

## تمييز انصباب الجنب الخبيث عن طريق النسبة الورمية (LDH المصل : ADA سائل الجنب)

لبنى معتز دياب\*

حسام اليردان\*\*

### الملخص

خلفية البحث وهدفه: يعد انصباب الجنب النَّحِي مشكلة شائعة، والخزعة النَّسِيجِيَّة للجنب هي المعيار الذهبي لتشخيص انصباب الجنب الورمي المنشأ، ولكنه إجراء غَازٍ ويحمل خطورة حدوث اختلاطات. وبسبب عدم وجود مشعرات تميز الانصباب الخبيث (كما في الانصباب السلي) كان ضرورياً دراسة مشعر نسبة LDH المصل إلى ADA سائل الجنب وقيمتها التشخيصية في تمييز الانصبابات الورمية من غير الورمية في الانصبابات النَّحِيَّة.

مواد البحث وطرائقه: دراسة مقطعية مستعرضة مكونة من 70 مريضاً (44 ذكور/26 إناث) لديهم انصباب جنب نَحِي (49 مريضاً انصباب ورمي، 21 مريضاً انصباب غير ورمي) في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سورية، في المدة بين كانون الثاني 2020 وكانون الثاني 2021.

أجري بزل جنب ومعايرة ADA السائل، ومعايرة LDH المصل، بشكل متزامن أو في 24 ساعة من إجراء البزل، وحساب النسبة الورمية (LDH المصل : ADA السائل)، وجرى تطبيق تحليل منحنى خصائص التشغيل للمستقبل (ROC) لتقدير خصائص النسبة الورمية التمييزية، ثم تحديد أفضل قيمة قطعية لها عن طريق مشعر يودن Youden Index بواسطة البرنامج الإحصائي MedCalc 20.009، وتحديد الحساسية والنوعية لهذه النقطة.

النتائج: وُجِدَ أنَّ تركيز LDH المصل، وقيمة النسبة الورمية (LDH المصل : ADA السائل) هو أعلى بشكل ملحوظ عند مرضى انصباب الجنب النَّحِي الذين لديهم خباثة. ووجد بالتَّحليل الإحصائي أنَّ تركيز ADA سائل الجنب يرتبط بشكل سلبي مع الخباثة، في حين يكون ارتباط LDH المصل والنسبة الورمية إيجابياً مع انصباب الجنب الخبيث، وبفارق هام إحصائياً ( $p = 0.0001$ ) لكلِّ منها.

وُجِدَ أنَّ أفضل نقطة قطعية للنسبة الورمية (LDH المصل : ADA السائل) توجه إلى الخباثة هي  $83.9 \leq$  وتملك حساسية 75.51%، نوعية 90.48%، قيمة تنبؤية إيجابية 94%، قيمة تنبؤية سلبية 61%، نسبة احتمال إيجابي 7.9 ونسبة احتمال سلبي 0.27. وبلغت المساحة تحت المنحنى ROC (AUC) 0.897.

الاستنتاج: إنَّ ارتفاع LDH المصل، والنسبة الورمية (LDH المصل : ADA السائل) عند مرضى انصباب الجنب النَّحِي يملك دلالة تمييزية بين انصباب الجنب الورمي وغير الورمي منذ اليوم الأول من الاستشفاء. إذ توجَّه القيمة  $\leq 83.9$  للنسبة الورمية إلى الخباثة بحساسية ونوعية عالية.

كلمات مفتاحية: أدينوزين دي أميناز، نازعة هيدروجين اللاكتات، انصباب الجنب الخبيث، النسبة الورمية.

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

\*\* مدرّس في قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز التنفسي) - كلية الطب البشري - جامعة دمشق

## Identifying Malignant Pleural Effusion by A Cancer Ratio (Serum LDH: Pleural Fluid ADA)

Lubna Motaz Diyah\*

Hussam AlBardan\*\*

### Abstract

**Background and aim:** Exudative pleural effusion is a common problem and tissue diagnosis is the gold standard for the diagnosis, but it is an invasive procedure with complications. In contrast to tuberculous pleurisy (TP), no accurate and commonly accepted biochemical marker of malignant pleural effusion (MPE) has been established. Therefore, the diagnostic potential of serum lactate dehydrogenase (LDH) to pleural fluid ADA ratio (Cancer ratio) was studied to identify malignant pleural effusion.

**Materials and Methods:** A cross sectional study of 70 patients (21 women/49 men) diagnosed with exudative pleural effusion (49 patients with malignant pleural effusion, 21 patients with non-malignant pleural effusion) at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between 2020-2021.

ADA levels were measured on pleural fluid obtained by thoracentesis and serum LDH levels were measured within 24 hours from thoracentesis. Cancer ratio (serum LDH/fluid ADA) was calculated, receiver operating characteristics curve (ROC) analysis was applied to estimate their discriminative properties, and Youden Index by MedCalc 20.009 was used to determine the best cut-off value of Cancer ratio and its sensitivity and specificity.

**Results:** Serum LDH and serum LDH to pleural fluid ADA ratio was significantly higher in cancer patients presenting with exudative pleural effusion. In multivariate logistic regression analysis, pleural fluid ADA was negatively correlated with malignancy, whereas serum LDH and serum LDH to pleural fluid ADA ratio was correlated positively with malignant pleural effusion (p value was 0.0001 for each).

For serum LDH: pleural fluid ADA ratio, a cut-off level of  $\geq 83.9$  showed sensitivity, specificity of 75.51% and 90.48%, respectively. The positive predictive value was 94%, while the negative predictive value was 61%. Positive likelihood ratio was 7.9, while the negative likelihood ratio at this cutoff was 0.27. The AUC was 0.897.

**Conclusion:** Higher serum LDH and serum LDH to pleural fluid ADA ratio in patients with exudative pleural effusion can distinguish between malignant and non-malignant effusion on the first day of hospitalization. The cut-off level for serum LDH: pleural fluid ADA ratio of 83.9 is highly predictive of malignancy in patients with exudative pleural effusion (whether lymphocytic or neutrophilic) with high sensitivity and specificity.

**Keywords:** Adenosine deaminase, lactate dehydrogenase, exudative pleural effusion, malignant, cancer ratio

\* M.D. Department of Internal medicine (Pulmonology) - Faculty of Medicine – Damascus University – Damascus – Syrian Arab Republic

\*\* Lecturer, Department of Internal Medicine (Respiratory Diseases) - Faculty of Human Medicine - University of Damascus - Damascus - Syrian Arab Republic

**المقدمة:**

يعرف انصباب الجنب بأنه التجمُّع غير الطبيعي للسائل ضمن جوف الجنب، الذي ينجم عن زيادة إنتاج السائل أو تناقص الامتصاص للمفاوي، أو كليهما معاً.

إن انصباب الجنب هو التظاهر الأكثر شيوعاً للمرض الجنبي، وتضم لائحة الأسباب التي تؤدي إلى حدوثه أمراضاً رئوية وغير رئوية. وأشيع أسبابه قصور القلب، وذات الرئة، والصمة الرئوية أو نتيجة ورم من منشأ رئوي أو جنبي، أو نقائل ورمية إلى الجنب من خارج تجويف الصدر كسرطان الثدي والمفوما وغيرها. (Diaz-Guzman, E et al., 2007,237)

إن الخطوة الأهم في التشخيص، هي بزل وتحليل سائل الانصباب، وتصنيفه إلى رشحي أو نتحي، بالاعتماد على نتائج الفحوصات الكيميائية الحيوية وفق معايير لايت (Light's Criteria Rule)، ووفقاً لمعايير لايت التقليدية، يُعدُّ انصباب الجنب نتحياً (exudate) في حال وجود واحدٍ على الأقل من المعايير الثلاثة التالية: (Light,R et al.,1972,507)

1- نسبة (بروتين سائل الانصباب / بروتين المصل) أكثر من 0.5 .

2- نسبة (LDH سائل الانصباب / LDH المصل) أكثر من 0.6 .

3- LDH سائل الانصباب أكثر من ثلثي الحد الأعلى لتركيز LDH المصلي في المخبر.

ولكي يُعدَّ الانصباب رشحياً (transudate)، يجب أن تغيب جميع المعايير السابقة.

وهنالك معايير أخرى بديلة للتمييز بين الانصباب الرشحي والنتحي (معايير لايت المعدلة)، لا تتطلب قياساً متزامناً لبروتين أو LDH المصل، ويُشخص انصباب الجنب أنه نتحي في حال اجتماع المعايير التالية: (Kalantri,S et al.,2007,431)

1- تركيز بروتين سائل الانصباب أعلى من 2.9 مغ/دل.

2- تركيز كوليسترول سائل الانصباب أعلى من 45 مغ/دل.

3- تركيز LDH سائل الانصباب أعلى من 0.45 ضعف الحد الأعلى الطبيعي ل LDH المصل.

إنَّ أهم الأسباب المرضية التي تسبب انصباب جنب نتحي (exudate) هي السل، والخبثاء وذات الرئة.

إن انصباب الجنب الخبيث (الورمي) هو ذو انذار سيء ومتوسط البقاء عند تشخيصه لايتجاوز 3-12 شهراً عادةً. (Roberts,M et al.,2010,32)

تفيد الدراسة الخلوية لسائل الجنب في تشخيص انصباب الجنب الورمي، لكن احتمال إيجابيته هي بحدود 60%. (Assawasaksakul,T et al., 2017,3161)

خزعة الجنب العمياء أو بتنظير الجنب تزيد من الحساسية التشخيصية لكنها تحمل خطورة حدوث اختلاطات (ريح صدرية أو نزف)، إضافة إلى كونها مكلفة وتتطلب تجهيزات تقنية خاصة (6). (Tian,P et al., 2014,5880)

ونظراً للصعوبة التي يواجهها الأطباء في الوصول لتشخيص الانصباب الورمي، ولعدم توفر وسيلة وحيدة تمكنا من الوصول للتشخيص بدقة وسهولة، تبقى الحاجة ماسة لاستتباط المزيد من وسائل استقصاء أسهل وأقل تكلفة، تساعد في تمييز الانصبابات الورمية من غير الورمية.

واعتماداً على نتائج العديد من الدراسات، (Verma,A et al.,2016-A) (Verma,A et al.,2016-B) وجد أن عيار أدينوزين دي أميناز ADA يكون مرتفعاً في انصبابات الجنب السلي، في حين يكون منخفضاً في الانصباب الورمي، مع ملاحظة أن مستوى LDH المصل عادة يكون عالياً بالانصباب الورمي.

ومن أجل ذلك أُشير إلى مقياس كيميائي مخبري جديد، ذي قيمة تشخيصية عالية في تمييز الانصباب الورمي المنشأ،

### مواد البحث وطرائقه:

كان جميع المرضى في هذه الدراسة على دراية تامة بالإجراء، وقد أخذت موافقتهم الخطية المستتيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية. لم تواجه هذه الدراسة تحديات أخلاقية خطيرة، حيث إن بزل الجنب وإجراء تحاليل مخبرية، هي خطوة روتينية في مقارنة مرضى الانصباب.

كان مصدر المعلومات في هذه الدراسة هو إضبارة المريض في أثناء قبوله في المستشفى، وقمنا بجمع معلومات سريرية (قصة مرضية وفحص سريري شامل مع توثيق موجودات فحص الجهاز التنفسي)، ومعلومات شعاعية وتحاليل مخبرية، ونتائج تحليل سائل الجنب مخبرياً وخلوياً إضافة إلى نتائج خزعات الجنب وذلك لجميع أفراد الدراسة. جمعت المعلومات وفقاً لاستمارة البحث لضبط معايير الإدخال والاستبعاد.

عند قبول المريض بتشخيص انصباب جنب فإنه يخضع لتقييم سريري، ومخبري، وشعاعي. حيث توثق في الإضبارة جميع المعلومات المتعلقة بما يلي: العمر، والجنس، والعادات الشخصية (التدخين / الكحولية)، والمهنة والتعرض البيئي، والسوابق المرضية، والدوائية، والجراحية، والسوابق العائلية، والتظاهر السريري للمريض.

أجريت مراجعة نتائج الصور الشعاعية البسيطة للصدر \_ خلفية أمامية أو جانبية\_ التصوير المقطعي المحوسب، تصوير بالأموح فوق الصوتية للصدر في حال كان الانصباب قليل (لتحديد كميته وأفضل نقطة لبزل الجنب).

### بزل الجنب:

أقيم بزل تشخيصي لسائل الجنب قبل تلقي أي علاج دوائي لدى جميع مرضى البحث. وبعد شرح الإجراء للمريض والإجابة عن تساؤلاته ومخاوفه وأخذ الموافقة الخطية، يُطلب من المريض الجلوس بوضعية

سُمي بالنسبة الورمية CR (cancer ratio)، وهو نسبة LDH المصل إلى ADA سائل الجنب، بعدة أداة تشخيصية مساعدة لتمييز الخباثة في انصباب الجنب النتحي، وبحساسية ونوعية عالية. وسنقوم في هذه الدراسة بتقييم فائدة حساب النسبة الورمية لدراسة انصباب الجنب النتحي في تمييز الانصباب الورمي، وهو اختبار بسيط وسريع ومعايرة قيمته (LDH,ADA) متوفرة في معظم مخابرننا ، ويمكن أن يصبح أداة تشخيصية تضاف إلى المعايير المخبرية الأخرى في دراسة الانصبابات النتحية وتمييز الورمية منها بشكل مبكر.

### عينة وطرائق البحث:

#### تصميم الدراسة:

دراسة مقطعية مستعرضة (cross sectional study) في شعبة أمراض الجهاز التنفسي في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق على مدى سنة كاملة ما بين كانون الثاني 2020 إلى كانون الثاني 2021.

#### عينة الدراسة:

المرضى المقبولين في شعبة الأمراض الصدرية بتشخيص انصباب جنب نتحي وفقاً لمعايير لايت المعدلة، وذلك في الفترة بين شهر كانون الثاني 2020 إلى كانون الثاني 2021.

#### معايير الإدخال في الدراسة:

- كل حالة انصباب جنب نتحي مقبولة للدراسة في شعبة الأمراض الصدرية في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين.

#### معايير الاستبعاد من الدراسة:

- رفض المريض الدخول في الدراسة  
- انصباب الجنب الرشح.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 70 مريضاً.

أجريت معايرة LDH المصل في مخابر مشفى الأسد والمواساة الجامعيين بمجال مرجعي (240-480) وحدة دولية/لتر (U/L)، في حين تمت معايرة ADA سائل الجنب في مخبر مشفى الأسد الجامعي بعد القيمة فوق (15 U/L) تدل على إيجابية الاختبار.

بعد صدور نتائج التحاليل المخبرية (لسائل الانصباب والمصل) قمنا بتصنيف نوع انصباب الجنب وفقاً لمعايير لايت المذكورة أعلاه إلى نتحي ورشحي، حيث استُبعد الرشحي ودراسة مرضى الانصباب النتحي.

ومن أجل وضع التشخيص النهائي، استدعت الحاجة القيام بإجراءات تشخيصية وهي خزعات جنب (عمياء أو بتظير الجنب الجراحي) وإرسال العينات النسيجية إلى مخبر التشريح المرضي للدراسة النسيجية، إضافة إلى التظير قصبي وخزعة موجهة بالطبقي في جدار الصدر عند بعض المرضى.

الانصباب بسبب الخباثة: أجري تشخيصه بالاعتماد على وجود خلايا شاذة في سائل الجنب بالدراسة الخلوية، أو على نتائج التشريح المرضي للخزعات النسيجية من الجنب. الانصباب السلي: أجري تشخيصه بناءً على إيجابية التحري المباشر لعصية كوخ، أو إيجابية زروعات العصية السلية على سائل الجنب أو الخزعة النسيجية، أو إيجابية نتيجة الخزعة النسيجية من الجنب (حبيبومات متجينة).

#### الطرق الإحصائية المتبعة:

جُمعت البيانات ومن ثم جرى ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام برنامج Excel 2010 وبرنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) IBM-SPSS، استُعرضت الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي، والانحراف المعياري، والحد الأدنى، والحد الأعلى، والنسبة المئوية. وعُدَّت القيمة التنبؤية الأقل من (0.05) هامة إحصائياً.

انحناء خفيف للأمام، ويجري التحقق من موقع الانصباب سريرياً وكذلك بمراجعة الصور الشعاعية. يحدّد موقع البزل ب1-2 مسافة وريية تحت الحد الأعلى للانصباب بالقرع ثم تعقيم الجلد جيداً بالكحول وعند الضرورة نقوم بتخدير الجلد، العضلات الوريية، الجنب الجدارية ب 10 مل من الليدوكائين 2%.

يجري الدخول بالإبرة قياس (G21) بسرغ 50 مل على الحافة العلوية للضلع المناسب ونقوم بسحب السائل.

بعد بزل عينة السائل، نقوم بتأمل المظهر العياني للسائل، وإرسال عينات في أنابيب معقمة لإجراء التحاليل التالية بشكلٍ روتيني:

- تعداد عام وصيغة.
- قياس تركيز البروتين الكلي، الألبومين، LDH، السكر والكوليسترول.

قمنا بإجراء التحاليل التالية على سائل الجنب عند الضرورة وفقاً للسياق السريري:

- إرسال حوالي 20 مل من سائل الجنب في أنابيب معقمة إلى مخبر التشريح المرضي من أجل الدراسة الخلوية والتحري عن الخلايا الشاذة.
- إرسال عينات من سائل الجنب من أجل تلوين غرام والزرع الجرثومي.
- إرسال عينات من سائل الجنب من أجل التحري المباشر والزرع لعصية كوخ.

#### التحاليل الدموية :

سحبت عينات دموية في توقيت إجراء البزل التشخيصي ذاته (أو في غضون 24 ساعة من البزل وقبل تلقي أي علاج دوائي) لإجراء التحاليل المخبرية التالية:

- تعداد عام وصيغة (CBC)، وسكر، وبروتين كلي، وألبومين، LDH، وكرياتينين، وبولة، وخمائر الكبد (ALT ، AST)، كوليسترول، CRP.

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية والمقارنة بين مجموعات البحث، قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

الجدول (1): الخصائص الديموغرافية لمرضى البحث

المتغير	العدد	النسبة المئوية
الفئة العمرية (سنة)		
25-15	6	8.6%
35-26	8	11.4%
45-36	12	17.1%
55-46	12	17.1%
65-56	12	17.1%
75-66	16	22.9%
85-76	4	5.7%
الجنس		
ذكر	44	62.9%
أنثى	26	37.1%

- لمقارنة المتغيرات المتواصلة أُجري اختبار (t - student test) والتعبير عنه ب "t".  
 - للمتغيرات الفئوية ذات التوزيع الطبيعي فأجري اختبار (chi-square) والتعبير عنه ب "X2" لمقارنتها.  
 - تحليل منحنى خصائص تشغيل المستقل (ROC)، ولُوحظت القدرة التشخيصية للنسبة الورمية باستخدام المنطقة تحت منحنى ROC (AUC). استُخدم مشعر Youden index بواسطة البرنامج الإحصائي MedCalc 20.009 لتحديد أفضل نقطة قطعية (cutoff-point) لقيمة النسبة الورمية من أجل تمييز انصباب الجنب الورمي.

توزع مرضى البحث حسب سبب الانصباب:  
 اشتملت عينة مرضى انصباب الجنب النتحى على خمس مجموعات حسب سبب الانصباب والتشخيص النهائي:  
 (1) مجموعة الانصباب الورمي: وهي المجموعة الأكبر عدداً، حيث اشتملت على 49 مريضاً ومريضة، وشكل الانصباب الورمي نسبة 70% من مرضى الدراسة.  
 (2) مجموعة الانصباب الدرني (السلي): اشتملت على 13 مريضاً ومريضة.  
 (3) مجموعة تقيح الجنب: اشتملت على 3 مرضى.  
 (4) مجموعة الانصباب المرافق لذات الرئة: اشتملت على 4 مرضى.  
 (5) مجموعة الانصباب دوائي المنشأ: اشتملت على مريض واحد فقط.

حُسبت الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية، القيمة التنبؤية السلبية، والدقة، ونسبة الاحتمال الإيجابي ونسبة الاحتمال السلبى للنسبة الورمية في تشخيص انصباب الجنب الورمي.

### النتائج:

أجريت دراستنا على (70) مريضاً ومريضة بانصباب جنب نتحي لأسباب مختلفة، تراوحت أعمارهم بين 16-80 سنة، بمتوسط مقداره 54 سنة، وانحراف معياري قدره 18.21 سنة، وقد كانت غالبية المرضى (74.2%) ضمن الفئة العمرية بين (36-75 سنة).  
 بلغ عدد الذكور في عينة البحث 44 مريضاً (62.9%) وعدد الإناث 26 مريضة (37.1%).

يوضح الجدول (2) والشكل (2) توزع المرضى حسب سبب الانصباب:

الجدول (2): توزع المرضى حسب سبب الانصباب

سبب الانصباب	العدد	النسبة المئوية
ورمي	49	70%
سلي	13	18.6%
تقيح جنب	3	4.3%
مرافق لذات الرئة	4	5.7%
دوائي	1	1.4%

يبين الجدول (3) ملخص التحليل الإحصائي لقيم النسبة

الورمية عند مجموعتي مرضى الدراسة (الورمي وغير

الورمي):

الجدول(3): التحليل الإحصائي لقيم النسبة الورمية عند مجموعتي مرضى الدراسة.

P-value	النسبة الورمية				عدد المرضى	نوع الانصباب.
	الحد الأعلى	الحد الأدنى	الانحراف المعياري	المتوسط		
<0.0001	786	30.1	132.31	171.6	49	ورمي
	137.5	3.7	36.67	46.9	21	غير ورمي

وجد أن متوسط النسبة الورمية عند مرضى انصباب الجنب الورمي أعلى منه عند مرضى انصباب الجنب غير الورمي، وقد كان هذا الفرق ذو دلالة إحصائية هامة (P.value<0.0001).

دور النسبة الورمية في تمييز انصباب الجنب الورمي عن غير الورمي:

درُست النقاط القطعية لمرضى الدراسة، وحسبت حساسية ونوعية كل نقطة، ومُثلت الدراسة على منحنى ROC (ROC curve) وحساب المساحة تحت المنحنى (Area Under Curve)، والشكل (3) يوضح منحنى ROC الذي يبين أفضل نقطة قطعية عند القيمة < 83.97 حسب مشعر يودن Youden's index، حيث بلغت الحساسية عند هذه النقطة 75.5%، والنوعية 90.5%.

ويشير الشكل (3) إلى أن المساحة تحت المنحنى AUC تساوي 0.897، أي يقع ضمن المجال (0.8-0.9) مما يدل على أن الاختبار جيد في تمييز نوع الانصباب.

فُسِّمَ مرضى الانصباب النتحي إلى مجموعتين (حسب سبب الانصباب):

- انصباب ورمي: اشتمل على 49 مريضاً ومريضة

- انصباب غير ورمي: اشتمل على 21 مريضاً ومريضة

توزع المرضى حسب النسبة الورمية (serum LDH/fluid ADA):

بلغ متوسط النسبة الورمية عند جميع المرضى 134.2 بمجال يتراوح بين (3.7 - 786).

بلغ متوسط النسبة الورمية عند مرضى انصباب الجنب الورمي 171.6 بمجال يتراوح بين (30.1-786).

بلغ متوسط النسبة الورمية عند مرضى انصباب الجنب السلي 26.8 بمجال يتراوح بين (3.7-75.7).

بلغ متوسط النسبة الورمية عند مرضى انصباب الجنب غير الورمي 46.9 بمجال يتراوح بين (3.7-137.5).

(الحساسية + النوعية)-1، فوجد أن القيمة 83.9 تملك أعلى قيمة للمشعر، وهذا يعني امتلاك أفضل حساسية ونوعية للنسبة.

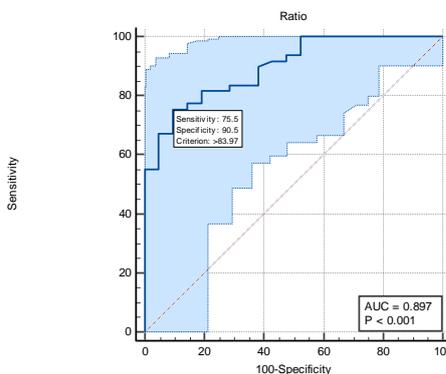
والجدول (5) التالي يوضح الدور التشخيصي للنسبة الورمية عند عدة نقاط قطعية cut-off points:

الجدول (5): الدور التشخيصي للنسبة الورمية عند عدة نقاط قطعية

النسبة الورمية	انصباب ورمي (عدد المرضى)	انصباب غير ورمي (عدد المرضى)	الحساسية	النوعية	PPV	NPV	الدقة
<76	39	4	79.59	80.95	%90	%65	%81
<80	38	4	77.55	85.71	%90	%60	%78
<83.9	37	2	75.51	90.48	%94	%61	%80
<91	36	2	73.47	90.48	%94	%59	%78
<97	35	2	69.39	90.48	%94	%55	%75
<109	33	1	65.31	95.24	%97	%55	%81
<140	26	0	%53	%100	%100	%48	%68

يمتلك مرضى انصباب الجنب الورمي متوسط تركيز LDH في المصل، ومتوسط قيم النسبة الورمية أعلى بفارق هام من الناحية الإحصائية، مقارنةً بمرضى انصباب الجنب غير الورمي ( $P < 0.0001$ ).

كما يلاحظ أن متوسط تركيز ADA على سائل الجنب عند مرضى الانصباب غير الورمي (الذي يشمل بمعظمه مرضى الانصباب السلي) أعلى بفارق هام من الناحية الإحصائية، مقارنةً بمرضى الانصباب الورمي ( $P < 0.0001$ ). كما هو موضح بالجدول (6).



الشكل (3): منحني ROC والمساحة تحت المنحني.

ويوضح الجدول (4) الدور التشخيصي للنسبة الورمية عند النقطة القطعية (83.97) في تمييز انصباب الجنب:

الجدول (4): الدور التشخيصي للنسبة الورمية عند النقطة القطعية (83.97)

37	الإيجابية الحقيقية TP
19	السلبية الحقيقية TN
2	الإيجابية الكاذبة FP
12	السلبية الكاذبة FN
%75.51	الحساسية: (TP/TP+FN)
%90.48	النوعية: (TN/TN+FP)
%94	القيمة التنبؤية الإيجابية (PPV): (TP/TP+FP)
%61	القيمة التنبؤية السلبية (NPV): (TN/TN+FN)
%80	دقة التشخيص: (TP+TN/N)
7.9	نسبة الاحتمال الإيجابي (PLR): (الحساسية/(1-النوعية))
0.27	نسبة الاحتمال السلي (NLR): (1-الحساسية)/النوعية

إن أفضل نقطة قطعية للنسبة الورمية لتمييز انصباب الجنب الورمي من غير الورمي هي عند القيمة  $83.9 \leq$ ، حيث تتوافق مع حساسية %75.51، نوعية %90.48، قيمة تنبؤية إيجابية %94، قيمة تنبؤية سلبية %61، وذلك بحساب مشعر يودن لكل نقطة قطعية عن طريق المعادلة

الجدول (6): يوضح العلاقة بين القيم المخبرية ونوع الانصباب

P.value	المجال		المتوسط	نوع الانصباب	القيم المخبرية المدروسة
	الأعلى	الأدنى			
0.0001	1707	113	501	انصباب ورمي	Serum LDH
	700	182	328	انصباب غير ورمي	
0.0001	17	1.24	4.03	انصباب ورمي	Fluid ADA
	55	3.2	12.48	انصباب غير ورمي	
0.0001	786.6	30.18	171.6	انصباب ورمي	النسبة الورمية
	137.5	3.71	46.9	انصباب غير ورمي	

## المقارنة مع نتائج الدراسات العالمية:

الجدول (7): مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية

المتغيرات	عدد المرضى	AUC	القيمة القطعية cut-off	الحساسية	الخصوصية	TP	FP	FN	TN	الفحص المرجعي للتشخيص
دراستنا 2021	70	0.897	83.9 (15.5)	75.51	90.48	37	2	12	19	الدراسة الخلوية، خزعة الجنب
دراسة Verma1 سنغافورة 2016 (7)	154	0.81	20	%98	%94	98	3	2	51	الدراسة الخلوية، خزعة الجنب
دراسة Verma2 سنغافورة 2016 (8)	118	0.81	20	%95	%85	80	5	4	29	الدراسة الخلوية، خزعة الجنب
دراسة Zhang الصّين 2016 (9)	987	0.84	10.6	%94	%73	299	183	19	486	الدراسة الخلوية، خزعة الجنب
دراسة Elmahalawy مصر 2017 (10)	60	1.00	5.03	%100	%87	20	6	0	34	خزعة الجنب فقط
دراسة Korczynski بولندا 2018 (11)	140	0.83	16.4	%95	%68	70	21	4	45	خزعة الجنب فقط
دراسة Ren الصّين 2021 (12)	219	0.94 0.84	12.9 19.2	%88.9 %81.3	%88.8 %87.2	/	/	/	/	الدراسة الخلوية، خزعة الجنب

### ملاحظات حول دراسات المقارنة العالمية:

- جميع الدراسات السابقة اشتملت فقط على مرضى انصباب الجنب السلي والمرافق لذات الرئة في مجموعة الشاهد، ولم تضم مرضى انصباب الجنب النتحى لأسباب أخرى كأمراض النسيج الضام، الانصباب الكيلوسي أو الدوائي.. حتى يتسنى لنا تعميم النتائج على تلك المجموعات من المرضى.
- دراسة سنغافورة Verma1، وكذلك الدراسة البولندية ودراسة الصين Ren 2021 (Verma,A et al.,2016-A), (Korczyński,P et al.,2018,354), (Ren,Z et al.,2021) هي من النمط القهقري retrospective، بينما الدراسة المصرية لم تحدد اتجاه الدراسة. (Elmahalawy,I et al.,2017,671) كذلك دراسة سنغافورة Verma2 (Verma,A et al.,2016-B) درست مرضى انصباب الجنب النتحى اللغاوي فقط، لذلك فهذه الدراسات تحمل خطر الانحياز في اختيار العينة.
- في دراسة سنغافورة Verma1<sup>(7)</sup> ذكر استبعاد عينات التسرب التي فقدت، بسبب عدم التوصل للتشخيص النهائي، وقد يكون لذلك تأثير في نتائج الدراسة.
- جميع دراسات المقارنة العالمية اعتمدت طرق معايرة مختلفة عن طريقة المعايرة في دراستنا، إذ كان المجال المرجعي في دراسات المقارنة لLDH المصل (140-280) وحدة دولية/لتر (U/L)، في حين كان في دراستنا (240-280) U/L.
- كذلك عُدَّت القيمة <40 U/L لـ ADA السائل إيجابية وموجهة للانصباب السلي لديهم، في حين اعتمدت في مخابرننا القيمة <15 U/L.

وبالحساب التقريبي للقيمة القطعية للنسبة الورمية في دراستنا لتعادل قيم دراسات المقارنة، وجد أنها تعادل القيمة **15.55**.

وجد بالتحليل التلوي Meta-analysis للدراسات الخمس الأولى السابقة<sup>(13)</sup> (Han,Y et al.,2019,554) أن مشعر النسبة الورمية يملك في تمييز الانصباب الورمي القيم التالية: حساسية 0.97، نوعية 0.89، نسبة الاحتمال الإيجابي PLR 8.64، نسبة الاحتمال السلبي NLR 0.04 ونسبة الأرجحية التشخيصية DOR بلغت 228.75.

وحسبت المساحة تحت المنحنى sROC للنسبة الورمية لمجموع الدراسات وكانت 0.98 (بفاصلة ثقة 95% ومجال ثقة 0.97-0.99) وهي تدل على أن النسبة الورمية تملك احتمالية تشخيصية عالية للانصباب الورمي، وهي أعلى من القيمة التشخيصية للمشعرات الورمية الأخرى المعروفة سابقاً (كـCEA، NSE، CA 15-3 وغيرها).

تدل نسبة الاحتمال السلبي NLR 0.04 (وهي أقل من 0.1) على أن سلبية النسبة الورمية كافية لاستبعاد انصباب الجنب الورمي، في حين تدل نسبة الاحتمال الإيجابي PLR 8.64 (وهي أقل من 10) على أن إيجابية النسبة الورمية غير كافية لعدّ الانصباب ورمياً.

**المناقشة:**

في دراستنا هذه، قمنا بتقييم 70 مريضاً (44 ذكر و 26 أنثى) مع انصباب جنب نتحي بطريقة الدراسة المقطعية المستعرضة (cross sectional study). تكوّنت مجموعة انصباب الجنب غير الورمي (مجموعة الشاهد) من 21 مريضاً شملت مرضى انصباب جنب سلي، وانصباب مرافق لذات الرئة، وتقيح جنب وانصباب دوائي. بالمقابل شملت مجموعة انصباب الجنب الورمي على 49 مريضاً (أغلبهم بتشخيص سرطان رئة أو لمفوما).

أظهر التحليل الإحصائي أنّ متوسط النسبة الورمية عند مرضى انصباب الجنب الورمي أعلى منه عند مرضى انصباب الجنب غير الورمي، وقد كان هذا الفرق ذا دلالة إحصائية هامة ( $P.value < 0.0001$ ). كذلك كان للقيم المخبرية LDH المصل و ADA السائل دلالة إحصائية هامة في التمييز بين الانصباب الورمي وغير الورمي.

نلاحظ وجود فرق واضح في القيمة القطعية للنسبة الورمية في دراستنا (التي بلغت 83.9) مقارنة بالدراسات العالمية، ويمكن تفسير ذلك بأمر عدة:

**الأول:** اختلاف طريقة المعايرة المخبرية والمجال المرجعي لمتغيرات النسبة الورمية (LDH المصل و ADA سائل الجنب) بين دراستنا والدراسات العالمية كما ذكرنا.

**الثاني:** نلاحظ في دراستنا قيماً مرتفعة نوعاً ما لـ LDH المصل، ربما لأن عينات الدراسة جميعها كانت لمرضى مقبولين في المشافي، ومع أنّ العينات كانت لمرضى مستقرين، إلا أن ذلك قد يكون له تأثير في ارتفاع قيم LDH المصل لديهم (ربما بسبب انحلال الدم عند البعض) الذي قد سبب ارتفاع في قيم النسبة الورمية وقيمة قطعية أعلى مقارنة بالدراسات العالمية، (علماً أنه قد ذكرت هذه الملاحظة أيضاً في دراسة سنغافورة (Verma) .

**الثالث:** أن متوسط قيم ADA في السائل في دراستنا منخفض نسبياً (4.03 في الانصباب الورمي، 12.48 في غير الورمي) مقارنة بالدراسات العالمية، علماً أن القيمة المعتمدة في مخابرنا التي تحدد إيجابية الـ ADA هي <15 U/L وأغلب مرضى السل المشخصين في دراستنا لديهم قيم قريبة من ذلك. يمكن أن يفسر ذلك بأن معظم مرضانا من الفئة العمرية الأكبر من 50 عاماً كما ذكرنا، ومذكور في عدة دراسات سابقة أن تركيز ADA السائل يتناقص في الفئات العمرية المتقدمة، ودرس ذلك بشكل مفصل في دراسة Ren الصّين 2021 (التي حددت نقاط قطعية للـ ADA تعادل 13 بالأعمار  $\geq 50$  سنة، و 9 بالأعمار <50 سنة).

**محددات الدراسة:**

**أولاً:** مع أن العينة اشتملت في مجموعة مرضى الشواهد (ذوي الانصباب غير الورمي) على مرضى تقيح الجنب والانصباب الدوائي، إلى جانب مرضى الانصباب السلي والانصباب المرافق لذات الرئة (وهما الأكثر شيوعاً)، إلا أن عدد هؤلاء المرضى في العينة قليل بحيث يصعب تعميم النتائج على هذه الفئة من المرضى.

**ثانياً:** اشتملت العينة على مرضى انصباب الجنب النتحي المقبولين في المشافي كما ذكرنا، ولم تشمل مرضى انصباب الجنب الخارجيين والمراجعين للعيادات، مما قد يكون له تأثير في ارتفاع قيم LDH المصل لديهم وربما بالنتيجة ارتفاع في قيم النسبة الورمية.

## الاستنتاجات:

## التوصيات:

1. ضرورة توافر المادة المستخدمة لإجراء التحليل المخبري ADA على سائل الجنب في جميع مشافي الدولة ومراكز مكافحة التدخين والكشف المبكر عن الأورام، وذلك لتوسيع استخدام مشعر النسبة الورمية كأداة تشخيصية لاستبعاد الانصبابات الجنب الورمية أو التوجه إليها، بغية تشخيصها مبكراً، وكذلك تجنب خزعة الجنب والاختلاطات الناجمة عنها.
  2. إجراء دراسات في المستقبل تشمل عدداً أكبر من المرضى مع اشتغال التشخيصات التفريقية الأخرى لانصباب الجنب النتحي (كمرضى انصبابات الجنب بأفات النسيج الضام)، وحساب النقاط القطعية الأفضل للنسبة الورمية لاعتمادها، وتعميم نتائجها بشكل أكثر موثوقية.
  3. إجراء دراسات في المستقبل، تقيّم العلاقة الخطية بين ADA على سائل الجنب والمتغيرات الكمية مثل العمر وLDH السائل.
1. في دراستنا للقيم المخبرية ADA سائل الجنب، LDH المصل وبعد حساب النسبة الورمية (LDH المصل/ADA سائل الجنب) وجد أن:
    1. متوسط تركيز ADA على سائل الجنب في الانصباب النتحي غير الورمية (12.48) أعلى منه في الانصباب الورمي (4.03) ويفارق هام إحصائياً (P.value=0.0001).
    2. متوسط تركيز LDH المصل أعلى في الانصباب الورمي المنشأ (501) منه في الانصباب غير الورمي (328) ويفارق هام إحصائياً (P.value=0.0001).
    3. عند القيمة  $83.9 \leq$  للنسبة الورمية (LDH المصل/ADA السائل) يكون احتمال الانصباب الورمي وارداً أكثر من الانصباب غير الورمي بحساسية 75.51%، ونوعية 90.48%، وقيمة تنبؤية إيجابية 94%، وقيمة تنبؤية سلبية 61%، ودقة تشخيص 80%، ونسبة احتمال ايجابي 7.9، ونسبة احتمال سلبي 0.27 .
    4. عند القيمة  $140 \leq$  للنسبة الورمية تكون الحساسية والنوعية 100% لتشخيص انصباب الجنب الورمي عن طريق هذه النسبة المخبرية.

## References

1. Diaz-Guzman, E., & Dweik, R. A. (2007). **Diagnosis and management of pleural effusions: a practical approach.** *Comprehensive therapy*, 33(4), 237–246.
2. Light, R. W., Macgregor, M. I., Luchsinger, P. C., & Ball, W. C., Jr (1972). **Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates.** *Annals of internal medicine*, 77(4), 507–513.
3. Kalantri, S., Joshi, R., Lokhande, T., Singh, A., Morgan, M., Colford, J. M., Jr, & Pai, M. (2007). **Accuracy and reliability of physical signs in the diagnosis of pleural effusion.** *Respiratory medicine*, 101(3), 431–438.
4. Roberts, M. E., Neville, E., Berrisford, R. G., Antunes, G., Ali, N. J., & BTS Pleural Disease Guideline Group (2010). **Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010.** *Thorax*, 65 Suppl 2, ii32–ii40.
5. Assawasaksakul, T., Boonsarngsuk, V., & Incharoen, P. (2017). **A comparative study of conventional cytology and cell block method in the diagnosis of pleural effusion.** *Journal of thoracic disease*, 9(9), 3161–3167.
6. Tian, P., Shen, Y., Wan, C., Yang, T., An, J., Yi, Q., Chen, L., Wang, T., Wang, Y., & Wen, F. (2014). **Diagnostic value of survivin for malignant pleural effusion: a clinical study and meta-analysis.** *International journal of clinical and experimental pathology*, 7(9), 5880–5887.
7. Verma, A., Abisheganaden, J., & Light, R. W. (2016). **Identifying Malignant Pleural Effusion by A Cancer Ratio (Serum LDH: Pleural Fluid ADA Ratio).** *Lung*, 194(1), 147–153.
8. Verma, A., Dagaonkar, R. S., Marshall, D., Abisheganaden, J., & Light, R. W. (2016). **Differentiating Malignant from Tubercular Pleural Effusion by Cancer Ratio Plus (Cancer Ratio: Pleural Lymphocyte Count).** *Canadian respiratory journal*, 2016, 7348239.
9. Zhang, F., Hu, L., Wang, J., Chen, J., Chen, J., & Wang, Y. (2017). **Clinical value of jointly detection serum lactate dehydrogenase/pleural fluid adenosine deaminase and pleural fluid carcinoembryonic antigen in the identification of malignant pleural effusion.** *Journal of clinical laboratory analysis*, 31(5), e22106.
10. Elmahalawy, I.I., et al., **Role of cancer ratio and carcinogenic embryonic antigen ratio in diagnosis of pleural effusion.** *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2017. 66(4): p. 671-674.
11. Korczyński, P., Mierzejewski, M., Krenke, R., Safianowska, A., & Light, R. W. (2018). **Cancer ratio and other new parameters for differentiation between malignant and nonmalignant pleural effusions.** *Polish archives of internal medicine*, 128(6), 354–361.
12. Ren, Z., & Xu, L. (2021). **Role of cancer ratio and other new parameters in the differential diagnosis of malignant pleural effusion.** *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 76, e2515.
13. Han, Y. Q., Zhang, L., Yan, L., Ouyang, P. H., Li, P., & Hu, Z. D. (2019). **Diagnostic accuracy of cancer ratio for malignant pleural effusion: a systematic review and meta-analysis.** *Annals of translational medicine*, 7(20), 554.