

رابطه سطح سرمی سدیم در بدو ورود بیماران مبتلا به آمبولی ریه با پروگنوز آن‌ها در طول بستری

ابوالحسن حلوانی^۱، ساره رفعت‌مقام^{۲*}، سمیه پور تیموری^۳

^۱ گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد، یزد، ایران
^۲ گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
^۳ گروه پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد، یزد، ایران

چکیده

زمینه: هدف این مطالعه، بررسی رابطه سطح سرمی سدیم بدو ورود با پروگنوز بیماران مبتلا به آمبولی ریه است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر توصیفی-تحلیلی به شیوه مقطعی است که در آن تعداد ۱۰۱ بیمار مبتلا به آمبولی ریه که در سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۹۸ در بیمارستان شهدای کارگر یزد بستری شده و تحت درمان قرار گرفته‌اند، مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد بین میانگین سرمی سدیم بدو ورود نمونه‌هایی که بیماری قلبی، ریوی، کانسر و بیماری کلیوی داشتند با سایر افراد، تفاوتی وجود ندارد. میانگین سطح سرمی سدیم بدو ورود بیمارانی که بستری ICU داشتند نیز کمتر از افرادی است که در ICU بستری نبوده‌اند و بین سدیم سرم و طول مدت بستری رابطه معناداری مشاهده نشد. همچنین، بین میزان نیاز به بستری در ICU و سطح سرمی سدیم رابطه معناداری وجود دارد و در بیمارانی که هایپوناترمی دارند، بستری در ICU شایع‌تر است. افزون بر آن، بین سن بیماران، نتیجه درمان، اختلال عملکرد بطن راست و بستری شدن در ICU رابطه معناداری وجود ندارد. بین سن بیماران، وضعیت اختلال عملکرد بطن راست و سطح سرمی سدیم و نتیجه درمان نیز رابطه معناداری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: هایپوناترمی بدو پذیرش، پیش‌آگهی بدی را برای بیمار تخمین می‌زند و ریسک فاکتوری برای بستری شدن در ICU در مبتلایان آمبولی ریه است. در نتیجه، این موضوع نیازمند دقت نظر و مطالعه بیشتر است.

پیام کلیدی: هایپوناترمی بدو پذیرش، پیش‌آگهی بدی را برای بیمار تخمین می‌زند و ریسک فاکتوری برای بستری شدن در ICU در مبتلایان آمبولی ریه است.

واژگان کلیدی:

آمبولی ریه
سطح سرمی سدیم
پروگنوز
بستری

*نویسنده مسئول:

ساره رفعت‌مقام

R.sareh2012@gmail.com

کد اخلاق

IR.IAU.YAZD.REC. ۱۳۹۹. ۰۰۳



دریافت: ۱۴۰۳/۶/۵
پذیرش: ۱۴۰۳/۷/۲۸



Original Research

Relationship between Serum Sodium Level at Admission of Patients with Pulmonary Embolism and Their Prognosis during Hospitalization

A. Halvani¹ , S. Rafatmagham^{2*} , S. Poorteymori³

¹ Department of Internal Medicine, Yazd Medical Science Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

² Department of Internal Medicine, Fasa University of Medical Science, Fasa, Iran

³ Department of Medical Science Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

Abstract

Background: The aim of this study was to assess the relationship between serum sodium level on admission and the prognosis of patients with pulmonary embolism.

Materials and Methods: The current descriptive-analytical study is cross-sectional, and 101 patients with pulmonary embolism who were admitted and treated in Shohadaye Kargar Hospital in Yazd in 2010-2020 were studied.

Results: The findings showed no difference between the mean serum sodium level at admission in patients with coronary disease, pulmonary disease, cancer and renal disease compared to other individuals. The mean serum sodium level on admission of patients who were hospitalized in the ICU was lower than the non-ICU admissions. No significant relationship was observed between serum sodium level and the length of hospitalization. There was a significant relationship between the need for ICU admission and serum sodium level, and ICU admission was more common in patients with hyponatremia. There was no significant relationship between ICU admission and the patients' age, treatment outcomes, and right ventricular dysfunction. There was also no significant relationship between the patients' age, right ventricular dysfunction and serum sodium levels and treatment outcomes.

Conclusion: Hyponatraemia on admission predicts poor outcome and is an independent risk factor for ICU admission in patients with pulmonary embolism. As a result, this issue requires careful consideration and further study.



Keywords:

Pulmonary Embolism
Serum Sodium Level
Prognosis
Hospitalization

*Corresponding author:

Sare Rafatmagham
R.sareh2012@gmail.com

Ethical code:

IR.IAU.YAZD.REC .1399 .003

Received: 2024/08/26
Accepted: 2024/10/19



مقدمه

آمبولی ریه به انسداد شریین ریه یا حالتی اطلاق می‌شود که در طی آن جریان خون به ریه‌ها توسط لخته خونی یا چربی قطع می‌گردد (۱). این پدیده باعث بسته شدن شریان ریوی و بنابراین، کاهش توان تنفسی می‌شود (۲). تشخیص آن نیز بر اساس علائم و نشانه‌ها و همراهی با نتایج روش‌های تشخیصی است. از جمله مواردی که پروگنوز بیماران را بدتر می‌کند شامل کاهش فشارخون، شوک قلبی، سنکوپ، اختلال عملکرد بطن راست قلب و افزایش آنزیم‌های قلبی است. همچنین، تغییر نوار قلب به نفع S1Q3T3 با پیش‌آگهی بدتری همراه است. سایر بیماری‌های زمینه‌ای مانند COPD و CHF نیز ممکن است در پروگنوز بیماری نقش داشته باشد. شایع‌ترین اختلال الکترولیتی در بیماران بستری هایپوناترمی است که ریسک فاکتوری برای پیش‌آگهی ضعیف در بیمار است (۳). هایپوناترمی عاملی مؤثر بر نتیجه درمان بیماران قلبی-ریوی حاد و مزمن مانند نارسایی قلبی سمت چپ، انفارکتوس حاد قلبی و عفونت ریه است. هایپوناترمی قویاً با سطح پلاسمایی نوروهورمون (نوراپی نفرین، رنین، آنژیوتانسین ۲) مرتبط است. نوروهورمون‌های رها شده منقبض کننده عروقی مسئول کاهش سطح سدیم سرم در این بیماران است. مرگ زودرس بعد از آمبولی ریه نیز وابسته به اختلال عملکرد بطن راست است. طی مطالعات صورت گرفته، وابستگی بین سطح سرمی سدیم غیرطبیعی و مرگ در بیماران آمبولی ریه دیده شده است. سدیم سرم پایین نشانه‌ای از فعالیت نوروهورمونال است که می‌تواند نشان‌دهنده پروگنوز بدتر بیماران باشد. همچنین، هایپوناترمی در بیماران آمبولی ریه عامل مؤثری در پروگنوز آنان است، اما رابطه دقیق بین هایپوناترمی و پروگنوز بیماری به‌خوبی مشخص نیست. با توجه به اینکه اندازه‌گیری سطح سدیم سرم یک آزمون روتین برای بیماران بستری است، اما هایپوناترمی به‌اندازه کافی در پروگنوز بیماران آمبولی ریه موردتوجه قرار نگرفته است.

آمبولی ریه در سال‌های اخیر یک اورژانس شایع و از جمله علل مرگ‌ومیر کاردیوواسکولار بعد از حمله قلبی است (۴ و ۵). آمار سالانه ابتلا به ترومبوآمبولی وریدی سالانه در ایالت متحده ۶۰۰/۰۰۰ نفر است و آمار مرگ‌ومیر ۵۰/۰۰۰ (۶) نیز تا

۲۰۰/۰۰۰ نفر است (۷). آمبولی ریوی درواقع انسداد شریان اصلی ریه یا یکی از شاخه‌های آن توسط ماده‌ای است که از هر جای بدن به‌واسطه جریان خون انتقال داده می‌شود. آمبولی ریه که علت آن ترومبوز ورید عمقی باشد، ترومبوآمبولی وریدی (VTE) نام‌گذاری می‌شود (۸). هنگامی که ترومبوزهای سیاهرگی از محل تشکیل خود جدا می‌شوند به گردش خون سرخرگی ریوی رفته و انسداد ایجاد می‌کنند، در ریه باعث افزایش فشار در سمت راست قلب می‌شوند و به‌تبع آن، خون به ریه پس می‌زند که علائم و نشانه‌هایی را ایجاد می‌کند یا به‌صورت متناقضی از طریق سوراخ بیضی باز یا نقص دیواره بین دهلیزی (ASD) مجدداً به گردش خون سرخرگی سیستمیک انتقال می‌یابد (۸). علائم و نشانه‌ها غیراختصاصی است و تابلوی سایر بیماری‌ها را تقلید می‌کند که شامل افزایش تعداد تنفس، درد قفسه سینه، درد پلوریتیک، سرفه و سرفه خونی است (۹). دیسپنه، کاهش اکسیژن خون، سیانوز، افزایش تعداد ضربان قلب، تپش قلب و در مواردی که ترومبوآمبولی ریوی حجیم باشد با کاهش فشارخون سرخرگی مواجه می‌شود که سنکوپ، افت شدید فشارخون و مرگ ناگهانی را به دنبال دارد؛ به‌طوری‌که ۱۵ درصد مرگ‌های ناگهانی به آمبولی ریه نسبت داده شده است یا موجب هیپرتانسیون ریوی مزمن می‌شود که منجر به تنگی نفس در حالت استراحت یا فعالیت مختصر خواهد شد (۸).

برخی شرایط که زمینه را برای آمبولی و DVT آماده می‌کنند عبارتند از: ترومای ناحیه لگن و اندام تحتانی (شامل جراحی، بیهوشی عمومی طول کشیده، سوختگی، حاملگی و شرایط پس از زایمان) انسداد وریدی (DVT قلبی)، توده یا فیبروز خارجی، استاز وریدی در مشاغل خاص، نارسایی قلبی، بی‌حرکتی (سفرهای طولانی و هوایی)، چاقی، کانسر، سنین بالا و برخی داروها (استروژن) (۱۰ و ۱۱).

مرادی و همکاران دریافتند که میزان شیوع هایپوناترمی در کودکان مبتلا به نارسایی قلب ۲۶ درصد بوده است. همچنین، رابطه معناداری بین هایپوناترمی و میزان مورتالیتی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی وجود داشت. هایپوناترمی با شدت نارسایی قلبی رابطه معنادار داشت و با افزایش شدت نارسایی قلبی احتمال بروز هایپوناترمی بیشتر می‌شد. هیچ رابطه معناداری بین بروز هایپوناترمی

فقط در بیماران HF با مرگ‌ومیر همراه بود (۱۵). مطالعه چالا (Chalela) نیز به بررسی رابطه هایپوناترمی و موربیدیتی و مورتالیتی در بیماران COPD Exacerbation در ۹۰ روز بعد از ترخیص از بیمارستان انجام شد. بیماران با و بدون هایپوناترمی که هر دو یک محدوده سنی، اشکال در فانکشن ریوی، سابقه بستری در بیمارستان، کوموربیدیتی‌ها و ایندکس شدت مشابه داشتند که وضعیت بالینی بیمارانی که نوسانی از هایپوناترمی داشتند، بدتر بود. درواقع، طول مدت بستری و نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی و مرگ آن‌ها بیشتر از بیمارانی بود که هایپوناترمی نداشتند (۱۶).

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع توصیفی-تحلیلی است که در آن ۱۰۱ بیمار مبتلا به آمبولی ریه که در سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۹۸ در بیمارستان شهدای کارگر یزد بستری شده و تحت درمان قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. سپس پرسشنامه‌ای از اطلاعات مورد نیاز با مشورت استادان و خبرگان طراحی و با مراجعه به پرونده بیماران تکمیل شد. اطلاعات پرسشنامه شامل سطح سرمی سدیم بدو ورود بیماران، اطلاعات دموگرافیک بیماران، بیماری‌های زمینه‌ای، اقدام‌های تشخیصی از قبیل اکوکاردیوگرافی و سطح تروپونین و سطح D-dimer، مدت‌زمان بستری در بیمارستان و بستری در ICU و وضعیت نتیجه درمان حین ترخیص بود. پس از گردآوری اطلاعات فوق، تمام داده‌ها در محیط نرم‌افزار Exsell ویرایش ۲۰۱۹ وارد و تحلیل‌های توصیفی انجام شد. در بخش استنباطی نیز از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۶ استفاده شد.

نمونه‌ها از طریق پرونده بیماران و با کسب رضایت از آنان به روش در دسترس انتخاب شد. همچنین، بیمارانی که با تشخیص بیماری آمبولی ریه ترخیص شده و برای بیمار تصویربرداری سی تی آنژیوگرافی یا اسکن پرفیوژن انجام شده باشد، به مطالعه وارد شدند. برای خروج از مطالعه نیز عدم اندازه‌گیری سطح سدیم سرم و نقص اطلاعات پرونده‌ای در نظر گرفته شد. همچنین، کمبود تعداد کپس‌هایی که با تصویربرداری تشخیص آنان قطعی شده باشد و نقص اطلاعات پرونده بیماران باعث شد بعضی

و نارسایی کلیه نیز در این بیماران مشاهده نشد (۱۲). نصیریان و همکاران نیز به بررسی بررسی میزان تطابق تست D-dimer و اسکن پرفیوژن-ونتیلاسیون ریه در بیماران مشکوک به آمبولی ریوی پرداختند. نتایج این پژوهش نشان داد از میان بیماران دارای V/Q نرمال ۲/۲۶ درصد و در میان بیماران دارای V/Q با احتمال آمبولی پایین، ۴/۱۵ درصد دارای D-dimer مثبت بودند. این در حالیست که در میان بیماران دارای V/Q با احتمال آمبولی متوسط ۳/۳۳ درصد و در بیماران دارای V/Q با احتمال آمبولی بالا ۵۰ درصد دارای D-dimer مثبت بودند. علاوه بر این بررسی‌های انجام شده گویای این واقعیت بود که در افرادی با سن کمتر یا مساوی ۶۰ سال با اسکن نرمال، احتمال پایین، احتمال متوسط و احتمال بالای آمبولی به ترتیب ۲۴ درصد (۲۶ درصد)، ۳/۹۲ درصد (۷/۷ درصد)، ۳/۸۳ درصد (۷/۱۶ درصد) و صفر درصد (۱۰۰ درصد) D-dimer ها، منفی (مثبت) بودند. در حالیکه در افرادی با سن بیشتر از ۶۰ سال، ۳/۷۳ درصد (۷/۲۶ درصد)، ۹/۷۶ درصد (۱/۲۳ درصد)، ۶/۵۵ درصد (۴/۴۴ درصد) و ۱۰۰ درصد (صفر درصد) D-dimer ها به ترتیب در اسکن نرمال، احتمال پایین، احتمال متوسط و احتمال بالای آمبولی، منفی (مثبت) بودند (۱۳). مطالعه مولر و همکاران (Müller) با هدف بررسی رابطه هایپوناترمی با میزان مورتالیتی در بیماران مبتلا به پنومونی بستری انجام شد و نشان داد میزان مورتالیتی ۱۲/۵ درصد و میزان بستری در ICU به صورت اولیه یا ثانویه ۲۱/۲ درصد و متوسط مدت بستری در بیمارستان نیز ۸ روز بود. ۷/۷ درصد از بیماران هم‌زمان هایپوناترمی نیز داشتند که یافته‌ها نشان می‌دهد بدون در نظر گرفتن ریسک فاکتورهایی مانند سن، داشتن بیماری‌های قلبی، COPD و کنسرها و بیماران مشکوک به Sepsis همراهی قطعی بین هایپوناترمی و مورتالیتی بیمارستانی وجود دارد، اما رابطه بین هایپوناترمی با بستری در ICU یا مدت‌زمان بستری در بیمارستان یافت نشد (۱۴). یافته‌های وینتر (Winther) و همکاران به بررسی شیوع و اهمیت پیش‌آگهی هایپوناترمی در بیماران مبتلا به تشدید حاد COPD پرداخت و بقای بیماران پس از ۸۱۶ روز پیگیری شد. یافته‌ها نشان داد که هایپوناترمی در بیماران با HF حاد و تشدید حاد COPD شایع بود، اما

موارد حذف شوند که تعداد نمونه را به ۱۰۱ مورد محدود کرد.

یافته‌ها

از ۱۰۱ مورد مطالعه، ۵۴ نفر (۵۳/۵ درصد) از نمونه‌ها مرد و ۴۷ نفر (۴۶/۵ درصد) زن بوده‌اند. میانگین سن افراد ۵۴/۰۳ سال با دامنه تغییرات ۱۹ تا ۹۵ سال بود. میانگین سدیم سرم بدو ورود در نمونه‌های مورد بررسی ۱۳۷/۷۹ واحد با دامنه تغییرات ۱۲۵ تا ۱۴۶ بود. حدود اعتماد ۹۵ درصد برای این میانگین (۱۳۷/۰۳-۱۳۸/۵۵) CI ۹۵ درصد به دست آمد. میانگین مدت‌زمان بستری بیماران ۸/۳۳ روز با دامنه تغییرات ۲ تا ۱۷ روز بود. ۱۳ نفر (۱۲/۹ درصد) از نمونه‌ها در طول بستری در ICU بستری شدند. ۹۱ نفر (۹۰ درصد) از نمونه‌ها حین ترخیص بهبود یافته، ۶ نفر (۵/۹ درصد) فوت نمودند و ۴ نفر (۴ درصد) با رضایت شخصی درمان را ترک

کرده یا به مرکز دیگر اعزام شدند. ۲۷ نفر (۲۶/۷ درصد) سابقه بیماری قلبی و ۳۵ نفر (۳۷/۴ درصد) سابقه بیماری ریوی و ۴ نفر (۴ درصد) سابقه کانسر داشتند. ۱۱ نفر (۱۰/۹ درصد) سابقه بیماری کلیوی و ۲۴ نفر (۲۳/۸ درصد) علائم اختلال عملکرد بطن راست و کل نمونه (۱۰۰ درصد) D-dimer مثبت داشتند. برای ۹ نفر (۸/۹ درصد) تروپونین مثبت گزارش شده بود. ۷۴ نفر (۷۳/۳ درصد) توسط سی تی آنژیوگرافی و ۲۶ نفر (۲۵/۷ درصد) توسط اسکن پرفیوژن و ۱ نفر (۱ درصد) توسط هر دو روش تصویربرداری تشخیص داده شده بودند.

در این مطالعه بین بیماری‌های همراه (بیماری قلبی، کلیوی، ریوی، کانسر) و طول مدت بستری (سطح معناداری ۰/۳۵۶) و نتیجه درمان (سطح معناداری ۰/۴۷۲) و بستری در ICU (سطح معناداری ۰/۹۱۸) رابطه معناداری به دست نیامد. در ادامه جدول ۱، میانگین سطح سرمی سدیم بدو ورود برحسب نتیجه درمان هنگام ترخیص را نشان می‌دهد.

جدول ۱. میانگین سطح سرمی سدیم بدو ورود بیماران مبتلا به آمبولی ریه برحسب وضعیت نتایج درمان و فراوانی نسبی نتایج درمان برحسب سطح سدیم سرم در نمونه‌های مورد بررسی					
نتیجه درمان حین ترخیص	تعداد نمونه	میانگین سدیم سرم واحد	SD	حداقل	حداکثر
بهبود یافته	۹۱	۱۳۸/۱۴	۳/۴۴	۱۲۸	۱۴۶
مرگ	۶	۱۳۳/۸۳	۵/۷۴	۱۲۵	۱۴۱
جمع	۹۷	۱۳۷/۸۸	۳/۷۲	۱۲۵	۱۴۶
نتایج درمان	سدیم نرمال		هایپوناترمی		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد درصد
بهبود یافته	۷۶	۸۳/۵	۱۵	۷۹	۹۱ ۱۰۰
مرگ	۲	۳۳/۳	۴	۲۱	۶ ۱۰۰
جمع	۷۸	۸۰/۴	۱۹	۱۰۰	۹۷ ۱۰۰

جدول ۲. میانگین سطح سرمی سدیم بدو ورود برحسب وضعیت بستری در ICU و فراوانی نسبی بستری در ICU برحسب سطح سدیم در نمونه‌های مورد بررسی					
ICU	تعداد نمونه	میانگین سدیم سرم واحد	SD	حداقل	حداکثر
بله	۱۳	۱۳۴/۶۹	۴/۷۸	۱۲۸	۱۴۱
خیر	۸۶	۱۳۸/۲۲	۳/۵۲	۱۲۵	۱۴۶
جمع	۹۹	۱۳۷/۷۶	۳/۸۷	۱۲۸	۱۴۶
ICU	سدیم نرمال		هایپوناترمی		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد درصد
بله	۶	۴۶/۲	۷	۵۳/۸	۱۳ ۱۰۰
خیر	۷۲	۸۳/۷	۱۴	۱۶/۳	۸۶ ۱۰۰
جمع	۷۸	۷۸/۸	۲۱	۲۱/۲	۹۹ ۱۰۰

بر اساس جدول ۲، از میان ۱۰۱ بیماری که وارد مطالعه شدند، ۲ نفر به دلیل نقص اطلاعات ارزیابی نشدند. یافته‌های آزمون ANOVA با سطح معناداری ۰/۰۰۲ نشان داد که

تفاوت‌های مطرح در بخش اول جدول ۱ به‌وسیله آزمون ANOVA بررسی و در سطح ۰/۰۰۵ معنادار است؛ یعنی میانگین سطح سرمی سدیم در افراد فوت شده کمتر از افرادی است که بهبود یافته‌اند. در بخش دوم نیز این رابطه با آزمون Exact آزموده شد و با سطح ۰/۰۱۳ معنادار است، یعنی بین سطح سرمی سدیم بیماران مبتلا به آمبولی ریه و نتایج درمان رابطه معنادار وجود دارد و هایپوناترمی باعث افزایش میزان مرگ‌ومیر بیماران می‌شود.

جدول ۲، میانگین سطح سرمی سدیم بدو ورود برحسب وضعیت بستری در ICU و فراوانی نسبی بستری در ICU برحسب سطح سدیم در نمونه‌های مورد بررسی را نشان می‌دهد.

میانگین سطح سرمی سدیم بدو ورود بیمارانی که بستری ICU داشتند کمتر از افرادی است که بستری ICU نبوده‌اند. همچنین، ضریب همبستگی سدیم سرم با طول مدت بستری $r=0/135$ به دست آمد که با معناداری $0/180$ معنادار نیست، یعنی بین سدیم سرم و طول مدت بستری رابطه معناداری مشاهده نشد.

بخش دوم با آزمون Exact بررسی شد که با سطح $0/006$ معنادار است، بدین معنا که بین میزان نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیماران و سطح سرمی سدیم آن‌ها رابطه معنادار وجود دارد و در بیمارانی که هایپوناترمی دارند، بستری در ICU شایع‌تر است. جدول ۳) میانگین سطح سرمی سدیم بدو ورود برحسب وضعیت بیماری قلبی را نشان می‌دهد.

جدول ۳. میانگین سطح سرمی سدیم بدو ورود بیماران مبتلا به آمبولی ریه برحسب وضعیت بیماری قلبی و ریوی				
SD	میانگین سرمی سدیم	تعداد نمونه‌ها		
۴/۶۱	۱۳۷/۱۱	۲۷	بله	بیماری قلبی
۳/۵۳	۱۳۸/۰۴	۷۴	خیر	
۳/۸۵	۱۳۷/۷۹	۱۰۱	جمع	
				بیماری ریوی
۳/۸۸	۱۳۷/۷۷	۳۵	بله	
۳/۸۲	۱۳۷/۸۹	۶۵	خیر	
۳/۸۲	۱۳۷/۸۵	۱۰۰	جمع	
				کانشر
۲/۸۷	۱۳۶/۷۵	۴	بله	
۳/۸۹	۱۳۷/۸۴	۹۷	خیر	
۳/۸۵	۱۳۷/۷۹	۱۰۱	جمع	
				بیماری کلیوی
۴/۷۵	۱۳۶/۸۲	۱۱	بله	
۳/۷۴	۱۳۷/۹۱	۹۰	خیر	
۳/۸۵	۱۳۷/۷۹	۱۰۱	جمع	

اطلاعات بخش بیماران قلبی با سطح $0/286$ معنادار نیست، یعنی بین میانگین سرمی سدیم بدو ورود نمونه‌هایی که بیماری قلبی داشتند با افرادی که فاقد بیماری قلبی بودند، تفاوتی وجود ندارد. همچنین، در بخش ریوی وضعیت ۱ نفر مشخص نبود و سطح معناداری $0/881$ بود، یعنی بین میانگین سرمی سدیم بدو ورود نمونه‌هایی که بیماری ریوی داشتند با افرادی که فاقد بیماری ریوی بودند، تفاوتی وجود ندارد. تفاوت‌های بخش کانشر نیز با سطح $0/584$ معنادار نیست، یعنی

بین میانگین سرمی سدیم بدو ورود نمونه‌هایی که کانشر داشتند با افرادی که فاقد کانشر بودند، تفاوتی وجود ندارد. یافته‌های بخش بیماری کلیوی نیز با سطح $0/377$ معنادار نیست، یعنی بین میانگین سرمی سدیم بدو ورود نمونه‌هایی که بیماری کلیوی داشتند با افرادی که فاقد بیماری کلیوی بودند تفاوتی وجود ندارد. جدول ۴، فراوانی نسبی نتیجه درمان برحسب سن را نشان می‌دهد.

جدول ۴. فراوانی نسبی نتیجه درمان برحسب سن در بیماران مبتلا به آمبولی ریه								
نتیجه درمان سن	بهبودی		مرگ		ترخیص با رضایت		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۱۹-۴۹	۴۸	۹۰/۶	۲	۳/۸	۳	۵/۷	۵۳	۱۰۰
۵۰-۹۵	۴۳	۸۹/۶	۴	۸/۳	۱	۲/۱	۴۸	۱۰۰
جمع	۹۱	۹۰/۱	۶	۵/۹	۴	۴	۱۰۱	۱۰۰

یافته‌های آزمون Exact با سطح معناداری ۰/۴۲۸ نشان داد که بین سن بیماران و نتیجه درمان آن‌ها رابطه معناداری وجود ندارد.

جدول ۵، توزیع فراوانی بستری در ICU و سطح سرمی سدیم برحسب سن در بیماران مبتلا به آمبولی ریه را نشان می‌دهد.

جدول ۵. توزیع فراوانی بستری در ICU و سطح سرمی سدیم برحسب سن در بیماران مبتلا به آمبولی ریه						
ICU سن	بله		خیر		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۱۹-۴۹	۴	۷/۷	۴۸	۹۲/۳	۵۲	۱۰۰
۵۰-۹۵	۹	۱۹/۱	۳۸	۸۰/۹	۴۷	۱۰۰
جمع	۱۳	۱۳/۱	۸۶	۸۶/۹	۹۹	۱۰۰
سن	سدیم نرمال		هایپوناترمی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۱۹-۴۹ سال	۴۸	۹۰/۶	۵	۹/۴	۵۳	۱۰۰
۵۰-۹۵ سال	۳۲	۶۶/۷	۱۶	۳۳/۳	۴۸	۱۰۰
جمع	۸۰	۷۹/۲	۲۱	۲۰/۸	۱۰۱	۱۰۰

توزیع فراوانی بستری در ICU بررسی و با سطح معناداری ۰/۹۲ نشان داد که بین سن و بستری شدن در ICU رابطه معناداری وجود ندارد. همچنین، سطح سرمی سدیم برحسب سن نیز با آزمون کای دو سنجیده و سطح معناداری ۰/۰۳ محاسبه شد که نشان داد بین سطح سرمی

سدیم و سن افراد رابطه معنادار وجود دارد و در افراد سنین بالاتر از ۴۹ سال، هایپوناترمی بیشتر است.

جدول ۶، توزیع فراوانی نتیجه درمان برحسب وضعیت اختلال عملکرد بطن راست در بیماران مبتلا به آمبولی ریه و برحسب سطح سدیم را نشان می‌دهد.

جدول ۶. فراوانی نسبی بستری در ICU برحسب وضعیت اختلال عملکرد بطن راست در بیماران مبتلا به آمبولی ریه و برحسب سطح سدیم						
اختلال عملکرد بطن راست نتیجه درمان	بله		خیر		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
بهبودی کامل	۱۷	۷۰/۸	۷۴	۹۶/۱	۹۱	۹۰/۱
مرگ	۵	۲۰/۸	۱	۱/۳	۶	۵/۹
ترخیص با رضایت	۲	۸/۳	۲	۲/۶	۴	۴
جمع	۲۴	۱۰۰	۷۷	۱۰۰	۱۰۱	۱۰۰
اختلال عملکرد بطن راست ICU	بله		خیر		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
بله	۵	۲۰/۸	۸	۱۰/۷	۱۳	۱۳/۱
خیر	۱۹	۷۹/۲	۶۷	۸۹/۳	۸۶	۸۶/۹
جمع	۲۴	۱۰۰	۷۵	۱۰۰	۹۹	۹۹
اختلال عملکرد بطن راست	سدیم نرمال		هایپوناترمی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
بله	۱۴	۵۸/۳	۱۰	۴۱/۷	۲۴	۱۰۰
خیر	۶۶	۸۵/۷	۱۱	۱۴/۳	۷۷	۱۰۰
جمع	۸۰	۷۹/۲	۲۱	۲۰/۸	۱۰۱	۱۰۰

بخش اول به وسیله آزمون Exact آزمون شد و با سطح ۰/۰۰۱ معنادار است، یعنی بین وضعیت اختلال عملکرد بطن راست و نتیجه درمان رابطه معنادار وجود دارد. در نتیجه، گروهی که اختلال عملکرد بطن راست داشتند نسبت به گروهی که فاقد علائم اختلال عملکرد بطن راست بودند، نتیجه درمان بدتری داشتند و درصد بیشتری از آن‌ها فوت نمودند. بخش دوم نیز بررسی شد و با ۰/۲۹۵ سطح معنادار نیست، یعنی بین اختلال عملکرد بطن راست و بستری شدن در ICU رابطه معناداری مشاهده نشد. در بخش اختلال عملکرد بطن راست برحسب سطح سدیم نیز معناداری ۰/۰۰۸ محاسبه شد، بدین معنی که بین سطح سرمی سدیم و اختلال عملکرد بطن راست رابطه معنادار وجود دارد.

بحث

آمبولی ریه در سال‌های اخیر یک اورژانس شایع و از جمله علل مرگومیر کاردیوواسکولار بعد از حمله قلبی است (۲) و (۳). از جمله مواردی که پروگنوز بیماران را بدتر می‌کند شامل کاهش فشار خون و شوک قلبی، سنکوپ، اختلال عملکرد بطن راست قلب، افزایش آنزیم‌های قلبی و سایر بیماری‌های زمینه‌ای مانند COPD و نارسایی احتقانی قلب است (۱۷). هاپیوناترمی به صورت سطح سرمی سدیم کمتر از ۱۳۵ تعریف می‌شود (۱۶ و ۱۸). هاپیوناترمی ریسک فاکتوری برای پیش‌آگهی ضعیف در بیماران بستری است (۱۱ و ۱۲) و عاملی مؤثر روی نتیجه درمان بیماران قلبی ریوی حاد و مزمن مثل نارسایی قلبی سمت چپ، انفارکتوس حاد قلبی و عفونت ریه و آمبولی ریه است (۱۱).

در این مطالعه ۱۰۱ بیمار مبتلا به آمبولی ریه وارد مطالعه شدند. میانگین سرمی سدیم بدو پذیرش گروهی که فوت نمودند پایین‌تر از گروه بهبود یافته بود و درصد بیشتری از آن‌ها هاپیوناترمی داشتند و میانگین سرمی سدیم بدو پذیرش گروهی که در ICU بستری شدند نیز پایین‌تر از گروهی بود که بستری ICU نداشتند و درصد بیشتری از آن‌ها نیز هاپیوناترمی داشتند. این نتایج همسو با مطالعات مشابه است. حدود اعتماد ۹۵ درصد برای این میانگین (۱۳۷/۰۳ - ۱۳۸/۵۵) CI ۹۵ درصد به دست آمد

یعنی میانگین سدیم در این محدوده قابل‌تعمیم به جامعه آماری است.

بیمارانی که اختلال عملکرد بطن راست داشتند، نتیجه درمان بدتری داشتند و درصد بیشتری از آن‌ها فوت نمودند که همسو با مطالعات مشابه بود و بین هاپیوناترمی و اختلال عملکرد بطن راست نیز رابطه معناداری به وجود آمد که با مطالعات مشابه همسو بود، اما نمی‌توان رابطه قطعی علت و معلولی بین این دو را مشخص کرد و تنها می‌توان گفت رابطه وجود دارد. همچنین افراد مسن‌تر بیشتر هاپیوناترمی نشان دادند که با مطالعه (۱۱) همسو است و می‌تواند به دلیل بیماری‌های همراه یا داروهای مصرفی مؤثر بر سطح سدیم توسط افراد مسن‌تر باشد که مورد بررسی قرار نگرفته بود.

همچنین در این مطالعه بین میانگین سطح سدیم با بیماری‌های زمینه‌ای در بیماران مبتلا به آمبولی ریه یعنی بیماری‌های قلبی ریوی کانسرو و کلیوی رابطه معناداری یافت نشد که با مطالعات مشابه ناهم‌سو بود که می‌تواند به دلیل کم بودن حجم نمونه مورد بررسی باشد. در مطالعه‌ای بیماران به سه دسته سدیم بیشتر از ۱۳۵، سدیم بین ۱۳۰ تا ۱۳۵ و سدیم کمتر از ۱۳۵ تقسیم شدند که ریسک مورتالیتی ۳۰ روزه آن‌ها به ترتیب ۸ درصد، ۱۳/۶ درصد و ۲۸/۵ درصد بود. همچنین، ریسک مورتالیتی در بیمارانی که سدیم کمتر از ۱۳۵ و سدیم بین ۱۳۰ تا ۱۳۵ داشتند افزایش داشت. بیمارانی که سدیم کمتر از ۱۳۰ یا ۱۳۵-۱۳۰ داشتند پذیرش مجدد آن‌ها افزایش یافت. هاپیوناترمی ریسک فاکتوری برای مورتالیتی و پذیرش مجدد بیماران است، در این مطالعه نیز ۲۰/۸ درصد از بیماران هاپیوناترمی نشان دادند و ریسک مرگومیر افرادی که هاپیوناترمی داشتند بیشتر بود که با این مطالعه همسو بود؛ اما پذیرش مجدد بیماران در مطالعه حاضر بررسی نشد (۱۱).

یک مطالعه دیگر بر روی بیماران مبتلا به آمبولی ریه نیز نشان داد گروهی که هاپیوناترمی داشتند، میانگین مرگومیر درون بیمارستانی آن‌ها ۱۲/۹ درصد، ولی در گروهی که هاپیوناترمی نداشتند ۲/۳ درصد بود و میانگین مورتالیتی ۳۰ روزه آن‌ها به ترتیب ۱۵/۹ درصد و ۷/۴ درصد بود. نتایج این مطالعه نشان داد که هاپیوناترمی مورتالیتی

کوتاه‌مدت بیماران مبتلا به آمبولی ریه را کاهش می‌دهد و باید به صورت روتین در ارزیابی پروگنوز بیماران بررسی شود که با نتایج مطالعه حاضر همسو بود (۵).

در مطالعه‌ای دیگر، هایپوناترمی و مورتالیتی بیماران COPD را طی ۹۰ روز بعد از ترخیص از بیمارستان مورد مطالعه قرار گرفت و به این نتیجه رسیدند که وضعیت بیمارانی که نوسانی از هایپوناترمی داشتند، بدتر بود. در واقع طول مدت بستری و نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی و مرگ آن‌ها بیشتر بود. درحالی که در مطالعه حاضر رابطه‌ای بین هایپوناترمی و طول مدت بستری یافت نشد و با این مطالعه همخوانی نداشت و رابطه هایپوناترمی و نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی نیز ارزیابی نشد، ولی در مورد هایپوناترمی و ریسک مرگ‌ومیر با این مطالعه همخوانی داشت (۱۶).

در مطالعه دیگری که بر روی ۴۹۷ نفر از بیماران مبتلا به پولموناری آرترپال هایپرنتشن انجام شد به این نتیجه رسیدند که هایپوناترمی با اختلال عملکرد بطن راست و افزایش مرگ‌ومیر بیماران پولموناری آرترپال هایپرنتشن مرتبط است. در مطالعه حاضر نیز رابطه معناداری بین هایپوناترمی و اختلال عملکرد بطن راست وجود داشت (۱۹). مطالعه دیگری نیز بر روی ۳۱۳ نفر از بیمارانی که با تنگی نفس مراجعه کرده بودند انجام و پیگیری بقای بیماران پس از ۸۱۶ روز به این نتیجه رسید که هایپوناترمی در بیماران با نارسایی قلبی و COPD شایع بود و در بیماران نارسایی قلبی با افزایش مرگ‌ومیر همراه بود. در مطالعه حاضر نیز بیمارانی که علائمی از اختلال عملکرد بطن را داشتند، مرگ‌ومیر بیشتری داشتند که با نتایج این مطالعه همسو بود (۱۵).

در مطالعه دیگری نیز که به بررسی اختلال عملکرد بطن راست و پروگنوز بیماران مبتلا به آمبولی ریه پرداختند، مشاهده شد که ۳/۳۷ درصد از بیماران در اکوکاردیوگرافی علائمی از اختلال عملکرد بطن راست را نشان دادند. نتایج مطالعه نشان داد که بیمارانی که اختلال عملکرد بطن راست داشتند ریسک مورتالیتی کوتاه‌مدت آن‌ها بیشتر بود که با مطالعه حاضر همسو بود (۲۰).

نتیجه‌گیری

هایپوناترمی می‌تواند به عنوان ریسک فاکتوری برای مرگ‌ومیر و بستری شدن در آی سی یو در بیماران مبتلا به

آمبولی ریه در نظر گرفته شود. هایپوناترمی ممکن است به عنوان یک مارکر آسان برای شناسایی بیماران مبتلا به آمبولی ریه که در معرض خطر پیامدهای پزشکی هستند مفید واقع شود. پژوهش‌های آینده شایسته است بررسی کند که آیا اصلاح این ناهنجاری الکترولیتی با بهبود نتایج آمبولی ریه و اختلال عملکرد بطن راست در بیماران رابطه دارد یا خیر. شواهد نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بطن چپ که دارای هایپوناترمی مداوم هستند، خطر مرگ‌ومیر کوتاه‌مدت یا بستری در بیمارستان به طور قابل توجهی بالاتر از بیمارانی است که در آن‌ها هایپوناترمی اصلاح شده است.

با توجه به نتایج می‌توان گفت که سطح سدیم پایین سرم بر روی نتیجه درمان و شانس بستری شدن در ICU بیماران مبتلا به آمبولی ریه مؤثر بوده در ارزیابی بیماران مبتلا به آمبولی ریه نباید از آن غافل شد. ضمن اینکه هایپوناترمی در بیمارانی که اختلال عملکرد بطن راست دارند بیشتر دیده شده و اختلال عملکرد بطن راست، روی نتیجه درمان بیمار مؤثر بوده و ریسک مرگ‌ومیر را افزایش می‌دهد.

با توجه به محدودیت‌های موجود در این پژوهش از قبیل کمبود حجم نمونه با جامعیت بیشتر، پیشنهاد می‌شود بر مبنای اطلاعات موجود، مطالعه‌ای آینده‌نگر طراحی شود تا با اطلاعات جامع‌تری که جمع‌آوری می‌شود نتایج بهتری حاصل شود. در این مطالعه اطلاعاتی در مورد استفاده از دیورتیک‌ها و هایپوناترمی ناشی از هایپرولمیک، مانند سیروز یا سندرم نفروتیک وجود نداشت؛ بنابراین، نمی‌توان مشخص نمود که آیا این شرایط با مرگ‌ومیر مشاهده شده بالاتر در بیماران مبتلا به هایپوناترمی رابطه دارد یا خیر. همچنین در این مطالعه با توجه به عدم اطلاعاتی در مورد سطح سدیم بیماران پس از ترخیص پیامدهای پیش‌آگهی هایپوناترمی گذرا در مقابل هایپوناترمی مداوم قابل تجزیه و تحلیل نیست و از داده‌های به دست آمده تنها می‌توان رابطه و نه علیت را تشخیص داد؛ بنابراین، نمی‌توان تعیین کرد که آیا هایپوناترمی تأثیر خاصی بر روی پاتوفیزیولوژی آمبولی ریه دارد یا اینکه صرفاً یک نشانگر برای نتیجه نامطلوب است. همچنین توصیه می‌شود پژوهش‌های آتی شرایطی که موجب هایپوناترمی کاذب می‌دهند مانند هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی و مصرف داروهایی که سطح

سپاس و قدردانی

از همه افرادی که به هر نحوی در این پژوهش ما را یاری نموده‌اند، تقدیر و تشکر می‌شود.
این پژوهش تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

سديم را تحت تأثير قرار می‌دهد و همچنین، هایپوناترمی ناشی از هایپروولمیک مانند سیروز و سندرم نفروتیک و غیره. نیز موردتوجه قرار گیرد تا یافته‌های بهتری حاصل شود. افزون بر آن، مطالعه‌ای صورت پذیرد تا نشان دهد که آیا اصلاح این ناهنجاری الکترولیتی با بهبود نتایج آمبولی ریه و اختلال عملکرد بطن راست در بیماران رابطه دارد یا خیر.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی مطرح و با کد ۱۳۹۹.۰۰۳. IR.IAU.YAZD.REC ثبت شد.

References

- Nasirian M, Gharepapagh E, Fakhari A, et al. Evaluation of D-dimer Test Correlation with Lung Perfusion-Ventilation Scan in Patients Suspected Pulmonary Embolism. Iran South Med J 2023; 25(6): 519-530 (Persian) <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-1711-fa.html>
- Pforte A. Epidemiology, diagnosis and thrapy of pulmonary embolism. Eur J Med Res 2004; 9(4): 171-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15210397/>
- Yousefi Abdolmaleki E, Teymourzadeh Baboli M, Abedi Samakoosh M, et al. Hyponatremia and Dependent Factors in Admitted Patients with Tuberculosis at Razi Teaching Hospital, North of Iran 2006-2011. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 22(97): 12-16. (Persian) <http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-1764-fa.html>
- Park B, Messina L, Dargon P, et al. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. Chest 2009; 136(4): 983-90. 10.1378/chest.08-2258
- Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. Int J Cardiol 2017; 227: 251-6. 10.1016/j.ijcard.2016.11.120
- Rahimtoola A, Bergin J. Acute pulmonary embolism: an update on diagnosis and management. Current problems in cardiology 2015; 30(2): 61-114. 10.1016/j.cpcardiol.2004.06.001
- Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al. Basic Pathology. Saunders, 2012, 98. <https://www.amazon.com/Robbins-Basic-Pathology-9th-ninth/dp/B008UF261S>
- Goldhaber S, Kasper D, Braunwald E & et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York, NY 2015; (300): 1561-5. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookId=3095>
- Lewis Sh L, Dirksen Sh R, Heitkemper M M & et al. Medical - surgical nursing: Assessment and management of clinical problems. 9 ed, Mosby, 2013, 552. <https://www.amazon.com/Medical-Surgical-Nursing-Assessment-Management-Clinical/dp/0323086780>
- Gharehpapagh E, Salarifard A. Clinical examination of pulmonary embolism by scanperfusion radiopharmaceuticals and lung ventilation. Med J Tabriz Uni Med Sciences 2011; 33(5): 71-77. <https://mj.tbzmed.ac.ir/Article/7534>
- Schers N. Prognostic Importance of Hyponatremia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(9): 1178-83. 10.1164/rccm.201003-0481OC
- Karimian J, Entezari M, Pahlavani N & et al. Evaluation the effects of L-arginine supplementation on

- exercise performance, body composition and serum sodium and potassium in healthy male athletes. Iran South Med J 2016; 18(6): 1186-97. <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-752-fa.html>
13. Nasirian M, Gharepapagh E, Fakhari A & et al. Evaluation of D-dimer Test Correlation with Lung Perfusion-Ventilation Scan in Patients Suspected Pulmonary Embolism. Iran South Med J 2023; 25(6): 519-530. <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-1711-fa.html>
14. Müller M, Schefold J C, Guignard V & et al. Hyponatraemia is independently associated with in-hospital mortality in patients with pneumonia. Eur J Intern Med 2018; 54: 46-52. 10.1016/j.ejim.2018.04.008
15. Winther JA, Brynildsen J, Høiseith AD & et al. Prevalence and Prognostic Significance of Hyponatremia in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 2 Study. PLOS ONE 2016; 11(8): 1-14. <https://econpapers.repec.org/article/plo-pone00/0161232.htm>
16. Chalela R, González-García J, Chillarón J & et al. Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations. Respiratory Medicine 2016; 117: 237-42. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.003>
17. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL & et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2011; 123(16): 1788-830. 10.1161/CIR.0b013e318214914f
18. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J & et al. Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med 2008; 8(16). <https://doi.org/10.1186/1471-2466-8-16>
19. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR & et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(12): 1364-9. 10.1164/rccm.200712-1876OC
20. Cho JH, Sridharan GK, Kim SH & et al. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. BMC Cardio-vasc Disord 2014; 14: 64. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-64>
19. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR & et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(12): 1364-9. 10.1164/rccm.200712-1876OC
20. Cho JH, Sridharan GK, Kim SH & et al. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. BMC Cardio-vasc Disord 2014; 14: 64. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-64>