة الخلايا التائية المنظمة، وينظم الاستجابة المناعية. له دور مضاد للالتهاب يثبط تفعيل الخلايا المقدمة للمستضد والتعبير عن الجزيئات المساعدة ، بالتالي يثبط تفعيل الخلايا التائية وإفراز $TNF \alpha$ ، وله دور ما قبل التهابي ، يرتبط مع SLE ، حيث يزيد من تكاثر الخلايا البائية وتبديل صف الغلوبولين المناعي، وبالتالي زيادة إنتاج الأضداد الذاتية، كما يرتبط بشكل إيجابي مع فعالية المرض وأضداد الدنا ثنائية الطاق [57].

- الانترفيرون نمط 1 (IFN-1): هو سيتوكين ينتج بشكل رئيسي من الخلايا التغصنية البلازمية (Plasma Cytoid Dendritic cells) (PDCs)، يتوسط تأثيرات عديدة على خلايا الجهاز المناعي تشابه الاستجابة للخمج الفيروسي، يرتبط مع زيادة إنتاج الأضداد الذاتية، وعيب تصفية الخلايا الممتوتة، وزيادة الالتهاب المعتمد على الخلايا التائية، كما يدعم إنتاج (B cell- Activating Factor) (BAFF) العامل المفعّل للخلية البائية، الذي هو عامل بقاء لتمايز الخلايا البائية، وبالتالي فهو يرتبط مع فعالية المرض وشدته [5,4]. Anifrolumab تمت الموافقة عليه مؤخراً ، وهو ضد بشري وحيد النسيلة يرتبط مع مستقبل الانترفيرون نمط 1 ويثبط فعالية كل أنماط الانترفيرون نمط 1 [58].

- الانترلوكين 17 (IL-17): هو سيتوكين ما قبل التهابي تنتجه اللغفاويات التائية Th17، يقوم بتعزيز الاستجابة المناعية عن طريق إنتاج الأضداد الذاتية من خلال تحفيز الخلايا اللغفاوية البائية [59].

- العامل المفعّل للخلاية البائية (B Lymphocyte Stimulator) (BLYS): هو سيتوكين ينتمي لعائلة TNF، ضروري لبقاء وتمايز الخلايا البائية، وإفراز الغلوبولين المناعي [60].
- العامل المنخر للورم (α TNF): هو سيتوكين ينتج بواسطة مجموعة كبيرة من الخلايا المناعية مثل البالعات، والخلايا اللمفاوية التائية والبائية، والخلايا القاتلة الطبيعية، والخلايا النجمية [61]. دوره في إمرضيّة الذئبة جدلي، حيث يمكن أن يلعب دوراً التهابياً ويؤدي إلى زيادة فعالية المرض، من ناحية أخرى يمكن أن يلعب دوراً تنظيمياً [62].

1-3-6- دور الخلايا التائية :

تلعب الخلايا التائية دوراً رئيسياً في إمرضيّة SLE، تقود الالتهاب عن طريق السيتوكينات ما قبل الالتهابية، تحريض الخلايا البائية على توليد الأضداد الذاتية. تكون نسب بعض أنواع الخلايا التائية ووظيفتها شاذة في SLE [63].

الخلايا التائية الجريبية المساعدة (T-follicular helper) (Tfh) تُنتج السيتوكين IL-21 الذي يُحرّض تمايز الخلايا البائية إلى خلايا بائية ذاكرة وخلايا بلازمية منتجة للأضداد [64].

الخلايا التائية المنظمة (Regulatory T cells) (Treg) هي نوع مُميّز من الخلايا التائية التي تثبط الاستجابة المناعية وتحافظ على التحمل الذاتي، وهي مثبطة للخلايا التائية المرتكسة للذات عند الأشخاص الأصحاء. تطور خلايا Treg يعتمد على فعالية IL-2. في SLE، يحدث خلل في توازن سيتوكينات الخلايا التائية والذي يتصف بنقص IL-2 مما يؤدي إلى خلل في تطور

الخلايا المُنظمة ووظيفتها، فضلاً عن ذلك، يلعب IL-2 دوراً في تقييد التعبير عن IL-17، الذي هو سيتوكين ماقبل التهابي، وبالتالي نقص IL-2 يؤدي إلى ارتفاع مستوى IL-17، مما يساهم في الأذية النسيجية^[65].

1-3-7- دور الخلايا البائية :

تساهم الخلايا البائية في إِمراضية SLE من خلال استجابتها للمستضدات وإنتاج الأضداد الذاتية. السُّبُل المتورطة في التفعيل الشاذ للخلايا البائية تتضمن: سبيل TLR، والتحريض عن طريق BAFF، والتفعيل المتواسط بمستقبل الخلية البائية (B-Cell Receptor) (BCR). تفعيل الخلايا البائية عن طريق سبيل المستقبلات الشبيهة بالتول TLR يُعزّز فقد التحمُّل المناعي^[66,35].

1-4- التظاهرات السريرية:

تختلف التظاهرات السريرية بين مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، وتتراوح بين إصابة خفيفة في الجلد والمفاصل إلى إصابة أعضاء مُهددة للحياة^[27]. تُؤثّر عوامل مختلفة مثل العمر والجنس والعرق والعوامل الجينية والحالة الاجتماعية والاقتصادية على الإطار الزمني للتظاهرات السريرية وبدء العلاج. ينبغي أن يدفع التظاهر الكلاسيكي لثالوث الحُمى، والألم المفصلي، والطفح الجلدي لدى أنثى في سن النشاط التناسلي إلى إجراء الاستقصاءات لتشخيص SLE^[67].

قد يتظاهر المرض بأي من المظاهر التالية:

- مظاهر عضلية هيكلية
- مظاهر جلدية مخاطية
- مظاهر كلوية
- مظاهر عصبية نفسية
- مظاهر قلبية
- مظاهر هضمية
- مظاهر دموية

وتُعدّ الأعراض البنيوية (الحُمى، والتعب، ونقص الوزن) هي التظاهرات الأكثر شيوعاً في الحالات الجديدة أو هجمات SLE المتكررة.

1-4-1- المظاهر العضلية الهيكلية :

يُلاحظ التهاب المفاصل والآلام المفصليّة في ما يصل إلى 90% من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في مرحلة ما في أثناء سير المرض، ويميل لأن يكون عديد متناظر، ويصيب خاصة المفاصل الصغيرة في اليدين، والرسغين، والركبتين [68]. نادراً ما يكون اعتلال المفاصل في SLE تآكلياً أو مُشوّهًا. تشوهات اليد المُميّزة هي تشوهات عنق البجعة التي تنتج عن التهاب الغشاء الزليلي المتكرر والتهاب محفظة المفصل والأوتار والأربطة. تكون هذه التشوهات عادة قابلة للرد. هناك زيادة في انتشار النخر اللاوعائي لدى مرضى SLE مقارنة مع الأفراد الأصحاء، الموقع الأكثر إصابة هو رأس عظم الفخذ. وقد يكون ذلك بسبب الآلية المرضية ل SLE أو الاستخدام المرافق للستيرويدات القشرية [69].

1-4-2- المظاهر الجلدية المخاطية :

حوالي 80-90% من مرضى SLE يطورون تظاهرات جلدية خلال سير المرض. يوجد أنواع عديدة مع سمات متميزة لكل نوع. تتضمن التظاهرات النوعية: الذئبة الحمامية الجلدية الحادة، والذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة، والذئبة الحمامية الجلدية المزمنة. تتميز الإصابة الحادة بطفح جلدي مميز (طفح الفراشة)، وهو اندفاع حمامي حطاطي مرتفع قليلاً عن سطح الجلد يمتد على جذر الأنف والخدين، ويعف عن الطية الأنفية الشفوية، يستمر من أيام إلى أيام إلى أسابيع ويترافق مع فعالية المرض، ويزول عند العلاج دون ترك ندبات. تظهر الإصابة تحت الحادة بشكل دائري أو حلقي ونادراً ما يترافق هذا الشكل مع إصابة عصبية أو كلوية. تحدث غالباً على الأطراف أو الجذع في المناطق المعرضة للشمس وتزول دون ندبات.

الذآب القريصي: يُعدّ الشكل المزمن من الذئبة الجلدية، يترك اصطبغاً وندبات على الجلد، نادراً ما يكون مرافقاً لإصابة جهازية [70].

الحساسية الضوئية تظاهرة مميزة جداً لـ SLE، يُعتبر التعرض للأشعة فوق البنفسجية والارتكاسات الالتهابية السبب الرئيسي للحساسية الضوئية. القرحات الفموية غير المؤلمة واحدة من التظاهرات الجلدية الشائعة للمرض. من التظاهرات الأخرى غير النوعية: سقوط الأشعار حيث تحدث حاصات بقعية غير تنديية، وظاهرة رينو [71].

1-4-3- المظاهر الكلوية:

يُعد التهاب الكلية الذئبي من أشيع تظاهرات SLE، وهو من المظاهر الأولى للمرض. نحو 90% من مرضى SLE لديهم دليل نسيجي على إصابة الكلية بالخرزة، لكن 50% منهم فقط يتطور لديهم مرض كلوي واضح سريريًا [72]. يُعد التهاب الكلية الذئبي الخلالي واعتلال الأوعية الدموية الخثاري من بين المظاهر الكلوية الأخرى التي يمكن أن تُعزى إلى زيادة في السيتوكينات الالتهابية مثل الانترلوكينات (IL-1, IL-6, IL-17, IL-18)، العامل المنخر للورم، وسيتوكينات الخلايا التائية المساعدة Th1 و Th2 [73].

تحدث عادةً الإصابة الكلوية في سياق SLE خلال أول خمس سنوات من المرض، وقد تقتصر على حدوث بيلة دموية مجهرية و/أو بيلة بروتينية، أو تسبب متلازمة نفروزيّة أو التهاب كبد وكلية مترق بسرعة مع خسارة بوظيفة الكلية.

من المهم تصنيف التهاب الكلية الذئبي بشكل صحيح والبحث عن الأعراض والعلامات لالتهاب الكلية الذئبي بما في ذلك البيلة الدموية، وارتفاع الكرياتينين، ووذمة الأطراف السفلية، والارتفاع الحديث للتوتر الشرياني. يتم تصنيف التهاب الكلية الذئبي إلى ستة أنماط بناءً على نتائج الخزعة الكلوية وذلك وفقاً للجمعية الدولية لأمراض الكلى/ جمعية أمراض الكلية لتصنيف مرض الذئبة ISN/RPS : [74]

النمط الأول: التهاب الكلية الذئبي الميزانشيمي ذو التبدلات الخفيفة، خزعة سوية، لا تبدلات على المجهر الضوئي وتظهر فقط على المجهر الإلكتروني.

النمط الثاني: التهاب الكلية الذئبي الميزانشيمي التكاثري، الإصابة في ميزانشيم الكلية.

النمط الثالث: التهاب الكلية الذئبي البؤري (بعض الكبد مصابة).

النمط الرابع: التهاب الكلية الذئبي المنتشر، وهو أسوأ الأنماط إنذاراً وأفضلها بالنسبة للمعالجة.

النمط الخامس: التهاب الكلية الذئبي الغشائي.

النمط السادس: التهاب الكلية الذئبي المُصلَّب المتقدّم، لا يوجد التهاب بل إزمان، يوجد تليّف وضمور وتصلُّب، لا يستجيب للمعالجة.

1-4-4- المظاهر العصبية النفسية:

تتضمن طيف واسع من التظاهرات التي قد تصيب أي جزء من الجهاز العصبي المركزي أو المحيطي.

أنشأت الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) تعريفات مُوحَّدة لـ 19 متلازمة عصبية نفسية قد تشاهد في SLE ^[75] (الجدول 1).

الصداع عادةً هو العرض الأكثر شيوعاً. هناك خطر متزايد للإصابة بالسكتة الدماغية لدى مرضى SLE مقارنةً بعامة السكان، قد يكون ذلك مُرتبطاً بمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد أو التهاب الأوعية الدموية في سياق SLE. يجب التمييز فيما إذا كانت الإصابة العصبية ناجمة عن التهاب الأوعية الدماغية أو سبب خُثاري (أضداد الفوسفوليبيد) أو اختلاطات المعالجة أو الأخماج العصبية أو مُرافق للقصور الكلوي أو ارتفاع التوتر الشرياني ^[76].

1-4-5- المظاهر الرئوية:

تتضمّن المظاهر الرئوية الأكثر شيوعاً في SLE: التهاب الجنب، وانصباب الجنب، ونقص الأكسجة الحاد القابل للعكس، والانصمام الرئوي، والداء الرئوي الانسدادي، وأمراض الطرق الهوائية العلوية.

الجدول (1): تصنيف ACR للمتلازمات العصبية والنفسية في SLE [75]

الجهاز العصبي المحيطي	الجهاز العصبي المركزي
متلازمة غيلان باريه	التهاب السحايا العقيم
الاضطراب اللاإرادي	المرض الوعائي الدماغي
اعتلال العصب الأحادي (مفرد/متعدد)	متلازمة زوال النخاعين
الوهن العضلي الوخيم	الصداع
اعتلال الأعصاب القحفية	اضطراب الحركة
اعتلال الضفيرة	اعتلال النخاعين
اعتلال الأعصاب المتعدد	الاختلاج
	حالة تخطيطية حادة
	اضطراب القلق
	الخلل المعرفي
	اضطراب المزاج
	الذهان

يُعدّ التهاب الجنب أكثرها شيوعاً، يصيب نحو 50% من المرضى، ويتظاهر بشكل ألم صدري.

انصباب الجنب عادةً يكون صغير الحجم ثنائي الجانب، ونضحي (exudative).

قد تؤدي SLE إلى اختلاطات رئوية أخرى كارتفاع التوتر الشرياني الرئوي، التهاب الرئة الذئبي،

والنزف السنخي المنتشر وهو اختلاط نادر حاد لكثته مُهدّد للحياة [77].

1-4-6- المظاهر القلبية:

الإصابة القلبية في SLE شائعة وقد تشمل جميع طبقات القلب (التامور، وعضلة القلب، والشغاف) فضلاً عن الصمامات والأوعية الإكليلية. التهاب التامور هو أشيع تظاهرة قلبية في SLE. انصباب التامور في الذئبة يكون عادة صغيراً. المرض القلبي الصمامي يصيب بشكل رئيسي الصمام التاجي والصمام الأبهرى كتسّمك وُريقة الصمام مع أو بدون تنبّات لا جرثومية (Libman-Sacks endocarditis). التهاب عضلة القلب وعيوب التوصيل تظاهرات نادرة لمرض الذئبة. يزداد خطر التصلب العصيدي في SLE. الشكل الأكثر شيوعاً للمرض الوعائي المحيطي في SLE هو ظاهرة رينو، التي تصيب حوالي 30% من مرضى SLE [78].

1-4-7- المظاهر الهضمية:

تصيب SLE أي جزء من الجهاز الهضمي حيث تُشاهد مجموعة واسعة من الأعراض المعدية المعوية. يُعد الألم البطني شائعاً، ويترافق مع الغثيان والإقياء أحياناً. معظم الأعراض الهضمية تكون ناتجة عن التأثيرات الجانبية للأدوية، والأخماج الفيروسية أو الجرثومية الحاصلة بسبب التثبيط المناعي. تتضمن المظاهر المرتبطة بالذئبة: التهاب المري، وانسداد الأمعاء الكاذب، واعتلال الأمعاء المضّيع للبروتين، والتهاب الكبد الدّئي، والتهاب البنكرياس الحاد، والتهاب الأوعية المساريقيّة، والتهاب البريتوان، والإفقر المعوي.

يحدث خُثار الأوعية المساريقية والانسداد الوريدي الكبدي ومتلازمة بود كيارى ثانوياً ل SLE ومتلازمة أضداد الفوسفوليبيد [79].

1-4-8- المظاهر الدموية:

قد يتأثر أي من مكونات الدم الثلاثة في سياق SLE. يعاني نحو 18-80% من مرضى SLE من فقر الدم. فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة هو الشكل الأشيع. يمكن أن نشاهد أيضاً في SLE: فقر الدم الانحلالي الناجم عن اعتلال الأوعية الدقيقة، فقر دم عوز الحديد، فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، نقص كريات الدم الشامل، فقر الدم الثانوي للمرض الكلوي المزمن، فقر الدم اللاتنسجي، نقص الكريات البيض، نقص اللمفاويات، ونقص الصفيحات. عند تقييم مريض SLE لديه اضطرابات دموية، من الضروري الأخذ بعين الاعتبار التأثيرات الجانبية لبعض الأدوية المثبطة لنقي العظم [80].

1-5- التشخيص:

يُشكّل تشخيص SLE تحدياً كبيراً بسبب التظاهرات السريرية العديدة للمرض. لا يمكن اعتبار أي تظاهر سريري أو مخبري محدّد مُشخصاً ل SLE، وإنما يتم التشخيص بناءً على خبرة الطبيب وإلمامه بمعايير المرض مع اعتماده على النتائج السريرية والأدلة المخبرية الصحيحة بعد استبعاد أي تشخيص آخر مُحتمل.

1-5-1- معايير التصنيف:

تم صياغة العديد من معايير التصنيف للمساعدة في تشخيص SLE منها معايير الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) عام 1982 تم تعديلها في عام 1997. في عام 2019 نشرت الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) معايير جديدة لتصنيف SLE ^[23]. تمتلك هذه المعايير حساسية 96% ونوعية 93% مقارنة بحساسية 82% ونوعية 93% لمعايير ACR 1997. يتطلب تصنيف EULAR/ACR عيار الأضداد النووية ANA بما لا يقل عن 1:80 على خلايا HEP-2 أو اختبار إيجابي مكافئ مرة واحدة على الأقل، خلاف ذلك يُعتبر المريض غير مُصاب ب SLE. في حال وجوده، يتم النظر في 22 معيار تصنيف، تشتمل على سبعة مجالات سريرية (الجدول 2) وثلاثة مجالات مناعية (الجدول 3). يتم تعيين نقاط لكل معيار تتراوح من 2 إلى 10. يُصنّف المرضى الذين لديهم معيار سريري واحد على الأقل و 10 نقاط أو أكثر على أنهم مصابون بالذئبة الحمامية الجهازية.

الجدول(2):معايير ومجالات EULAR/ACR السريرية ل SLE^[23]

النقاط	المعيار	المجال
2	حمى	أعراض عامة
3	نقص كريات بيض	مظاهر دموية
4	نقص صفيحات	
4	انحلال دم مناعي ذاتي	
2	هذيان	مظاهر عصبية نفسية
3	ذهان	
5	اختلاج	
2	حاصة غير تنديبة	مظاهر جلدية مخاطية
2	قرحات فموية	
4	ذئبة قرصية أو جلدية تحت حادة	
6	ذئبة جلدية حادة	
5	انصباب جنب أو تامور	مظاهر مصلية
6	التهاب تامور حاد	
6	إصابة مفصالية	مظاهر عضلية هيكلية
4	بيلة بروتينية ≤ 0.5 غرام/24 ساعة	مظاهر كلوية
8	خزعة كلية: التهاب كلية ذئبي class II أو V	
10	خزعة كلية: التهاب كلية ذئبي class III أو IV	

الجدول(3):معايير ومجالات EULAR/ACR المناعية ل SLE^[23]

النقاط	المعيار	المجال
2	أضداد الكارديوليبين أو أضداد $\beta 2\text{GP1}$ أو أضداد التخثر الذئبية	أضداد الفوسفوليبيد
3	C3 منخفض أو C4 منخفض	بروتينات المتممة
4	C3 منخفض و C4 منخفض	
6	أضداد dsDNA أو أضداد Smith	أضداد SLE النوعية

1-5-2- الدراسات التشخيصية:

عند الشك بوجود SLE يجب أن تتضمن الدراسات المخبرية المساعدة في التشخيص ما يلي:

- تعداد الدم الكامل (CBC) مع الصيغة، للتحري عن وجود نقص في الكريات البيض، نقص اللبغويات، فقر الدم، ونقص الصفائح.
- كرياتينين المصل وفحص البول التي تساعد في كشف المرض الكلوي.
- سرعة تثقل كريات الدم الحمراء (ESR) والبروتين الارتكاسي C (CRP)، التي ترتفع مستوياتها في أي حالة التهابية بما في ذلك SLE.
- اختبارات وظائف الكبد، قد تكون مرتفعة بشكل طفيف في SLE الفعالة أو نتيجة العلاجات المستخدمة مثل الأزابرين.
- قياس مستويات المتممة C3, C4، غالباً ما تكون منخفضة في مرضى SLE الفعالة نتيجة لاستهلاك المتممة بسبب الالتهاب المحدث بالمعقد المناعي.

1-5-3- اختبارات الأضداد:

أضداد النوى (ANA): حساسيتها عالية تتراوح بين 95% و 97% لكن نوعيتها منخفضة نحو

20% حيث تشاهد في أمراض مناعية أخرى بالإضافة إلى SLE، وقد تُشاهد في الأفراد

الأصحاء [81].

يُلخّص الجدول (4) أهم الأضداد الأخرى المُشاهدة في الذئبة الحمامية الجهازية [80].

الجدول (4):الأضداد الذاتية ودلالاتها السريرية في SLE^[80]

الارتباط السريري	نسبة الانتشار في SLE (%)	الضد
نوعية 95%، تتأثر بفعالية المرض وتترافق مع التهاب الكلية الذئبي	60	أضداد dsDNA
نوعية 99%، تترافق مع أضداد U1RNP	30-20	أضداد Smith
تترافق مع داء النسيج الضام المختلط	30	أضداد U1RNP
تترافق مع متلازمة جوغرن، الحساسية الضوئية، الذئبة الجلدية تحت الحادة، الذئبة الوليدية وحصار القلب الخلقي	30	أضداد RO (SS-A)
تترافق مع متلازمة جوغرن، الذئبة الجلدية تحت الحادة، الذئبة الوليدية وحصار القلب الخلقي، أضداد RO	20	أضداد La (SS-B)
تترافق مع الذئبة المُحدثة دوائياً	70	أضداد الهيستون
تترافق مع الخثرات الشريانية والوريدية، المراضة الحملية	30	أضداد الفوسفوليبيد

1-6- فعالية الذئبة الحمامية الجهازية:

فعالية المرض هي إحدى المظاهر السريرية أو المخبرية العكوسة، والتي تعكس المظاهر المناعية والالتهابية لإصابة الأعضاء من الذئبة في نقطة زمنية محددة. تمّ تطوير عدد من المشعرات لتقييم فعالية SLE نظراً لأهميتها في المتابعة السريرية للمرضى.

مشعر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI):

مشعر عالمي يقيس فعالية المرض خلال الأيام العشرة السابقة، يستند إلى وجود 24 متغيّر سريري ومخبري تعكس تسعة أجهزة عضوية (الجدول 5)^[2].

الجدول(5):مشرع فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI)^[2]

النقاط	المتغير	التعريف
8	اختلاج	ظهور حديث، يجب استبعاد الأسباب الاستقلابية، الخمجية، أو الدوائية
8	ذهان	تغير القدرة على العمل بنشاط طبيعي بسبب الاضطراب الشديد في تصور الواقع. تشمل الأهلالات، التشوش، عدم الترابط، المحتوى الفكري الفقير، السلوك الغريب غير المنظم، التفكير اللا منطقي الملحوظ. يجب استبعاد اليوريميا والأسباب الدوائية.
8	متلازمة دماغية عضوية	تغير في الوظيفة العقلية مع ضعف التوجه، الذاكرة وغيرها، مع ظهور سريع متموج في المظاهر السريرية، عدم القدرة على الحفاظ على الاهتمام بالبيئة، بالإضافة إلى 2 على الأقل من التالي: اضطراب إدراكي، كلام غير مترابط، أرق أو نعاس أثناء النهار، زيادة أو نقصان في النشاط النفسي الحركي. يجب استبعاد الأسباب الاستقلابية، الخمجية، أو الدوائية
8	اضطرابات بصرية	تغيرات في شبكية العين تشمل الأجسام الخلوية، نزف الشبكية، نزف في المشيمية، أو التهاب العصب البصري. يجب استبعاد ارتفاع التوتر الشرياني، الخمج، أو الأسباب الدوائية.
8	اضطرابات أعصاب قحفية	بدء حديث لاعتلال عصبي حسي أو حركي يشمل الأعصاب القحفية
8	صداع ذئبي	صداع شديد ومستمر، قد يكون نصفي ولكن يجب ألا يستجيب لمسكنات الألم المخدرة.
8	حادث وعائي دماغي	بداية جديدة لحادث وعائي دماغي، يجب استبعاد التصلب العصيدي الشرياني
8	التهاب أوعية	تقرح، غرغرينا، عقيدات إصبعية، احتشاء حول الظفر، أو خزعة تثبت وجود التهاب أوعية
4	التهاب مفصلي	ك مفصلين مع ألم وعلامات التهاب (إيلام، تورم، أو انصباب)
4	التهاب عضلي	ألم/ضعف العضلات الدائنية، مترافق بارتفاع الكرياتين فوسفوكيناز /الدولاز أو تغيرات بتخطيط العضلات أو خزعة تظهر التهاب عضلات
4	قوالب بولية	قوالب خضاب حبيبي أو خلايا الدم الحمراء.
4	بيلة دموية	< 5 كريات حمراء/الساحة. يجب استبعاد الحصيات، الخمج، أو سبب آخر.
4	بيلة بروتينية	< 0.5 غرام/ 24 ساعة
4	بيلة قيحية	< 5 كريات بيضاء/الساحة. يجب استبعاد الخمج.
2	طفح	طفح بنمط التهابي
2	حاصة	تساقط شعر غير طبيعي بقعي أو منتشر.
2	قرحات مخاطية	قرحات فموية أو أنفية
2	التهاب جنب	ألم صدر جنبي مع احتكاك جنبي، انصباب، أو سماكة جنبية.
2	التهاب تامور	ألم تاموري مع واحد على الأقل مما يلي: احتكاكات، انصباب، أو تأكيد تخطيطي أو صدوي.
2	متمة منخفضة	انخفاض CH50 أو C3 أو C4 إلى ما دون الحد الأدنى للطبيعي في المختبر.
2	زيادة ارتباط DNA	زيادة ارتباط DNA بمقاييس Farr فوق المعدل الطبيعي للمختبر.
1	حمى	< 38 درجة مئوية. يجب استبعاد الخمج.
1	نقص صفيحات	> 100 ألف/مم ³ ، يجب استبعاد الأسباب الدوائية.
1	نقص كريات بيض	> 3000/مم ³ ، يجب استبعاد الأسباب الدوائية.

تتراوح النقاط من 0 وحتى 105، ويُفسَّر مجموع النقاط كالتالي:

▪ 0 = لا فعالية.

▪ 1-5 = فعالية خفيفة.

▪ 6-10 = فعالية متوسطة.

▪ 11 ≤ = فعالية شديدة.

أظهر SLEDAI أنه يرتبط بالمقاييس الأخرى التي تم التحقق من صحتها لقياس فعالية SLE، كما استُخدم في كل من السياق السريري والأبحاث كمتغير تنبؤي ولقياس النتائج في الدراسات الإنذارية.

1-7- علاج الذئبة الحمامية الجهازية:

الذئبة الحمامية الجهازية هي مرض ذو تظاهرات مُتغيرة يصيب أجهزة متعددة، تختلف شدة المرض والإصابة العضوية من مريض لآخر، وبالتالي يشكل تدبير المرض تحدياً كبيراً. عام 2008 قامت الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) بوضع توصيات لتدبير SLE ثم حُدِّثت عام 2019 [82].

يهدف العلاج إلى تحقيق الهدأة أو فعالية منخفضة للمرض والوقاية من تكرّر الهجمات مع المحافظة على أقل جرعة ممكنة من الستيروئيدات القشرية. يتم علاج الهجمات تبعاً للأعضاء المُصابة وشِدَّتْها، وذلك إما بزيادة جرعة العلاجات المستخدمة أو إضافة علاجات جديدة أو تبديل العلاج [82].

أهم العلاجات المستخدمة حالياً:

- **الهيدروكسي كلوروكين (Hydroxychloroquine) (HCQ)** هو الخط الدوائي الأول، ويُوصى باستخدامه عند كل مريض SLE في حال عدم وجود مضاد استطباب فهو يؤخّر الإصابة العصبية والكلوية وله دور مانع تخثر. يُوصى باستخدام HCQ بجرعة لا تتجاوز 5 ملغ/كغ، للتقليل من خطر الإصابة باعتلال الشبكية المرافق للعلاج طويل الأمد ب HCQ. يجب إجراء فحص دوري للعين، قبل البدء بالكلوروكين، بعد خمس سنوات ، ثم بشكل سنوي [83].
- **الستيروئيدات القشرية** تُستخدم عادة في أثناء الهجمات للوصول إلى الهدأة مع تقليل الجرعة واستبدالها ب HCQ أو مُثبّط مناعة آخر. يمكن استخدام جرعات عالية من ميتيل بريدنيزولون وريدياً 250-1000 ملغ/يوم لمدة ثلاثة أيام في الإصابة الحادة المهددة للحياة أو الأعضاء الانتهازية [84].
- **مُثبّطات المناعة** تُستخدم لدى المرضى الذين فشلوا في الاستجابة لهيدروكسي كلوروكين أو في حال عدم القدرة على تخفيض جرعة الستيروئيدات المستخدمة بعد الهدأة. يعتمد اختيار مُثبّطات المناعة على الأعراض، والعمر، والتخطيط للإنجاب. أهم هذه المُثبّطات: ميثوتركسات، أزاثيوبرين، وميكوفينولات موفيتيل. تُستخدم مُثبّطات المناعة في العلاج البدئي للحالات المهددة للحياة أو الأعضاء وفي مقدمتها سيكلوفوسفاميد [82].
- **العلاجات البيولوجية** تُعدّ الأضداد وحيدة النسيلة خياراً علاجياً مهماً في الإصابة خارج الكلوية مع استجابة غير كافية لعلاجات الخط الأول (مشاركة الهيدروكسي كلوروكين والستيروئيدات القشرية مع أو بدون مُثبّطات مناعة) و/أو النكس المتكرر.

Belimumab هو ضد وحيد النسيلة بشري يقوم بمنع ارتباط مُحفّز الخلايا اللمفاوية البائية بالمستقبلات الموجودة على الخلايا البائية، وبالتالي يمنع نمو وتكاثر الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية [85].

Rituximab هو ضد وحيد النسيلة موجّه ضد CD20 للخلايا البائية، يمنع تكاثر الخلايا البائية وبالتالي يُنَبِّط تمايزها إلى خلايا بلازمية، يُستخدم في الإصابات الناكسة المُهدّدة للأعضاء أو في حال وجود مضاد استطبّاب للمُثبّطات المناعيّة [82].

الفصل الثاني: نقص صوديوم الدم

2-1- مقدمة:

نقص صوديوم الدم (Hyponatremia) هو الاضطراب الشاردي الأكثر شيوعاً ولاسيما عند مرضى المشفى، ويرتبط مع زيادة في الأمراض الوفاية والوفيات مثل ارتباطه بمخاطر عالية للسكتة الدماغية والأمراض القلبية الوعائية [86].

يُعرّف نقص صوديوم الدم بأنه مستوى صوديوم الدم أقل من 135 mmol/L [25,24]، ووفقاً

لتصنيف الاتحاد الأوروبي المشترك لنقص صوديوم الدم عند البالغين

(joint European guidelines) [26] صُنّف نقص صوديوم الدم إلى:

خفيف (130-134 mmol/L)، ومتوسط (125-129 mmol/L)، وشديد (>125 mmol/L).

الآلية المرضية لنقص صوديوم الدم مُعقّدة ومُتغايرة [87]، وتختلف الأعراض بشكل كبير من

مرضى لآخر.

تتراوح أعراض وعلامات نقص صوديوم الدم من خفيفة وغير نوعية (مثل الضعف أو الغثيان) إلى شديدة ومهددة للحياة (مثل الاختلاجات أو السبات). تعتمد شدة الأعراض على سرعة التطور، والمدة، وشدة نقص صوديوم الدم [88].

يجب علاج المرضى عن طريق علاج مرضهم الأساسي ووفقاً لما إذا كان لديهم نقص صوديوم الدم مع نقص حجم، أو حجم سوي، أو فرط حجم [89].

2-2- وبائيات نقص صوديوم الدم:

يصيب نقص صوديوم الدم نحو 5% من البالغين، و20% من الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 سنة، و35% من المرضى المقبولين في المشفى، و30% من مرضى قصور القلب، و50% من مرضى السرطان أو التشمع [92,91,90,87].

2-3- الفيزيولوجيا المرضية:

نقص صوديوم الدم هو اضطراب شاردى شائع ناجم عن زيادة إجمالي ماء الجسم (TBW) (Total Body Water) مقارنة بإجمالي محتوى الصوديوم في الجسم. يتكون TBW من جزأين رئيسيين: السائل خارج الخلوي (ECF) (Extra Cellular Fluid) الذي يمثل الثلث، والسائل داخل الخلوي (ICF) (Intra Cellular Fluid) الذي يمثل الثلثين الباقيين.

الصوديوم هو المذاب الرئيسي في ECF، والبوتاسيوم هو المذاب الرئيسي في ICF.

يُشكّل الصوديوم وصواعده (معظمها من الكلوريد والبيكربونات، على الرغم من وجود العديد من العناصر الأخرى بتركيزات صغيرة)، معظم الجزيئات الذوابة في المصل (الأسمولات) (osmoles)، والباقي يتكوّن من السكر والبولة.

عادةً يعود نقص صوديوم الدم إلى احتباس الماء الذي يُخفّف مستوى الصوديوم في الدم والأسموليّة (osmolality) إلى أقل من 275mOsm/kg [93].

الأسموليّة الطبيعية (275–295mOsm/kg).

تُشير الأسموليّة الفعالة (التوتريّة) (tonicity) إلى المساهمة في الأسموليّة عن طريق المواد المُذابة ذات النفوذيّة المنخفضة للغشاء الخلوي (الصوديوم وصواعده، والسكر)، ممّا يسبب حركة الماء عبر الخلايا، يتم حساب tonicity من الصوديوم والسكر.

في أغلب الأحيان يرتبط نقص صوديوم الدم مع أسموليّة وتوتريّة منخفضة (275mOsm/kg <)، لأنّ مستويات السكر والبولة طبيعيّة.

وعلى النقيض من الصوديوم والسكر، فإنّ اليوريا ترفع الأسموليّة ولكن ليس التوتريّة، لأنّها تتمتع بنفوذيّة عالية للغشاء الخلوي [94,93]. تحدث هذه الظاهرة أيضاً عند الكحوليين، مريض مع نقص

صوديوم الدم بالتزامن مع تبولن الدم (uremia)، أو التسمم الشديد بالإيثانول، يمكن أن يكون لديه أسموليّة عالية ولكن توتريّة منخفضة وبالتالي يزداد خطر الإصابة بالوذمة الدماغية لديه.

قد يرتبط نقص صوديوم الدم مع توتريّة طبيعيّة أو مرتفعة [94,93].

ارتفاع السكر في الدم ينقل الماء من الخلايا إلى السائل خارج الخلوي ويسبب نقص صوديوم الدم مع فرط توتريّة. كل زيادة بمقدار 100mg/dl تقلّل من مستوى صوديوم الدم بحوالي

2mEq/L.

يمكن أن يؤدي احتباس المانيتول أو محاليل الإرواء الخالية من الصوديوم المستخدمة في بعض الإجراءات الطبية مثل استئصال البروستات عبر الإحليل ، والحلوى على مانيتول أو غليسين أو سوربيتول إلى نقص صوديوم الدم مع توتر سوي أو مفرط.

يعكس نقص صوديوم الدم الكاذب خطأً مخبرياً يحدث عند المرضى الذين يعانون من فرط بروتينات الدم الشديد أو فرط الشحوم الثلاثية في الدم الشديد، ويكون نقص صوديوم الدم عندهم سوي التوتريّة.

يعتمد توازن الماء على المستقبلات الموجودة على طول الجدار الأمامي للبطين الثالث للدماغ والتي تستجيب لتوتريّة المصل، والأنجيوتنسين II عن طريق تنظيم مدخول الماء (العطش) وإطراح الماء (إطلاق الفازوبريسين).

يتم إفراز الفازوبريسين (الهرمون المضاد لإدرار البول) (antidiuretic hormone) (ADH) بواسطة العصبونات تحت المهاد استجابةً لفرط التوتريّة (التحفيز التناضحي) و انخفاض حجم الدم الشرياني الفعّال (التحفيز غير التناضحي). يُعزّز الفازوبريسين احتباس الماء عن طريق تنشيط مستقبل الفازوبريسين 2 في القناة الجامعة للنفرون، وبالتالي إدخال الماء في قنوات الماء في الغشاء القمّي (aquaporins channels) وزيادة نفوذية الماء.

تشمل المحفّزات غير التناضحية الإضافية لإطلاق الفازوبريسين: الغثيان، والألم، والشدة الحادة (الذهان، والتمارين الرياضية)، حالة ما بعد الجراحة، والأدوية مثل المخدّرات ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات [95,94].

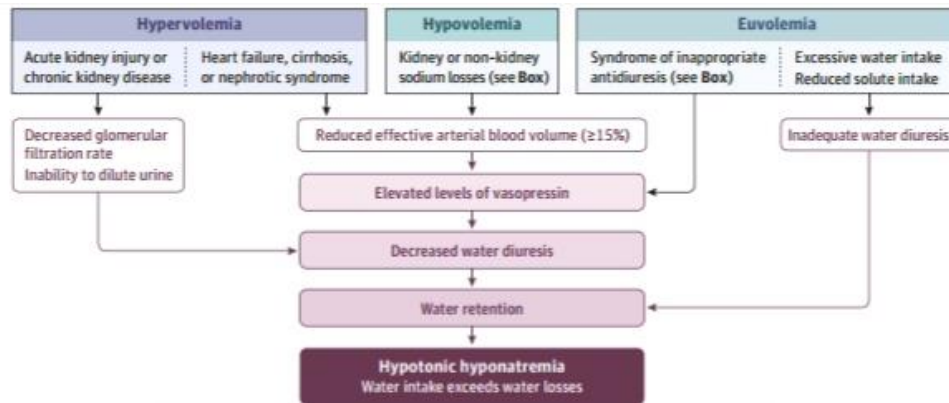
الصوديوم هو المذاب الرئيسي ل ECF، وبالتالي بناءً على حجم ECF، يُمكن تصنيف مسببات نقص صوديوم الدم ناقص التوتر (Hypotonic Hyponatremia) إلى: نقص صوديوم الدم

ناقص التوتر ناقص الحجم (Hypovolemic hyponatremia)، أو سوي الحجم

(Euvoletic hyponatremia)، أو مفرط الحجم (Hypervolemic hyponatremia) [24].

يعكس احتباس الماء لدى المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم منخفض التوتر نقص إطرار الماء أو الإفراط في شرب الماء (الشكل 2).

في نحو 4% من الأشخاص الذين يعانون من نقص صوديوم الدم ينتج احتباس الماء عن الإفراط في شرب الماء، حيث يشرب المريض كمية كبيرة من الماء الحر (أكثر من 18 لتراً في اليوم أو أكثر من 750mL/h)، مما يفوق قدرة الكلية على إطرار الماء. ومن الأمثلة على ذلك: العطاش الأولي (عطاش نفسي المنشأ) (primary polydipsia) [97]، نقص صوديوم الدم المرتبط بالتمارين الرياضية: حيث أنّ الإفراط في شرب السوائل منخفضة التوتر المقترن بإفراز الفازوبريسين هو السبب الرئيسي، ويكون نقص الصوديوم عادةً لا عرضياً [98].



الشكل (2): مخطط يُمثل الفيزيولوجيا المرضية لنقص صوديوم الدم ناقص التوتر [96]

يرتبط انخفاض إطرار الماء عادةً بزيادة هرمون الفازوبريسين، أو انخفاض مُعدّل الرشح الكُبي، أو نقص مدخول المُذاب.

- زيادة هرمون الفازوبريسين: ثلاث آليات مختلفة يمكن أن تسبب ارتفاع ADH:

❖ انخفاض حجم الدم الشرياني الفعّال:

يؤدي انخفاض حجم الدم الشرياني الفعّال بنسبة 15% أو أكثر إلى إطلاق ADH غير تناضحي ويُعزّز احتباس الماء لدى المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم ناقص الحجم (مثل الإقياء والإسهال) [94]، أو نقص صوديوم الدم المفرط الحجم (مثل قصور القلب).

في المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم مُفرط الحجم، ينجم انخفاض حجم الدم الشرياني الفعّال عن فشل المضخة (قصور القلب)، انخفاض مقاومة الأوعية الدموية (تشمّع الكبد)، أو نقص امتلاء الشرايين (المُتلازمة النفروزيّة) [95].

❖ مُتلازمة الإفراز غير المُلائم للهرمون المضاد لإدرار البول (SIADH)

(Syndrome of Inappropriate antidiuretic Hormone secretion):

حيث يتم إطلاق ADH بشكل غير مُلائم لأنه يحدث بشكل مستقل عن فرط التوتُّريّة وانخفاض حجم الدم الشرياني الفعّال، ويوجد أربعة أسباب رئيسيّة لذلك هي: اضطرابات الدماغ، واضطرابات الرئة، والأدوية (على سبيل المثال مثبّطات عود التقاط السيروتونين الانتقائيّة)، وأسباب متنوعة مثل (الغثيان والألم) [96].

❖ عوز الكورتيزول: يُمارس الكورتيزول تأثيراً مُثبّطاً على إطلاق ADH. يؤدي عوز

الكورتيزول (بسبب نقص الهرمون المُوجّه لقشر الكظر أو القصور النخامي الشامل) إلى

زيادة إطلاق الفازوبريسين عن طريق تحفيز الغدّة النخاميّة والتسبّب في شلل الأوعية

الدموية vasoplegia، الذي يتميّز بانخفاض ضغط الدم وانخفاض المقاومة الوعائيّة

الجهازية، وبالتالي تقليل حجم الدم الشرياني الفعّال [94].

- انخفاض مُعدّل الترشيح الكبّي (GFR) (Glomerular Filtration Rate):

حيث تضعف قدرة الكلى على التخلص من الماء. الأمثلة النموذجية هي: إصابة الكلية الحادة (AKI) (Acute Kidney Injury)، والمرض الكلوي المزمن (مرحلة 3، 4، 5) (CKD)

(Chronic Kidney Disease)، والقصور الكلوي الانتهائي

(End-Stage Renal Disease) (ESRD) [95,94]

- نقص مدخول المذاب: مثل هوس البيرة والشاي والخبز المَحْمَص.

عادةً لا يتطور نقص صوديوم الدم إلا إذا تجاوز مدخول الماء خسارة الماء من الكلى والطرق الأخرى [93].

من إجمالي حالات نقص صوديوم الدم المرتبط بالمشفى، 40% إلى 75% تتطور بعد دخول المشفى وتكون بسبب نقص إطراح الماء الناجم عن الأدوية (المواد الأفيونية، والفازوبريسين، والأوكسيتوسين)، أو الألم، أو الغثيان، أو قصور الأعضاء، أو حالة ما بعد الجراحة المقترنة بالإفراط في تسريب السوائل منخفضة التوتر [99].

يصيب نقص صوديوم الدم الناجم عن التيازيد نحو 30% من المرضى، ويتظاهر إما بنقص صوديوم الدم ناقص الحجم أو نقص صوديوم الدم سوي الحجم [100].

يساهم نقص البوتاسيوم في تطور نقص صوديوم الدم لدى المرضى الذين يعانون من نقص الدم الناجم التيازيد بسبب نقص مستوى البوتاسيوم القابل للتبديل [100].

يحدث نقص صوديوم الدم عادة بعد وقت قصير من بدء العلاج بالتيازيدات، ولكنه يُمكن أن يتطور أيضاً بعد الاستخدام المطول للتيازيدات [101].

تشمل عوامل الخطر لنقص صوديوم الدم الناجم عن التيازيدات: العمر المُتقدّم، والجنس الأنثوي، وانخفاض مؤشر كتلة الجسم، وانخفاض مدخول الصوديوم، والاستخدام المُتزامن لمضادات الاكتئاب أو مضادات الذهان.

مضادات الاكتئاب هي الأدوية الأكثر شيوعاً في المرضى الذين يعانون من SIADH.

مثبطات عود التقاط السيروتونين الانتقائية (SSRI)

(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) تُحرّض SIADH في ما يصل إلى 32%

من المرضى خاصةً عند النساء المسنّات < 65 سنة مع نقص وزن [100].

التدبير المزمن بالديسموبريسين (مُضاهٍ للفازوبريسين) للحالات مثل البيلة التفهة المركزية، أو سلس البول، أو داء فون فيليبيراند يمكن أن يُسبّب نقص صوديوم الدم.

• تشمل أسباب نقص صوديوم الدم ناقص الحجم: [96]

- ❖ خسارة الصوديوم الكلوية: المدرات، إدرار حلوي (السكر، والبوله، والمانيتول)، اعتلال الكلية المضيق للملح، قصور الكظر، بيلة البيكربونات (الحماض الأنبوبي الكلوي، مرحلة اختلال التوازن بالإقياء)، بيلة كيتونية، اعتلال دماغي مضيق للملح (ضياءالملح البولي، ربما بسبب زيادة الببتيد الأذيني المدر للصوديوم في الدماغ).
- ❖ خسارة الصوديوم خارج الكلية: الإقياء، الإسهال، خسارة الدم، التعرق الغزير، احتجاز السوائل في الحيز الثالث (التهاب البنكرياس، وانسداد الأمعاء، ونقص ألبومين الدم، والتهاب البريتوان، والحروق، والرض الجسيم).

• تشمل أسباب نقص صوديوم الدم مفرط الحجم: [96]

- ❖ أسباب خارج كلوية (قصور القلب، وتشمّع الكبد).
- ❖ أسباب كلوية (قصور الكلية الحاد أو المزمن، والمتلازمة النفروزيّة).
- ❖ الحمل.

❖ علاجي المنشأ.

• تشمل أسباب نقص صوديوم الدم سوي الحجم: [96]

❖ المدرات الثيازيدية.

❖ عوز الكورتيزول.

❖ قصور الدرق الشديد.

❖ نقص مدخول المُذاب (حمية الشاي والخبز، وهوس شرب البيرة).

❖ متلازمة الإفراز غير المُلائم لإفراز الهرمون المضاد لإدرار البول SIADH:

- تُعرّف SIADH بنقص صوديوم الدم سوي الحجم سريرياً، وكثافة بوليّة غير ملائمة (بول مُركّز غير ملائم) (أسموليّة البول $< 100\text{mOsm/kg}$ والكثافة النوعيّة للبول < 1.003)، ومستوى صوديوم عالٍ بالبول ($< 30\text{mmol/L}$)، وغياب وجود اضطراب بالدرق أو الكظر أو الكلية [87].

- من أسبابها:

- الخباثات: الرئويّة، والمنصفية، والبلعوم الأنفي، والسبيل الهضمي، والسبيل البولي التناسلي.
- الأدوية: أدوية تُحرّض إفراز ADH: (النيكوتين، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، الفينوثيازين)، والأدوية المضادة للأورام (الميثوتركسات، إيفوسفاميد، سيسبلاتين، كاربوبلاتين، فينكريستين، فينبلاستين، انترفيرون)، والمخدّرات، مركبات ومُعزّزات مشابهة بالأرجنين فازوبريسين في عملها: (الأوكسيتوسين، والبروستاغلاندين، ومثبطات أنزيم السيثنيتاز)، أدوية تأثيراتها مختلطة (السيكلوفوسفاميد، والكلوربروباميد، ومثبطات الأنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين، وكلوفيرات، والكاربامازين، وكلوزابين، وSSRI، ومضادات الالتهاب الستيروئيدية.
- اضطرابات الجملة العصبية المركزيّة: الآفات الكتليّة (الورم، والخراج، والورم الدموي)، الحالات الالتهابيّة (التهاب الدماغ، والتهاب السحايا، والذئبة)، المرض المزمل للنخاعين

(غيلان باريه)، الحادث الوعائي الدماغي، رض الرأس، الزهايمر الحاد، الهذيان

الارتعاشي.

■ الاضطرابات الرئوية: الأخماج (ذات الرئة الفيروسيّة أو الجرثوميّة، وخراج الرئة، والسّل،

وداء الرشاشيّات)، الربو، التليف الكيسي، القصور التنفسي الحاد، مرض الانسداد الرئوي

المزمن، التهوية بالضغط الإيجابي.

■ أسباب أخرى: المرتبط بالتمرين، الألم، الغثيان الشديد، حالة ما بعد الجراحة، فيروس

نقص المناعة البشري (الإيدز)، تغيرات اكتساب الوظيفة في جين مستقبل الأرجينين

فازوبريسين 2.

2-4- أعراض نقص صوديوم الدم:

تعتمد مظاهر نقص صوديوم الدم على سرعة التطوّر، ومدّته، وشدّته.

الأعراض أكثر شيوعاً في المرضى مع نقص صوديوم الدم الحاد (الذي يتطوّر في أقل من 48

ساعة) مقارنةً بأولئك الذين يعانون من نقص صوديوم الدم المزمن (الذي يتطوّر لأكثر من 48

ساعة) بسبب تكيف حجم الدماغ، وهو عملية تصحيح تورّم الدماغ الناجم عن نقص التوتّرية

[87].

تتراوح أعراض نقص صوديوم الدم من خفيفة وغير نوعيّة (ضعف، غثيان، صداع) إلى شديدة

ومُهدّدة للحياة (إقياء، نعاس، اختلاجات، الضائقة القلبية التنفسية) [88].

يمكن أن يرتبط نقص صوديوم الدم الشديد بفتق الدماغ، وتوقف التنفّس، وأذية دماغية دائمة،

والوفاة.

تكون النساء في فترة الحيض أكثر عرضة للإصابة بأعراض شديدة عند تطوّر نقص صوديوم الدم الحاد.

يمكن أن تحدث الوذمة الرئوية غير قلبية المنشأ في المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم بسبب التسمّم المائي الحاد أثناء رياضات التحمّل أو التسمّم ب

3,4 methylenedioxymethamphetamine وهو أمفيتامين يُستخدم لأغراض ترفيهية،

مع نقص الأكسجة في الدم مما يؤدي إلى تفاقم وذمة الدماغ.

يُمكن أن تتطوّر الأعراض فجأة وبسرعة [99,94,93,88].

بسبب صلابة الجمجمة، يؤدي تورم الدماغ الناجم عن نقص الحوليّة الذي يُحرّض دخول الماء إلى خلايا الدماغ إلى ارتفاع الضغط داخل القحف، مما قد يُقلّل تدفق الدم الدماغي.

يحدث فقدان سريع للشوارد والماء من خلايا الدماغ (المعروف بالتكثيف السريع مع دخول الماء الناجم عن نقص الحوليّة) والذي يمكن أن يُخفّف التورّم.

تُكتمل عملية إعادة حجم الدماغ للطبيعي خلال يومين تقريباً من فقدان الأسمولات العضويّة

والماء من خلايا الدماغ. تصحيح تورّم الدماغ يمثّل مظاهر أقل خطورة لنقص صوديوم الدم

المزمن، تتجم هذه المظاهر عن انخفاض التوتريّة المستمر واستنزاف الشوارد والأسمولات

العضوية لخلايا الدماغ [102,99,94,88].

تحدث الاختلاجات بشكل أكثر شيوعاً عند المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم

المزمن الشديد (مستوى الصوديوم في الدم $> 110\text{mmol/L}$) ولديهم قصّة اختلاجات.

يرتبط نقص صوديوم الدم المزمن الخفيف لدى كبار السن بالعجز الإدراكي، واضطرابات

المشيّة، وزيادة معدّلات السقوط والكسور [103].

تم تحديد نقص صوديوم الدم كسبب ثانوي للهشاشة والكسور العظمية ويزداد الخطر مع زيادة شدة نقص صوديوم الدم، حيث أظهرت الدراسات أن انخفاض مستوى صوديوم الدم يُعزّز ارتشاف العظم ويُنْتَبِط تكوّن العظم [103].

يزيد تكيف حجم الدماغ لنقص صوديوم الدم من خطر إزالة الميالين الأسموزي، وهي حالة عصبية نادرة ولكنها خطيرة. تنجم حالة إزالة الميالين الأسموزي عن التصحيح السريع للغاية لنقص صوديوم الدم المزمن، وذلك بشكل رئيسي بعد التصحيح اليومي لمستوى صوديوم الدم بما يزيد عن 12mmol/L، ولكن نادراً بعد التصحيح بمقدار 10mmol/L [104].

تصيب عملية إزالة الميالين التناضحي الجسر المركزي ولكنها تمتد في كثير من الأحيان إلى البنى خارج الجسرية، وهي مناطق من الدماغ تحتوي على كل من المادة الرمادية والبيضاء. استنفاد الأسموليتات العضوية (osmolytes) يؤهّب الأفراد لإصابة الخلايا النجمية، وخلل الحاجز الوعائي الدماغي، وتحلل الميالين بعد الشدة التناضحية للتصحيح السريع للغاية لنقص صوديوم الدم [104].

تحدث أعراض انحلال الميالين بعد يوم واحد إلى سبعة أيام تقريباً من التصحيح السريع للغاية لنقص صوديوم الدم المزمن، ويمكن أن تكون مؤقتة أو دائمة أو تقدمية، وتتكوّن من فرط المنعكسات، والشلل البصلي الكاذب، والشلل الرعاشي أو الباركنسونية، والمتلازمة الانغلاقية، وشلل الرباعي، والموت [104].

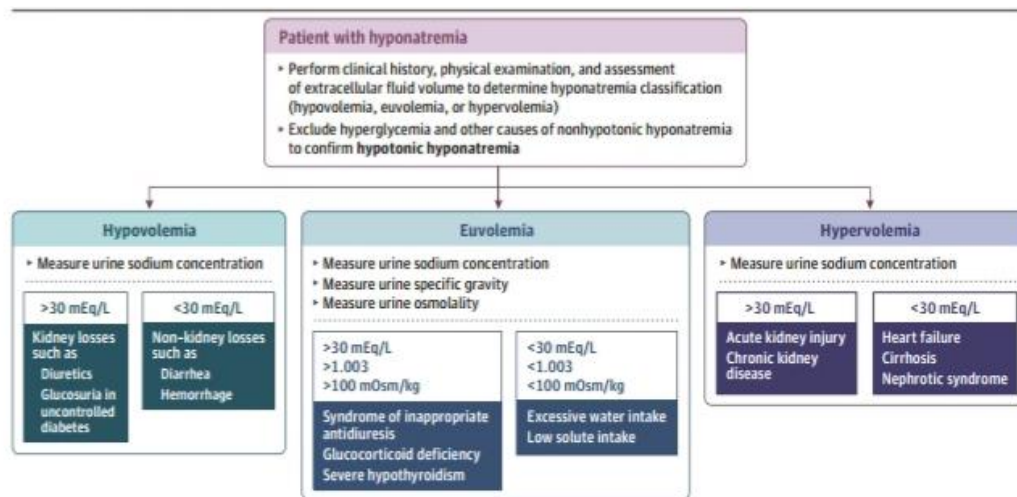
تشمل عوامل خطر إزالة الميالين الأسموزي: نقص صوديوم الدم المزمن الشديد (مستوى صوديوم الدم أقل من 110mmol/L)، وتعاطي الكحول، والمرض الكبدي أو زرع الكبد، ونضوب البوتاسيوم، وسوء التغذية.

2-5- التشخيص:

تعتمد المقاربة السريرية لنقص صوديوم الدم ناقص التوتر على الآلية المرضية (الشكل 3) [96].

وفقاً للتوصيات الأمريكية [99]، يمكن تشخيص نقص صوديوم الدم ناقص التوتر بعد استبعاد فرط سُكَّر الدم والأسباب الأخرى لنقص صوديوم الدم غير ناقص التوتر.

يجب أن تُحدّد القصة المرضيّة فيما إذا كان المريض قد عانى من مرض حاد أو مزمن، استخدام الأدوية، تعاطي الكحول والأدوية غير المشروعة، أو قصة جراحة حديثة. يجب سؤال المريض عن مدخول وخسارة السوائل، وتغيّرات وزن الجسم، وحوادث سابقة لنقص صوديوم الدم.



الشكل (3): مخطط يُمثّل المقاربة السريرية لنقص صوديوم الدم ناقص التوتر [96]

الفحص السريري يجب أن يُجرى لتصنيف نقص صوديوم الدم إلى ناقص الحجم، أو سوي الحجم، أو مفرط الحجم: (العلامات الحيويّة، الضغط الانتصابي، الضغط الوريدي المركزي (الوداجي)، فحص الأغشية المخاطيّة، الوذمة المحيطيّة، مرونة الجلد أو التنية الجلدية في البطن والساقين وجدار الصدر).

يجب معايرة أسمولية البلازما، الأسمولية الطبيعية ($275-295\text{mOsm/kg}$)، حيث تساعد في

التمييز بين نقص صوديوم الدم المفرط التوتر وسوي التوتر وناقص التوتر. مرضى نقص

صوديوم الدم الحقيقي يكونون ناقصي التوتر (أسمولية البلازما $> 275\text{mOsm/kg}$)^[105].

يمكن معايرة مستوى صوديوم البول في المرضى وأسمولية البول أو الكثافة النوعية للبول.

أسمولية البول بقيمة 100mOsm/kg تقارب كثافة نوعية للبول بقيمة 1.003.

أسمولية البول بقيمة 300mOsm/kg تقارب كثافة نوعية للبول بقيمة 1.010.

أسمولية البول بقيمة 500mOsm/kg تقارب كثافة نوعية للبول بقيمة 1.020.

تشير أسمولية البول الأقل من 100mOsm/kg إلى العطاش الأولي.

عادةً ما تشير أسمولية البول التي تزيد عن 100mOsm/kg إلى وجود حالة ارتفاع ADH.

مستوى الصوديوم في البول أكثر من 30mEq/L في مريض ناقص صوديوم الدم مع نقص

حجم يقترح خسارة كلوية للصوديوم.

يشير مستوى الصوديوم في البول الأقل من 30mEq/L في مريض ناقص صوديوم الدم مع

نقص حجم إلى خسارة الصوديوم من مصدر خارج كلوي.

يجب أخذ العينات قبل أي علاج.

يجب إجراء اختبارات إضافية بالاعتماد على المرض الكامن المتوقع للتمييز بين أسباب نقص

صوديوم الدم.

في SIADH يكون نقص صوديوم الدم سوي الحجم سريريًا، وأسمولية البول $<$

100mOsm/kg ، والكثافة النوعية للبول < 1.003 ، ومستوى الصوديوم عالٍ بالبول $<$

30mEq/L ، مع غياب وجود اضطراب درقي أو كظري أو كلوي.

يسبب عوز الستيروئيدات القشرية أو قصور الغدة الدرقية الشديد نقص صوديوم الدم سوي الحجم الذي يقلد SIADH ويجب استبعاده.

نظراً لأن SIADH هو تشخيص بالاستبعاد، فإنه يتطلب اختبارات وظائف الدرق، والكظر، والنخامى.

يسبب مرض أديسون (عوز القشرانيات المعدنية والسكرية المشترك) نقص صوديوم الدم الذي يرتبط غالباً بفرط بوتاسيوم الدم.

معايرة مستويات الفازوبريسين ليس مفيداً في تقييم مسببات نقص صوديوم الدم [102].

قد يشمل التصوير الشعاعي تصوير الصدر بالأشعة السينية أو التصوير المقطعي المحوسب ، والتصوير بالرنين المغناطيسي أو التصوير المقطعي المحوسب للرأس. ومع ذلك لا يوجد دليل عالي الجودة يدعم التصوير الروتيني في تقييم SIADH. حيث أن المعلومات من القصة السريرية والفحص السريري والتقييم المخبري البدئي، عادةً ما تكون كافية لتشخيص سبب نقص صوديوم الدم [88].

2-6- علاج نقص صوديوم الدم:

يعتمد علاج نقص صوديوم الدم على درجة نقص صوديوم الدم، ومدة نقص صوديوم الدم، وشدة الأعراض، والحالة الحجمية [88,99,102,106].

2-6-1- العلاج الإسعافي:

بغض النظر عن مدة نقص صوديوم الدم، فإنّ المرضى الذين يعانون من مظاهر شديدة (النعاس، الاختلاجات، الضائقة القلبية التنفسية)، والذين يعانون من أعراض متوسطة الشدة (الإقياء والتخليط) المعرضين لخطر كبير للإصابة باختلاطات مهددة للحياة يحتاجون إلى علاج إسعافي.

تشمل المُسبّبات الشائعة المرتبطة بالحاجة إلى العلاج الإسعافي: حالة ما بعد الجراحة، والتسمّم المائي المُحرّض ذاتياً، والأمراضيات داخل القحف الموجودة مسبقاً (العصبية أو الجراحية العصبية).

من المميّز أنّ هؤلاء المرضى يأتون بنقص صوديوم دم سوي الحجم حاد [106,102].

بعض المرضى الذين يعانون من أعراض حادة لديهم عنصر من نقص صوديوم الدم الحاد مُتراكم على نقص صوديوم الدم المزمن أو نقص صوديوم الدم المزمن الشديد. قد يشمل العلاج الفوري تنبيب مجرى الهواء، أو الدعم بالأكسجين، أو الدعم بالتهوية الآلية، أو العلاج المضاد للاختلاج.

قد يكون الدخول إلى وحدة العناية المركّزة ضرورياً للمراقبة المثلى للعلامات الحيوية وحالة الجهاز العصبي المركزي، والنتاج البولي، وتسريب السوائل.

يجب إيقاف السوائل ناقصة التوتر والأدوية المسبّبة لنقص صوديوم الدم.

التوصيات الحالية توصي بتصحيح مستوى صوديوم الدم بمقدار 4mEq/L إلى 6mEq/L

خلال ساعة إلى ساعتين، وهذا يمكن أن يعكس اعتلال الدماغ بنقص صوديوم الدم [107,99,88].

يمكن تحقيق ذلك باستخدام تسريب وريدي (خط وريدي مركزي أو محيطي)، يحتوي على جرعة 100 مل أو 150 مل من كلوريد الصوديوم 3%، تسرب خلال 10 دقائق أو 20 دقيقة وتكرّر

هذه العملية من مرتين إلى ثلاث مرّات حتى الوصول إلى مستوى الصوديوم المطلوب في المصل [108].

ومع ذلك، لا ينبغي زيادة مستوى الصوديوم في الدم لأكثر من 10mmol/L خلال ال 24 ساعة الأولى ولأكثر من 18mmol/L خلال ال 48 ساعة الأولى (أي حدود التصحيح). في المرضى المعرضين لخطر كبير لإزالة الميالين الأسموزي، لا ينبغي زيادة مستوى الصوديوم في الدم لأكثر من 8mmol/L خلال أي فترة 24 ساعة [109,106].

المراقبة المكثفة لمستوى الصوديوم في الدم مطلوبة في وقت مُبكر أثناء العلاج (بعد أي تسريب) وبشكل أقل تكراراً بعد ذلك (كل 4-6 ساعات خلال أول 24 ساعة).

2-6-2- العلاج غير الإسعافي:

نحو 2% من المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم يحتاجون إلى علاج إسعافي [110,87].

بالنسبة للمرضى الآخرين، ينبغي بذل جهود معتدلة لتصحيح نقص صوديوم الدم حتى في أخف أشكاله، بسبب تأثيره على النتائج الصحيّة.

بالنسبة لمعظم المرضى يتطلب العلاج علاج السبب الكامن.

علاج الإقياء والإسهال وإيقاف الأدوية المرتبطة مع نقص صوديوم الدم مثل الثيازيدات ومضادات الاكتئاب.

على النقيض من ذلك، في المرضى الذين يعانون من قصور القلب المُتقدّم وSIADH المرتبط

بالأورام الخبيثة، يجب أن يُركّز العلاج على تحسين نقص صوديوم الدم وأعراضه.

يمكن علاج المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم الخفيف أو المعتدل وأعراض خفيفة فقط كمرضى خارجيين ما لم يكن السبب الكامن يتطلب دخول المشفى.

بغض النظر عن السبب والأعراض، يتطلب المرضى الذين لديهم مستوى صوديوم الدم أقل من 120mmol/L دخول المشفى ومراقبة دقيقة لمستوى الصوديوم في الدم أثناء العلاج، مبدئياً على الأقل كل 8 ساعات.

• نقص صوديوم الدم ناقص الحجم:

يُستخدم محلول ملحي متساوي التوتر لتعويض الحجم وريدياً.

يمكن استخدام المرق الغني بالصوديوم وأقراص كلوريد الصوديوم للعلاج عن طريق الفم. يجب حجب السوائل منخفضة التوتر.

الالتزام الصارم بحدود التصحيح لمستوى الصوديوم في الدم مطلوب.

يمكن معالجة الشك بوجود نقص صوديوم الدم ناقص الحجم من خلال تسريب 1 لتر إلى 2 لتر من المحلول الملحي وتقييم تدفق البول ومستوى الصوديوم في الدم.

مضادات مستقبلات الفازوبريسين (Vaptans) (vasopressin receptor antagonists) يمكن أن تؤدي إلى تفاقم نقص حجم الدم ويجب تجنبها [111,99].

في المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم الناجم عن الثيازيد، قد يكون استبدال الدواء بمدرات العروة (نادراً ترتبط مع نقص صوديوم الدم) مطلوباً.

• نقص صوديوم الدم سوي الحجم:

الأسباب الأكثر شيوعاً ل SIADH هي الأورام الخبيثة واضطرابات الجهاز العصبي المركزي والأدوية.

يتطلب SIADH الناجم عن الأدوية إيقاف العوامل المُسببة إذا كان ذلك ممكناً.

تشمل التدابير العلاجية ل SIADH تقييد السوائل، وزيادة تناول المواد المُذابة (كلوريد الصوديوم، والبروتين، واليوريا)، و Vaptans.

المحلول الملحي متساوي التوتر يسيء إلى مستوى الصوديوم في الدم ولا يستطب.

يُمثل تقييد السوائل الدعمة الأساسية للعلاج ولكن الالتزام قد يكون صعباً^[112].

تتوفر علاجات إضافية مثل العلاج باليوريا عن طريق الفم.

المرضى الذين يعانون من SIADH عادةً لديهم مدخول منخفض من البروتين، زيادة تناول

البروتين اليومي إلى 1g/kg يُحسن نقص صوديوم الدم من خلال تقليد العلاج باليوريا.

تقوم مضادات مستقبلات الفازوبريسين (vasopressin receptor antagonists)

(vaptans) بحجب مستقبل الفازوبريسين 2 الموجود في القناة الجامعة للنفرون وتعزيز إخراج

البول للماء دون التأثير على الصوديوم وبذلك زيادة مستويات الصوديوم في الدم^[102,113].

يُوصى بالعلاج الهرموني بالهيدروكورتيزون أو الليفوثيروكسين للمرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم الناجم عن نقص الستيروئيد القشري أو قصور الغدة الدرقية الشديد. هناك حاجة إلى المراقبة الدقيقة لمنع التصحيح السريع للغاية.

يحتاج الأفراد الذين يعانون من نقص صوديوم الدم المرتبط بالتمارين والأعراض الخفيفة إلى المتوسطة إلى تقييد السوائل منخفضة التوتر وتناول المرق المالح عن طريق الفم أو 100 مل

من كلوريد الصوديوم 3%^[98].

يجب أن يُنصح الرياضيون بشرب الماء فقط استجابةً للعطش وضمان عدم زيادة الوزن أثناء التمرين.

يتطلب علاج العطاش الأولي دعماً سلوكياً لتقليل تناول السوائل. استخدام رقائق الثلج والحلوى

الحامضة قد يُخفف من جفاف الفم^[88,99].

• نقص صوديوم الدم مفرط الحجم:

يتطلب علاج نقص صوديوم الدم لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب تقييد السوائل وتعديل الأدوية لتحقيق هيموديناميكية مثلى. تزيد مُدَرَّات العروة من إطراح السوائل والشوارد، وبالتالي تُقلِّل من الحمل الزائد للسوائل، ولكن الإفراط في الاستخدام والتقييد الصارم لكلوريد الصوديوم يمكن أن يؤدي إلى تفاقم نقص صوديوم الدم [93].

قد يكون من الضروري التوقُّف المؤقت عن مدرات البول، وزيادة التقييد الصارم على كلوريد الصوديوم لعلاج نقص صوديوم الدم لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب [93]. ينبغي زيادة مستويات البوتاسيوم المنخفضة.

الخيارات العلاجية الإضافية هي اليوريا أو vaptans [114,90].

قد يتطلب نقص صوديوم الدم الشديد الذي لا يستجيب لهذه التدابير تسريب محدود لمحلول ملحي مفرط التوتر [90].

إنَّ تقييد السوائل، ومُدَرَّات العروة، وتعويض البوتاسيوم هي علاجات للمرضى الذين يعانون من تشمُّع الكبد ونقص صوديوم الدم الخفيف [106,102].

يرتبط مرض الكبد المُتَقَدِّم بنقص صوديوم دم أكثر شدة ومع انخفاض ضغط الدم وقلة البول. في المرضى الذين يُعانون من مرض الكبد المُتَقَدِّم ونقص صوديوم الدم الشديد، يجب إيقاف مدرَّات البول وخافضات ضغط الدم. ينبغي زيادة مستويات البوتاسيوم، ويُؤخَذ بعين الاعتبار الألبومين، والمحلول الملحي مفرط التوتر [115].

يجب التصحيح الحذر لنقص صوديوم الدم الشديد إلى مستوى صوديوم دم أكبر من 125mmol/L قبل زراعة الكبد لتقليل خطر إزالة الميالين الأسموزي [116].

اليوريا و vaptans هي مضاد استطباب مطلق لدى المرضى الذين يعانون من تشمُّع كبد ونقص صوديوم الدم [111,99].

الفصل الثالث: العلاقة بين الذئبة الحمامية الجهازية ونقص صوديوم الدم ومراجعة مفصلة للدراسات السابقة حول الموضوع:

الذئبة الحمامية الجهازية SLE مرض مزمن مناعي ذاتي جهازي يشمل تظاهرات سريرية عديدة وسمات مخبرية مختلفة [1].

- الإراضية بال SLE تبقى غامضة , ولكنها تعتمد بشكل رئيسي على التداخل بين العوامل الجينية والبيئية والهرمونية [3], ويلعب فيها الانترفيرون نمط 1 (IFN-1) دوراً مهماً [4,5], بالإضافة إلى سيتوكينات محددة مثل الانترلوكين 6 (IL-6), الانترلوكين 1 (IL-1) والعامل المنخر للورم α (TNF α) والتي تؤدي إلى خلل بالتنظيم المناعي, التهاب الأنسجة وأذية الأعضاء [6].

- من أشيع الاضطرابات الشاردية في الأمراض الالتهابية نقص صوديوم الدم حيث وجد أنه مرتبط بقوة مع درجة الالتهاب حيث لوحظ بشكل واسع في حالات إنتانية مختلفة [17] (ذات الرئة، والسل، والتهاب السحايا، والتهاب الدماغ)، والعديد من الحالات الالتهابية مثل غيلان باريه بآلية SIADH بشكل رئيسي وذلك بمشاركة IL-6 [7]، وأدواء الأمعاء الالتهابية (IBD) حيث غالباً ما يؤدي التهاب الغشاء المخاطي المرتبط ب IBD إلى ضعف في إفراز وامتصاص الشوارد وما يترتب على ذلك من اضطراب توازن الشوارد واضطراب توازن حمض-أساس [8]، وحتى مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) وذلك بآلية SIADH [9]، وكاوازاكي حيث يحدث نقص صوديوم الدم عند مرضى كاوازاكي الذين يعانون من التهاب شديد حيث أن زيادة IL-6 و IL-1 β قد تنشط إفراز ADH مما يؤدي إلى SIADH

ونقص صوديوم الدم ^[10]، وحالة من التهاب المفاصل المزمن الشبابي الجهازية مجهول السبب (SJIA) حيث أنّ IL-6 متورّط في التسبّب في كل من SJIA و SIADH ^[11]. ومع ذلك الأهمية السريريّة لنقص صوديوم الدم لم تُدرس جيداً بالأمراض الرثويّة متضمّنة الذئبة الحمامية الجهازية SLE.

- نقص صوديوم الدم يمكن أن يحدث عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية SLE لأسباب مختلفة:

• دوائية: وهي الأشيع ^[100]، حيث تسبب نقص صوديوم الدم من خلال:

A. التأثير على توازن الصوديوم والماء: مثل مدرات البول.

B. التأثير على استتباب الماء من خلال:

✓ زيادة الإنتاج المركزي (تحت المهاد) ل ADH:

مثل مضادات الاكتئاب، والأدوية المضادة للذهان، والأدوية المضادة للاختلاج، والأدوية

المضادة للأورام، والأدوية المعدّلة للمناعة (مثل سيكلوفوسفاميد ^[119,118] ،

ميثوتركسات، تاكروليموس)، ومثبّطات مضخّة البروتون، ومثبّطات الخميرة القالبية

للأنجيوتنسين، والصادات، ومضادات اضطراب النظم.

✓ تعزيز تأثير ADH:

مثل مضادات الصرع، وأدوية السكري (كلوربروباميد، tolbutamid، الأنسولين)، والأدوية

المضادة للسرطان، والعوامل المؤلّكة (سيكلوفوسفاميد عن طريق الوريد).

✓ الإعطاء الخارجي ل ADH:

أوكسيتوسين، وفازوبريسين.

C. نقص صوديوم الدم الكاذب: الغلوبولين المناعي عن طريق الوريد.

- كلوية: خسارة الصوديوم الكلوية نتيجةً للأذية الكلوية الأنبوبية عن طريق ارتشاح الخلال بالمعقدات المناعية وأذية الغشاء النبيبي التي تؤدي إلى أذية كلوية حادة AKI [121,120].

- التهابية: SLE كمرض التهابي تتسم بتعزيز السيتوكينات، والذي يمكن أن يسبب نقص صوديوم الدم وفعالية مرض عالية.

❖ زيادة الانترلوكين 6 (IL-6):

الذي ينتج بالحالات الالتهابية والذي بدوره يزيد من التحرر المركزي للهرمون المقبض للأوعية (الفازوبريسين ADH) والذي بدوره يحرض مستقبلات الفازوبريسين ADH بالنبيبات الجامعة للكلية حيث يؤثر على قنوات الماء (Aquaporins channels) وهذا بدوره يؤدي إلى احتباس الماء ونقص صوديوم تمديدي [124,123,122].

❖ زيادة الانترلوكين 1 (IL-1) والعامل المنخر للورم α (TNF α):

متهمة في إحداث نقص صوديوم الدم وذلك عن طريق التأثير على نقل الصوديوم عبر الغشاء القاعدي الجانبي للنبيب (Basolateral membrane) مع سوء التنظيم لقنوات الصوديوم الظهارية ومضخة صوديوم بوتاسيوم (Na/K ATPase) المتوسطة بأكسيد النتريك (NO) والبروستاغلاندين E2 (PGE2) مؤديةً إلى زيادة البيلة الصوديومية [125].

أظهرت بعض الدراسات الحديثة أنّ نقص صوديوم الدم قد يعكس شدة الالتهاب وفعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية، وهي:

1. دراسة (Shin et al) [19] :

وهي دراسة حشدية راجعة أُجريت في كوريا عام 2016م على حشدين من الأطفال والبالغين المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية، حول نقص صوديوم الدم عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية لتحديد فيما إذا كان نقص صوديوم الدم ممكن أن يكون مرتبطاً مع فعالية مرض SLE.

بالنسبة لحشد الأطفال، تم دراسة 74 طفل مصابين بالذئبة الحمامية الجهازية في مشفى سيفيرانس في كوريا وتم تقسيمهم إلى مجموعتين وفقاً لمستوى صوديوم الدم: مجموعة I مع نقص صوديوم الدم (n=11)، ومجموعة II بدون نقص صوديوم الدم (n=63).

بالنسبة لحشد البالغين، تم دراسة 84 مريض مصابين بالذئبة الحمامية الجهازية في مشفى جامعة Ajou في كوريا، وكان متوسط العمر 12.1 ± 34.4 سنة، ونسبة الذكور: الإناث 76:8 ، وتم تقسيمهم إلى مجموعتين وفقاً لمستوى صوديوم الدم: مجموعة I مع نقص صوديوم الدم (n=7)، ومجموعة II بدون نقص صوديوم الدم (n=77).

تم استبعاد مرضى SLE مع قصور كلوي مؤكّد، لأنّ الأذية الأنبوبية يمكن أن تسبب بيلة صوديوم ونقص صوديوم الدم، والذي يغيّر العلاقة بين فعالية مرض SLE ومستويات صوديوم الدم.

أظهرت النتائج أنّ: مستويات صوديوم الدم كانت مرتبطة سلبياً مع مستويات IL-6 بالمصل ($r = -0.317, P = 0.003$) في البالغين المصابين ب SLE، وكانت مستويات IL-6 بالمصل مرتبطة إيجابياً مع SLEDAI ($r = 0.386, P = 0.032$).

قيم المنطقة تحت المنحنى لمنحنى ROC للتنبؤ بنقص صوديوم الدم عند مرضى الذئبة كانت:

- من أجل SLEDAI عالي: $P=0.029, 0.743$.
- من أجل ESR عالي: $P=0.016, 0.768$.
- من أجل مستويات C3 منخفضة: $P=0.027, 0.746$.
- من أجل مستوى ألبومين منخفض: $P=0.013, 0.777$.

وبالتالي أظهرت الدراسة أنّ نقص صوديوم الدم قد يعكس فعالية وشدة الذئبة الحمامية الجهازية.

وقد كان لهذه الدراسة عدّة مُحدّدات منها: حجم العينة الصغير بسبب ندرة SLE في كوريا، وتصميم الدراسة الراجع.

2. دراسة (EL-Badawy et al) [201] :

وهي دراسة مقطعية مستعرضة أجريت في جامعة عين شمس في القاهرة عام 2019م على

100 مريض مصابين بالذئبة الحمامية الجهازية، حول ارتباط نقص صوديوم الدم مع فعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية والتعب.

تم تقسيم المرضى وفقاً لمستويات صوديوم الدم إلى: مجموعة I مع نقص صوديوم الدم ($n=30$) ومجموعة II بدون نقص صوديوم الدم ($n=70$).

تم استبعاد مرضى SLE مع متلازمة جوغر ثنائوية أو متلازمة أضداد الفوسفوليبيد أو مع أمراض مناعية ذاتية أخرى، كما تمّ استبعاد المرضى مع قصور كلوي أو كبدي أو قصور قلب وأولئك الموضوعين على المجرات أو سيكلوفوسفاميد.

الجنس، والعمر، ومدة مرض SLE عند المرضى مع نقص صوديوم الدم (26 إناث و 4 ذكور،

متوسط العمر 9.3 ± 37.8 سنة، ومدة المرض 5.1 ± 10.9 سنة) تمّ مقارنتها مع أولئك بدون

نقص صوديوم الدم (60 إناث و 10 ذكور، متوسط العمر 11.8 ± 36.9 سنة، ومدة المرض 6.02 ± 11.1 سنة) حيث كانت $P=0.71$ للعمر، $P=0.9$ للجنس، $P=0.84$ لمدة المرض.

أظهر مرضى SLE مع نقص صوديوم الدم زيادة ملحوظة ب SLEDAI

$(P<0.001, 3.59 \pm 3.86 \text{ vs } 3.85 \pm 14.2)$ ، وزيادة ملحوظة ب ESR

$(P<0.001, 3.5 \pm 14.70 \text{ vs } 18.2 \pm 55.2 \text{ mm/1}^{\text{st}} \text{ h})$ ، وزيادة ملحوظة في CRP

$(P<0.001, 2.6 \pm 5.17 \text{ vs } 4.4 \pm 30.97 \text{ mg/dl})$ ، وحرز أقل لتقييم التعب

$(P<0.001, 4.81 \pm 35.87 \text{ vs } 21 \pm 21.99)$ بالمقارنة مع المرضى بدون نقص صوديوم

الدم.

ارتبطت مستويات صوديوم الدم بشكل ملحوظ مع حرز تقييم التعب $(P<0.01, r= 0.99)$ ،

والصفائح $(P=0.03, r= 0.022)$ ، وتعداد الكريات البيض $(P<0.001, r= 0.31)$ ،

وعكسياً مع SLEDAI $(P=0.01, r= -0.27)$ ، و ESR $(P<0.001, r= -0.71)$ ، و

CRP $(P<0.001, r= -0.86)$ ، و Anti-ds-DNA $(P<0.001, r= -0.54)$ ، و

C3 $(P=0.01, r= -0.29)$ ، و C4 $(P=0.04, r= -0.20)$.

قيم الانقطاع المثلى (optimal cut off values) للتعَبُّ بنقص صوديوم الدم كانت:

$SLEDAI \text{ score } \leq 11$ (90% حساسية، 96% نوعية، 95% CI، 0.92-1 AUC)،

$ESR \leq 17.5$ (100% حساسية، 80% نوعية)، $CRP \leq 10.5$ (100% حساسية، 97% نوعية).

نوعية).

وبالتالي أظهرت الدراسة وجود علاقة بين نقص صوديوم الدم وفعالية مرض الذئبة الحمامية

الجهازية، وقد يعكس نقص صوديوم الدم التهاب شديد، وقد يُعتبر كواحد من العوامل المسؤولة

عن التعب.

وكانت محدّدات هذه الدراسة: التصميم المقطعي المستعرض، وغياب المتابعة خلال سير المرض للهجمات ومستويات صوديوم الدم وشدة التعب خلالها.

3. دراسة (Yamany et al)^[21] :

وهي دراسة مقطعية مستعرضة أجريت في مصر عام 2020م على 101 مريض ذئبة حمامية جهازية، حول نقص صوديوم الدم كمؤشر التهابي على فعالية مرض SLE والتحرّي عن علاقته مع فعالية المرض.

تمّ تقسيم المرضى وفقاً لمستويات صوديوم الدم إلى: مجموعة I مع نقص صوديوم الدم (n=40)، ومجموعة II بدون نقص صوديوم الدم (n=61).

تمّ استبعاد المرضى المصابين باضطراب كبدي، أو قلبي، أو أدوية كلوية أنبوبية مثبتة بخزعة الكلية، ومرضى الإنتانات المترافقة مع الذئبة أثناء قبول المريض بالمشفى، ومرضى الإسهالات والإقياءات، والمرضى الموضوعين على المدرّات، و الإناث الحوامل.

أغلبية المرضى كانوا إناثاً (98 مريضة) بنسبة 97% مع متوسط عمر 8 ± 33 سنة.

من بين 101 مشاركاً، 40 مريض (39.6%) كانوا ناقصي صوديوم الدم مع مستوى صوديوم وسطي $3.11 \pm 131.58 \text{ mmol/L}$.

46 مشاركاً (45.5%) كان لديهم فعالية مرض شديدة $12 \leq \text{SLEDAI}$ مع قيمة SLEDAI

وسطية (10 ± 12) . مرضى SLE مع نقص صوديوم الدم أظهروا فعالية مرضى أعلى مقارنة

مع المرضى أسوياء الصوديوم ($P < 0.001$).

من بين التظاهرات السريرية للذئبة الحمامية الجهازية، يوجد فرق هام إحصائياً بين الإصابة العصبية المركزية ووجود نقص صوديوم الدم ($P=0.009$)، حيث وجدت الإصابة العصبية المركزية لدى 32.5% من المرضى مع نقص صوديوم الدم مقابل 11.11% لدى المرضى دون وجود نقص صوديوم الدم. أما باقي المظاهر السريرية، ومدة المرض، ونوع الأدوية المستخدمة، فلا يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود وعدم وجود نقص صوديوم الدم.

كان هناك ترابط إحصائي سلبي بين كل من ESR وحرز SLEDAI مع مستوى صوديوم الدم ($r=-0.542, -0.697=r$) على التوالي، مع ($P=0.0001, 0.002$) على التوالي.

بينما كان مستوى صوديوم الدم مرتبطاً إيجابياً مع كل من C3 ($P=0.015, r=0.586$)، C4 ($P=0.027, r=0.555$)، الكلور ($P=0.001, r=0.417$)، مستوى الألبومين في الدم ($P=0.01, r=0.508$).

CRP لم يكن مرتبطاً مع مستوى صوديوم الدم.

بإجراء منحنى ROC لتحديد القيمة التنبؤية لكل من SLEDAI، ESR، CRP، الألبومين كمنبئات على نقص صوديوم الدم لدى مرضى SLE. كانت المساحة تحت المنحنى الأعلى ل ESR (0.744) بقيمة انقطاع مثلى 35 وحساسية 100% ونوعية 90%، تليها SLEDAI (0.723) بقيمة انقطاع مثلى 11 وحساسية 81.7% ونوعية 64.2%.

بينما كانت (CRP، والألبومين) ضعيفة في توقع نقص صوديوم الدم.

وبالتالي أظهرت الدراسة أن نقص صوديوم الدم يرتبط بشكل وثيق مع فعالية المرض، ويمكن أن يُستخدم كمعشر للتنبؤ بدرجة فعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية.

المحددات الرئيسية لهذه الدراسة: الطبيعة المقطعية المستعرضة، صغر حجم العينة، وغياب قياس السيتوكينات وأسمولية البول للنتائج الأكثر إيجابية.

4. دراسة (Mohamad et al) [22] :

وهي دراسة مقطعية مستعرضة أُجريت في جامعة Sohag في مصر عام 2021م على 100 مريض ذئبة حمامية جهازية، حول علاقة نقص صوديوم الدم ونقص فوسفور الدم مع فعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية.

تمّ تقسيم المرضى وفقاً لمستويات صوديوم الدم إلى: مجموعة I مع نقص صوديوم الدم ($n=41$) ومجموعة II بدون نقص صوديوم الدم ($n=59$).

تمّ استبعاد مرضى الذئبة مع متلازمة أضداد فوسفوليبيد ثانوية أو مع أمراض مناعية ذاتية أخرى، كما تمّ استبعاد المرضى مع قصور كلوي أو كبدي أو قصور قلب، والمرض مع التهاب كلية خلالي أنبوبي مثبت بخزعة الكلية، والمرض الموضوعين على المدرّات والسيكلوفوسفاميد.

أغلبية المرضى كانوا نساء (92 مريضة) بنسبة 92% و (8 مرضى ذكور) بنسبة 8%.

مرضى نقص صوديوم الدم ($n=41$) كانوا 5 ذكور و 36 أنثى مع متوسط عمر 33.2 ± 9.67 ، بينما المرضى بدون نقص صوديوم الدم ($n=59$) كانوا 3 ذكور و 56 أنثى مع متوسط عمر 48.2 ± 11.7 .

السمات السريرية والمخبرية للمرضى مع وبدون نقص صوديوم الدم، أظهرت ارتباط غير هام مع كل من ESR ($P=0.7$)، وتعداد الصفيحات المنخفض ($P=0.5$)، وتعداد البيض المنخفض ($P=0.09$)، وارتباط هام مع كل من حُرّز SLEDAI ($P<0.0001$)، والتهاب الأوعية ($P=0.003$)، والتهاب المفاصل ($P=0.006$).

وفقاً لمشعر SLEDAI: كانت النسبة الأعلى للفعالية الشديدة (30%)، تليها الخفيفة والمتوسطة

وعدم الفعالية. وأظهرت النتائج أنّ نقص صوديوم الدم وفوسفور الدم الأشد ترتبط مع فعالية

مرض أكثر شدة.

وبالتالي أظهرت الدراسة أنّ نقص صوديوم الدم ونقص فوسفور الدم يرتبطان بشكل هام مع

مشعر فعالية الذئبة الحمامية الجهازية SLEDAI، لذلك يمكن استخدامهما كمؤشرات على فعالية

SLE والالتهاب الشديد.

المحددات الرئيسية لهذه الدراسة: الطبيعة المقطعية المستعرضة، صغر حجم العينة.

القسم العملي

1- خلفية البحث وأهميته:

- الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) هي مرض مزمن مناعي ذاتي ينتج عنه العديد من الأضرار مما يؤدي لإصابة العديد من الأجهزة, كما تتميز بفترات من الهجوع والفعالية [1], لذلك من المهم أن يكون لدينا واسمات حيوية لمراقبة فعالية المرض سريرياً ومخبرياً مثل معايرة مستويات المتممة C3, C4 بالمصل ومستويات الأضداد ثنائية الطور للدنا (anti-ds DNA) التي أثبت ارتباط تغيراتها مع فعالية المرض، والتي أدخلت ضمن حرز مؤشر فعالية الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI) الذي هو من مشعرات الفعالية التي تم التحقق من صحتها [2].
- الأمراض بال (SLE) تبقى غامضة , ولكنها تعتمد بشكل رئيسي على التداخل بين العوامل الجينية والبيئية والهرمونية [3], ويلعب فيها الانترفيرون نمط 1 (IFN-1) دوراً مهماً [4,5], بالإضافة إلى سيتوكينات محددة مثل الانترلوكين 6 (IL-6), الانترلوكين 1 (IL-1) والعامل المنخر للورم α (TNF α) والتي تؤدي إلى خلل بالتنظيم المناعي, التهاب الأنسجة وأذية الأعضاء [6].
- من أشيع الاضطرابات الشاردية في الأمراض الالتهابية نقص صوديوم الدم حيث وجد أنه مرتبط بقوة مع درجة الالتهاب حيث درس في العديد من الحالات الالتهابية مثل غيلان باريه [7], أدواء الأمعاء الالتهابية (IBD) [8], ومرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) [9], كاوازاكي [10], وحالة من التهاب المفاصل المزمن الشباب الجهازية (sJIA) [11], بالإضافة

إلى ارتباطه مع زيادة الأمراض والوفيات مثل ارتباطه بمخاطر عالية للسكتة الدماغية والأمراض القلبية الوعائية [12]. ومع ذلك الأهمية السريرية لنقص صوديوم الدم لم تُدرس جيداً بالأمراض الرئوية متضمنةً الذئبة الحمامية الجهازية (SLE).

- نقص صوديوم الدم يمكن أن يحدث عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) لأسباب مختلفة: دوائية، كلوية [14,13]، زيادة الانترلوكين 6 (IL-6) الذي ينتج بالحالات الالتهابية [17,16,15]، فضلاً عن ذلك يعتبر الانترلوكين 1 (IL-1) والعامل المنخر للورم α (TNF α) متهمة في إحداث نقص صوديوم الدم [18].

- ونتيجة لندرة الدراسات حول موضوع هذا البحث تم إجراء هذه الدراسة.

2- هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة العلاقة بين نقص صوديوم الدم وفعالية المرض عند عينة من المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية المراجعين لمستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق، وإمكانية استخدامه كمسعر للتنبؤ بدرجة فعالية المرض كونه تحليل سهل وسريع ومتوفر لدينا.

3- مناهج البحث وأدواته:

3-1- مكان وزمان الدراسة:

المكان: مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي في مدينة دمشق.

الزمان: بدءاً من شهر تشرين الثاني عام 2021م حتى شهر تشرين الثاني عام 2023م حيث

اكتمل حجم العينة.

3-2- تصميم الدراسة:

مقطعية مستعرضة (Cross Sectional Study).

3-3- معايير الاشتمال والاستبعاد:

معايير الاشتمال: مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المُشَخَّصين - سابقاً أو حديثاً في الدراسة -

وفقاً لمعايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم EULAR والكلية الأمريكية لأمراض

الروماتيزم ACR لعام 2019م^[23] والذين أعمارهم ≤ 18 سنة بعد موافقتهم على المشاركة

بالبحث.

معايير الاستبعاد: سيتم استبعاد جميع المرضى الذين لديهم أمراض قد تؤثر على صوديوم الدم مثل قصور القلب، تشمع الكبد، مرضى الإسهالات أو الإقياءات، النساء الحوامل، الإنتانات المتزامنة مع الذئبة أثناء قبول المريض بالمشفى، بالإضافة إلى المرضى الموضوعين على المدرات أو الذين يتلقون الإندوكسان كونه قد يسبب نقص صوديوم سريع (خلال أول 24 ساعة) وخطير بسبب احتباس الماء الثانوي لل SIADH والتي يمكن أن تكون ناجمة عن آليات أخرى مثل إصابة الجهاز العصبي المركزي في سياق هجمة الذئبة ولذلك سيتم استبعاد المرضى الموضوعين على الإندوكسان - خلال أول 24 ساعة من إعطائه - لنتمكن من التحقق من أن نقص الصوديوم مرتبط بفعالية المرض .

3-4- حجم العينة:

تم إدخال مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المراجعين للمستشفيات والذين يحققون معايير الاشتغال، مع مراعاة معايير الاستبعاد.

تم حساب حجم العينة عبر موقع www.raosoft.com وكان الحجم 60 مريضاً مع فاصلة ثقة 95% وقيمة تنبؤية $p\text{-value} < 0.05$.

3-5- طريقة الدراسة:

أُجريت الدراسة على المرضى المراجعين لشعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق في أثناء مدة الدراسة المذكورة، كان جميع المرضى على دراية تامة بالدراسة، وقد أُجِدَّت موافقتهم المستنيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية.

وُضِعَ تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية وفقاً لمعايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم EULAR والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم ACR لعام 2019م ^[23] (الجدول 2 و3).

عُرِفَ نقص صوديوم الدم بأنه مستوى صوديوم الدم أقل من 135 mmol/L ^[25,24]، ووفقاً لتصنيف الاتحاد الأوروبي المشترك لنقص صوديوم الدم عند البالغين (joint European guidelines) ^[26] صُنِفَ نقص صوديوم الدم إلى:

خفيف ($130\text{--}134 \text{ mmol/L}$)، ومتوسط ($125\text{--}129 \text{ mmol/L}$)، وشديد ($> 125 \text{ mmol/L}$).

بعد تطبيق معايير الاشتغال والاستبعاد، قُسم المرضى وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول - بعد التأكد من رقم الصوديوم مرتين - إلى مجموعتين:

مجموعة أولى: مرضى ذئبة حمامية جهازية دون نقص مستوى صوديوم الدم.

مجموعة ثانية: مرضى ذئبة حمامية جهازية مع نقص مستوى صوديوم الدم.

تم تقييم كل المرضى وفحصهم بشكل كامل بعد أخذ القصة المرضية والدوائية مع تقييم فعالية

الذئبة الحمامية الجهازية عند مجموعتي المرضى حسب مشعر SLEDAI ^[2] (الجدول 5).

تم سحب دم وريدي لجميع هؤلاء المرضى وإجراء تحاليل (تعداد الدم الكامل CBC، فحص بول وراسب، البروتين في بول 24 ساعة، أضداد الدنا ثنائية الطاق Anti ds-DNA، عيار المتممة C4 - C3، سرعة التثقل ESR، البروتين الارتكاسي CRP، ألبومين Albumin، الصوديوم Na، السكر)، مع الانتباه للعوامل المخبرية التي يمكن أن تؤثر على مستويات صوديوم الدم أثناء سحب ونقل وحفظ العينة مثل: تجنب الأنابيب الحاوية على مواد فيها صوديوم مثل مضادات التخثر، سترات الصوديوم، EDTA، sodium heparin، سحب الصوديوم بعد التأكد من أن الجلد جاف من الكحول، عدم السحب من قنطرة فيها سيروم ملحي أو أثناء نقل الدم.

قُسمت كلتا المجموعتين حسب شدة الفعالية إلى ثلاثة أذرع:

- مجموعة أولى: المرضى الهاجعين وذوي الفعالية الخفيفة معاً: $SLEDAI \leq 5$
- مجموعة ثانية: المرضى ذوي الفعالية المتوسطة: $6 \leq SLEDAI \leq 10$
- مجموعة ثالثة: المرضى ذوي الفعالية الشديدة: $SLEDAI > 10$

بعد الانتهاء من جمع العينات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً عبر برنامج SPSS واستخلاص النتائج ومقارنتها مع نتائج دراسات عالمية مشابهة.

3-6- الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أُدْرَجَا في الملاحق في نهاية البحث.

3-7- التحليل الإحصائي:

أُجْرِيَ التحليل الإحصائي باستخدام برنامج (SPSS)

(Statistical Package for the Social Sciences) النسخة رقم 25، بعد إدخال البيانات

الورقية إلى قاعدة بيانات حاسوبية باستخدام برنامج (Excel 10).

اعتُبرت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ($p\text{-value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

بالنسبة للمتغيرات الفئوية قمنا بالاعتماد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية.

بالنسبة للمتغيرات المتواصلة قمنا باستخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي،

والانحراف المعياري، والمجال).

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب

الإحصائية التالية:

- اختبار ت ستودنت (t-student test) والتعبير عنه بـ "t" لمقارنة المتغيرات

المتواصلة.

- اختبار كاي مربع (chi-square) والتعبير عنه ب " χ^2 " لمقارنة لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزيع الطبيعي.
- معامل الارتباط لبيرسون (pearson correlation coefficient) لتقييم الارتباط بين نقص صوديوم الدم وفعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية.
- استُخدم منحنى (ROC) (Receiver Operating Characteristic curve) لقياس القدرة التنبؤية للمتغيرات (CRP, ESR, Albumin, SLEDAI) للتنبؤ بنقص صوديوم الدم في مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث.

4- النتائج:

4-1- الخصائص الديموغرافية لمرضى البحث:

4-1-1- الجنس:

بلغ عدد الإناث في البحث 53 مريضة بنسبة 88% من عينة البحث، في حين بلغ عدد الذكور 7 مرضى فقط بنسبة 12%، كما هو موضح في الجدول (6).

الجدول (6): توزيع المرضى في عينة البحث حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	7	12%
الإناث	53	88%
المجموع	60	100%

4-1-2- العمر:

بلغ متوسط عمر مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث 30.7 ± 8.85 ، تراوحت الأعمار بين 18 و 55 سنة.

4-1-3- العمر عند التشخيص:

بلغ متوسط عمر مرضى الذئبة الحمامية الجهازية عند التشخيص 27 ± 9.57 ، تراوحت الأعمار بين 11 و 55 سنة.

4-1-4- مدة المرض:

بلغ متوسط مدة المرض لدى أفراد عينة البحث 4.1 ± 5.36 ، تراوحت المدة بين 0 و 20 سنة.

4-2- الخصائص السريرية لمرضى البحث:

كانت التظاهرات العضلية الهيكلية هي الأشيع، تليها التظاهرات الجلدية المخاطية ثم الكلوية. يُوضّح الجدول (7) المظاهر السريرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث.

الجدول (7): المظاهر السريرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث:

النسبة المئوية	العدد	المظاهر السريرية
55%	33	العضلية الهيكلية
53%	32	الجلدية المخاطية
51%	31	الكلى
11%	7	العصبية
50%	30	الدموية
23%	14	إصابة المصلية

4-3 - الخصائص العلاجية لمرضى البحث:

كان 51% من مرضى البحث موضوعين على علاج بالستيروئيدات القشرية (بريدنيزولون)، و

43% من مرضى البحث موضوعين على علاج بمضادات الملاريا. يوضح الجدول (8)

الخصائص العلاجية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث.

الجدول (8) الخصائص العلاجية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث

النسبة %	العدد	الخصائص العلاجية
51%	31	الستيروئيدات القشرية (بريدنيزولون)
43%	26	مضادات الملاريا
12%	7	أزاثيوبرين
6%	4	ميكوفينولات موفيتيل
6%	4	مثبطات الكالسينورين (التاكروليموس)
1.5%	1	سيكلوفوسفاميد

الميثوتركسات	1	%1.5
--------------	---	------

4-4- مستوى صوديوم الدم عند القبول:

بلغ عدد المرضى مع نقص صوديوم الدم عند القبول في البحث 15 مريضاً بنسبة 25%، كما هو موضح في الجدول (9):

الجدول (9): توزع مرضى عينة البحث تبعاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول :

النسبة المئوية	العدد	مستوى صوديوم الدم عند القبول
%75	45	المرضى بدون نقص صوديوم الدم (أسوياء صوديوم الدم)
%25	15	المرضى مع نقص صوديوم الدم (ناقصي صوديوم الدم)
%100	60	المجموع

4-5- مشعر فعالية الذئبة الحمامية الجهازية لدى مرضى البحث SLEDAI:

كانت النسبة الأعلى للفعالية الشديدة (63.3%) يليها المتوسطة (18.3%) والخفيفة (18.3%).

يوضح الجدول (10) توزع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفقاً لـ SLEDAI.

الجدول (10):توزع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفقاً ل SLEDAI:

النسبة المئوية%	العدد	تصنيف SLEDAI
18.3%	11	هاجع-فعالية خفيفة
18.3%	11	فعالية متوسطة
63.3%	38	فعالية شديدة
100%	60	المجموع

4-6- الخصائص المخبرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث:

الجدول(11):الخصائص المخبرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث :

أقل قيمة	أعلى قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	
14.5	1.2	3.21	5.61	WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)
145	126	4.53	137.05	الصوديوم(mmol/L)
14.2	5.51	2.17	9.26	(g/dl) Hb
524	24	106.6	192.3	($\times 10^3/\mu\text{L}$) Plt
7.84	0.06	1.63	1.48	(mg/dl) Crea
189	3	32.82	24.48	(IU/L) ALT
664	3	95.99	44.8	(IU/L) AST
4.5	1.6	0.67	3.23	(g/dl) Alb

157	15.7	35.38	70.30	(mg/dl) C3
58	2	11.96	14.30	(mg/dl) C4
127	15	22.25	69.33	(mm/h) ESR
127	0.1	18.72	5.79	(mg/dl) CRP

توزع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفق نتائج اختبار Anti-DNA :

النسبة	العدد	Anti-DNA
%55	33	إيجابي
%45	27	سلبي
%100	60	الكلي

توزع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفقاً لوجود بيلة بروتينية :

النسبة	العدد	بيلة بروتينية
%60	39	إيجابي
%40	21	سلبي
%100	60	الكلي

توزع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفقاً لوجود رسابة فعالة :

النسبة	العدد	الرسابة الفعالة
%68	41	إيجابي
%32	19	سلبي
%100	60	الكلي

4-7- مقارنة الخصائص الديموغرافية وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول:

4-7-1- العمر:

يوضح الجدول (12) مقارنة متوسط عمر مرضى SLE وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-Test:

الجدول (12): مقارنة عمر مرضى SLE وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول:

العمر (سنة)	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مرضى SLE بدون نقص صوديوم	45	31.11	9.42
مرضى SLE مع نقص صوديوم	15	29.46	6.98

P-value=0.53

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط عمر مرضى SLE بين وجود وعدم وجود نقص

صوديوم الدم عند القبول.

4-7-2- العمر عند التشخيص:

يوضح الجدول (13) مقارنة متوسط عمر مرضى SLE عند تشخيص المرض وفقاً لوجود نقص

صوديوم الدم عند القبول. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-Test:

الجدول (13): مقارنة عمر مرضى SLE عند التشخيص وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند

القبول:

العمر عند التشخيص (سنة)	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مرضى SLE بدون نقص صوديوم	45	26.91	9.69
مرضى SLE مع نقص صوديوم	15	27	9.53

P-value=0.97

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط عمر مرضى SLE عند تشخيص المرض بين

وجود وعدم وجود نقص صوديوم الدم عند القبول.

4-7-3- مدة المرض:

يوضح الجدول (14) مقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لوجود نقص صوديوم الدم عند القبول.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-Test:

الجدول (14): مقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول:

مدة المرض (سنة)	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مرضى SLE بدون نقص صوديوم	45	4.2	5.58
مرضى SLE مع نقص صوديوم	15	3.80	4.78

P-value=0.80

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط مدة المرض بين وجود وعدم وجود نقص صوديوم الدم عند القبول لدى مرضى SLE.

4-8 - مقارنة المظاهر السريرية وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول:

يوضح الجدول (15) توزع المظاهر السريرية للذئبة الحمامية الجهازية وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول. لمعرفة الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات في كل تظاهر تم إجراء اختبار

Chi-Square (X^2 -test):

الجدول (15) : توزع المظاهر السريرية لمرضى SLE وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول

:

المظاهر السريرية	مرضى SLE بدون نقص صوديوم الدم (45) مريض	مرضى SLE مع نقص صوديوم الدم (15) مريض	P-value
العضلية الهيكلية	11(24%)	12(80%)	0.025
الجلدية المخاطية	24(53%)	8(53%)	1
الكلوية	18(40%)	13(86%)	0.002
العصبية	3(6%)	4(26%)	0.37
الدموية	19(42%)	11(73%)	0.37
إصابة المصلبيات	5(11%)	9(60%)	0.000

ملاحظة: لم تؤخذ النسب من العدد الكلي 60 بل من عدد كل مجموعة على حدى

من بين التظاهرات السريرية للذئبة الحمامية الجهازية، يوجد فرق هام إحصائياً بين الإصابة العضلية الهيكلية ووجود نقص صوديوم الدم ($p=0.025$)، حيث وُجدت الإصابة العضلية الهيكلية لدى 80% من المرضى مع نقص صوديوم الدم مقابل 24% من المرضى بدون نقص صوديوم الدم، كما يوجد فرق هام إحصائياً بين الإصابة الكلوية ووجود نقص صوديوم الدم ($p=0.002$)، حيث وُجدت الإصابة الكلوية لدى 86% من المرضى مع نقص صوديوم الدم مقابل 40% من المرضى بدون نقص صوديوم الدم، ويوجد فرق هام إحصائياً بين إصابة المصلبيات ووجود نقص صوديوم الدم ($p=0.000$)، حيث وُجدت إصابة المصلبيات لدى

60% المرضى مع نقص صوديوم الدم مقابل 11% من المرضى بدون نقص صوديوم الدم. أما باقي المظاهر السريرية فلا يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود وعدم وجود نقص صوديوم الدم.

4-9- مقارنة الخصائص العلاجية وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول:

يوضح الجدول (16) مقارنة الخصائص العلاجية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات في العلاجات تم إجراء اختبار Chi-Square (X^2 -test):

الجدول (16): مقارنة الخصائص العلاجية لمرضى SLE في البحث وفقاً لمستوى صوديوم الدم :

الخصائص العلاجية	بدون نقص صوديوم (45) مريض	مع نقص صوديوم (15) مريض	P-value
الستيرويدات القشرية (بريدنيزولون)	26 (57%)	5 (33%)	0.10
مضادات الملاريا	22 (49%)	4 (26%)	0.133
سيكلوفوسفاميد	1 (2%)	0 (0%)	0.56
أزاثيوبرين	5 (11%)	2 (13%)	0.81
ميكوفينولات الموفيتيل	4 (8%)	0 (0%)	0.23
مثبطات الكاسينورين	3 (6%)	1 (6%)	1
الميتوتركسات	1 (2%)	0 (0%)	0.56

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في أي من علاجات الذئبة الحمامية الجهازية بين وجود أو عدم وجود نقص صوديوم الدم عند القبول.

4-10- المقارنة بين مرضى SLE أسوياء وناقصي صوديوم الدم فيما يتعلق بالمتغيرات

المخبرية:

يوضح الجدول (17) المقارنة بين مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث أسوياء وناقصي

مستوى صوديوم الدم عند القبول فيما يتعلق بالمتغيرات المخبرية. ولمعرفة الأهمية الإحصائية

لهذه الفروقات في العلاجات تم إجراء اختبار Chi-Square (X^2 -test) لكل من البيلة

البروتينية والرسابة الفعالة و Anti-ds-DNA، أما بقيّة المتغيرات المخبرية فقد تم إجراء اختبار

:T-test

الخصائص المخبرية	بدون نقص صوديوم الدم 45 (%75)	مع نقص صوديوم الدم 15 (%25)	P-value
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.18 $\pm$ 5.74	3.389 $\pm$ 5.198	0.57
(g/dl) Hb	2.18 $\pm$ 9.69	1.56 $\pm$ 7.96	0.007
($\times 10^3/\mu\text{L}$) Plt	110 $\pm$ 199	96 $\pm$ 171	0.39
(mg/dl) Crea	1.68 $\pm$ 1.44	1.53 $\pm$ 1.61	0.73
(IU/L) ALT	34.69 $\pm$ 25.5	27.3 $\pm$ 21.4	0.678
(IU/L) AST	105.7 $\pm$ 47.2	60.41 $\pm$ 37.66	0.74
(g/dl) Albumin	0.68 $\pm$ 3.35	0.51 $\pm$ 2.87	0.014
(mg/dl) C3	34.73 $\pm$ 78.04	26.76 $\pm$ 47.11	0.003
(mg/dl) C4	12.83 $\pm$ 16.23	6.11 $\pm$ 85.13	0.029
Anti-ds-DNA	(%46)21	(%80)12	0.025
بيلة بروتينية <500ملغ/24 ساعة	(%57)26	(%86)13	0.042
رسابة فعالة	(%60)27	(%93)14	0.016
(mg/dl) CRP	11.35 $\pm$ 4.06	32.17 $\pm$ 1.09	0.219
(mm/h) ESR	22.80 $\pm$ 65.17	15.15 $\pm$ 81.80	0.011

*النسب ليست من العدد الكلي.

من بين المتغيرات المخبرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث، يوجد فرق هام إحصائياً بين مستوى كل من (الخصاب ، الألبومين ، المتممة C3 ، المتممة C4 ، ESR ، Anti-ds-DNA) في الدم ووجود نقص صوديوم الدم عند القبول حيث كانت $P\text{-value} = (0.007, 0.014, 0.003, 0.029, 0.011, 0.025)$ على التوالي، كما يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود كل من (البيلة البروتينية والرسابة الفعالة) ووجود نقص صوديوم الدم عند القبول حيث كان $P\text{-value} = (0.042, 0.016)$ على التوالي. أما باقي المتغيرات المخبرية فلا يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود وعدم وجود نقص مستوى صوديوم الدم عند القبول.

4-11- مقارنة فعالية الذئبة الحمامية الجهازية وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول:

يوضح الجدول (18) مقارنة لفعالية الذئبة الحمامية الجهازية (نتيجة SLEDAI) وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات تم إجراء اختبار $X^2\text{-test}$:

الجدول(18):مقارنة فعالية مرض ال SLE وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول :

نتيجة SLEDAI	بدون نقص صوديوم الدم (45)	مع نقص صوديوم الدم (15)	المجموع
هجوم-فعالية خفيفة	11(18.3%)	0	11(18.3%)
فعالية متوسطة	10(16.66%)	1(1.66%)	11(18.3%)
فعالية شديدة	24(40%)	14(23.3%)	38(63.3%)
المجموع	45(75%)	15(25%)	60(100%)

$P\text{-value}=0.018$

وجدت علاقة هامة إحصائياً بين وجود نقص صوديوم الدم ونتيجة SLEDAI، حيث امتلك مرضى SLE مع وجود نقص صوديوم الدم عند القبول تواتراً أكبر من المرضى ذوي الفعالية الشديدة مقارنة بمرضى SLE دون وجود نقص صوديوم الدم عند القبول ($P < 0.05$).

4-12- الارتباط بين مستوى صوديوم الدم والتحليل المخبرية وفعالية المرض عند مرضى SLE:

يوضح الجدول (19) الارتباط بين مستوى صوديوم الدم والتحليل المخبرية وفعالية المرض عند مرضى SLE، وذلك باستخدام معامل الارتباط بيرسون.

الجدول (19): الارتباط بين مستوى صوديوم الدم والتحليل المخبرية وفعالية المرض عند مرضى SLE:

صوديوم المصل في مرضى SLE (n=60)		
P-value	Pearson Correlation	المتغير
0.393	0.187	Platelets($\times 10^3 / \mu\text{L}$)
0.57	0.032	WBC($\times 10^3 / \mu\text{L}$)
0.011	0.345-	ESR(mm/hr)
0.219	0.174-	CRP(mg/dl)
0.014	0.289	Albumin(g/dl)
0.003	0.299	المتمة c3 (mg/dl)
0.029	0.158	المتمة c4 (mg/dl)
0.025	0.153-	(IU/ml)Anti-ds-DNA
0.002	0.275-	SLEDAI Score

وبالتالي يوجد ارتباط طردي مهم إحصائياً بين نقص صوديوم الدم وكل من الألبومين ($P=0.014, r=0.289$)، و $C3$ ($P=0.003, r=0.299$)، وارتباط عكسي مهم إحصائياً بين نقص صوديوم الدم وكل من ESR ($P=0.011, r=-0.345$)، و SLEDAI ($P=0.002, r=-0.275$)، أما بالنسبة لبقية المتغيرات المخبرية فلا يوجد ارتباط هام إحصائياً.

4-13 - منحنى روك (ROC curve)

:(Receiver Operating Characteristic curve)

لقياس القدرة التنبؤية للمتغيرات (Albumin ,CRP ,ESR ,SLEDAI) للتعقب بنقص صوديوم الدم في مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث :

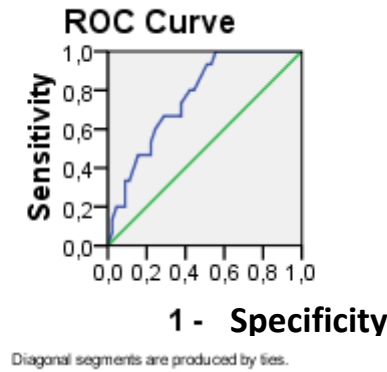
:SLEDAI

وتمّ ذلك عن طريق إجراء منحنى ROC curve وحساب الحساسية والنوعية إضافة إلى القيمة الحدية cut off value.

حيث تمّ تحليل منحنى ROC بوضع الحساسية مقابل (1- النوعية) لدى قيم مختلفة من ال SLEDAI، فتبيّن برسم المنحنى أن المسافة تحت المنحنى AUROC كانت 0.76 مع خطأ انحرافي 0.063 ومجال ثقة (0.643-0.889)

AUC(with95%CI)=0.76 فالاختبار ضعيف fair

وقيمة cutoff=9



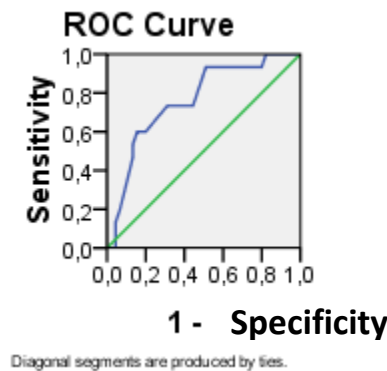
ESR

وتتم ذلك عن طريق إجراء منحنى ROC curve وحساب الحساسية والنوعية إضافة إلى القيمة الحدية cut off value.

حيث تم تحليل منحنى ROC بوضع الحساسية مقابل (1- النوعية) لدى قيم مختلفة من ال ESR، فتبين برسم المنحنى أن المسافة تحت المنحنى AUROC كانت 0.76 مع خطأ انحرافي 0.069 ومجال ثقة (0.625-0.897)

$$AUC(\text{with } 95\% \text{ CI}) = 0.76$$

وقيمة cutoff= 84



CRP

وتمّ ذلك عن طريق إجراء منحنى ROC curve وحساب الحساسية والنوعية إضافة إلى القيمة الحدية cut off value .

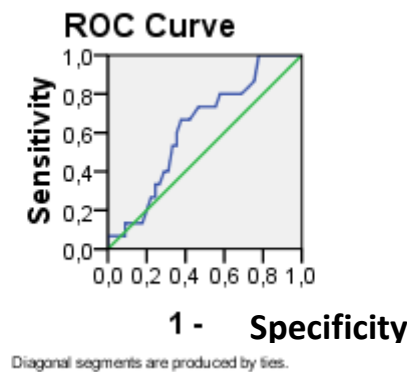
حيث تمّ تحليل منحنى ROC بوضع الحساسية مقابل (1- النوعية) لدى قيم مختلفة من ال

CRP، فتبين برسم المنحنى أنّ المسافة تحت المنحنى AUROC كانت 0.62 مع خطأ

انحرافي 0.77 ومجال ثقة (0.47-0.77)

AUC(with95%CI)=0.62

قيمة cutoff=1.65

**Albumin**

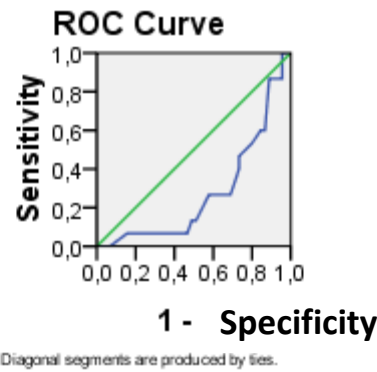
وتمّ ذلك عن طريق إجراء منحنى ROC curve وحساب الحساسية والنوعية إضافة إلى القيمة

الحدية cut off value .

حيث تم تحليل منحنى ROC بوضع الحساسية مقابل (1- النوعية) لدى قيم مختلفة من الألبومين، فتبين برسم المنحنى أن المسافة تحت المنحنى AUROC كانت 0.277 مع خطأ انحرافي 0.072 ومجال ثقة (0.136-0.418)

$$AUC(\text{with } 95\% \text{ CI}) = 0.277$$

وقيمة cutoff=2



الجدول (20): تحليل ROC لتوقع نقص صوديوم الدم لدى مرضى SLE حسب بيانات

دراستنا

MARKER	Cutoff value	AUC	p-value	الحساسية %	النوعية %
SLEDAI	9	0.766	0.002	%100	%44
ESR	84	0.76	0.003	%60	%84
CRP	1.65	0.62	0.152	%66	%62
Albumin	2	0.277	0.01	%95	%4

5- المناقشة:

شمل البحث 60 مصاباً بالذئبة الحمامية الجهازية، مشخصين سابقاً أو حديثاً في الدراسة، والذين راجعوا شعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق على مدى سنتين، وذلك بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد.

5-1- الخصائص الديموغرافية لمرضى البحث:

كانت نسبة الإناث في عينة البحث 88% ونسبة الذكور 12%، وهي متماثلة بالتوزع مع نتائج الدراسات السابقة [19,20,21,22].

بلغ متوسط عمر مرضى SLE في البحث 30.7 ± 8.85 ، وتراوح الأعمار بين 18 و 55 سنة، كما بلغ متوسط عمر مرضى SLE عند التشخيص 27 ± 9.57 ، وتراوح الأعمار عند التشخيص بين 11 و 55 سنة، وبلغ متوسط مدة المرض لدى أفراد عينة البحث 4.1 ± 5.36 ، وتراوح المدة بين 0 سنة (تشخيص حديث) و 20 سنة.

وهذه النتائج مفسرة بشيوع SLE أكثر عند النساء في سن الإنجاب [32].

كان العمر متماثل بالتوزع مع المجموعة العمرية لمرضى SLE في دراسات

(EL-Badawy et al) [20]، و(Yamany et al) [21]، و(Mohamad et al) [22]، وغير

متماثل في التوزع مع دراسة (Shin et al) [19] الذين أجروا دراستهم على الأطفال والبالغين

المصابين ب SLE.

5-2- انتشار نقص صوديوم الدم لدى مرضى SLE في البحث:

بلغ عدد المرضى مع نقص صوديوم الدم عند القبول في البحث 15 مريضاً بنسبة 25% وهي قريبة من النسبة المشاهدة في دراسة (EL-Badawy et al)^[20] في مصر عام 2019م حيث كانت نسبة المرضى مع نقص صوديوم الدم 30%، في حين بلغت 39.6% في دراسة (Yamany et al)^[21] في مصر عام 2020م، و 41% في دراسة (Mohamad et al)^[22] في مصر عام 2021م، و 8.33% في كوريا بالنسبة للمرضى البالغين في دراسة (Shin et al)^[19]، وهذا الاختلاف بالنسب قد يفسر باختلاف الخصائص السريرية والمخبرية للمرضى المرتبطة بدرجة فعالية SLE، والتي تؤدي إلى تطور نقص صوديوم الدم. حيث تتأثر الخصائص السريرية والمخبرية لمرضى SLE بعوامل مختلفة مثل العمر والجنس والعرق والعوامل الجينية والحالة الاجتماعية والاقتصادية^[27].

5-3- العلاقة بين نقص صوديوم الدم والخصائص الديموغرافية لمرضى البحث:

لم تجد دراستنا أي فرق هام إحصائياً في كل من (متوسط عمر مرضى SLE، ومتوسط العمر عند التشخيص، ومتوسط مدة المرض) بين وجود أو عدم وجود نقص صوديوم الدم عند القبول ($P = 0.53, 0.97, 0.80$) على التوالي.

وهذا يتوافق مع نتائج الدراسات السابقة^[19,20,21,22]. وقد يُعزى ذلك إلى أن نقص صوديوم الدم أشيع عند المرضى الكبار بالسن (elderly)، حيث يكون لديهم إِمراضِيَّات مرافقة تؤدي إلى

نقص صوديوم الدم [87]، بينما مرضى البحث هم بأعمار صغيرة بسبب شيوع SLE عند الإناث الشابات [32].

5-4- العلاقة بين نقص صوديوم الدم والتظاهرات السريرية لمرضى SLE في البحث:

أظهرت دراستنا أن نقص صوديوم الدم يترافق بشكل هام إحصائياً مع كل من الإصابة العضلية الهيكلية ($P=0.025$)، والإصابة الكلوية ($P=0.002$)، وإصابة المصلية ($P=0.000$) من بين التظاهرات السريرية في سياق الذئبة الحمامية الجهازية.

وهذا في صالح أن نقص صوديوم الدم في مرضى SLE يرتبط بشكل مباشر مع الالتهاب وفعالية شديدة للمرض، حيث أن SLE كمرض التهابي تتسم بتعزيز السيتوكينات الالتهابية والذي يمكن أن يسبب نقص صوديوم الدم وفعالية مرض عالية [124,123].

تتوافق بذلك نتائج دراستنا مع دراسة (Mohamad et al) [22] التي وجدت ارتباط هام بين نقص صوديوم الدم وكل من التهاب المفاصل ($P=0.006$)، والتهاب الأوعية ($P=0.003$)، والقرحات الفموية ($P=0.003$). بينما أظهرت دراسة (Yamany et al) [21] أن نقص صوديوم الدم يترافق بشكل هام إحصائياً مع الإصابة العصبية المركزية ($P=0.009$)، حيث وجدت الإصابة العصبية المركزية لدى 32.5% من المرضى مع نقص صوديوم الدم مقابل 11.11% من المرضى بدون نقص صوديوم الدم.

5-5- العلاقة بين نقص صوديوم الدم والعلاجات في SLE:

كان 51% فقط من مرضى البحث موضوعين على علاج بالبريدنيزولون، و 43% على مضادات الملاريا، وهذا يُعزى إلى كون ثلث مرضى البحث تم تشخيصهم حديثاً، فضلاً عن عدم التزام بعض المرضى بالعلاج الدوائي.

لم تجد دراستنا فرق هام إحصائياً في أي من علاجات SLE بين وجود أو عدم وجود نقص صوديوم الدم عند القبول. وتتوافق هذه النتائج مع نتائج الدراسات السابقة [19,20,21,22]. وهذا يدعم أنّ العلاجات الموضوع عليها مرضى SLE في البحث لم تؤثر على مستويات صوديوم الدم وبالتالي على تقييم ارتباطه مع فعالية المرض.

5-6- المقارنة بين مرضى SLE أسوأ وناقصي صوديوم الدم فيما يتعلق بالمتغيرات المخبرية:

أظهرت دراستنا وجود فرق هام إحصائياً بين مستوى كل من (الخصاب، الألبومين، المتممة C3، المتممة C4، ESR، Anti-ds-DNA) ووجود نقص صوديوم الدم، حيث كانت $P\text{-value} = (0.007, 0.014, 0.003, 0.029, 0.011, 0.025)$ على التوالي، كما يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود كل من (البيلة البروتينية، والرسابة الفعالة) ووجود نقص صوديوم الدم عند القبول حيث كان $P\text{-value} = (0.042, 0.016)$ على التوالي.

تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات السابقة [19,20,21,22]، باستثناء عدم وجود فرق هام

إحصائياً بين ESR ومستوى صوديوم الدم عند القبول في دراسة (Mohamad et al) [22]

حيث كانت $P\text{-value}=0.7$ في دراستهم، ووجود فرق هام إحصائياً بين CRP ومستوى صوديوم الدم عند القبول في دراسة (EL-Badawy et al)^[20] حيث كانت $P<0.001$ في دراستهم.

5-7 - العلاقة بين نقص صوديوم الدم ومشعر فعالية مرض الذئبة SLEDAI:

أظهرت دراستنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين وجود نقص صوديوم الدم عند القبول ونتيجة SLEDAI، الذي هو مشعر عالمي لتقييم فعالية مرض SLE، وقد تم استخدامه في دراستنا والدراسات السابقة.

حيث امتلك مرضى SLE مع وجود نقص صوديوم الدم عند القبول تواتراً أكبر من المرض ذي الفعالية الشديدة مقارنة بمرضى SLE دون وجود نقص صوديوم الدم عند القبول

($P\text{-value}=0.018$). وهذا يتوافق مع نتائج دراسات (Shin et al)^[19]، و (EL-Badawy

(et al)^[20]، و (Yamany et al)^[21]، و (Mohamad et al)^[22]، التي أظهرت أيضاً ارتباطاً

هاماً بين نقص صوديوم الدم ومشعر SLEDAI.

الآلية المرضية لتطور نقص صوديوم الدم عند مرضى SLE غير معروفة بدقة، على أية حال،

متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد لإدرار البول SIADH، والتي هي السبب الأكثر

شيوعاً لنقص صوديوم الدم سوي الحجم، مقترحة كسبب رئيسي. ففي حالة الالتهاب الشديد

والسيتوكينات ما قبل الالتهابية مثل $IL-1\beta$ ، و $IL-6$ ، و $TNF\ \alpha$ التي هي سيتوكينات هامة في

الآلية المرضية ل SLE تشارك في تطوّر نقص صوديوم الدم عن طريق زيادة إفراز ADH [125,124,123,122].

5-8- الارتباط بين مستوى صوديوم الدم والتحاليل المخبرية وفعالية مرض SLE:

أظهرت دراستنا وجود ارتباط طردي بين مستوى صوديوم الدم وكل من الألبومين ($P=0.014$, $r=0.289$)، و C3 ($P=0.003$, $r=0.299$)، وارتباط عكسي بين مستوى صوديوم الدم وكل من ESR ($P=0.011$, $r= -0.345$)، و SLEDAI ($P=0.002$, $r= -0.275$)، وهذه النتائج في صالح أنّ نقص صوديوم الدم في مرضى SLE يرتبط بشكل مباشر مع التهاب أكثر شدة وفعالية المرض. تتوافق هذه النتائج مع نتائج الدراسات السابقة [22,21,20,19]، ولكنها تختلف ببعض النقاط عن دراسة (EL-Badawy et al) [20]، حيث ارتبط نقص صوديوم الدم في دراستهم كذلك مع الصفائح وتعداد الكريات البيض و CRP و Anti-ds-DNA، كما ارتبط نقص صوديوم الدم عندهم بشكل أكثر قوة مع من ESR مقارنةً بنتائج داستنا. كما تختلف دراستنا عن دراسة (Mohamad et al) [22] فقط بعدم وجود ارتباط بين نقص صوديوم الدم و ESR.

5-9- منحنى روك (ROC):

بإجراء منحنى ROC لتحديد القيمة التنبؤية لكل من SLEDAI، و ESR، و CRP، والألبومين كمنبئات على نقص صوديوم الدم لدى مرضى SLE كان AUC الأعلى لكل من:

ESR (0.766) بقيمة انقطاع مثلى 84 وحساسية 60% ونوعية 84%، و

SLEDAI (0.76) بقيمة انقطاع مثلى 9 وحساسية 100% ونوعية 44%،

بينما كانت النتائج غير هامة إحصائياً بالنسبة لكل من CRP والألبومين.

تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج دراسات (Shin et al)^[19]، و (EL-Badawy et al)^[20]، و (Yamany et al)^[21].

6- الخلاصة:

- أظهرت دراستنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين وجود نقص صوديوم الدم عند القبول ونتيجة SLEDAI، الذي هو مشعر لتقييم فعالية مرض SLE تم استخدامه في دراستنا، حيث امتلك مرضى SLE مع وجود نقص صوديوم الدم تواتراً أكبر من المرض ذي الفعالية الشديدة مقارنة بمرضى SLE دون وجود نقص صوديوم الدم عند القبول.
- يرتبط نقص صوديوم الدم بشكل هام (علاقة ارتباط عكسية) مع مشعر فعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية SLEDAI.
- هذه النتائج في صالح أن نقص صوديوم الدم قد يعكس فعالية وشدة الذئبة الحمامية الجهازية، وبالتالي يمكن أن يستخدم كمؤشر إضافي للتنبؤ بفعالية مرض الذئبة الحمامية الجهازية والالتهاب الشديد، كونه تحليل سهل وسريع ومتوفر لدينا.

7- محدّدات الدراسة:

- نمط الدراسة (مقطعية مستعرضة).
- العينة المدروسة مأخوذة من مستشفيات جامعيين ولا تمثل جميع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في سوريا.
- غياب المتابعة خلال سير المرض للهجمات ومستويات صوديوم الدم خلالها.
- غياب قياس السيتوكينات الالتهابية.

8- التوصيات:

- نوصي بإجراء المزيد من الدراسات في المستقبل لتتلافى محدّدات هذه الدراسة، كدراسة عدد أكبر من المرضى، بالإضافة إلى إجراء دراسات متعدّدة المراكز لتعميم النتائج، وبالتالي إمكانية استخدام نقص صوديوم الدم كمشعر سهل وسريع الإجراء لتقييم درجة فعالية الذئبة الحمامية الجهازية.

المراجع

1. Gary S, Firestein, Ralph C, Budd ,Sherine E, Gabrie, et al.(2021). **Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology**. P:1396.
2. Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, et al.(1992). Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for Lupus Patients. **Arthritis Rheum** 35(6) p-p:(630-40).
3. Mok CC.(2019). The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. **Expert Opin Investig Drugs**. (28). p-p:(85–92).
4. Crow MK.(2014). Type I interferon in the pathogenesis of lupus. **J Immunol** .192(12). p-p:(5459–5468).
5. Uggenti C, Lepelley A, Crow YJ.(2019). Self-Awareness: nucleic acid-driven inflammation and the type I interferonopathies. **Annu Rev Immunol**.
6. Ohl K, Tenbrock K.(2011) Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. **J Biomed Biotechnol**.(16). p-p:(432-595).
7. Rumalla K, Reddy AY, Letchuman V, Mittal MK.(2017). Hyponatremia in Guillain-Barré syndrome. **J Clin Neuromuscul Dis**. (18). p-p:(207-217).
8. Barkas F, Liberopoulos E, kei A, Elisaf M.(2013). Electrolyte and acid-base disorders in inflammatory bowel disease. **Ann Gastroenterol**. 26(1). p-p:(23-28).
9. Chalela R, González-García J.G., Chillarón J.J., Varela-Hernández L., Montoya-Rangel C, Badenes D, Mojal S, Gea, J.(2016) Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations. **Respir. Med**. (117). p-p:(237–242).
10. Lim GW, Lee M, Kim HS, Hong YM, Sohn S. Hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in Kawasaki disease. (2010) **Korean Circ J**. 40(10). p:507.
11. Hodax JK, Bialo SR, Yalcindag A.(2018). SIADH in Systemic JIA Resolving After Treatment with an IL-6 Inhibitor. **Pediatrics**. 141(1). P-p:(2016-4174).
12. Ehtesham M, Mohmand M, Raj K, et al. (2019, 2, August). Clinical Spectrum of Hyponatremia in Patients with Stroke. **Cureus** 11(8). p:5310.

13. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. (2017). Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. **Pediatr Nephrol**. 32(4). p-p:(577–587).
14. Kinloch AJ, Chang A, Ko K, et al.(2014). Vimentin is a dominant target of in situ humoral immunity in human lupus tubulointerstitial nephritis. **Arthritis Rheum**. 66(12). p-p:(3359–3370).
15. Hara H, Hasegawa H, Iwanaga M, et al.(2013). A case of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with lupus erythematosus in the central nervous system. **CEN Case Rep**. (2). p-p:(17–22).
16. Leventhal LJ, Kobrin S, Callegari PE.(1991). Systemic lupus erythematosus and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. **J Rheumatol**. 14(5). p-p:(578–579).
17. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R.(2011). Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. **Nephron Physiol**. 118(2). p-p:(45–52).
18. Eisenhut M.(2006). Changes in ion transport in inflammatory disease. **J Inflamm**. (3). p-p:(1487–1488).
19. Shin J, Park SJ, Suh CH, et al.(2016). Hyponatremia in patients with systemic lupus erythematosus. **Sci Rep**. 6(1). p-p:(255-266).
20. El-Badawy MA, El-Mahdi AR, El-Sherbiny DA, Bawad SAH.(2019, January). Hyponatremia in systemic lupus erythematosus patients: relation to disease activity and fatigue. The **Egyptian Rheumatologist**.
21. Yamany A, Behiry ME, Ahmed SA.(2020). Hyponatremia as an Inflammatory Marker of Lupus Activity Is a Fact or Fad: A Cross–Sectional Study . **Open Access Rheumatol**.(12). p-p: (29-34).
22. Mohamed A, Abu Al Fadl E, Daifallah O et al. (2021): Hypophosphatemia and Hyponatremia in Systemic Lupus Erythematosus Patients and Its Relation to Clinical Characteristic and Disease Activity. **The Egyptian Journal of Hospital Medicine**, 85(2).p-p: (3700-3705).
23. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al.(2019). classification criteria for systemic lupus erythematosus.**European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology**. 71(9). P-P:(1400-1412).
24. Hoorn EJ, Zietse R.(2017,May). Diagnosis and treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. **J Am Soc Nephrol** 28(5). p-p: (1340-1349).

25. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. (2019). **Comprehensive Clinical Nephrology**. P:96.
26. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. (2014, Feb, 25).Clinical Practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. **Nephrol Dial transplant**.
27. Gary S. Firestein, Ralph C. Budd ,Sherine E. Gabriele, et al.(2021). **Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology**. p:1413.
28. Gary S. Firestein, Ralph C. Budd ,Sherine E. Gabriele, et al.(2021). **Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology** . p: 1437.
29. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, et al.(2021). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Nat Rev Rheumatol**. (17). p-p:(515–532).
30. Tian J, Zhang D, Yao X, et al.(2023). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. a comprehensive systematic analysis and modelling study. **Ann Rheum Dis** (82). p-p:(351–356).
31. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C et al.(2014, Feb). Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. **Arthritis Rheumatol**. 66(2). p-p:(369-378).
32. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M(2022). Systemic Lupus Erythematosus. **StatPearls Publishing, Treasure Island**.
33. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW.(2007, Apr). Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. **Arthritis Rheum**. 56(4). p-p:(1251-1262).
34. Gary S. Firestein, Ralph C. Budd ,Sherine E. Gabriele, et al.(2021). **Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology** . p:1397.
35. Karrar S, Cunninghame Graham DS.(2018). Abnormal B cell development in Systemic lupus erythematosus: what the genetics tell us. **Arthritis Rheumatol**. (70). p-p:(496-507).
36. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds.(2017). **Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology**. 10th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders.p-p(1329-1344).

37. Ameer M, Chaudhry H, Mushtaq J, et al.(2022). An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. **Cureus**. 14(10). p-p:(303-330).
38. Deng y, Tsao Bp.(2019). Genetics of human SLE. **Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes** . Ninth Edition. Elsevie, London. Wallac DJ, Hahn BH (ed). p-p:(54-68).
39. Lauryneka V, Kottyan LC, Weirauch MT, Kaufman KM, Harley JB.(2021). Genetic predisposirion to lupus across ancestries has >300 separable genetic contributions: what we know today. **Lupus Sci Med** .
40. Pan Q, Chen J, Guo L,et al.(2019). Mechanistic insights into environmental and genetic risk factors for systemic lupus erythematosus. **Am J Trans/ Res**. (11). p-p: (1241-1254).
41. Deng y, Tsao Bp.(2010). Genetics susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomiera. **Nat Rev Rheumatol**. (6). p-p:(683-692).
42. Jorge AM, Means TK.(2019). Abnormalities in immune complex clearance and apoptotic cell clearance. **Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes**. (Ninth Edition). Elsevie, London. Wallace DJ, Hahn BH (ed).p-p:(216-223).
43. Ha E, Bae SC, Kim K.(2022). Recent advances in understanding the genetic basis of systemic lupus erythematosus. **SeminImmunopathol**. 44(1). p-p:(29-46).
44. Fillatreau S, Manfori B, Dörner T.(2021). Toll Like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus. **Nat Rev Rheumatol**. (17). p-p:(98-108).
45. Chyuan IT, Tzeng HT, Chen IY.(2019). Signaling pathways of type I and type III interferons and targeted therapies in systemic lupus erythematosus. **Cells**.(8).
46. Brown JM, Archer AJ, Pfau JC, Holian A.(2003). Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice. **Clin Exp Immunol**. (131). p-p:(415-421).
47. Monteiro BG, Pizarro CB.(2022). Environmental and occupational exposures in the development of systemic lupus erythematosus in adults: a narrative review. **Rheumatology**. (61).
48. Achtman JC, Werth VP.(2015). Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus . **Arthritis Res Ther**. (17). p:182.

49. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A.(2013, Mar). Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. **Curr Opin Rheumatol**. 25(2). p-p:(184-191).
50. Yu C, Chang C, Zhang J.(2013). Immunologic and genetic considerations of cutaneous lupus erythematosus: a comprehensive review. **J Autoimmun**. (41). p-p:(34-45).
51. Su R, Li Z, Wang Y, et al.(2020). Imbalance between Th17 and regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus combined EBV/CMV viraemia. **Clin Exp Rheumatol**. (38). p-p:(864-873).
52. Poole BD, Scofield RH, Harley JB, James JA.(2006). Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity**. (39). p-p:(63-70).
53. Vaglio A, Grayson PC, Fenaroli P, Gianfreda D, Boccaletti V, Ghiggeri GM, Moroni G.(2018). Drug-induced lupus: traditional and new concepts. **Autoimmun Rev**. (17). p-p:(912-918).
54. Petri M.(2008). Sex hormones and systemic lupus erythematosus . **Lupus**. (17). p-p:(412-415).
55. Cui YX et al.(2015). Association of the interleukin-6 polymorphisms with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. **Lupus**. 24(12). p-p:(1308-1317).
56. Talaat RM et al.(2015). Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity. **Cytokine**. 72(2). p-p: (146-153).
57. Yap DYH, Lai KN.(2010). Cytokines and their roles in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: from basics to recent advances. **J Biomed Biotechnol**.
58. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, et al.(2019). Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomized, controlled, phase 3 trial. **The Lancet Rheumatology**.1 (4) p: 208.
59. Li D et al.(2015). Interleukin-17 in Systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. **Autoimmunity**. 48(6). p-p:(353-361).
60. Wallace DJ, Gizler EM, Merrill JT, et al.(2019). Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to 13 years in patients with Systemic lupus erythematosus, **Arthritis Rheumatol**.

61. Doss GPC et al.(2014). TNF/TNFR: Drug target for autoimmune diseases and immune-mediated inflammatory diseases. **Front Biosci** (Landmark Ed).p-p:(1028-1040).
62. Umar V et al.(2014). Effect of pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF α , AND IL-1 β) on clinical manifestations in Indian SLE patients. **Mediators inflamm.**
63. Suárez-Fueyo A, Bradley SJ, Tsokos GC.(2016). T cells in systemic lupus erythematosus . **Curr Opin Immunol.** (43). p-p:(32-38).
64. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE.(2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Nat Rev Rheumatol.** (12). p-p:(716-730).
65. Giang S, La Cava A. (2016). Regulatory T cells in SLE: biology and use in treatment . **Curr Rheumatol Rep.** (18). p:67.
66. Möckel T, Basta F, Weinmann-Menke J, Schwarting A.(2021). B cell activating factor (BAFF): structure, functions,autoimmunity and clinical implications in systemic lupus erythematosus (SLE). **Autoimmun Rev.** (20).
67. Merola JF, Bermas B, Lu B, Karlson EW, Massarotti E, Schur PH, Costenbader KH.(2014). Clinical manifestations and survival among adults with (SLE) according to age at diagnosis. **Lupus.** (23).p-p:(778-784).
68. Mahmoud K, Zayat A, Vital EM.(2017). Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. **Curr Opin Rheumatol.** 29(5).p-p:(486–492).
69. Nevskaya T, Gamble MP, Poppe JE.(2017). A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: Prevalence and risk factors. **Clin Exp Rheumatol.** (35). p-p:(700-710).
70. Gray S. Firstein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, et al.(2021). **Firstein & Kelley'S Textbook of Rheumatology.** p:1416.
71. Blake SC, Daniel BS. Systemic lupus erythematosus. (2019). a review of the literature. **Int women's Dermatol.** 5(5). p-p:(320-329).
72. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. (2020). Lupus nephritis. **Nat Rev Dis Primers.** (6). p:7.
73. Aringer M, Smolen JS.(2005). Cytokine expression in lupus kidneys . **Lupus.** (14). p-p:(13-18).

74. Weenig JJ, D' Agati VD, Schwartz MM, et al. (2004). The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited, **J Am Soc Nephrol**. (15). p-p:(241-250).
75. American College of Rheumatology.(1999 Apr). **The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes**. Arthritis Rheum. 42 (4). p-p:(599-608).
76. Schwartz N, Stock AD, Putterman C.(2019). Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. **Nat Rev Rheumatol**. (15). p-p:(137-152).
77. Medlin JL, Hansen KE, McCoy SS, Bartels CM. (2018). Pulmonary manifestations in late versus early systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. **Semin Arthritis Rheum**. (48). p-p:(198-204).
78. Gu MM, Wang XP, Cheng QY, Zhao YL, Zhang TP, Li BZ, Ye DQ. (2019). A meta-analysis of cardiovascular events in systemic lupus erythematosus. **Immunol Invest**. (48). p-p:(505-520).
79. Fawzy M, Edrees A, Okasha H, El Ashmaui A, Ragab G.(2016). Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. **Lupus**. (25). p-p:(1456-1462).
80. Gray S. Firstein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, et al.(2021). **Firstein & Kelley'S Textbook of Rheumatology**. p-p:(1430-1432).
81. Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL. (2019). ANA as an entry criterion for the classification of SLE . **Autoimmun Rev**. (18).
82. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. (2019). Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** (78). p-p:(736–745).
83. Ponticelli C, Moroni G. (2017). Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE) . **Expert Opin Drug Saf**. (16). p-p:(411-419).
84. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizueta MC, Vivero F, Ruiz-Irastorza G. (2020). Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues . **J Clin Med**. (9).
85. Blair HA, Duggan ST. (2018). Belimumab: a review in systemic lupus erythematosus . **Drugs**. (78). p-p:(355-366).
86. Ehtesham M, Mohmand M, Raj K, et al. (2019, August, 02). Clinical Spectrum of Hyponatremia in Patients with Stroke. **Cureus** 11(8).

87. Burst V.(2019). Etiology and epidemiology of hyponatremia. **Front Horm Res.** (52). p-p:(24-35).
88. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. (2014). Hyponatraemia Guideline Development Group.Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. **Nephrol Dial Transplant.**(29).
89. Decaux G, Gankam Kengne F.(2020). Hypertonic saline, isotonic saline, water restriction, long loops diuretics, urea or vaptans to treat hyponatremia. **Expert Rev Endocrinol Metab.** 15(3). p-p:(195-214).
90. Davila CD, Udelson JE.(2019). Hypervolemic hyponatremia in heart failure. **Front Horm Res.** (52). p-p:(113-129).
91. Sola E, Gines P.(2019). Hypervolemic hyponatremia (liver). **Front Horm Res.** (52). p-p:(104-112).
92. Verbalis JG.(2018). Hyponatremia and hyposmolar disorders. In: Gilbert SJ, Weiner DE, eds. **National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases.** 7th ed. p-p:(68-76). Elsevier.
93. Adrogué HJ, Madias NE.(2012). The challenge of hyponatremia. **J Am Soc Nephrol.** 23(7). p-p:(1140-1148).
94. Sterns RH, Silver SM, Hix JK.(2013). Hyponatremia. In: Alpern RG, Caplan MJ, Moe OW, eds. **Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology.** 5th ed.. p-p:(1511-1539). Elsevier.
95. Rondon-Berrios H, Berl T. (2019). Physiology and pathophysiology of water homeostasis. **Front Horm Res.** (52). p-p:(8-23).
96. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE.(2022, July, 19). Diagnosis and Management of Hyponatremia. A Review. **JAMA.** 328(3). p-p:(280-291).
97. Rangan GK, Dorani N, Zhang MM, et al.(2021). Clinical characteristics and outcomes of hyponatraemia associated with oral water intake in adults: a systematic review. **BMJ Open.** 11(12).
98. Hew-Butler T.(2019). Exercise-associated hyponatremia. **Front Horm Res.** (52). p-p:(178-189).
99. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al.(2013). Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. **AmJ Med.** 126(10).

100. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. (2019). Hyponatremia-inducing drugs. **Front Horm Res.** (52). p-p:(167-177).
101. Mohottige D, Lehrich RW, Greenberg A.(2019). Hypovolemic hyponatremia. **Front Horm Res.** (52). p-p:(93-103).
102. Decaux G, Gankam Kengne F.(2020). Hypertonic saline, isotonic saline, water restriction, long loops diuretics, urea or vaptans to treat hyponatremia. **Expert Rev Endocrinol Metab.** 15(3). p-p:(195-214).
103. Barsony J, Kleess L, Verbalis JG. (2019). Hyponatremia is linked to bone loss, osteoporosis, fragility and bone fractures. **Front Horm Res.** (52). p-p:(49-60).
104. Sterns RH. (2019). Adverse consequences of overly-rapid correction of hyponatremia. **Front Horm Res.** (52). p-p:(130-142).
105. Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F, Elisaf MS.(2016, Apr). Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia. **Eur J Intern Med.** (29). p-p:(22-25).
106. Sterns RH.(2018). Treatment of severe hyponatremia. **Clin J AmSoc Nephrol.** 13(4). p-p:(641-649).
107. Bennett BL, Hew-Butler T, Rosner MH, Myers T, Lipman GS.(2020). Wilderness Medical Society clinical practice guidelines for the management of exercise-associated hyponatremia: 2019 update. **Wilderness Environ Med.** 31(1). p-p:(50-62).
108. Dillon RC, Merchan C, Altshuler D, Papadopoulos J.(2018). Incidence of adverse events during peripheral administration of sodium chloride 3%. **J Intensive Care Med.** 33(1). p-p:(48-53).
109. George JC, ZafarW, Bucaloiu ID, Chang AR.(2018). Risk factors and outcomes of rapid correction of severe hyponatremia. **Clin J AmSoc Nephrol.** 13(7). p-p:(984-992).
110. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, et al.(2015). Current treatment practice and outcomes: report of the Hyponatremia Registry. **Kidney Int.** 88(1). p-p:(167-177).
111. Rondon-Berrios H, Berl T.(2017). Vasopressin receptor antagonists in hyponatremia: uses and misuses. **Front Med.** (4). p:141. Lausanne.

112. Garrahy A, Galloway I, Hannon AM, et al.(2020). Fluid restriction therapy for chronic SIAD; results of a prospective randomized controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab.** 105(12). p-p (4360-4369).
113. Berl T.(2015). Vasopressin antagonists. **N Engl J Med.** 372(23). p-p:(2207-2216).
114. De Vecchis R, Cantatrione C, Mazzei D, Baldi C.(2016). Vasopressin receptor antagonists for the correction of hyponatremia in chronic heart failure: an underutilized therapeutic option in current clinical practice? **J Clin Med.** 5(10). p-p:(1-10).
115. Patel S, Nguyen DS, Rastogi A, Nguyen MK, Nguyen MK.(2017). Treatment of cirrhosis-associated hyponatremia with midodrine and octreotide. **Front Med.** (4). p:17. Lausanne.
116. Crismale JF, Meliambro KA, DeMaria S Jr, Bronster DB, Florman S, Schiano TD.(2017). Prevention of the osmotic demyelination syndrome after liver transplantation: a multidisciplinary perspective. **Am J Transplant.** 17(10). p-p:(2537-2545).
117. Hoorn E, Lindemans J, Zietse R.(2006). Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. **Nephrol Dial Transplant.** (21). p-p:(70–76).
118. Chen J, Jin Y, Li C, Li Z.(2020, Nov). Symptomatic hyponatremia induced by low-dose cyclophosphamide in patient with systemic lupus erythematosus: A case report. **Medicine.** 25(99). p:48. Baltimore.
119. Jayachandran NV, Chandrasekhara PKS, Thomas J, Agrawal S, Narsimulu G. (2008). Cyclophosphamide-associated complications: we need to be aware of SIADH and central pontine myelinolysis. **Rheumatology** (48). p-p:(89–90). Oxford.
120. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A.(2017). Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. **Pediatr Nephrol.** 32(4). p-p:(577–587).
121. Kinloch AJ, Chang A, Ko K, et al.(2014). Vimentin is a dominant target of in situ humoral immunity in human lupus tubulointerstitial nephritis. **Arthritis Rheum.** 66(12). p-p:(3359–3370).
122. Hara H, Hasegawa H, Iwanaga M, et al.(2013). A case of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with lupus erythematosus in the central nervous system. **CEN Case Rep.** (2). p-p:(17–22).

123. Leventhal LJ, Kobrin S, Callegari PE.(1991). Systemic lupus erythematosus and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. **J Rheumatol**. 14(5). p-p:(578–579).
124. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R.(2011). Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. **Nephron Physiol**. 118(2). p-p:(45–52).
125. Eisenhut M.(2006). Changes in ion transport in inflammatory disease. **J Inflamm**. (3). p-p:(1487–1488).

الملاحق

الملحق (1): الموافقة المستنيرة:

سيتم إجراء دراسة حول نقص صوديوم الدم كمؤشر على فعالية وشدة الذئبة الحمامية الجهازية في مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي في دمشق. إعداد الدكتورة رزان العيسى بإشراف الأستاذ الدكتور ماجد عبود.

إنّ موافقتكم على الاشتراك في بحثنا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث علماً بأنّ هذه المعلومات ضرورية من أجل متابعة حالتكم الصحيّة، وهذه المعلومات ستبقى سرّية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء)، كما أتعهّد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي علاج تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو غير قصد.

أودّ أن أشير أنّ المشارك لن يحصل على أيّة تعويضات أو مقابل مادي، كما أنّ رفض المشاركة ليس له أي تبعات، وسينال المريض حقّه من العناية الطبيّة اللازمة، لذا المشاركة ليست إلزاميّة، ولكم الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، ولكم حق الانسحاب متى شئتم، فمن رغب بالمشاركة فليسجّل اسمه مع التوقيع أسفل الاستمارة.

الموافقة على المشاركة:

لقد تمّت قراءة هذه الاستمارة، وأوافق طوعاً على اشتراكي في هذا البحث كمشارك، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما أملك حق الانسحاب في أي وقت أشاء، وأنّ ذلك لن يعرضني لأي ضرر، وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك:	الاسم والتوقيع:
-------------------------	-----------------

الملحق (2): استمارة البحث:

نقص صوديوم الدم كمؤشر على فعالية وشدة الذئبة الحمامية الجهازية

د. رزان العيسى

الاسم:	الجنس:	العمر:
العمر عند التشخيص:	مدّة المرض:	رقم الإصابة:
التظاهرات السريريّة:		
الأمراض المرافقة:		
القصة الدوائيّة:		
التحاليل المخبريّة:		
صوديوم الدم:	سكر الدم:	ESR:
CRP:	Albumin:	C3:
C4:	Anti-ds-DNA:	CBC:
Creatinine:	فحص بول وراسب:	بروتين بول 24 ساعة:
يوجد نقص صوديوم الدم:		
☐ نعم ☐ لا		
SLEDAI:		
☐ فعاليّة خفيفة	☐ فعاليّة متوسطة	☐ فعاليّة شديدة

Abstract

Background: Systemic lupus erythematosus is an inflammatory autoimmune disease with multisystem involvement. Hyponatremia could reflect SLE disease activity and severity and might therefore be used as a simple inflammatory marker to predict the degree of disease activity.

Aim : to investigate the relation of hyponatremia to disease activity in patients with systemic lupus erythematosus, and the possibility of using it as an easily and rapidly indicator to predict the degree of disease activity.

Materials and methods: A cross-sectional study, conducted at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between November 2021 and November 2023. Sixty patients were enrolled in the study. Patients were divided into two groups according to Na level. SLE disease activity index (SLEDAI) was assessed in each group and then were compared as regards different disease parameters.

Results: The majority of patients were females (53 subjects) (%88) with a mean age of 30.7 ± 8.85 years. Out of 60 participants, 15 patients (%25) were hyponatremic. Patients with hyponatremia had a higher frequency of musculoskeletal involvement, renal involvement, and serositis ($P = 0.025, 0.002, 0.000$, respectively). Hyponatremia in patients with SLE was found to be associated with increased disease activity index ($P = 0.018$). There was a statistically negative correlation between both ESR and SLEDAI score and Na level ($r = -0.345, -0.275$, respectively) ($P = 0.011, 0.002$, respectively), whereas Na level was positively correlated with both Albumin, and C3 levels ($r = 0.289, 0.299$, respectively) ($P = 0.014, 0.003$, respectively). The optimal cut-off values to predict hyponatremia was a SLEDAI score = 9 (%100 sensitivity and %44 specificity), and ESR = 88mm/1st h (%60 sensitivity and %84 specificity).

Conclusion: Hyponatremia in SLE was significantly associated with disease activity and severity, so it could be used as an additional indicator to predict SLE activity and severe inflammation .

Keywords: Systemic lupus erythematosus, SLEDAI, Hyponatremia.



Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of medicine
Internal Medicine Department

Hyponatremia as an indicator of systemic lupus erythematosus (SLE) activity and severity

Scientific research prepared to obtain a Master degree in
Rheumatology

Graduate student preparation
Razan Zuhair Homsy ALjassem ALissa

Supervisor
Prof. Dr. Majed Abboud

2024