

الأهمية التشخيصية لمعايرة البروتين الارتكاسي C (CRP)

بوسائل الجنب

في التفريق بين انصبابات الجنب الدرنية والورمية

محمود باكير*

الملخص

خلفية الدراسة: مازال التدرن والسرطانات أكثر أسباب انصبابات الجنب النتحية للمفاوية شيوعاً، ويكون سائل الجنب متشابهاً مخبرياً في كلتا الحالتين مما يؤدي إلى صعوبة في الوصول للتشخيص المبكر.

تشير بعض الدراسات لفائدة معايرة البروتين الارتكاسي C (CRP) في التفريق بين السائل الرشح والنتحي، وقد ظهر في سياق عرض البحث أن قيم CRP في سائل الجنب لدى مرضى التدرن والتهاب الرنتين كانت أعلى وبفرق إحصائي مقارنة بالأسباب الأخرى للانصباب. وتندر البحوث التي درست فائدة معايرة CRP في سائل الجنب في الانصبابات النتحية للمفاوية للتفريق بين انصبابات الجنب الدرنية والورمية.

هدف الدراسة: تقييم الفائدة التشخيصية لمعايرة CRP في دراسة سائل الجنب النتحي للمفاوي للتفريق بين انصبابات الجنب الدرنية والورمية.

المرضى وطريقة الدراسة: الدراسة مستقبلية أجريت في شعبة الأمراض الصدرية لقسم الأمراض الباطنة بمشفى المواساة الجامعي بدمشق، وشعبة السل في كلية الطب في الجامعة الروسية للصدافة، وشملت 98 مريضاً بانصباب الجنب النتحي للمفاوي خلال عام 2007. قُسم المرضى حسب التشخيص النهائي إلى ثلاث مجموعات: 50 مريضاً بانصباب درني و 40 بانصباب ورمي و 8 مرضى بانصبابات لمفاوية غير محددة الأسباب استبعدوا من الدراسة.

* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة - الشعبة الصدرية - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

نتائج الدراسة: تشير نتائج الدراسة إلى أن انصباب الجنب النتحي للمفاوي الدرني مازال مرضاً شائع الحدوث بين البالغين الشباب (70% من المرضى كانوا بعمر أقل من 30 سنة)، بينما شوهد الانصباب الورمي في الأعمار المتقدمة (80% من المرضى كانوا بعمر أكبر من 50 سنة). وأظهرت الدراسة أن تركيز CRP في سائل الانصباب كان $50 \leq$ ملغ /دل لدى معظم مرضى تدرن الجنب (45 مريضاً-90%) مقابل 3 مرضى بانصباب ورمي (7.5%) و كان وسطي قيم CRP في سائل الجنب الدرني (15 ± 64.8) ملغ/ل (أعلى وبدلالة إحصائية عالية الوثوقية مقارنة بوسطي قيمه في سائل الجنب السورمي (13 ± 23.6) ، $P > 0.001$. وتحليل نتائج الدراسة وجدنا أن قيم CRP المساوية 50 ملغ/ل أو أكثر ترجح تشخيص التدرن بحساسية 93.75% ونوعية 88%، القيمة التنبؤية الإيجابية $PPV = 90\%$ ، القيمة التنبؤية السلبية $NPV = 92.5\%$ ، في حين تستبعد قيمة CRP المساوية 30 ملغ /ل أو أقل السبب الدرني للانصباب النتحي للمفاوي وتوجه للبحث عن السبب السورمي وبحساسية 94.1% ونوعية 85.7%، $PPV = 80\%$ ، $NPV = 96\%$.

الاستنتاجات:1- معايرة CRP في سائل الجنب النتحي للمفاوي تقدم فائدة تشخيصية عالية للتفريق بين الانصبابات الدرنية والورمية، إذ يكون السبب الدرني في أولويات الاحتمالات التشخيصية لانصباب الجنب النتحي للمفاوي لدى المرضى الشباب عند قيمة $CRP \leq 50$ ملغ/ل، في حين ترجح المستويات المنخفضة ($CRP \geq 30$ ملغ /ل) السبب السرطاني للانصباب ولاسيماً لدى المرضى بأعمار تزيد على الخمسين سنة وتستبعد السبب الدرني.
2- معايرة CRP في سائل الجنب اختبار بسيط، رخيص الكلفة ومتاح في معظم مخبرنا، ويمكن أن يصبح أداة استقصائية سريعة وعملية تضاف إلى العلامات السريرية والمخبرية الأخرى للتفريق بين الأسباب الدرنية والورمية للانصباب.
كلمات مفتاحية: انصباب جنب نتحي لمفاوي، تدرن، أورام خبيثة، البروتين الارتكاسي C.

Diagnostic value of C-reactive protein (CRP) Measurement in Pleural Fluid for the Differentiation Between Tuberculous and Malignant Pleural Effusions

Mahmoud Bakir*

Abstract

Background: Tuberculosis (TB) and malignancy are the most two common causes of exudative lymphocytic pleural effusions. The effusions in those patients frequently have similar clinical manifestations and pleural fluid profile.

CRP pleural fluid level has been found to be higher in TB and parapneumonic effusions compared to other causes of pleural effusions, but there are rare studies determining the validity of CRP value in lymphocytic exudates for the differentiation between TB and malignant pleural effusions.

Objective: The aim of our study was to evaluate the diagnostic benefits of CRP value in lymphocytic pleural fluid for differentiating TB exudates from malignant.

Patients and method: Our prospective study was performed in pulmonology division of internal medicine department in Almousat University hospital in Damascus through the year 2007 with cooperation of tuberculosis division in medical faculty of Russian People Friendship University in Moscow.

98 patients with lymphocytic exudative pleural effusions were enrolled into our study. They were divided into three groups according to their final diagnosis 50 patients with TB pleural effusions, 40 patients with malignant exudates and 8 patients with unspecified effusions ,who were excluded from our study.

*Professor of Department of internal medicine, pulmonology, Faculty of medicine Damascus University

Results : In our study we have found that pleural TB is still a disease of young adults (70 % of patients < 30 years old). Malignant pleural effusions have been seen in older patients (80% patients older than 50 years) CRP concentration that is more than 50 mg/l was seen in 45 patients (90 %) with TB pleural effusions and in 3 patients (7.5%) with malignant pleural effusion. Mean CRP value (64.8 ± 15 mg /l) in TB pleural effusions was significantly higher than that in malignant pleural effusions(23.6 ± 13 mg/l), ($p < 0.001$). High CRP Pleural fluid levels ≥ 50 mg /l had good specificity for TB pleural effusions –(88%) and sensitivity – (93.75%) , PPV- (90%), NPV – (92.5%). Low levels (≤ 30 mg/l) exclude the disease and suggest a malignant origin (sensitivity 94.1 % , specificity 85.7% PPV 80%, NPV 96%).

Conclusion: 1- Measurement of CRP level in pleural fluid may be helpful in distinguishing between TB and malignant pleural effusions. High CRP levels (≥ 50 mg/l) are very indicative of tuberculous pleuritis especially in young adults, A low level(≤ 30 mg/l) suggests a malignant origin particularly in patients older than 50 years and make diagnosis of TB unlikely.

2- CRP level is a useful, simple, inexpensive test and easy to perform. It may prove to be a practical, rapid marker in studying plan of patients with lymphocytic exudates

Key word: lymphocytic exudative pleural effusions, tuberculosis, malignancy, C-reactive protein, CRP.

Acknowledgements :

I wish to thank professor koshechkin V. A, for his help and cooperation in this study. Prof, koshechkin V. A is a consultant of WHO in tuberculosis , the head of course of tubercloses and the head of group of genetic research in medical faculty of Russian People Friendship University in Moscow . I am grateful to professor Frolof V.A., the dean of the medical faculty, for his administrative support .

المقدمة:

تشاهد انصبابات الجنب بشكل واسع في الممارسات السريرية. ويعدُّ تدرن الجنب أكثر أسباب الانصبابات النتحية للمفاوية شيوعاً حيث يشكل قرابة 44.1% من مجموع المرضى حسب تقرير لبحث لبناني (1) وربع أسباب الانصبابات الجنبية عامة (25%) حسب دراسة اسبانية (2) يليه بالشيوخ، بتقرير الدراستين المذكورتين، الأورام الخبيثة (29.6%) (1) و(22.9%) (2). ويكون سائل الجنب نتحياً لمفاوياً لدى المرضى في كلتا الحالتين مما يؤدي إلى صعوبة في الوصول للتشخيص المبكر للسبب.

خلفية الدراسة:

رغم التقدم الكبير في طرائق الاستقصاء مازال التفريق بين انصباب الجنب الدرني والورمي يشكل مشكلة سريرية صعبة الحل في عدد مهم من الحالات، نظراً للتشابه في تحليل كيمياء السائل والتعداد الخلوي حيث يشاهد في كلتا الأفتين سائل نتحي تسيطر فيه للمفاويات في صيغة الكريات البيض (43). من

المعلوم أن قرابة ثلث مرضى الانصباب الدرني لديهم اختبار سلين سلبي(3)، ومن الصعب كشف عصية التدرن في سائل الجنب أو أنسجة غشاء الجنب إذ لا تتجاوز نسبة كشف العصية في سائل الجنب بالفحص المباشر وحتى مع الزرع 25% (3، 4)، كما أن عدم وضع التشخيص ينطوي على خطورة عودة تدرن ثانوي فعال في 65% من حالات الانصبابات الدرنية غير المعالجة (4). ونظراً لأهمية التشخيص المبكر لأسباب الانصبابات النتحية للمفاوية، تبقى الحاجة ماسة لاختبار وسائل استقصاء جديدة أقل كلفة وأسهل تطبيقاً في الممارسات السريرية والمخبرية. وقد استرعت اهتمام الباحثين لهذا الغرض معايرة البروتين الارتكاسي (CRP) وهو معقد كيمائي يزداد تركيبه في الخلايا الكبدية في المرحلة الحادة من الالتهاب وترتفع مستوياته في المصل خلال 6-9 ساعات كارتكاس على الإصابة بالخمج أو أذية الأنسجة (5,6). وتشير بعض الدراسات (7,8) إلى ارتفاع

عيار CRP في سائل الجنب كمؤشر للإصابة الالتهابية في الجهاز التنفسي. كما أن بحوثاً أخرى (11،10،9،12،13،14) درست أهمية معايرة CRP في سائل الجنب للتفريق بين الانصباب النتحى والرشحي، أظهرت، في سياق عرضي، أن قيم CRP في السائل الدرنى والالتهابي كانت أعلى من قيمه لدى مرضى الانصباب الرشحي والنتحي الناجم عن أسباب أخرى كالخبثات. فمثلاً في الدراسة التركيبية التي أجراها يالماز وزملاؤه (Yilmaz T. U. et. al.) عام 2000) للتفريق بين الانصباب النتحى والرشحي، يشير الباحثون إلى ارتفاع قيم CRP في الآفات الالتهابية مقارنة مع الانصبابات الرشحية (النتحية) وغير الالتهابية كالورمية، وقد اقترح الباحثون قيمة CRP أكثر من 30 ملغ / ل للتفريق بين الانصبابات الرشحية والنتحية التي أبدت حساسية (93.7%) ونوعية (76.5%). وتبين دراسة مصرية (10) للباحث د. السماك وزملائه (et al.)

M (2007) أن قيم CRP في سائل الجنب النتحى أعلى منها في الرشحي. وتشير الدراسة بشكل عرضي إلى ارتفاع قيم CRP في الانصباب الدرنى مقارنة بالورمي. وتشير بعض البحوث الأخرى (9،17)، والتي درست بشكل موجه محتوى CRP في سائل الجنب المرافق للأورام الخبيثة إلى أن قيم CRP المطلقة والوسطية كانت أقل في سائل الجنب الورمي مقارنة بالانصبابات الناجمة عن أسباب سليمة غير الخبثات كالأسباب الالتهابية وبدلالة إحصائية. فمثلاً تبين الدراسة الاسبانية (9) أن معيار CRP بقيم أقل من 20 ملغ/ل يوجه نحو الانصباب الورمي الخبيث بنوعية 89% وحساسية 50%، في حين كان مستوى CRP الأكثر من 45 ملغ /ل يرجح السلامة بنوعية 95% وحساسية 44%. وتبين دراسات حديثة (15،16،17) فائدة استخدام عيار CRP في سائل الجنب للتنبؤ بسبب الانصباب اللمفاوي النتحى الورمي والدرنى. ففي الدراسة التايلاندية (Chierakul et al.)

(15) التي شملت 60 مريضاً وربما 50 ملغ/ل فأكثر كقيمة حدية للغرض نفسه. مريضاً بالتدرن كانت قيم CRP الحدية الأقل من 30 ملغ/ل تنفي السبب الدرني بحساسية 72% ونوعية 93%. وفي الدراسة الاسبانية(16) لغارسيا وزملائه (Garcia P E .et al) والتي درست محتويات CRP في سائل الجنب لدى مرضى الانصبابات للمفاوية (النتحية والرشحية) استنتجت فائدة معايرة CRP كمؤشر لترجيح السبب الدرني للانصباب للمفاوي النتحي عندما يكون محتوى CRP في السائل 50 ملغ/ل فأكثر بنوعية 95% واستبعاد تشخيص التدرن كسبب للانصباب النتحي للمفاوي في المستويات الأقل من 30ملغ /ل بحساسية 95%. وبنظرة سريعة إلى الدراسات المجراة نلاحظ تناقضا بينها في القيم الحدية المعتمدة للتفريق بين الانصباب النتحي الورمي والدرني، ففي حين اعتمدت دراسة غارسيا وزملائه (16) قيمة CRP 50 ملغ/ل فأكثر لترجيح تشخيص التدرن كانت القيمة المقترحة في الدراسة التايلاندية (15) 45 ملغ/ل فأكثر كقيمة حدية للغرض نفسه. إلا أن الدراستين السابقتين اتفقتا على اعتماد قيمة CRP الحدية الأقل من 30 ملغ/ل لاستبعاد التدرن. أما الدراسة الاسبانية (9) فقد اقترحت قيمة CRP الحدية 20 ملغ /ل فما دون لتشخيص الانصباب الورمي. واعتمدت الدراسة اليونانية(17) القيمة أقل من 40 ملغ/ل لنفي السبب الورمي للانصباب. وتحليل مراجع الأدب الطبي السابقة خلصنا للاستنتاج إلى أن معظم الدراسات المجراة لدراسة CRP في سائل الجنب(9،10،11،12،13،14) لم تكن بهدف التفريق بين الانصبابات الورمية والدرنية، بل أشارت في سياق العرض إلى الفرق بقيم CRP في سائل الجنب بين الأفتين، وقد اتفقت على وجود فرق مهم إحصائياً بقيم CRP بين سائل الجنب لدى المرضى ذوي الأسباب الورمية مقارنة بالانصبابات الدرنية. كما أن الدراسات القليلة المنشورة في الأدب الطبي (9،15،16) والتي تناولت بشكل موجه معايرة CRP في سائل الجنب

للتفريق بين الانصباب الدرني والورمي، لم تتفق في القيم الحديدية، رغم أنها أظهرت نتائج واعدة لاستخدام معايرة CRP لهذا الغرض. وتجدر الإشارة إلى أن تلك البحوث لم تورد تفسيراً لهذه النتائج. كما أننا لم نجد في الأدب الطبي المنشور دراسات أجريت في سورية تبحث في فائدة معايرة CRP في سائل الجنب للتفريق بين السائل النتحى للمفاوي الدرني والورمي، لذا فإننا نرى أنه من المفيد إجراء بحث لمعايرة مستويات CRP في سائل الجنب لدى مرضى الانصبابات النتحية للمفاوية بهدف التنبؤ بالتشخيص المبكر للسبب، علماً أن معايرة CRP في سائل الجنب اختبار سهل التطبيق ورخيص الكلفة ومتاح في معظم المخابر.

هدف الدراسة:

تقييم الفائدة من معايرة CRP في دراسة سائل الجنب لدى المرضى الذين يشخص لديهم انصباب نتحى لمفاوي بهدف إضافة هذا المعيار إلى المعايير السريرية والشعاعية والمخبرية للتفريق بين

انصبابات الجنب النتحية الدرنية والورمية.

طريقة الدراسة ومادة الدراسة:

أجريت الدراسة في الشعبة الصدرية لقسم الأمراض الباطنية بمشفى المواساة الجامعي في دمشق بالتعاون مع شعبة التدنن في كلية الطب في الجامعة الروسية للصدافاة بموسكو خلال سنة 2007 على 98 مريضاً. خضع المرضى المشمولين بالدراسة لتقييم سريري ومخبري وشعاعي، أُجريت بزل جنب استقصائي لكل المرضى عند القبول. كل عينات السائل دُرست مخبرياً حسب معايير لايت (18،19) و الكوليسترول (20) وقد تمت معايرة البروتين والنازعة الهيدروجينية اللبنية LDH في سائل الجنب بالطريقة اللونية والكوليسترول بالطريقة الأنزيمية وقمنا بعيار السكر في السائل، وأجرينا تعداد الكريات البيض والصيغة والكريات الحمر وتحرينا الخلايا الشاذة وعصيات التدنن في دراسة كل عينات سائل الجنب. وقد صُنِّفَ انصباب الجنب لدى المرضى

المدروسين لسائل نتحي أونتعني (رشحي) حسب معايير لايت (18،19) وعيار الكوليسترول (20)، وقد أضيفت معايرة CRP في سائل الجنب بطريقة مقياس العكر المناعي Immune turbidimetric measurement لكل مرضى الانصباب النتحي للمفاوي المشمولين بالدراسة. كان تشخيص الانصباب الدرني بكشف عصية التدرن المباشر في القشع أو سائل الجنب وفي حالات سلبية القشع والسائل لعصية كوخ أجريت خزعة الجنب لدى مرضى الانصبابات النتحية للمفاوية، مع صورة شعاعية تتوافق مع تشخيص الانصباب وتم إجراء تحليل نسيجي لخزعات الجنب والذي أظهر حبيوم مع تجبن في خزعة الجنب. تم وضع التشخيص النهائي لسرطان الرئة بناء على التقييم السريري والمخبري، والمعطيات الشعاعية، والتنظيرية، ونتائج الفحوصات النسيجية لخزعات الجنب وخزعات القصبات والخزعات الموجهة عبر جدار الصدر.

شملت الدراسة 98 مريضاً بانصبابات الجنب النتحية مع سيطرة للمفاويات في صيغة الكريات البيض. أُجريت تحاليل أخرى أكثر نوعية عند الحاجة لنفي الأسباب الأخرى للانصباب. قسمنا مرضى انصبابات الجنب النتحية للمفاوية إلى ثلاث مجموعات اعتماداً على التشخيص النهائي: المجموعة الأولى: مرضى الانصباب الدرني، المجموعة الثانية: مرضى الانصباب الورمي، والمجموعة الثالثة انصبابات لمفاوية نتحية غير محددة السبب بعد إجراء كل الاستقصاءات اللازمة. وقد استثنى مرضى هذه المجموعة من الدراسة.

تم ملء استمارة لكل مريض تحتوي على المعلومات السريرية الأساسية في القصة المرضية ونتائج التحاليل المخبرية والشعاعية والنسجية ودراسة سائل الجنب المخبرية الكيميائية والجرثومية والخلوية. جُمعت النتائج في جداول خاصة، ثم قمنا بتحليل إحصائي للنتائج باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS.

وحُسِبَتْ حساسية ونوعية معايرة CRP في تشخيص السائل النتحى الدرني والورمي لأفضل قيم يمكن اعتمادها، والقيمة التنبؤية الإيجابية PPV والسلبية NPV.

نتائج الدراسة:

بلغ عدد المرضى المشمولين بالدراسة بانصباب جنب نتحي لمفاوي (98) مريضاً ومريضة، فُسِّمَ المرضى المدروسون إلى ثلاثة مجموعات حسب التشخيص النهائي:

المجموعة الأولى: شملت 50 مريضاً بانصباب جنب نتحي درني (51%).

المجموعة الثانية: شملت 40 مريضاً بانصباب جنب بسبب ورمي (40.8%).

والمجموعة الثالثة: 8 مرضى (8.2%) بينهم 3 نساء و5 رجال بانصبابات لمفاوية لم يتم الوصول لتشخيص، إذ بقيت مجهولة السبب بعد إجراء كل الاستقصاءات بما فيها تنظير الجنب، وقد تم استبعاد مرضى هذه المجموعة من الدراسة.

تمت متابعة المرضى المتبقين (90 مريضاً) ودراستهم ومناقشة نتائجهم. وتبين الجداول 1، 2، 3، تقسيم مرضى انصبابات الجنب النتحية للمفاوية حسب المرض المسبب. والجنس والعمر.

الجدول 1: توزيع المرضى المدروسين حسب المرض و الجنس والعمر الوسطي لهم

المجموعة والعمر الوسطي	التشخيص	رجال	نساء	المجموع
الأولى: 10.7 ± 28,1	تدرن	35	15	50
الثانية: 14.3 ± 56,2	خباثات	24	16	40

الجدول 2: توزيع المرضى في المجموعة الأولى (انصباب الجنب الدرني) حسب العمر والجنس

انصباب درني	15-29 سنة	30-39 سنة	40-49 سنة	50-60 سنة	أكثر من 60	المجموع
رجال	26 (52%)	3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	35 (70%)
نساء	9 (18%)	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)	15 (30%)
المجموع	35 (70%)	5 (10%)	3 (6%)	3 (6%)	4 (8%)	50 (100%)

الجدول 3 توزع مرضى انصباب الجنب الورمي في المجموعة الثانية حسب العمر والجنس

انصباب ورمي	15-29 سنة	30-39 سنة	40-49 سنة	50-60 سنة	أكثر من 60	المجموع
رجال	0	1 (2.5%)	3 (7.5%)	14 (35%)	6 (15%)	24 (60%)
نساء	0	0	4 (10%)	9 (22.5%)	3 (7.5%)	16 (40%)
المجموع	0	1 (2.5%)	7 (17.5%)	23 (57.5%)	9 (22.5%)	40 (100%)

وأظهرت الدراسة السريرية لمرضى المجموعة الأولى المصابين بانصباب الجنب الدرني أن أعمار معظم المرضى (80%) كانت أقل من 40 سنة منهم 70% دون الثلاثين من العمر، وتراوحت الأعمار بين 16 و65 سنة، وشكل العمر الوسطي للمرضى ضمن مجموعة الانصباب النتحي الدرني (10.7±28.1). وقد اكتشفت إيجابية عصبية كوخ في القشع لدى (4) مرضى، وبسائل الجنب لدى 5 مرضى. وقد وُضِعَ التشخيص التشريحي المرضي لتدرن الجنب بخزعات الجنب في كل الحالات المدروسة. وكانت خزعة الجنب المغلقة مشخصة في (39) حالة (78%) وفي إعادة الخزعة ثانية في 5 حالات (10%). وتوصلنا للتشخيص بتنظير الجنب لدى المرضى الباقين (6). شوهد انصباب الجنب الأيمن لدى 35 مصاباً (70%) والأيسر لدى 14 مريضاً (28%) وثنائي الجانب في حالة واحدة (2%). وأظهرت

الدراسة السريرية لمرضى المجموعة الثانية أن أعمار معظم المرضى كانت أكبر من 50 سنة في 80% من الحالات (الجدول 3) وتراوحت أعمارهم بين 38 و76 سنة، وكان متوسط العمر ضمن المجموعة الثانية (14.3±56.8) وهو أعلى وبدلالة إحصائية منه لدى مرضى المجموعة الأولى ($P > 0.001$). وقد تبين أن نسبة الأورام الرئوية الخبيثة شوهدت لدى 26 مريضاً (65%) مقابل 14 (35%) بخبثات خارج رئوية، وكان عدد الرجال المصابين بانصباب جنب مع خبثات رئوية (18) قرابة ضعف عدد النساء (8)، في حين شوهدت انصبابات الجنب لأسباب الخبثات خارج الرئوية لدى النساء (9 مرضى) أكثر من الرجال (5 مرضى). ويبين الجدول 4 نسب مشاهدة أهم الأعراض السريرية المختلفة لدى المرضى في المجموعتين المشمولتين بالدراسة.

جدول 4 يبين النسب المئوية للأعراض السريرية المختلفة لدى المرضى في المجموعتين

آفة/ عرض	سعال	زلة تنفسية	حرارة تعرق	ألم صدري	نقص وزن	نفث دموي
التدرن	34 (68%)	32 (64%)	27 (54%)	16 (32%)	18 (36%)	4 (8%)
الخبثانة	30 (75%)	23 (57.5%)	2 (5%)	5 (12.5%)	32 (80%)	22 (55%)

لاحظنا تواضع انصباب الجنب بالجهة اليمنى من الصدر لدى 25 مريضاً (62.5%) من مرضى المجموعة الثانية وفي الأيسر لدى 10 مرضى 25% وثنائي الجانب لدى 5 مرضى. وتميز الانصباب لدى مرضى الأورام بترافقه مع حالات متأخرة للورم في 14 حالة (35%). وأظهرت الدراسة السريرية والشعاعية أن نسب مرضى الانصباب الغزير الشامل لأكثر من نصف الصدر كانت أكثر مشاهدة لدى مرضى الانصباب الورمي (25%) منه في الدرني (12%). كل الانصبابات لدى مرضى الدراسة في المجموعتين كانت نتحية بمعايير لايت (18،19) والكوليسترول (20)، كما أن النسبة المئوية للمفاويات كانت أكثر من 70% لدى 42 مريضاً (84%) من مرضى المجموعة الأولى مقابل 8 من مرضى الخبثانات (20%) (الجدول 5). وشوهدت سيطرة الكريات الحمر والسائل المدمى بتواتر أكثر شيوعاً لدى مرضى الانصباب الورمي، وشكلت (35%) مقابل (10%) في الانصباب الدرني، وكان السكر في السائل منخفضاً لدى مرضى الانصباب الدرني (أقل من 30 ملغ /دل) في حالات قليلة (12%) بينما شوهد منخفضاً في حالات الانصباب الورمي مع وجود الخلايا الورمية في سائل الجنب لدى 8 مرضى (20%) (الجدول 5). وكانت نسبة مشاهدة محتوى البروتين أعلى من 50 غ/ل لدى 70% من مرضى الانصباب الدرني. ونورد في الجداول 5 و6 ملخصاً لأهم النتائج المخبرية لتحليل سائل الجنب في المجموعتين المشمولتين في الدراسة.

الجدول 5 : النتائج المخبرية لتحليل سائل الجنب لدى المرضى المدروسين

أسباب /معيار	محتوى البروتين < 50 غ/ل	توزع المرضى حسب تعداد اللعفاويات في سائل الجنب 50-60% 60-70% 70-80% <80%				CRP أكثر من 50 ملغ/ل	السكر أقل من 30ملغ/دل
التدرن	35(70%)	2(4%)	6(12%)	10(20%)	32(64%)	45(90%)	6(12%)
الخيئات	16(40%)	18(45%)	14(35%)	6(15%)	2(5%)	3(7.5%)	12(30%)

الجدول 6: القيم الوسطية المخبرية لكيمياء سائل الجنب لدى مرضى الدراسة

القيمة	سائل نتحي درني	انصباب ورمي
P.P ملغ/دل	0,89±5,54	0.68± 4.6
P.P. /P.S.	0.14±0.68	0.09±0.6
U/L LDH	340±613.8	120,8±416
Cholest. ملغ/دل	14.9 ±76	9.8±52
CRP ملغ/دل	15 ± 64.8	13±23.6

P.P. بروتين السائل، P.S. بروتين المصل
 أعلى وبدلالة إحصائية منه لدى مرضى الانصباب الناجم عن الأورام (13±23.6)
 CRP: البروتين الارتكاسي، Cholest.: الكوليسترول
 ملغ/ل >0.001 وكانت قيمة CRP أقل من 30 ملغ/ل
 لدى 32 شخصاً من مرضى الانصباب الوري 80%، في حين شوهدت هذه القيم لدى مريضين فقط بانصباب درني.
 و يظهر الجدول 7 قيم CRP الحدية المختلفة وعدد المرضى عند كل قيمة، وي درج الجدول 8 الحساسية والنوعية الموافقة لأفضل القيم للتفريق بين الانصبابات الدرنية والورمية.
 P.P. بروتين السائل، P.S. بروتين المصل
 أعلى من 50 ملغ/دل لدى 45 مريضاً (90%) من مرضى الانصباب الدرنى وثلاثة من مرضى الأورام 7.5% (الجدول 6). وكانت قيم CRP الوسطية في الانصباب الدرنى (15± 64.8 ملغ/ل)

جدول 7: قيم CRP الحدية المختلفة وعدد المرضى المشاهدين عند كل قيمة

عدد مرضى الورم	عدد مرضى التدرن	محتوى CRP ملغ/ل
32	2	30 ≥
2	1	40-31
3	2	49-41
3	45	50 ≤

بالتحليل الإحصائي لقيم CRP في سائل الجنب لدى مرضى دراستنا وجدنا أن أفضل قيمة لتشخيص التدرن كانت تعادل 50 ملغ/ل فأكثر، حيث شوهدت لدى 45 مريضاً بانصباب درني مقابل 3 مرضى بانصباب ورمي. وأظهرت هذه القيمة في تشخيص السائل النتحى الدرني حساسية 93.75% ونوعية 88% والقيمة التنبؤية الإيجابية PPV 80% والقيمة التنبؤية السلبية NPV 96% (الجدول 8).

الجدول 8: الحساسية والنوعية لقيم CRP الحدية الفضلى للتفريق بين السائل النتحى الدرني والورمي

NPV	PPV	النوعية	الحساسية	عدد مرضى الورم	عدد مرضى التدرن	CRP ملغ/ل
96%	80%	85.7%	94.1%	32 (80%)	2 (4%)	30 ≥
92.5%	90%	88%	93.75%	3 (7.5%)	45 (90%)	50 ≤

مناقشة النتائج: مريضاً، يليه بالتواتر الانصباب الورمي في هذه الدراسة المستقبلية وجدنا أن الانصباب الدرني كان أكثر أسباب الانصبابات النتحية للمفاوية شيوعاً بين المرضى المشمولين بالدراسة (50 مريضاً)، يليه بالتواتر الانصباب الورمي (40 مريضاً). ونشير نتائج دراستنا أن تدرن الجنب لازال مرضاً واسع الشبوع بين البالغين الشباب حيث كان 70% من مرضى دراستنا بعمر أقل من 30 سنة.

وقد لاحظنا شيوع الانصباب الورمي السرطاني لدى المرضى بعمر يزيد على 50 سنة في 80% من الحالات. وتتوافق نتائج دراستنا هذه مع الدراسات المجراة في الدول المجاورة حول انتشار الانصباب الدرني والورمي بين المجموعات العمرية (21،2،1) وتوجه دراستنا للاستنتاج بأهمية وضع تشخيص تدرن الجنب في أولويات الاحتمالات التشخيصية عند مشاهدة انصباب نتحي لمفاوي لدى المرضى الشباب بعمر أقل من 30 سنة وترجيح السبب الورمي السرطاني في الأعمار التي تتجاوز 50 سنة.

تشير دراستنا إلى أن محتوى CRP في سائل الجنب كان مرتفعاً أكثر من 50 ملغ/ل لدى معظم مرضى الانصباب الدرني (90%)، في حين شوهد هذا التركيز لدى 3 مرضى بالانصباب الورمي (7.5%) وسجلنا حالتين لانصباب درني بعيار CRP أقل من 30 ملغ /ل مقابل 32 حالة (80%) من مرضى الانصباب الناجم عن الخباثة (الجدول 8).

وبالتحليل الإحصائي للنتائج وجدنا أن المستويات المرتفعة من CRP (≤ 50 ملغ/ل) ترجح تشخيص التدرن خاصة لدى المرضى الشباب (بحساسية 93.75% ، وبنوعية 88%، القيمة التنبؤية الإيجابية PPV = 90%، القيمة التنبؤية السلبية NPV = 92.5%) (الجدول 8) في حين تستبعد المستويات المنخفضة (≥ 30 ملغ /ل) السبب الدرني للانصباب النتحي للمفاوي وتوجه للبحث عن السبب الورمي خاصة لدى المرضى بأعمار أكثر من 50 سنة بحساسية 94.1% ونوعية 85.7%. القيمة التنبؤية الإيجابية PPV = 80%، القيمة التنبؤية السلبية NPV = 96%.

وبمقارنة نتائج دراستنا مع البحوث العالمية (8-17) وجدنا أنها تتوافق بمضمونها مع نتائج معظم تلك الدراسات والتي اتفقت على أن قيم CRP المطلقة والوسطية في سائل الجنب الدرني كانت أعلى مقارنة بالسائل المرافق للورم

الخبِيث، رغم أن العديد من تلك البحوث لم تدرس بشكل موجه CRP في سائل الجنب للتفريق بين الانصباب النتحى للمفاوي الدرنى والورمى، إنما أشارت إلى الفرق بينهما في سياق عرضي لنتائج دراسة محتوى CRP في السائل للتفريق بين الانصباب النتحى والرشحى (8-14). وتجدر الإشارة إلى أننا لاحظنا اختلافاً بين تلك الدراسات بمقارنة القيم الحديدية لمحتوى CRP المعتمدة في إحصائياتها والتي تباينت بقيم CRP بين مرضى الانصبابات الدرنية والورمية. وتراوح بين 10 ملغ/ل (12) و 20 ملغ/د (9) و 40 ملغ/دل (17) و 50 ملغ/ل (16). وقد يعود سبب هذا الاختلاف بين قيم CRP في تلك الأبحاث -برأينا- لتباين عدد مرضى الانصبابات الدرنية والورمية المشمولين في الدراسات المذكورة. وندرج في الجدول 9 مقارنة بين نتائج دراستنا والدراسات العالمية القريبة بمضمونها من دراستنا، حيث نشاهد أن نتائجنا تتوافق بفحواها حول الفائدة التشخيصية لمعايرة CRP مع ما توصلت إليه البحوث العالمية الحديثة (15)، التي درست فائدة معايرة CRP في سائل الجنب النتحى للمفاوي الدرنى والورمى، مع بعض الاختلاف البسيط بالحساسية والنوعية والقيم الحديدية. ونلاحظ أن نتائجنا تقترب أكثر من القيم الحديدية الفضلى للتفريق بين الأفتين من نتائج الدراسة الإسبانية لغارسيا وزملائه عام 2005 (1) (الجدول 9). وتجدر الإشارة إلى أن الدراسات التي بحثت في مستويات CRP بسائل الجنب الدرنى والورمى لم تفسر سبب ارتفاعه في الانصباب الدرنى مقارنة بسائل الجنب الورمى. وتشير العديد من البحوث إلى أن معيار CRP في المصل مؤشر مهم للحالة الالتهابية الفعالة (22، 23) وبناء على ذلك فإننا نعتقد بأن شدة الفعالية الالتهابية عند مرضى التدرن مقارنة بمرضى الانصباب الورمى قد تكون وراء أسباب ارتفاع CRP في سائل الجنب بنسبة أكبر لدى مرضى الانصباب الدرنى منها لدى مرضى الانصباب الورمى وذلك بسبب زيادة

إنتاجها في الخلايا الكبدية تحت تأثير عوامل الالتهاب (4) والمؤدية إلى زيادة تركيزها في المصل (8)، مما يزيد من نفوذيتها وتحتها في سائل الجنب بنسبة أكبر لدى مرضى الانصباب الدرني. فضلاً عن أن الخلايا الالتهابية والمفاوية المتراكمة في السائل قد يكون لها دور

إضافي في ارتفاع مستويات CRP عن طريق زيادة تحريرها للعوامل الالتهابية في سائل الجنب عند مرضى الانصباب الدرني (4،5)، ومع ذلك فإننا بحاجة للمزيد من الدراسات لتفسير الآليات المرضية لهذه الظاهرة.

الجدول 9: مقارنة نتائج دراستنا بالدراسات العالمية المجراة لمعايرة CRP في سائل الجنب

الدراسة والسنة	مكان الدراسة والعدد الكلي للمرضى	قيم CRP ملغ/ل الوسطية بالسائل النتحي الدرني n عدد المرضى	قيم CRP ملغ/ل الوسطية بالسائل النتحي السرطاني n عدد المرضى	قيم CRP ملغ/ل الحدية وتقييمها
Garcia-P.E et al 2002(9)	اسبانيا 123 مريضاً	33 ± 50 63 مريضاً غير ورمي	12 ± 23 60 مريضاً	CRP ≥ 20 ملغ/ل ترجح السبب الورمي 45 ≤ CRP ترجح السلامة
Chierakul N et al. 2004(15)	تايلاند 148 مريضاً	49.66 ± 8.84 55=n	12.66±35.3 60=n	CRP ≥ 30 تستبعد التدرن بحساسية 72% ونوعية 93%
Garcia-P.E et al 2005(16)	اسبانيا 144 مريضاً	24 ± 54 20=n	16 ± 21 69=n	CRP ≤ 50 ترجح التدرن بنوعية 95% CRP ≥ 30 تستبعد التدرن بحساسية 95%
دراستنا 2007	سورية 98 مريضاً	15 ± 59.8 50=n	13 ± 23.6 40=n	50 ≤ CRP توجه للتدرن وتستبعد الورم بحساسية 93.7% ونوعية 88% CRP ≥ 30 توجه للورم وتستبعد التدرن بحساسية 94,1% ونوعية 85.7%

الاستنتاجات :

السرطاني للانصباب النتحي للمفاوي ولاسيما لدى مرضى الأعمار المتقدمة. 3- من المفيد حسب نتائج دراستنا إضافة معيار CRP في خطة دراسة سائل الجنب إلى كل مرضى انصبابات الجنب النتحية للمفاوية فهو اختبار بسيط ورخيص الكلفة، ويمكن أن يصبح أداة استقصائية سريعة وعملية تضاف إلى علامات السريرية والمخبرية الأخرى للتفريق بين الانصبابات النتحية للمفاوية الدرنية والورمية.

شكر وتقدير:

أقدم بالشكر الجزيل للأستاذ الدكتور فلاديمير كوشيتشكين على تعاونه لإنجاز هذا البحث.

أ.د. كوشيتشكين هو استشاري منظمة الصحة العالمية في بحوث التدرن، وأستاذ منهاج السل ورئيس مجموعة البحوث الجينية في كلية الطب بالجامعة الروسية للصدقة بموسكو. وكل الشكر والتقدير لعميد كلية الطب في الجامعة الأستاذ فرولوف على تقديمه الدعم والتسهيل الإداري لإنجاز الدراسة.

1- لازل انصباب الجنب الدرنى مرضاً واسع الشيوخ بين البالغين الشباب (في دراستنا 70% من المرضى بعمر أقل من 30 سنة)، في حين شاهدنا انتشاراً أكثر شيوعاً لانصباب الجنب الورمي في الأعمار الأكبر من 50 سنة (80% من الحالات). لذلك فمن المهم وضع تشخيص تدرن الجنب في أولويات الاحتمالات التشخيصية عند مشاهدة انصباب نتحي لمفاوي لدى الشباب وترجيح السبب الورمي السرطاني للانصباب النتحي للمفاوي في الأعمار الأكبر من 50 سنة.

2- تقدم معايرة مستويات CRP في دراسة سائل الجنب النتحي للمفاوي فائدة عالية للتنبؤ بأسباب الانصبابات الدرنية والورمية. حيث ترجح المستويات المرتفعة من CRP (≤ 50 ملغ/ل) تشخيص التدرن خاصة لدى المرضى الشباب. ويمكن لمستويات CRP المنخفضة في سائل الجنب (≥ 30 ملغ/ل) أن تستبعد التدرن وترجح السبب

References

- 1- Kalaajieh WK. , Etiology of exudative pleural effusions in adults in North Lebanon, *Can. Respir. J*, 2001 Mar-Apr;8(2):93-96
- 2- Valdes L., Alvarez D, Valle JM,. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis .*Chest*, 1996 Vol. 109, 158-162.
- 3 - LTC Bernard J . ,Roth .Searching for Tuberculosis in the Pleural Space. *Chest*. 1999; 116:3-5.
- 4 -Liu SF; Liu JW; Lin MC ;. Characteristics of patients suffering from tuberculous pleuritis with pleural effusion culture positive and negative for *Mycobacterium tuberculosis*, and risk factors for fatality. *Int J Tuberc. Lung Dis*. 2005, Jan;9(1):111-115.
- 5-Calikoglu M., Sezer C., Unlu A., Kanik A, Tamer L., Calikoglu I. Use of acute phase proteins in pleural effusion discrimination. *Tuberk Toraks.*, 2004; 52(2):122- 126
- 6-Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(6):448-454
- 7-Kiropoulos T.S., Kostikas K, Oikonomidi S., Tsilioni I., Nikoulis D., Germanis A.,
Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions., *Respir.Med.*, Volume 101, Issue 5 , May, 2007, 910-918
- 8 -Van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract., systematic review. *BMJ*. 2005 Jul 2;331(7507):26.
- 9- Garcia-Pachon E; Llorca . Diagnostic value of C-reactive protein in exudative pleural effusions, *Eur. J. Internal Med.* , 2002 Jun;13(4):246-24
- 10-Elsammak M, Mohamed Y.; Tamer S.; Khamis, Hend I et al. Osteopontin and C-reactive protein in Egyptian patients affected with tuberculous and malignant pleural effusion, *Annals of Clinical Biochemistry*, Volume 44, Number 3, May (9) 2007 , pp. 264-272
- 11- Yilmaz Turay U; Yildirim Z; Turkoz Y; Biber C; Erdogan Y; Keyf AI; Ugurman F; Ayaz A; Ergun P;. Harputluoglu M,.Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions. *Respir Med*. 2000 May ; 94(5):432-435.
- 12- Castano Vidriales JL, Amores Antequera C. Use of pleural fluid C-reactive protein in laboratory diagnosis of pleural effusions. : *Eur J Med.*, 1992 Jul-Aug;1(4):201-207.

- 13-Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D, Vlachonikolis IG, Eliopoulos GD. Significance of alpha-2-macroglobulin, alpha-1-acid glycoprotein, and C-reactive protein in pleural effusion differentiation. *Respiration*.2000;67(1):30-35.
- 14 -Alessandra M. Okino, Cristiani Bürger, Jefferson R. Cardoso, Edson L. Lavado, Paulo A. Lotufo, and Ana Campa .The Acute-Phase Proteins Serum Amyloid A and C Reactive Protein in Transudates and Exudates, *Inflamm.*;2006(1):472-97.
- 15- Chierakul N; Kanitsap A; Chairprasert A; Viriyataveekul R. A simple C-reactive protein measurement for the differentiation between tuberculous and malignant pleural effusion. *Respirology*. 2004 Mar;9(1):66-9.
- 16-Garcia-Pachon E, Soler MJ, Padilla-Navas I, Romero V, Shum C .C-Reactive Protein in lymphocytic pleural effusions: a diagnostic aid in tuberculous pleuritis. *Respiration*, 2005, Vol. 72, No. 5:486-489
- 17- Daniil Z.D., Zintzaras E. : Kiropoulos .T., Papaioannou A., Koutsokera A., Kastanis A., Gourgouljanis K.I.,. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters, *Eur . Respir. J*, 9, August ,2007.201-207
- 18-Light,RW, Macgregor, MI, Luchsinger, PC, et al . Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77,507-513 .
- 19- Light RW. Tuberculous pleural effusion; in Light RW: *Pleural Diseases*, ed. 4. Philadelphia, Lippincott, 2001, pp 182–195.
- 20 -Mahmoud Bakir , Mohammad Al-Masalmeh . Diagnostic value of cholesterol in pleural effusion. *Damascus University Journal for health sciences*,2002, Vol.18 ,No 1, 97-111.
- 21- kushichkin V. A,Ivanova Z.A., tuberculosis ,Moscow, 2006,276p.
- 22-Castell JV., Gomez-Lechon MJ., David M., Fabra R., Trullen R., Heinrich PC.,. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* ,1990;12: 1179-86.
- 23-Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17: 1019-25.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2007/12/27.

تاريخ قبوله للنشر: 2008/3/26.