الفائدة التشخيصية لمعايرة CRP في سائل الجنب في دراسة انصباب الجنب

بتول محمد طعيسان* **عمار الزين****

الملخص

خلفية البحث وهدفه: انصباب الجنب تظاهر شائع لأمراض الجنب والرئة وأمراض خارج رئوية. وقد يكون الانصباب رشحياً سببه قصور القلب، أو نتحياً ناتجاً عن حالات التهابية، إنتانية وتنشؤية. وعلى الرغم من التقدم في طرائق استقصائه لايزال تشخيصه يشكل معضلة سريرية. لذلك هناك حاجة لاختبارات نوعية تسهل التشخيص التفريقي لانصباب الجنب. البروتين الارتكاسي C هو واحد من بروتينات الطور الحاد التي تُصنّع في الخلايا الكبدية. وقد أشارت عدة دراسات إلى دور معايرة CRP في سائل الجنب في التفريق بين الانصباب الرشحي والنتحي، وفي التشخيص السببي لانصباب الجنب النتحي أيضاً.

يهدف البحث إلى تقييم دور معايرة CRP الجنب في التمييز بين الانصباب الرشحي والانصباب النتحي. وفائدته في التشخيص السببي لانصباب الجنب النتحي.

المواد والطرائق: الدراسة مقطعية مستعرضة أجريت في مشفى المواساة في الفترة الممتدة ما بين آذار 2011 وآذار 2018. وكانت معايرة CRP في سائل الجنب بطريقة العكر المناعي. وفقاً للمعايير المستخدمة في تصنيف الانصباب فُرز(20) مريضاً إلى مجموعة الانصباب الرشحي و(42) مريضاً إلى مجموعة الانصباب النتحي. قسمنا مرضى الانصباب النتحي في دراستنا إلى مجموعات فرعية حسب التشخيص النهائي، إلى (10) حالات انصباب مرافق لذات رئة، و(18) حالة خباثة، و(9) حالات انصباب سلّي، و(5) حالات انصباب مرافق لصمّة رئوية. قمنا أولاً بالمقارنة بين مستويات CRP الجنب في مجموعة الانصباب الرشحي ومجموعة الانصباب النتحي، ومن ثمّ بين مستويات CRP الجنب في المجموعات الفرعية للانصباب النتحي.

النتائج: كانت قيم CRP أعلى في مجموعة الانصباب النتحي مقارنة مع الانصباب الرشحي وبفرق مهمّ إحصائياً(P=0.000). عندما قارنّا بين المجموعات الفرعية للانصباب النتحي كانت قيم CRP الجنب في الانصبابات المرافقة لذات رئة هي الأعلى من باقي الانصبابات (P=0.000). قيم CRP الجنب في الانصبابات السلية أقل منها في الانصبابات المرافقة لذات رئة، ولكنها كانت أعلى من قيم CRP في الانصبابات الورمية وبفرق إحصائي مهم(P=0.03).

الاستنتاج: معايرة CRP الجنب ممكن أن تكون أداة تشخيصية مفيدة في التفريق بين الانصباب النتحي والانصباب الرشحي. وفي التشخيص التفريقي لانصباب الجنب تشكّل مستويات CRP الجنب الأعلى طريقة سريعة عملية ودقيقة لتمييز الانصبابات الإنتانية (الانصباب السلي والانصباب المرافق لذات رئة) عن باقي الانصبابات. القيمة الحدية ≤ 14مغ/ل موجهة للانصباب النتحي بحساسية 74% ونوعية 90%. القيمة الحدية ≤ 79 مغ/ل مشخصة للانصباب المرافق لذات رئة بحساسية50% ونوعية100%. القيمة الحدية ≤ 42.5 مغ/ل مشخصة للانصباب الإنتاني بحساسية68.4% ونوعية100%.

قيم CRP > 42.5 تنفي تشخيص الانصباب الورمي.

كلمات مفتاحية: انصباب جنب، رشحي، نتحي، CRP، تشخيص تفريقي.

*طالبة دراسات عليا – قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز التنفسي) – كلية الطب البشري – جامعة دمشق.

**قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز التنفسي) – كلية الطب البشري – جامعة دمشق.

Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions

Batoul Mohamad Taisan* **Ammar Alzein****

Abstract

Background & Aim :Pleural effusion is commonly manifested in pulmonary ,pleural or extra-pulmonary disease .It may be transudate ,caused by heart failure or exudate, induced by inflammation, infection, or neoplasm .Despite the progress made on its investigation methods , it is still a major diagnostic problem.A specific test is therefore required for differential diagnosis of pleural effusion.C-reactive protein is an acute phase protein synthesized by hepatocytes.Few studies had reported the value of pleural C-reactive protein in differentiating between transudative and exudative effusions ,and in the aetiological diagnosis of exudative pleural effusion as well.

The purpose of this study is to: Evaluate the role of pleural fluid CRP in discriminating between transudative and exudative effusions . Determine the value of pleural CRP in the aetiological diagnosis of exudative pleural effusion.

Materials and Methods: A cross-sectional study at ALmoasat university hospital between March 2018 and March 2019.

Pleural fluid CRP levels were obtained in 62 patients with pleural effusion, using an immunoturbidmetric method. According to the criteria used 20 patients included in the transudate group and 42 patients in the exudate group. In the exudate group 10 patients had parapneumonic effusion, 18 neoplastic effusions, 9 tuberculous effusion, and 5 pulmonary embolism. We compared first CRP levels between transudates and exudates. Then between the causes of exudative effusion.

Resuls: Pleural fluid CRP levels were significantly higher in the exudate group(P=0.000). When the exudate sub-groups were compared, the parapneumonic effusion CRP levels were significantly higher than those in non-parapneumonic effusions (tuberculous, neoplastic, pulmonary embolism)(P=0.000). The tuberculous effusion CRP levels were lower than those in parapneumonic effusions but they are significantly higher than those found in malignant effusion subgroup(P=0.03).

Conclusion: Pleural CRP tittering could be a useful diagnostic marker for differentiation between exudative and transudative pleural effusions. In the differential diagnosis of plueral effusions, higher CRP levels may prove to be a rapid, practical and accurate test of differentiating infective effusions (parapneumonic or tuberculous) from other exudate types. Pleural fluid CRP ≥14 mg/l had 74% sensitivity and 90% specificity in diagnosis of exudate. Pleural fluid levels ≥79 mg/l had 50% sensitivity and 100% specificity in diagnosis of parapneumonic effusion. Pleural fluid levels ≥42.5mg/l had 68.4%sensitivity and 100% specificity in diagnosis of infective effusion. Pleural CRP>42.5mg /l exclude totally malignant effusion.

Key Words: Pleural effusion, transudative ,exudative, CRP, differential diagnosis.

* Department of Internal medicine (Pulmonology) - Faculty of Medicine – Damascus University

** Department of Internal medicine (Pulmonology) - Faculty of Medicine – Damascus University

المقدمة:

الجنب هو غشاء مصلي أملس يسهل حركة الرئة المتواصلة في أثناء التنفس، إذ ينطوي هذا الغشاء على نفسه ليشكّل جوفاً محصوراً بين طبقتين منه، تدعى الطبقة الخارجية بالجنب الجدارية التي تلتصق بجدار الصدر، بينما تدعى الطبقة الداخلية بالجنب الحشوية وهي تغطي الرئتين والأوعية الدموية والأعصاب والقصبات.

إنّ الجوف الجنبي هو جوف مغلق حقيقي وليس وهمياً، والجوف الجنبي الأيسر مفصول تماماً عن الأيمن، ويحتوي كل منهما في الحالة السوية على كمية ضئيلة تعادل(7–14مل) من سائل نسيجي هو السائل الجنبي الذي يغطي سطوح الجنب على شكل طبقة رقيقة تسمح بانزلاق طبقتي الجنب بعضهما على بعض مع أدنى درجة ممكنة من الاحتكاك.(Yalcin NG et (Mahabadi N et al., 2021) al., 2013,1-2)[2]

فيزيولوجيا انصباب الجنب: في الحيز الجنبي الطبيعي هناك حالة ثابتة تجعل ما يتشكل من سائل الجنب (الداخل) مساوياً لما يتم تصريفه (الخارج)، وبالتالي لكي يتشكل انصباب الجنب لابد من آلية تكسر هذا التوازن إما من خلال زيادة معدل دخول السائل أو نقص معدل خروجه. وغالباً تتشارك الآليتان معاً في تشكل انصباب الجنب وذلك للأسباب التالية:

- الزيادة المعزولة في معدل الدخول مالم تكن كبيرة ومستمرة فهي غير كافية لإحداث الانصباب، إذ تمتلك الأوعية اللمفاوية القدرة على مضاعفة تصفية السائل (28) مرة فوق المعدل القاعدي.
- من غير المحتمل أيضا أن يتسبب النقص المعزول في معدل التصفية في إحداث انصباب الجنب لأن معدل الدخول منخفض في الحالة الطبيعية، فحتى في حال توقف خروج السائل بشكل كلي، فإن تجمع السائل سيستغرق عدة أيام قبل أن يصبح ملحوظاً. (Broaddus VC et al., (Staub NC et al., 1985)[3] 1988,384)4

وقد يكون سائل الانصباب رشحي الطبيعة Transudate أو نتحياً Exudate تبعاً لسبب الانصباب وآلية تشكّله.

تقييم الانصباب: أول خطوة في تقييم الانصباب بعد تأكيد تشخيصه سريرياً وشعاعياً، هي تحديد نوع الانصباب(رشحي، أو نتحي) الأمر الذي يسهل دراسته وتحديد سببه. ويستطب بزل الجنب الاستقصائي في حال كانت ثخانة الانصباب في صورة الصدر بوضعية الاضطجاع الجانبي >1سم، ولا يوجد في المعطيات السريرية ما يوجه لقصور قلب أو أي سبب رشحي آخر. وفي حال كان الانصباب بعد البزل رشحياً فيجب تحري الأسباب الجهازية وعلى رأسها قصور القلب وتشمع الكبد والنفروز، ومن ثم توجيه التدبير نحو المرض الأساسي. وفي حال عدم تحسن الانصباب بعد عدة أيام من العلاج المناسب فإنّ البزل التشخيصي يصبح عندها مستطباً.[5,6]

أما في حال كان الانصباب نتحياً فهناك حاجة لتقييم أوسع لتحديد المرض المسؤول بدءاً من دراسة سائل الجنب مع إجراء تحاليل نوعية حسب التوجه والحاجة، وصولاً إلى خزعة الجنب سواء العمياء (Blind pleural biopsy) أو الموجهة شعاعياً (Image guided cutting needle pleural biopsy)، وانتهاءً بإجراءات غازية مثل تنظير الصدر الطبي (Medical Thoracoscopy) أو حتى فتح الصدر الجراحي في الحالات غير المشخصة بالإجراءات الأبسط والأقل غزواً، وأشيع أسبابه: ذات الرئة، الخباثة، الصمة الرئوية، والتدرن. (Leers MP et al., 2007,1332)5 (Porcel JM et al., 2006,1211)6

البروتين الارتكاسي C: هو واحد من بروتينات الطور الحاد الإيجابية Positive acute phase proteins التي يزيد تركيزها في البلازما خلال الاستجابة الالتهابية بمعدل 25% على الأقل، يتم تصنيعه في الخلايا الكبدية بشكل

أساسي كاستجابة لتحريض نواتج الالتهاب وأهمها IL-6 في حالات إنتانية، وأخرى غير إنتانية نذكر منها(الأورام، الالتهابات الحادة والمزمنة، الرضوض والحروق، الأذية النسيجية). يشكل جزءاً من المناعة الفطرية، ويمتلك خواصاً التهابية، إذ يؤدي دوراً في التخلص من الخلايا الميتة والغريبة من خلال الارتباط بالفوسفوكولين الموجود على سطح الخلايا المستهدفة بشكل أساسي. كما يعتقد أنه يفعل سبيل المتممة الكلاسيكي من خلال قدرته على ربط C1q، ويفعل البالعات من خلال قدرته على الارتباط بمستقبلات FC ليسرع عملية التخلص من الخلايا المتخربة والعوامل الممرضة. له أيضا دور مضاد للالتهاب من خلال قدرته على انقاص تكدس العدلات في مواقع الالتهاب.

تتراوح قيمة الطبيعية في المصل ما بين 0 – 10 مغ/ل عند معظم الأشخاص الطبيعيين وتختلف القيم المرجعية بين المخابر.(Sara M et al., 2021)

أهمية البحث وهدفه:

يشكل تشخيص انصباب الجنب وبالأخص النتحي تحدياً كبيراً للأطباء السريريين، ورغم التقدم الكبير في طرائق استقصائه ما زال التفريق بين أسبابه المختلفة معضلة سريرية صعبة الحل في عدد مهم من الحالات. لذلك تبرز الحاجة لاختبار وسائل استقصاء جديدة أقل كلفة وأسهل تطبيقاً في الممارسات السريرية والمخبرية.8(باكير، 2008، 169) 9(Perlat et al., 2015,206)

أشارت دراسات عديدة إلى أهمية معايرة CRP في سائل الجنب للتفريق بين الانصباب الرشحي والانصباب النتحي، وفي تمييز أسباب الانصباب النتحي وهو اختبار بسيط، متوفر في معظم مخابرنا، رخيص الكلفة، ويمكن أن يشكل أداة تشخيصية سريعة وعملية. وعموماً فإنّ الدراسات العالمية قليلة في هذا المجال والقيم الحدية المستخلصة منها حتى الآن متناقضة، لذلك وجدنا أنّه من المفيد إجراء مثل هذه الدراسة.

هدف البحث:

1. دراسة فائدة عيار CRP الجنب في تصنيف انصباب الجنب إلى (رشحي أو نتحي).
2. دراسة فائدة عيار CRP الجنب في التشخيص التفريقي لانصباب الجنب النتحي.

مواد البحث وطرائقه:

الدراسة مقطعية مستعرضة، أُجريت في مشفى المواساة قسم الأمراض الصدرية على(62) مريضاً تبين أنّ لديهم انصباب جنب، وذلك في الفترة الزمنية الممتدة بين آذار 2018 حتى آذار 2019.

أجري بزل استقصائي لسائل الجنب لجميع المرضى عند القبول وتمت معايرة البروتين، وLDH، والكوليسترول، وCRP سائل الجنب بطريقة العكر المناعي Immunoturbidimetric، إضافة إلى تعداد الكريات البيض والصيغة ومعايرة السكر وتحري عصية كوخ في سائل الجنب وكذلك الخلايا الشاذة في كل دراسات سائل الجنب حسب الحاجة. اعتمدت نتائج عينات السائل الطازجة وليست المخزنة بدرجات حرارة منخفضة.

صُنّف انصباب الجنب لدى مرضى الدراسة إلى رشحي أو نتحي حسب المعايير التالية مجتمعة لتشخيص الانصباب النتحي:

- Chol>45 مغ/دل
- البروتين الكلي في سائل الجنب > 2.9غ/دل
- LDH السائل $>{}^{2}/_{3}$ الحد الأعلى الطبيعي لقيمة LDH المصلي ويكون الانصباب رشحياً في حال لم يتحقق أياً منها.

وُضِع التشخيص النهائي لكل حالة مشمولة بالدراسة بناء على التقييم السريري والمخبري، والمعطيات الشعاعية

والتنظيرية، ونتائج الفحوصات النسيجية لخزعات الجنب والقصبات والخزعات الموجهة عبر جدار الصدر.

فكانت المجموعات الفرعية للانصباب النتحي كالتالي:

(1) انصباب سلي مشخص من خلال وجود حبيبومات متجبنة في خزعة الجنب، أو إيجابية زرع المتفطرة السلية في سائل الجنب أو مادة الخزعة، أو إيجابية التحري المباشر لعصية كوخ في سائل الجنب، إيجابية التحري المباشر لعصية كوخ في القشع مع انصباب جنب نتحي لمفاوي.

(2) انصباب ورمي المنشأ ويعتمد تشخيصه على خزعة الجنب أو الخزعة الموجهة، أو إيجابية الخلايا الشاذة في سائل الجنب.

(3) الانصباب المرافق لذات الرئة Parapneumonic Effusion: ذات رئة مشخصة سريريا وشعاعيا مع، انصباب جنب على حساب العدلات بجهة ذات الرئة، مع أو بدون تحري جرثومي ايجابي على سائل الجنب، وتحسن الانصباب على التغطية +/− تفجير الجنب.

(4) الانصباب المرافق لصمة رئوية: قصة سريرية موجهة مع إثبات للصمة بالتصوير الطبقي الحلزوني مع الحقن.

معايير الاشتمال: كل حالة انصباب جنب مقبولة للدراسة في شعبة الأمراض الصدرية في مشفى المواساة الجامعي.

معايير الاستبعاد: استثني من الدراسة الحالات التالية:

• حالات انصباب الجنب المجهولة السبب والتي لم يُتوصّل فيها إلى تشخيص نهائي لسبب الانصباب.

• حالات انصباب الجنب التي يتداخل فيها أكثر من سبب للانصباب، كقصور القلب المترافق مع ذات رئة.

• الحالات التي ترافقت مع أسباب مؤدية لارتفاع قيم CRP المصل والتي ليس لها علاقة مع انصباب الجنب.

• الحالات التي ترافقت مع تناول أدوية قد تؤثر في قيمة بروتينات الطور الحاد مثل الستيروئيدات، وأدوية الستاتين الخافضة للشحوم.

عينة البحث: مُلئت استمارة 90 مريضاً خلال فترة الدراسة ممن تبين لديهم انصباب جنب، واستبعد 28 مريضاً للأسباب التالية:

1. عدم الوصول إلى تشخيص نهائي في 20 حالة.
2. ترافق الانصباب مع إنتان بولي في 4 حالات.
3. وجود أكثر من تشخيص محتمل في 4 حالات كانت قصور قلب مع ذات رئة.

العدد النهائي للمرضى : 62 مريضاً ومريضة.

الدراسة الإحصائية: بعد جمع بيانات 62 مريضاً لديهم انصباب جنب وفرزهم إلى مجموعات حسب نمط الانصباب بداية(رشحي أو نتحي)، ثم حسب التشخيص النهائي للانصباب (درني، ورمي، مرافق لذات رئة، مرافق لصمة رئوية)، قمنا بتحليل إحصائي للبيانات باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS مع حساب مقاييس النزعة المركزية(المتوسط الحسابي Mean، الوسيط Median) ومقاييس التشتت (المجال Rang، الحد الأدنى، الحد الأعلى، الانحراف المعياري SD).

وحُسِبَ P-Value عند مستوى معنوية 5% وفاصلة ثقة 95%، بالاستعانة باختبار Mann-Whitney لعينتين مستقلتين غير متجانستين، ومربع كاي X^2 في جدول 2×2. مع تحديد القيم الحدية الفاصلة بين المجموعات في حال وجدت، وحساب النسب الإحصائية الخاصة بكل قيمة حدية على حدة(الحساسية Sensitivity، النوعية Specificity، القيمة التنبئية الإيجابية PPV، القيمة التنبئية السلبية NPV، الدقة Accuricity) بالاستعانة بمنحنى (ROC) وجدول 2×2.

لمحة عن منحنىROC Receiver Operation Characteristic:

منحنى يستخدم للتمثيل البياني للعلاقة بين الحساسية (معدل الإيجابية الحقيقية) و[1–النوعية] (معدل الإيجابية الكاذبة) لجميع نقاط التصنيف (القيم الحدية للاختبار المدروس)، إذ القيمة الحدية الأدنى هي أصغر قيمة للاختبار مطروحاً منها واحد، والقيمة الأعلى هي أكبر قيمة للاختبار مضافاً إليها واحد، والقيم الحدية بينهما هي المتوسط الحسابي لكل قيميتين متتاليتين في مجموعات المقارنة.

ومن خلال المساحة تحت المنحنى AUC يمكن تقييم أداء الاختبار المدروس على النحو التالي:

AUC%	أداء الاختبار
50 – 60	Fail فاشل
60 – 70	Poor سيء
70 – 80	Fair مقبول أو معتدل
80 – 90	Good جيد
90 – 100	Excellent ممتاز

أُختيرت القيم الحدية من الجدول المرفق مع المنحنى حسب الحالة المدروسة من خلال الموازنة بين أهمية كشف كل حالات المرض (الحساسية) وأهمية تشخيص حالات المرض فقط (النوعية).

في دراستنا قمنا باختيار القيم ذات الحساسية 100% للاستفادة من قيمتها التنبئية السلبية، والقيم ذات النوعية 100%، والقيم التي تكون فيها الحساسية والنوعية أعلى ما يمكن، ثم قمنا بحساب الدقة التشخيصية لكل منها واعتماد القيم ذات الدقة الأعلى وفي حال تساوي قيمتين بالدقة اخترنا القيمة ذات النوعية الأعلى في التشخيص.

مع العلم أن الدقة التشخيصية = $\frac{TP+TN}{P+N}$ أي نسبة الحالات المصنفة بشكل صحيح من العينة كلها.

النتائج:

أجريت دراستنا على(62) مريضاً ومريضة بانصباب جنب لأسباب مختلفة. قمنا أولاً بفرز العينة حسب تصنيف الانصباب إلى مجموعتين:

أ- مجموعة الانصباب النتحي: ضمت(42) مريضاً، منهم(28) ذكراً، و(14) أنثى، بعمر وسطي 49.1±17.4سنة.

ب- مجموعة الانصباب الرشحي: ضمت(20) مريضاً، من بينهم(12) ذكراً، و(8) إناث، بعمر وسطي 60.1±12.9سنة.

بعد ذلك قسمنا مجموعة الانصباب النتحي إلى أربع مجموعات حسب التشخيص النهائي:

(1) مجموعة الانصباب المرافق لذات رئة: ضمت(10) مرضى، منهم(7) ذكور، و(3) إناث، بعمر وسطي 46.2.

(2) مجموعة الانصباب الدرني: ضمت(9) مرضى، منهم(5) ذكور، و(4) إناث، بعمر وسطي 49 سنة.

(3) مجموعة الانصباب الورمي: ضمت(18) مريضاً، منهم(15) ذكراً، و(3) إناث، بعمر وسطي 54.7 سنة.

(4) مجموعة الانصباب المرافق لصمّة رئوية: ضمت(5) مرضى منهم ذكر واحد و(4) إناث، بعمر وسطي 33.2 سنة.

يوضح (الجدول1) توزع مرضى الدراسة من حيث الجنس والعمر الوسطي ونمط الانصباب والتشخيص النهائي لسبب الانصباب.

الجدول (1): توزع مرضى الدراسة

نمط الانصباب	التشخيص النهائي	عدد الحالات	الجنس		العمر الوسطي(سنة) SD±
			ذكر	أنثى	
رشحي	قصور قلب	10	6	4	63.1
	تشمع كبد	6	4	2	65.3
	نفروز	4	2	2	44.75
	المجموع	20	12	8	12.9±60.1
نتحي	مرافق لذات رئة	10	7	3	46.2
	انصباب ورمي	18	15	3	54.7
	انصباب سلي	9	5	4	49
	صمّة رئوية	5	1	4	33.2
	المجموع	42	28	14	17.4±49.1
الكلي		62	40	22	16.8±52.65

باستخدام اختبار مربع كاي x^2 لم يكن هناك علاقة بين الجنس ونمط الانصباب، لكن كان العمر الوسطي أعلى في مجموعة الانصباب الرشحي بدلالة إحصائية.(الجدول2)

الجدول (1): مقارنة بين مجموعة الانصباب النتحي ومجموعة الانصباب الرشحي من حيث الجنس والعمر.

		الانصباب الرشحي العدد=20	الانصباب النتحي العدد=42	الاختبار	P-value
الجنس	ذكر	12	28	x^2	0.608
	أنثى	8	14		
العمر الوسطي		12.9±60.1	17.4±49.1	t	0.015

وفي(الجدول3) نورد ملخص التحليل الإحصائي لقيم CRP في سائل الجنب حسب سبب الانصباب لدى مرضى الدراسة:

الجدول (3): التحليل الإحصائي لقيم CRP في سائل الجنب مغ/ل

التشخيص النهائي	عدد الحالات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الوسيط	الحد الأدنى	الحد الأعلى
قصور قلب	10	15.1	7.2	13	7	30
تشمع كبد	6	4.16	2.3	4.5	1	7
نفروز	4	3	0.8	3	2	4
سلي	9	35.88	26.2	20	9	70
ورمي	18	15.58	10.5	10.5	4	40
صمة رئوية	5	21.5	12.7	17	6	35
مرافق لذات رئة	10	83.5	39.8	78	30	150
الكلي	62	27.8	32.5	16	1	150

الهدف الأول– دور الـ CRP في التمييز بين الانصباب الرشحي والنتحي:

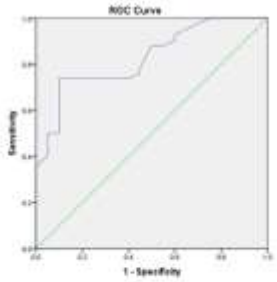
بالمقارنة بين مجموعة الانصباب الرشحي ومجموعة الانصباب النتحي وجدنا أن متوسط قيم CRP الجنب أعلى في مجموعة الانصباب النتحي وبدلالة إحصائية(P=0.000).

الجدول (4): مقارنة بين مجموعتي الانصباب الرشحي والنتحي

الانصباب	N	المتوسط ±SD	المجال	P-Value
الرشحي	20	7.47 ± 9.29	30-1	0.000
النتحي	42	36.1 ± 36.6	150-4	

ولتحديد قيمة حدية Cut-off لتشخيص الانصباب النتحي قمنا بإجراء منحنى ROC وكانت المساحة تحت المنحنى AUC= 0.828، إذ إنّ القيم أكبر من 0.8 تدل على أن الاختبار جيد الدقة وقادر على التنبؤ بنوع الانصباب النتحي.

ومن خلال جدول Coordinates of the curve المرفق مع المنحنى قمنا باختيار قيمة حدية تكون فيها الحساسية والنوعية معاً بأعلى نسبة ممكنة، والقيم ذات الحساسية أو النوعية 100%.(شكل.1)



P-value	النقاء%	%NPV	%PPV	النوعية%	الحساسية%	AUC	القيمة الحدية مثال
0.001	75.8	100	26	25	100	82.8	3.5 ≤
0.000	79	62	94	90	74		14 ≤
0.002	56.5	42.5	100	100	36		32.5 ≤

الشكل(1): منحنى ROC لتمييز الانصباب النتحي عن الرشحي ونتائجه.

الهدف الثاني- دور CRP الجنب في تمييز أسباب الانصباب النتحي:

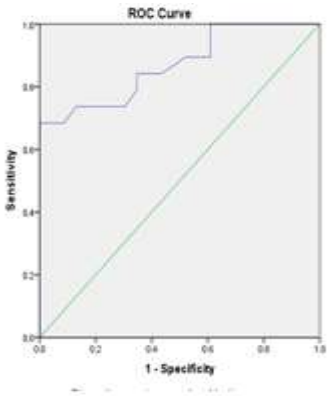
بوساطة هذه الدراسة قمنا بتقييم الفائدة التشخيصية لمعايرة CRP الجنب في التشخيص التفريقي لانصباب الجنب النتحي. إذ لوحظ أن قيم CRP الجنب تختلف في الحالات الالتهابية ما بين السبب الإنتاني والسبب غير الإنتاني من جهة، كما تختلف في حال كان الإنتان تحت حاد أو مزمناً من جهة أخرى.

أولا: تمييز الانصباب الإنتاني:

نقصد بالانصباب الإنتاني الانصباب الناتج عن حالة إنتانية مثل ذات الرئة والتدرن في دراستنا. عندما قارنا بين الانصبابات الإنتانية والانصبابات غير الإنتانية وجدنا أن متوسط قيم CRP الجنب في الانصبابات الإنتانية(61 ±41.2) أعلى وبفرق مهم إحصائياً، وتمكنّا من خلال منحنى ROC تحديد قيم حدية لتشخيصه (الجدول 5) و(الشكل 2).

الجدول (5): مقارنة متوسط قيم CRP في الانصباب الإنتاني مع باقي الانصبابات

الانصباب الرشحي N=20	الانصبابات النتحية اللاإنتانية(N=23)		الانصباب الإنتاني N=19	61 ±41.2
	مرافق لصمّة N=5	الانصباب الورمي N=18		
9.29 ±7.47	10.6± 16.6		المتوسط الحسابي ±SD	
	12.7± 21.5	10.5± 15.58		
0.000	0.000		P-value	
	0.024	0.000		



P-value	النقاء%	%NPV	%PPV	النوعية%	الحساسية%	AUC	القيمة الحدية مثال
0.002	67	100	57.5	100	40	87	8.5 ≤
0.000	81	80	82	74	87		29 ≤
0.000	86	79	100	68	100		42.5 ≤

الشكل (2): منحنى ROC لتمييز الانصباب الإنتاني ونتائجه.

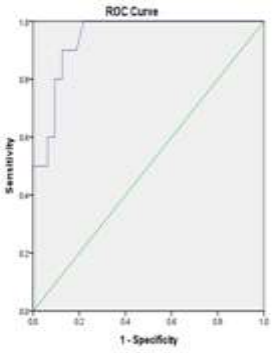
ثانيا- تمييز الانصباب المرافق لذات رئة:

لو نظرنا إلى مجموعة الانصباب المرافق لذات رئة لوجدنا أنها تتميز بأرقام عالية جداً لـ CRP الجنب تراوحت بين

30–150مغ/ل، وبمتوسط حسابي 83.5 مغ/ل هو الأعلى بين جميع أسباب الانصباب وبدلالة إحصائية. (الجدول 6) و(الشكل3)

الجدول (6): مقارنة متوسط قيم CRP في الانصباب المرافق لذات رئة مع باقي الانصبابات.

الانصباب الرشحي N=20	باقي الانصبابات النتحية N=32			المرافق لذات رئة (N=10)	
	مرافق لصمّة N=5	ورمي N=18	سلّي N=9		
9.29 7.47±	18.3± 22.04			المتوسط الحسابي SD±	83.5 39.8±
	21.5 12.7±	15.58 10.5±	35.88 26.2±		
0.000	0.000			P-value	
	0.004	0.000	0.017		



القيمة الحدية مغ/ل	AUC	النوعية%	الحساسية%	%PPV	%NPV	الدقة%	P-value
≤ 29		78	100	58.8	100	83	0.000
≤42.5	94.2	87.5	90	69	96.6	88	0.000
≤ 79		100	50	100	86.5	88	0.000

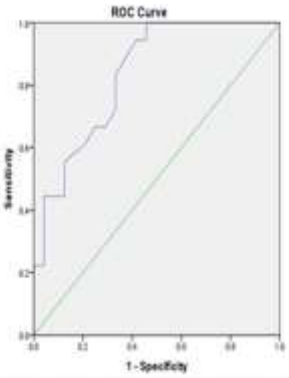
الشكل (3): منحنى ROC لتمييز الانصباب المرافق لذات رئة ونتائجه.

ثالثا– تمييز الانصباب الورمي:

تميز الانصباب الورمي بقيم منخفضة تراوحت بين 4–40مغ/ل، بمتوسط حسابي كان الأقل مقارنة مع باقي أسباب الانصباب النتحي وبدلالة إحصائية باستثناء الانصباب المرافق لصمة، إذ لم نجد فرقاً إحصائياً مهماً بين الانصباب الورمي والانصباب المرافق لصمّة رئوية(P=0.325).(الجدول 7)، وبالاستعانة بمنحنى ROC توصلنا للقيم الحدية المرفقة مع (الشكل 4).

الجدول (7): مقارنة متوسط CRP في الانصباب الورمي مع باقي الانصبابات.

الانصباب الرشحي N=20	باقي الانصبابات النتحية N=24			الانصباب الورمي N=18	15.58 10.5±
	مرافق لصمّة N=5	مرافق لذات رئة N=10	سلّي N=9		
9.29 7.47±	18.3± 22.04			المتوسط الحسابي SD±	
	21.5 12.7±	83.5 39.8±	35.88 26.2±		
0.026	0.000			P-value	
	0.325	0.000	0.031		



القيمة الحدية مغ/ل	AUC	النوعية%	الحساسية%	%PPV	%NPV	الدقة%	P-value
≤ 8.5		95.8	44.4	88.8	69.6	73.8	0.002
≤ 27	83.3	66.7	83.3	65.2	84.2	73.8	0.001
≤42.5		54.2	100	62.06	100	73.8	0.000

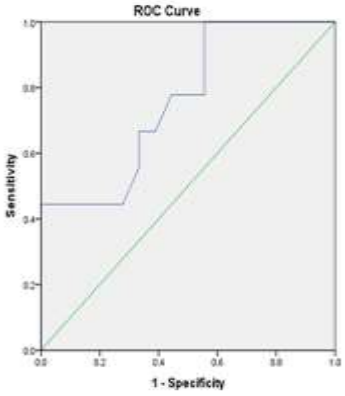
الشكل(4): منحنى ROC لتمييز الانصباب الورمي ونتائجه.

رابعاً– التمييز بين الانصباب السلي والورمي:

التدرن والخباثة من أكثر أسباب الانصباب النتحي اللمفاوي شيوعاً، لذلك قمنا بمقارنة قيم CRP الجنب في هاتين المجموعتين، وكان متوسط قيم CRP الجنب أعلى في الانصباب السلي بدلالة إحصائية، ومن ثم حددنا القيم الحدية المفيدة في التمييز بينهما.(الجدول 8) و(الشكل 5).

الجدول (8): مقارنة متوسط قيم CRP الانصباب السلي مع الورمي

الانصباب	العدد	المتوسط ±SD	المجال	P-value
السلّي	9	26.2 ± 35.88	70-9	0.031
الورمي	18	10.5± 15.58	40-4	



القيمة الحدية مغ/ل	AUC	النوعية%	الحساسية%	%PPV	%NPV	الدقة%	P-value
≤ 8.5	75.9	44.4	100	47	100	63	0.017
≤ 17.5		66.7	66.7	50	80	66	0.01
≤ 44.5		100	44.4	100	78	81.4	0.002

الشكل (5): منحنى ROC للتمييز بين الانصباب السلّي والانصباب الورمي.

المناقشة:

مناقشة الهدف الأول:

في دراستنا كانت قيم CRP في سائل الجنب أعلى في الانصبابات النتحية منها في الانصبابات الرشحية وأمكننا التمييز بين الانصباب النتحي والرشحي باستخدام قيمة CRP ≥ 14 مغ/ل التي تعدُّ القيمة الحدية المثالية للتوجه للانصباب النتحي بحساسية 74% ونوعية 94% و PPV 94% وبدقة جيدة حسب منحنى ROC. كما وجدنا أن قيم CRP<3.5 مغ/ل تنفي السبب النتحي. وأن قيم CRP ≤32.5 مغ/ل تنفي السبب الرشحي.

اتفقت دراستنا مع الدراسات العالمية بأن متوسط قيم CRP الانصباب النتحي أكبر من متوسط قيم الانصباب الرشحي بدلالة إحصائية.

لم تتفق الدراسات العالمية في القيم الحدية ونسبها الإحصائية ففي دراسة **(Perlat et al) في ألبانيا** التي ضمت (286) مريضاً، منهم(67) مريضاً كانوا في مجموعة الانصباب الرشحي، و(219) مريضاً كان لديهم انصباباً نتحياً، تبين أن قيم CRP الجنب في السائل الرشحي كانت أقل من قيم CRP في السائل النتحي وبدلالة إحصائية مهمة (P< 0.00032)، وكانت القيمة الحدية ≤15 موجهة للانصباب الرشحي بحساسية 95.5% ونوعية 72.3% وقيمة تنبئية إيجابية 55% وقيمة تنبئية سلبية 83%. (Perlat et al., 2015,210)

وأظهرت دراسة **(M.M .Ahmad et al)** التي أجريت في مصر على 100 مريض، وكان الانصباب نتحياً في (41) حالة، ورشحياً في (59) حالة، وجود فرق إحصائي مهم بين المجموعتين في متوسط قيم CRP الجنب، مع ملاحظة أنها أعلى في الانصباب النتحي منه في الانصباب الرشحي (P< 0.003)، وتوصلت لقيمة حدية > 8مغ/ل لتشخيص الانصباب النتحي بحساسية 93.1% ونوعية 100%.12(M.M Ahmad et al., 2014,622)

أما دراسة **(Praveen & S Mathanraj)** في الهند والتي شملت 53 مريضاً، كان الانصباب رشحياً في (11) حالة، ونتحياً في(42). فقد اهتمت بدورCRP الجنب في تمييز أسباب الانصباب النتحي، وأظهرت الدراسة ارتفاعاً في متوسط قيم CRP الجنب في الانصباب النتحي(42.5 ±1.7) مقارنة مع الانصباب الرشحي(7.37±1.55)، بدون أن تذكر قيمة حدية للتمييز بينهم. (Praveen & S Mathanraj, 2020,5)

وكذلك في دراستنا كان هناك اختلاف في القيمة الحدية والتي جاءت أقرب ما تكون للقيمة الحدية المذكورة في دراسة**(Perlet et al)** الألبانية، وبنسب إحصائية متقاربة.

مناقشة الهدف الثاني:

أظهرت دراستنا أن لمعايرة CRP دقة أكبر في التوجه لسبب الانصباب النتحي.

إذ تميزت الانصبابات المرافقة لذوات الرئة يليها الانصبابات الدرنية بقيم مرتفعة إذا ما قورنت بباقي الأسباب النتحية للانصباب، بينما تميزت الانصبابات الورمية بقيم كانت الأدنى. ورغم اختلاف القيم الحدية ونسبها الإحصائية بين الدراسات العالمية إلا أن جميعها يتفق مع دراستنا في أن لـ CRP الجنب دور مهم في تمييز الانصباب الإنتاني، ففي دراسة كل من (Gabhale SD et al), (Perlat et al)، (Praveen & S Mathanraj)

كان متوسط قيمCRP الجنب في الانصباب السلي أعلى من متوسط قيم CRP الجنب في الانصباب الورمي، في حين كان متوسط قيم CRP الجنب في الانصبابات المرافقة لذوات الرئة هي الأعلى وبدلالة إحصائية. (Perlat et al., 2015,211)9 (Gabhale SD et al., 2015,106) (Praveen & S Mathanraj,2020,7)11

بالتالي يمكننا من خلال قيمة CRP الجنب وحدها تشخيص أو تضييق التشخيص التفريقي للانصباب النتحي من خلال القيم الحدية التالية:

يمكن عَدُّ **القيمة الحدية ≤ 42.5 مغ/ل** القيمة المثلى في دراستنا للتوجه للسبب الإنتاني لانصباب الجنب بحساسية ونوعية(68%، 100%) على التوالي.

قيمة ≤ 44.5 القيمة المثلى للتوجه للانصباب السلي في دراسة الانصباب النتحي اللمفاوي(السلي والورمي) بنوعية 100% وحساسية 44.4%، وهي قريبة من القيمة الحدية > 43.4 لتشخيص الانصباب السلّي التي توصلت إليها دراسة **(Mohammed et al)** المصرية والتي تضمنت 59 مريضاً لديهم انصباب سلي أو ورمي، بحساسية 15.79% ونوعية 100%.(Mohammed et al., 2017,52)

وفي دراسة محلية نُشرت **للأستاذ محمود باكير** في مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية سنة 2008 أجريت في شعبة الأمراض الصدرية في مشفى المواساة وشعبة السل في كلية الطب في الجامعة الروسية للصداقة، شملت 98 مريضاً بانصباب جنب نتحي لمفاوي خلال عام 2007. كانت القيمة الحدية ≤50 مغ/ل موجهة للانصباب السلّي بحساسية ونوعية(93.75% ،88%) على التوالي.(م. باكير ،2008،179) كما يمكن نفي السبب السلي في دراستنا عند قيمة 8.5 مغ/ل فما دون.

القيمة الحدية ≤79 مغ/ل بنوعية 100% وحساسية 50% لتشخيص الانصباب المرافق لذات الرئة.

في دراسة أجراها **(Gabhale SD et al)** في الهند على 187 مريضاً لديهم انصباب نتحي فرزت إلى خمس مجموعات بناء على التشخيص النهائي والذي كان ورمياً في 11 حالة، مرافقاً لذات رئة في 9 حالات، سليّاً في 102 حالة، التهاباً مزمناً غير نوعي في 58 حالة، ولأسباب أخرى في 7 حالات. كانت القيمة الحدية الموجهة لانصباب مرافق لذات رئة ≤**90.8** بحساسية ونوعية 100%.(Gabhale SD et al., 2015,107)

أما **Praveen &S Mathanraj** فقد توصلوا في دراسة لـ 53 حالة انصباب، كان من بينها 42 حالة انصباب نتحي، مصنّفة تبعا للتشخيص النهائي في 3 مجموعات، سلي (26) حالة، ورمي (9) حالات، مرافق لذات رئة (7) حالات، لقيمة حدية >70 بدون ذكر لنسبها الإحصائية.(Praveen &S Mathanraj, 2020,6)

القيمة الحدية ≤27مغ/ل للتوجه السبب الورمي للانصباب النتحي بحساسية 83% ونوعية 66.7%.

مقارنة بقيمة ≤ 25مغ/ل في دراسة **(Perlet et al)** بحساسية 90% ونوعية 78.8 %. (Perlat et al., 2015,211)

وأقل من 30 مغ/ل في دراسة **(Praveen & S Mathanraj)** (Praveen &S Mathanraj, 2020,6)
وقيمة ≥ 30 مغ/ل في دراسة الأستاذ محمود باكير بحساسية 94% ونوعية85.7%.(م. باكير ،179، 2008)
ويستبعد السبب الورمي تماماً في دراستنا في حال كانت قيمة CRP في سائل الجنب <42.5 مغ/ل.
لايوجد فرق إحصائي مهم بين مجموعة الانصباب الورمي ومجموعة الانصباب المرافق للصمّة. بالتالي لايوجد قيم مميزة ل CRP الجنب نستطيع من خلالها التمييز بين الانصبابات المرافقة للصمة الرئوية والانصبابات الورمية.

الاستنتاج:

معايرة CRP الجنب اختبار بسيط وغير مكلف وله دور هام في دراسة انصباب الجنب خاصة في التوجه للسبب الإنتاني للانصباب، ورغم أن استخدام هذا المعيار وحده غير كاف لوضع التشخيص النهائي دائماً إلا أنه يقدم معلومة تشخيصية إضافية مهمة يجب أخذها بالحسبان مع باقي المعلومات السريرية والمخبرية.
في دراستنا القيمة 14 مغ/ل هي الحد الفاصل الموجه للانصباب النتحي، القيمة 42.5 الحد الفاصل الذي يشخص السبب الإنتاني وينفي السبب الورمي، والقيمة 79 هي الحد الفاصل المشخص للانصباب المرافق لذات الرئة.

References

1. Mahabadi N, Goizueta AA, Bordoni B. **Anatomy, Thorax, Lung Pleura And Mediastinum**. 2021 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30085590.**https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085590/**
2. Yalcin NG, Choong CK, Eizenberg N. **Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space**. Thorac Surg Clin. 2013 Feb;23(1):1-10,v. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2012.10.008
3. Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH. **Transport through the pleura: physiology of norm al liquid and solute exchange in the pleural space**, Marcel Dekker, New York 1985.
4. Broaddus, V. C., Wiener-Kronish, J. P., Berthiaume, Y., & Staub, N. C. (1988**). Removal of pleural liquid and protein by lymphatics in awake sheep.** Journal of Applied Physiology, 64(1), 384–390. https://doi.org/10.1152/jappl.1988.64.1.384
5. Leers MP, Kleinveld HA, Scharnhorst V. **Differentiating transudative from exudative pleural effusion: should we measure effusion cholesterol dehydrogenase**? Clin Chem Lab Med. 2007;45(10):1332-8. https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.285
6. J. M. Porcel and R. W. Light, "**Diagnostic approach to pleural effusion in adults**,"American Family Physician,vol.73,no.7,pp. 1211–1220, 2006. https://www.aafp.org/afp/2006/0401/p1211.html
7. Sara M. Nehring; Amandeep Goyal; Pankaj Bansal; Bhupendra C. Patel. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jan-, 2021. **C Reactive Protein.** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/
8. باكير، محمود. (2008). **الأهمية التشخيصية لمعايرة البروتين الارتكاسي C (CRP) في التفريق بين انصبابات السائل الجنبي الجنبية الدرنية والورمية**. مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية. مج: 24، عدد:2، 165–184. دمشق. سوريا. جامعة دمشق.
9. Kapisyzi Perlat , Argjiri Dhimitraq, Mitre Anila,et al. **The Use of Pleural Fluid CReactive Protein Level as a Diagnostic Marker for Pleural Effusions** : international journal of scientific research, March 2015 Volume : 4 | Issue : 3 | • ISSN No: 2277 – 8179. https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-(IJSR)/fileview.php?val=March_2015_1492842753__62.pdf
10. Mona Mansour Ahmed, Hesham A. Abdelhalim, Nora A.H. El Kholy. **Cut-off value of pleural fluid C-reactive protein in etiologic diagnosis of pleural fluid**. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis,Volume 63, Issue 3, 2014, Pages 617-623, ISSN 0422-7638. https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.03.012
11. Radhakrishnan, Praveen & Mathanraj, S. (2020). **Role of Pleural Fluid C-Reactive Protein in the Aetiological Diagnosis of Exudative Pleural Effusion.** JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH. 14. 10.7860/JCDR/2020/44532.13886. https://jcdr.net/articles/PDF/13886/44532_CE[Ra1]_F(SHU)_PF1(Chr_SL)_PFA(KM)_PN(SL).pdf
12. Mohamed, S.A.A., Agmy, G.R., Wafy, S.M. et al. **Value of C-reactive protein in differentiation between tuberculous and malignant pleural effusion**. Egypt J Bronchol 11, 49–55 (2017). https://doi.org/10.4103/1687-8426.198999
13. Gabhale SD, Taparia P, Yadav D. **Usefulness of pleural fluid CRP level in differential diagnosis of exudative pleural effusion**- A pilot study. Int J Clin Biochem Res.. 2015;2(2):97-109. https://www.ijcbr.in/article-details/594