الجمهوريَّة العربيَّة السُّوريَّة
جامعة دمشق
كليَّة الطِّب البشري
قسم الأمراض الباطنة

تمييز انصباب الجنب الخبيث عن طريق النِّسبة الورميّة (LDH المصل : ADA سائل الجنب)

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

أطروحة مقدَّمة لنيل درجة الماجستير في أمراض الجهاز التَّنفسي

إعداد طالبة الدِّراسات العليا

لبنى معتز دياب

بإشراف

الدكتور: حسام البردان

المدرس الدكتور في كلية الطب البشري
جامعة دمشق

2022 م

لجنة المناقشة

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق
بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المقدمة من قبل طالبة الدراسات العليا:
لبنى معتز دياب تبين أنه قد تم التقيد بكافة الملاحظات وتم إجراء كافة التصويبات المطلوبة.

أعضاء اللجنة:

المدرس الدكتور في قسم الأمراض الباطنة، اختصاص الصدرية، كلية الطب البشري، جامعة دمشق- مشرفاً
م.د حسام البردان

الأستاذ المساعد الدكتور في قسم الأورام، النائب العلمي لكلية الطب البشري، جامعة دمشق- عضواً
أ.م.د ماهر سيفو

المدرس الدكتور في قسم الأمراض الباطنة، اختصاص الصدرية، كلية الطب البشري، جامعة دمشق- عضواً
م.د عمار الزين

شكر وتقدير

المدرس الدكتور حسام البردان

المشرف على هذا البحث، المدرس المتميز وصاحب الفضل والخلق الرفيع، الذي أعطاني الكثير من وقته ونصائحه القيّمة، متابعاً باهتمام كل خطوة في طريق إنجاز هذا البحث،
لك مني كل التقدير والاحترام، والشكر الخالص لإشرافك على هذا البحث، مع تمنياتي بدوام العافية والنجاح والتألق.

الأستاذ المساعد الدكتور ماهر سيفو

أستاذي الكريم والذي كان لي الشرف الكبير بتواجده في لجنة الحكم والنهل من علمه الغزير وإمدادي بالملاحظات القيمة والمعلومات المفيدة بكل تواضع ورُقي وروح سامية، جُزيت عني كل خير أستاذي الفاضل.

المدرس الدكتور عمار الزين

مدرسنا المتميز والذي كان له الفضل الكبير في مسيرتنا بهذا الاختصاص والفضل الأكبر في إغناء هذا البحث بالكثير من الملاحظات القيمة والنصائح، جزيت عني كل خير لدعمك الدائم لمسيرتنا العلمية

الإهداء

الحمد لله ربي الذي بنعمته تتم الصالحات، والسلام على رسولي الكريم

إلى قدوتي ومصدر فخري واعتزازي، إلى أمني وأماني وملاذي في هذه الحياة، من مهّد لي بكل قوة وحب درباً للنجاح والتفوق، إلى أن اشتد عودي بتوفيق الله وبرضاه لأرفع رأسه عالياً ...

أبي الغالي.. معتز دياب

إلى القلب الحنون والعين الساهرة، إلى من تحار الكلمات في وصفها، من ضحت بالكثير من وقتها وجهدها، وصبرت وأعطت لتؤمن لنا الراحة وتجعل منا أبناءً بارّين متميزين، إلى من أحمد ربي دائما أنني ابنتها وسأظل أفخر بها ما حييت..

أمي الحبيبة.. ريم عودة

إلى من ينبض قلبي له حباً، إلى من عرفت في ظله معنى السَّكينة والأمان، من أمسك بيدي ومضينا معاً خطوة بخطوة في درب الجد والعمل منذ الشهر الأول في رحلة اختصاصي، من أفتخر بأنه أبٌ وقدوة لطفليَّ (ماسة وبسام)، أنت هدية خالقي..

زوجي الحبيب.. رياض العسس

إلى شقيقة الدم والروح، من كانت لي السند في كل خطوة أخطيها، ولا زالت نصائحها وعقلها النيّر يوجه مسيرتي ويطمئن روحي..

أختي الحنونة.. سارة

إلى سندي وعزوتي، إلى من علمتهما أولى كلماتهما في صغرهما، فكبرا وعّلماني معنى الصبر والمثابرة والإصرار على بلوغ الهدف، من أفخر بهما دائماً وأبداً..

أخوَيَّ.. سامر وسمير

إلى كل من ساندني وشجعني وكان لي معيناً في مسيرتي، عائلتي الكبيرة، عائلة زوجي، أساتذتي، أصدقائي وزملائي الأعزاء، لكم مني خالص الود والامتنان..

مُحبَّتكم.. لبنى

فهرس المحتويات

العنوان :	رقم الصَّفحة :
الملخّص باللغة العربية	9
الجزء التمهيدي	10
1- المقدمة	10
2- المشكلة البحثية	11
3- التساؤلات	11
4- هدف البحث وأهميته	11
5- حدود البحث	11
6- مناهج البحث وأدواته	12
7- الدراسات السابقة	14
8- مكونات البحث	15
الجزء الأول : القسم النَّظري	17
الفصل الأول: انصباب الجنب	18
1-1- الخصائص التشريحية والنَّسيجية للجنب	18
1-2- تعريف انصباب الجّنب	20
1-3- الآليّة الإمراضيّة	22
1-4- التّصنيف	24
1-5- التّأثيرات الفيزيولوجية لانصباب الجنب	28
الفصل الثاني: تشخيص انصباب الجنب	30
2-1- التّقييم السَّريري	30
2-2- التّقييم الشُّعاعي	33
2-3- بزل الجنب	35
2-4- تحليل سائل الجّنب	37
الفصل الثالث: الأسباب الأشيع لانصباب الجنب	46
3-1- انصباب الجّنب السلّي	46
3-2- انصباب الجّنب الخبيث	50
3-3- انصباب الجنب المرافق لذات الرِّئة	55
الفصل الرابع: دور القيم المخبرية في تمييز سبب الانصباب	57
4-1- دور ADA في تشخيص انصباب الجّنب السّلي	57
4-2- دور LDH في تشخيص انصباب الجّنب الخبيث	60
الجزء الثاني : القسم العملي	61
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه	62

1-1- خلفيّة البحث و أهميَّته	62
1-2- هدف البحث	63
1-3- عيِّنة البحث	63
1-4- مواد و طرق إجراء البحث	64
الفصل الثاني: النتائج	71
2-1- توزع المرضى حسب العمر	71
2-2- توزع المرضى حسب الجنس	71
2-3- توزع المرضى حسب سبب الانصباب	72
2-4- توزع مرضى الانصباب الورمي حسب الورم البدئي	72
2-5- توزع المرضى حسب النسبة الورمية (serum LDH/fluid ADA)	73
2-6- دور النسبة الورمية في تمييز انصباب الجنب الورمي عن غير الورمي	74
الفصل الثالث: المناقشة و المقارنة مع نتائج الدراسات العالميّة	78
الفصل الرابع: الاستنتاجات والتَّوصيات	83
المراجع	85
الملاحق	90
ملحق (1): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث	90
ملحق (2): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث	91
الملخص باللغة الإنكليزية Abstract	92

فهرس الجَّداول

رقم الجدول :	رقم الصفحة :
الجدول (1) : أسباب انصباب الجّنب مرتّبة حسب الشُّيوع في الولايات المتّحدة	20
الجدول (2): الآليات المرضيّة التي يحدثُ فيها انصباب الجّنب	22
الجدول (3): أسباب انصبابات الجّنب الرشحيّة	24
الجدول (4) : أسباب انصبابات الجّنب النَّتحيّة	26
الجدول (5) : الخصائص العيانية لسائل الجّنب ودورها التَّشخيصي	38
الجدول (6) : الفحوص المخبريّة الأساسيّة والإضافيّة التي تجري على سائل الجّنب	39
الجدول (7): تَوزُّع مرضى البحث حسب الفئات العمرية	71
الجدول (8) : توزُّع المرضى حسب الجنس	72
الجدول (9) : توزُّع المرضى حسب سبب الانصباب	72
الجدول (10): توزع مرضى الانصباب الورمي حسب الورم البدئي	72
الجدول (11): التحليل الإحصائي لقيم النّسبة الورميّة عند مجموعتي مرضى الدِّراسة	73
الجدول (12): الدور التشخيصي للنسبة الورميّة عند النقطة القطعيّة (83.97)	75
الجدول (13): الدور التشخيصي للنسبة الورميّة عند عدّة نقاط قطعيّة	76
الجدول (14): العلاقة بين القيم المخبريّة ونوع الانصباب	77
الجدول (15) : مقارنة دراستنا مع الدّراسات العالميّة	78

فهرس الأشكال

رقم الشَّكل :	رقم الصَّفحة:
الشكل (1) : شكل ترسيمي لجوف وغشاء الجّنب	19
الشكل (2) : شكل ترسيمي لمقياس الضَّغط داخل الجّنب	37
الشكل (3) : صورة بسيطة للصَّدر لمريض لديه انصباب جنب أيسر سلّي مشخّص	48
الشكل (4) : رسم توضيحي لطريقة بزل الجّنب	66
الشكل (5) : منحنى ROC والمساحة تحت المنحنى	74

جدول الإختصارات

CXR	Chest X-ray
CT	Computed tomography
TB	Tuberculosis
LDH	Lactate dehydrogenase
PPD	purified protein derivative
TST	Tuberculin Skin Test
TPE	Tuberculous pleural effusion
HIV	Human immunodeficiency virus
ADA	Adenosine deaminase
IFN-gamma	Interferon-gamma
ELISA	the enzyme-linked immunosorbent assay
MPE	Malignant pleural effusion
PET	Positron emission tomography
VATS	Video-assisted thoracoscopic surgery
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
ROC	Receiver operating characteristic
AUC	the area under Roc curve
NPV	Negative predictive value
PPV	Positive predictive value
PLR	Positive likelihood ratio
NLR	Negative likelihood ratio
CR	Cancer ratio

الملخّص

الخلفيّة: يعد انصباب الجنب النَّتحي مشكلة شائعة ، والخزعة النَّسيجية للجنب هي المعيار الذَّهبي لتشخيص انصباب الجنب الورمي المنشأ، ولكنه إجراء غازٍ ويحمل خطورة حدوث اختلاطات. وبسبب عدم وجود مشعرات تميز الانصباب الخبيث (كما في الانصباب السلي) كان من الضرورة دراسة مشعر نسبة LDH المصل إلى ADA سائل الجنب وقيمته التشخيصية في تمييز الانصبابات الورميّة عن غير الورميّة.

الهدف: تحديد الفائدة التَّشخيصيّة لحساب النّسبة الورميّة في انصبابات الجنب النّتحيّة، لتمييز الانصباب الخبيث.

المواد والطَّرائق: دراسة مقطعيّة مستعرضة مكونة من 70 مريض (44 ذكور/26 إناث) لديهم انصباب جنب نتحي (49 مريض انصباب ورمي، 21 مريض انصباب غير ورمي) في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سوريا، خلال الفترة بين كانون الثاني 2020 وكانون الثاني 2021.

تم اجراء بزل جنب ومعايرة ADA السائل، ومعايرة LDH المصل، بشكل متزامن أو خلال 24 ساعة من إجراء البزل، وحساب النسبة الورميّة (LDH المصل : ADA السائل)، وتم تطبيق تحليل منحنى خصائص التشغيل للمستقبل (ROC) لتقدير خصائص النسبة الورميّة التمييزيّة، ثم تحديد أفضل قيمة قطعيّة لها عن طريق مشعر يودن Youden Index بواسطة البرنامج الإحصائي MedCalc 20.009، وتحديد الحساسية والنوعية لهذه النقطة.

النَّتائج: وُجدَ أنَّ تركيز LDH المصل، وقيمة النسبة الورمية (LDH المصل: ADA السائل) هو أعلى بشكل ملحوظ عند مرضى انصباب الجنب النَّتحي الذين لديهم خباثة. ووجد بالتَّحليل الإحصائي أنَّ تركيز ADA سائل الجنب يرتبط بشكل سلبي مع الخباثة، بينما يكون ارتباط LDH المصل والنسبة الورميّة إيجابياً مع انصباب الجنب الخبيث، وبفارق هام إحصائياً ($p = 0.0001$) لكلٍّ منها.

وُجِدَ أن أفضل نقطة قطعية للنسبة الورمية (LDH المصل: ADA السائل) توجه إلى الخباثة هي ≤ 83.9 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.

الخلاصة: إنَّ ارتفاع LDH المصل، والنسبة الورمية (LDH المصل : ADA السائل) عند مرضى انصباب الجنب النتحي يملك دلالة تمييزية بين انصباب الجنب الورمي وغير الورمي منذ اليوم الأول من الاستشفاء. حيث توجّه القيمة $\leq$ **83.9** للنسبة الورمية لدى مرضى انصباب الجنب النتحي (سواءً كان على حساب اللَّمفاويات أو العدلات) إلى الخباثة بحساسية ونوعية عالية.

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

الجزء التمهيدي

1. مقدّمة:

يعرف انصباب الجنب بأنه التجمّعُ غيرُ الطبيعي للسائل ضمنَ جوف الجنب، والذي ينجم إما عن زيادة إنتاج السائل أو تناقص الامتصاص اللمفاوي، أو كليهما معاً.

إن انصبابَ الجنب هو التظاهر الأكثر شيوعاً للمرض الجنبي، وتضم لائحة الأسباب التي تؤدي إلى حدوثه أمراضاً رئوية وغير رئوية. وأشيع أسبابه قصور القلب ، ذات الرئة ، الصمة الرئوية أو نتيجة ورم من منشأ رئوي او جنبي، أو نقائل ورمية إلى الجنب من خارج تجويف الصدر كسرطان الثدي واللمفوما وغيرها [8] (Diaz-Guzaman *et al*.,2007,237).

وإن الخطوة الأهم في التشخيص، هي بزل وتحليل سائل الانصباب، وتصنيفه إمّا إلى رشحي أو نتحي، بالاعتماد على نتائج الفحوصات الكيميائية الحيوية وفق معايير لايت (Light's Criteria Rule) [40] (Light *et al*.,1972,507).

إن انصباب الجنب الخبيث (الورمي) هو ذو انذار سيء ومتوسط البقيا عند تشخيصه لا يتجاوز عدة أشهرً عادةً، لذلك كان لابد من اعتماد وسيلة سهلة وسريعة لتشخيص الانصباب الورمي والبدء بالعلاج باكراً [71] (Clive *et al*.,2014,1098).

وجد أن عيار أدينوزين دي أميناز ADA يكون مرتفعاً في انصبابات الجنب السلي، بينما يكون منخفضاّ في الانصباب الورمي، مع ملاحظة أن مستوى LDH المصل عادة يكون عالي بالانصباب الورمي [108] (Verma,A.,*et al*.,2016,147).

ومن أجل ذلك تم الإشارة إلى مقياس كيميائي مخبري جديد، ذو قيمة تشخيصية عالية في تمييز الانصباب الورمي المنشأ، سُمّي بالنسبة الورمية CR (cancer ratio)، وهو نسبة LDH المصل إلى ADA سائل الجنب، باعتباره أداة تشخيصية مساعدة لتمييز الخباثة في انصباب الجنب النتحي، وبحساسية ونوعية عالية.

2. المشكلة البحثية:

إن الوسائل التشخيصية لتمييز انصباب الجنب الورمي، هي إما قليلة الحساسية (كالدراسة الخلوية لسائل الجنب) أو أنها وسائل غازية (كخزعات الجنب العمياء أو بتنظير الجنب) وتحمل خطورة حدوث اختلاطات (ريح صدرية أو نزف)، بالإضافة إلى كونها مكلفة وتتطلب تجهيزات تقنية خاصة. فكان من الضروري استنباط وسائل تشخيصية أسهل وأقل تكلفة تساعد في تمييز الانصبابات الورمية عن غير الورمية كدراسة النسبة المخبرية (LDH المصل: ADA سائل الجنب)، وهي تحاليل متوفرة في مخابرنا وغير مكلفة وتجرى بشكل روتيني في سياق تشخيص سبب انصباب الجنب النتحي.

3. التساؤلات:

في ظل وجود صعوبة في ايجاد مشعر يملك احتمالية تشخيصية عالية لانصباب الجنب الورمي، واعتماداً على ملاحظات في عدة دراسات سابقة أظهرت وجود ارتفاع في LDH المصل عند مرضى الورم، وارتفاعاً في ADA سائل الجنب عند مرضى الانصباب السلي، تم طرح تساؤل حول فائدة الربط بين هاتين القيمتين المخبريتين وحساب النسبة بينهما (LDH المصل: ADA السائل)، بحيث تحسب عند كل مريض انصباب جنب نتحي لتقيَم فائدتها التمييزية بين الانصباب الورمي وغير الورمي، وكذلك تحديد أفضل قيمة قطعية لهذه النسبة.

4. هدف البحث وأهميته:

يهدف البحث إلى تقييم الفائدة التشخيصية لحساب النسبة الورمية Cancer ratio وهي (LDHالمصل: ADA سائل الجنب) في دراسة انصبابات الجنب النتحية من خلال تقييم حساسية ونوعية الاختبار عند عدّة نقاط قطعية (cutoff- points) لتمييز الانصبابات الورمية عن غير الورمية.

5. حدود البحث:

- ❖ لم تشمل العينة مرضى انصباب الجنب الخارجيين والمراجعين للعيادات وانما اقتصرت فقط على مرضى الانصباب النتحي المقبولين في المشفى، مما قد يكون له تأثير في ارتفاع قيم LDH المصل لديهم وربما بالنتيجة ارتفاع في قيم النسبة الورمية.
- ❖ اشتملت العينة في مجموعة الشاهد (انصباب الجنب غير الورمي) على مرضى الانصباب السلي والمرافق لذات الرئة بشكل أساسي (وهي الأسباب الأشيع للانصباب النتحي)، وضمت عدد قليل من مرضى تقيح الجنب والانصباب الدوائي ولم تشمل مرضى الانصباب المرافق لآفات النسيج الضام (وهي أقل شيوعاً)، لذلك يصعب تعميم النتائج على هذه الفئة من المرضى.

6. مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة (cross sectional study) في شعبة أمراض الجهاز التنفسي في مستشفيي 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 المعدّلة، وذلك خلال الفترة بين شهر كانون الثاني 2020 إلى كانون الثاني 2021.

. وأجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال في الدراسة:

- العمر أكبر من 16 سنة
- موافقة المريض على الاشتراك في البحث .
- انصباب الجنب النتحي المثبت بالتحاليل والاستقصاءات الأخرى .

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- العمر أصغر من 16 سنة .
- رفض المريض للدخول في الدراسة .

- انصباب الجنب الرشحي.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 70 مريض بتشخيص انصباب جنب نتحي وذلك باعتماد موقع OpenEpi.

طريقة العمل:

بعد أخذ موافقة المرضى المحققين لمعايير البحث على الاشتراك فيه تم إجراء التالي:

- عند قبول المريض بتشخيص انصباب جنب يتم أخذ القصة المرضية ويخضع لتقييم سريري، مخبري، وشعاعي، وتوثق جميع المعلومات في الإضبارة.
- القيام ببزل تشخيصي لسائل الجنب قبل تلقي أي علاج دوائي لدى جميع مرضى البحث وإرسال عينات في أنابيب معقّمة لإجراء التحاليل المخبرية على السائل، وتسحب تحاليل دموية خلال 24 ساعة من البزل.
- بعد صدور نتائج التحاليل المخبرية (لسائل الجنب والمصل) يتم تصنيف نوع الانصباب وفقاً لمعايير لايت إلى رشحي ونتحي، حيث يتم استبعاد الرشحي ودراسة مرضى الانصباب النتحي.
- القيام بإجراءات تشخيصية لوضع التشخيص النهائي، وهي خزعات جنب (عمياء أو بتنظير الجنب الجراحي) وإرسال العينات النسيجية إلى مخبر التشريح المرضي للدراسة النسيجية، بالإضافة إلى التنظير قصبي وخزعة موجهة بالطبقي عبر جدار الصدر عند بعض المرضى.
- بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائيا باستخدام برنامج SPSS v26 الإحصائي واستخلاص النتائج.
- تحليل منحنى خصائص تشغيل المستقبِل (ROC)، واستخدام مشعر يودن Youden index بواسطة البرنامج الإحصائي MedCalc 20.009 لتحديد أفضل نقطة قطعية (cutoff- point) لقيمة النسبة الورمية من أجل تمييز انصباب الجنب الورمي.

7. الدراسات السابقة:

تمت مقارنة دراستنا مع ست دراسات عالمية مشابهة، تناولت الفائدة التشخيصية لحساب النسبة الورمية، وهي:

- دراستان في سنغافورة سنة 2016 (Verma-1 and Verma-2).
- دراستان في الصين (Zhang) في 2016 ودراسة Ren في2021.
- دراسة مصرية (Elmahalawy) في 2017.
- دراسة بولندية (Korczynski) في 2018.

اتفقت جميع الدراسات الست مع دراستنا في عدة نقاط وهي أن:

- متوسط تركيز ADA على سائل الجنب أعلى في الانصباب السلي (وفي دراستنا هو أعلى في مجموعة الانصباب غير الورمي عموماً) عنه في الانصباب الورمي وبفارق هام احصائياً
- متوسط تركيز LDH المصل أعلى في الانصباب الورمي منه في الانصباب غير الورمي و بفارق هام احصائياً.
- وجد بالتحليل التلوي Meta-analysis للدراسات الخمس (عدا الصين 2021) أن مشعر النسبة الورمية يملك في تمييز الانصباب الورمي حساسية ونوعية عالية، وكذلك نسبة احتمال سلبي تعادل 0.04 (وهي أقل من 0.1) وتدل على أن سلبية النسبة الورمية كافية لاستبعاد انصباب الجنب الورمي.
- كانت المساحة تحت المنحنى AUC للنسبة الورمية لمجموع الدراسات يعادل 0.98، وتدل على أن النسبة الورمية تملك احتمالية تشخيصية عالية للانصباب الورمي.
- كانت القيمة القطعية cut-off point للنسبة الورمية مختلفة بين الدراسات، وتراوحت بين (5–20)، ولوحظ اختلاف طرق المعايرة للقيم المخبرية ADA, LDH في تلك الدراسات عن دراستنا،

فاختلفت أرقام متوسط ADA ومتوسط LDH وكذلك القيمة القطعية للنسبة الورمية عن تلك الأرقام في دراستنا.

8. مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: وهو القسم النظري ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:

الفصل الأول: انصباب الجنب :ويتحدث عن الخصائص التشريحية والنَّسيجية للجنب ثم تعريف انصباب الجنب، والآلية الإمراضية وتصنيفه، وأخيراً التأثيرات الفيزيولوجية لانصباب الجنب.

الفصل الثاني: تشخيص انصباب الجنب :ويتحدث عن التقييم السريري والشعاعي لمريض انصباب الجنب، وبزل الجنب وتحليل السائل المبزول.

الفصل الثالث: الأسباب الأشيع لانصباب الجنب: ويتحدث عن انصباب الجنب السلي ثم الخبيث ثم الانصباب المرافق لذات الرئة.

الفصل الرابع: دور القيم المخبرية في تمييز سبب الانصباب: ويتحدث عن دور ADA في تشخيص انصباب الجّنب السّلي، ودور LDH في تشخيص انصباب الجنب الخبيث.

الجزء الثاني: ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث ,ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه: ويحوي خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرق البحث(تصميم الدراسة - عينة البحث - معايير الاشتمال والاستبعاد - طريقة العمل) وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث: ويحوي عرض النتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية: ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها في

دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

الجزء الأول: القسم النَّظري

الفصل الأول: انصباب الجنب

1-1- الخصائص التّشريحية والنَّسيجية للجنب

مفاهيم:

الجنب pleura: هو الغشاء المصلي الذي يغلف البرانشيم الرئوي، المنصف، الحجاب الحاجز والقفص الصدري. وينقسم إلى وريقتين جدارية وحشوية.

تبطن الجنب الجدارية الوجه الداخلي للقفص الصدري، حيث أنَّ لها قسم ضلعي وقسم منصفي وقسم حجابي.

تغلف الجنب الحشوية كامل البرانشيم الرئوي وتنثني في الشقوق بين الفصوص الرئوية وتلتقي مع وريقة الجنب الجدارية عند جذر الرئة lung root [1].

الجنبة نسيجياً :

تتكون كلٍ من الجنب الجدارية والجنب الحشوية من :

- طبقة مبطنة من خلايا متوسطية (mesothelial cells)، تنتقل عبرها الجزيئات والسوائل والكريات البيض، بالإضافة لدور مناعي.
- نسيج ضام رخو داعم، ويحوي الاوعية الدموية واللمفاوية والأعصاب ضمنه [2، 3].

جوف الجنب pleural space : هو المسافة الكامنة بين وريقتي الجنب الجدارية والحشوية.

ويفصل المنصف بين جوفي الجنب الأيمن والأيسر بشكل كامل.

سائل الجنب pleural fluid : هو طبقة رقيقة من سائل قليل البروتين، يشغل المسافة الجنبية بين وريقتي الجنب، يقدر حجمه بحوالي 7–14 مل عند شخص بالغ، يزن 70 كغ (أي حوالي 0.1 mL/kg $\pm$ 0.26)،

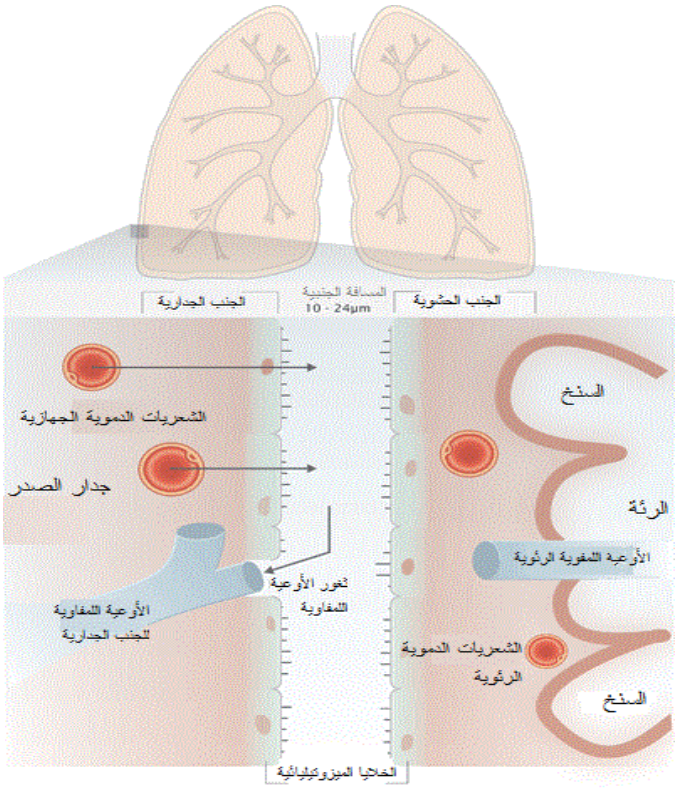
ويعمل كمزلّق، يمنع احتكاك الوريقتين، ويسمح بانزلاق الجنب الحشوية على الجدارية أثناء الحركات التنفسية (الشهيق والزفير) [4]، وهو أقل سماكة في القمتين (18.5 ميكرون) منه في القاعدتين (20.3 ميكرون) [5].

يحوي سائل الجنب بتركيبه كريات دم حمراء وبيضاء معظمها بالعات 75% وبعضها لمفاويات 25% وبعض الخلايا المتوسطية والعدلات والحمضات (أقل من 2%) [4].

إنّ الضغط داخل جوف الجنب أخفضُ من الضغط الخلالي، ما ينتجُ عنه مدروج لحركة السوائل إلى المسافة الجنبية.

يتشكل السائل الذي يدخل الجوف الجنبي من الشعريات الدموية الجنبية، الأوعية الدموية واللمفية داخل الصدر، جوف البيرتوان والخلال الرئوي . ويتسرب السائل والبروتين عبر الأغشية الجنبية التي تبُدي مقاومةً خفيفةً لكليهما. وعند الإنسان البالغ يُقدّرُ معدّلُ دخول السائل إلى جوف الجنب بما يقارب 0.5 مل/ساعة أي ما يعادل12 مل/اليوم، ونسبة البروتين بالسائل لا تتجاوز 1.5 g/dL- 1 في الحالات الطبيعية [5، 6].

يعاد امتصاص السائل الجنبي عن طريق الأوعية اللمفاوية الجنبية عبر ثغور بالجنب الجدارية إلى الدوران اللمفي، حيث أن قدرتها على تصفية السائل المتراكم أكثر من معدل التشكل الطبيعي للسائل ب20 مرة [7].



شكل ترسيمي(1) لجوف وغشاء الجنب

2-1- انصباب الجنب Pleural Effusion

يعرف انصباب الجنب بأنه التجمّعُ غيرُ الطبيعي للسائل ضمنَ جوف الجنب، والذي ينجم إما عن زيادة إنتاج السائل أو تناقص الامتصاص اللمفاوي، أو كليهما معاً [8].

إن انصبابَ الجنب هو التظاهر الأكثر شيوعا للمرض الجنبي، وتضم لائحة الأسباب التي تؤدي إلى حدوثه أمراضاً رئوية وغير رئوية. يُعتبر وجود انصباب الجنب حدث غير طبيعي ويعكس وجودَ مرضٍ مستبطنٍ.

يُعد انصبابُ الجنب مشكلة شائعة سواء عند المرضى المقبولين في المستشفى أو المرضى المراجعين لقسم العيادات، ومن الصعوبة بمكانٍ تقديرُ معدّل حدوث انصباب الجنب لدى عموم الأفراد، نظراً لترافق هذه الحالة مع قائمةٍ طويلةٍ جداً من الأمراض الرئوية وغير الرئوية .

ومع ذلك فقد أشارت التقارير في الولايات المتحدة الأمريكية إلى حدوث 1.5 مليون حالة مرضية سنوياً على الأقل تؤدي إلى انصباب الجنب (أي بمعدّل حدوث 0.3 % في عموم الأفراد) [9]. وتنجم معظم هذه الحالات عن قصور القلب الاحتقاني، الانصباب المرافق لذات الرئة الجرثومية، الخباثة، والصمّة الرئوية [8]. يُقدّر معدّل حدوث انصباب الجنب في الدول الصناعية بحوالي 320 حالة لكل 100 ألف شخص، وتتوزع الأسباب بشكلٍ متوافقٍ مع معدّلات انتشار الأمراض المستبطنة [9].

الجدول (1): ترتيب أسباب انصباب الجنب حسب الشُّيوع ونسب الوقوع سنويّاً في الولايات المتحدة:
1. قصور القلب الاحتقاني
2. انصباب الجنب المصاحب لذات الرئة
3. انصباب الجنب الخبيث (رئة، ثدي، لمفوما، أخرى)
4. الصّمة الرئويّة
5. فيروسية

6. تشمُّع الكبد والحبن
7. بعد CABG
8. الأمراض المعدية المعوية (الهضمية)
9. السّل
10.ميزوتيليوما
11.التَّعرض للاسبستوز

الجدول (1) يوضِّح أسباب انصباب الجنب مرتَّبة حسب الشّيوع في الولايات المتّحدة

إنَّ معدّل حدوث انصباب الجنب عموماً متساوٍ بين الذكور والإناث بالرغم من ميل بعض الأسباب للحدوث عند جنسٍ دون آخر. فمثلاً يحدثُ حوالي ثلثي انصبابات الجنب الخبيثة عند النساء، حيث يترافق هذا الانصباب مع خباثات الثدي والجهاز التناسلي الأنثوي.

كذلك انصباب الجنب المرافق للذئبة الحمامية الجهازية هو أكثرُ شيوعاً عند النساء منه عند الرجال، في حين يكون انصباب الجنب الناجم عن الميزوثليوما أكثر شيوعا عند الرجال، ربما بسبب التعرّض المهني للأسبستوز. يعد انصباب الجنب الناجم عن التهاب البنكرياس المزمن وعن الداء الرثياني أكثر شيوعاً عند الرجال.

يحدثُ انصباب الجنب عادةً عند البالغين، ويبدو أنّ حدوثه عند الأطفال في ازديادٍ وغالباً ما يكون هذا الانصبابُ في سياق الإصابة بذات الرئة [10].

3-1- الآليّة الإمراضيّة Pathogenesis

يحوي جوفُ الجنب الطبيعي ما بين7-14 مل من السائل، حيث تدخل كمية قليلة من السائل (0.01 ml/kg/hour) جوف الجنب عبر الشعريات الدموية في الجنب الجدارية، ويتم تصريفها عبر الأوعية اللمفاوية بالجنب الجدارية أيضاً التي تملك القدرة على تصريف 0.20 mL/kg/hour على الأقل (أي 20 ضعف تلك الكمية كما ذكرنا)، يمثّل ذلك توازنا ما بين:

1. القوى السكونية (hydrostatic) والجرمية (oncotic) في الشعيرات الدموية لكلٍّ من الجنب الحشويّة والجداريّة.
2. التَّصريف اللمفاوي المستمر.

يحدثُ انصباب الجنب نتيجة الاضطراب في هذا التوازن الطبيعي.

يعكسُ انصبابُ الجنب وجودَ حدثيةٍ مرضيةٍ مستبطنةٍ، و قد تكون رئويةً أو غيرَ رئويةٍ المنشأ، وقد تكونُ حادّةً أو مزمنةً [11].

تؤدي الآليات التالية الموضّحة في الجَّدول (2) دوراً في حدوث انصباب الجنب :

الجدول (2) : الآليات المرضية لحدوث انصباب الجنب [12]
زيادة إنتاج سائل الجنب:
زيادة السائل الخلالي ضمن الرئة: **-قصور بطين أيسر، ذات رئة، صمّة رئويّة** **زيادة الضغط داخل الوعائي ضمن الجنب:** **-قصور بطين أيمن أو أيسر، متلازمة الأجوف العلوي** **زيادة نفوذيّة الشعريات ضمن الجنب:**

-التهابات الجنب، زيادة نسبة عامل النّمو البطاني الوعائي (VEGF) **زيادة بروتين سائل الجنب** **انخفاض الضَّغط ضمن جوف الجنب** **-انخماص رئوي، زيادة الارتداد المرن elastic recoil للرئة** **زيادة السائل في جوف البيرتوان:** **-حبن، تحال بيرتواني** **تمزُّق القناة الصدرية (رض، خباثة)** **تمزُّق الأوعية الدموية ضمن الصدر**
نقص امتصاص وتصريف سائل الجنب:
عائق يمنع النَّزح اللّمفاوي بالجنب الجدارية **ارتفاع الضّغط الوريدي الجهازي:** **-تناذر الأجوف العلوي، قصور بطين أيمن** **تعطل أقنية الماء ضمن غشاء الجنب**

الجدول (2) الآليات المرضيّة التي يحدثُ فيها انصباب الجنب

4-1- التَّصنيف Classification

يُصنّف انصباب الجنب إلى رشحي (transudate) أو نتحي (exudate) بالاعتماد على آلية تشكّل الانصباب والكيمياء الحيوية لسائل الانصباب.

انصباب الجنب الرَّشحي (Transudative pleural effusion):

ينتجُ الانصباب الرشحي بشكلٍ عامٍ عن تسرّب السائل عبر حاجزٍ شعيريّ سليمٍ، حيثُ ينجمُ التسرّب إما عن ازديادٍ في الضغط السكوني أو انخفاضٍ في الضغط الجرمي عبر هذا الحاجز. يشير انصباب الجنب الرشحي عموماً إلى أنّ الأغشية الجنبية بحدّ ذاتها ليست مصابةً بمرضٍ.

يتسرّب السائل عبر الأوعية الشعرية الرئوية الطبيعية إلى الخلال الرئوي، ومن ثمّ يعبرُ هذا السائل الجنبَ الحشوية النَّفوذة إلى جوف الجنب [13].

تحدثُ الغالبيّة العظمى من انصبابات الجنب الرشحية بسبب قصور القلب الاحتقاني، وتنجمُ البقية عن مجموعةٍ محدّدةٍ من الأسباب موضّحةٍ في الجدول (3).

الجدول (3) : أسباب انصبابات الجنب الرشحيّة (Transudative) [13]

- قصور القلب الاحتقاني.
- تشمُّع الكبد.
- المتلازمة النفروزيّة.
- انسداد الوريد الأجوف العلوي.
- التّحال البيرتواني.
- التهابات الكبب والكلية.
- الوذمة المخاطيّة (Myxedema).

- تسرّب السائل الدماغي الشوكي إلى الجنب (في سياق التَّحويلة الدِّماغية البريتوانية shunt، الرَّض أو الجراحة على العمود الفقري).
- نقص ألبومين الدَّم.
- السَّاركوئيد.
- الانخماص (بسبب خباثة أو صمّة رئويّة).
- التهاب التَّامور العاصر.
- قصور الدَّرق.
- الانصباب البولي (بسبب اعتلال بولي انسدادي).
- هجرة خارج وعائيّة لقثطرة الوريد المركزي.
- الخباثة (5 % من انصبابات الخباثة رشحيّة).

انصباب الجنب النَّتحي Exudative pleural effusion :

ينتجُ الانصباب النتحي عن تسرّب السوائل والبروتين عبر حاجزٍ وعائيّ مضطربٍ مع ازديادٍ في نفوذيَّته، وتحدث أذية السرير الوعائي الشعري إما في الرئة أو الجنب أو النسيج المجاور.

تتشكّل معظم انصبابات الجنب النتحية كتلك المرافقة لذات الرئة أو الصمة الرئوية بشكلٍ تالٍ لالتهابٍ وأذيةٍ في الرئة حيث تتسربُ وذمة رئوية غنية بالبروتين إلى جوف الجنب .تنجم بقية الانصبابات النتحية عن أذية رئوية بسبب الالتهاب أوالخمج أو الخباثة. يمكن أن يتشكل الانصباب النتحي أيضا عندما تجد السوائل المتجمّعة في المنصف (انصباب كيلوسي، تمزُّق مري) أو المسافة خلف البريتوان (كيسة بنكرياسية كاذبة) أو البريتوان (حبن مع التهاب بريتواني جرثومي عفوي) طريقاً إلى جوف الجنب ذي الضغط الأخفض [14].

يوضّح الجدول (4) أشيعُ الأسباب التي تقود إلى تشكّل الانصباب النتحي.

الجدول (4) : أسباب انصبابات الجنب النتحية (exudative) [14]

- **آفات ورميّة :**
  - نقائل، ميزوتيليوما، لمفوما.
- **آفات إنتانيّة :**
  - جرثومية، سلّية، فطريّة، فيروسيّة، ديدان.
- **الصّمة الرئويّة**
- **آفات هضميّة :**
  - آفات البنكرياس
  - خراجات تحت الحجاب أو خراجات كبدية أو طحالية
  - تمزُّق المري
  - بعد الجراحة على البطن
- **آفات نسائية :**
  - متلازمة المبيض المستثار
  - البطانة الوعائية المنتبذة (Endometriosis)
  - تناذر ميغز Meigs
- **آفات النسيج الضام :**
  - الداء الرثياني، الذئبة الحمامية الجهازية، الذأب الدوائي، داء جوغرن، حمى البحر الأبيض المتوسط (FMF)، شيرغ ستراوس، داء واغنر.
- **دوائي المنشأ :**
  - نيتروفورانتوئين، اميوداورون، ميثوتركسات.

- **التَّعرض للاسبستوز**
- **بعد زرع الرئة أو الكبد أو زرع نقي العظم**
- **بعد جراحة المجازات الاكليلية CABG**
- **متلازمة الظِّفر الأصفر (yellow nail syndrome)**
- **الرئة المحصورة (trapped lung)**
- **بعد العلاج الشعاعي**
- **متلازمة العسرة التنفسية الحادة ARDS**
- **الداء النشواني**
- **تدمّي الجنب**
- **الانصباب الكيلوسي والانصباب الكيلوسي الكاذب**
- **السَّاركوئيد**

5-1- التَّأثيرات الفيزيولوجية لانصباب الجنب

تأثيره على وظائف الرئة :

ومع أن الأسباب المؤدية لحدوث انصباب الجنب (كقصور القلب الاحتقاني، الخباثات، ذات الرئة والصمة الرئوية) قد تؤثر أيضاً على البرانشيم الرئوي، وتسبب بالنتيجة اضطراباً في وظائف الرئة، إلا أنه وجد بالدراسات المجراة على مرضى لديهم انصباب جنب معتدل إلى كبير الكمية تأثر متناقص في نسب FEV1, FVC، النسبة FEV1/FVC وكذلك TLC بوجود الانصباب، وتحسن في FEV1, FVC بمقدار 200 مل لكل بزل بمقدار 1000مل من سائل الانصباب (تحسن 20 مل لكل بزل بمقدار200 مل من السائل) ، وتحسن أكثر من ذلك بقليل في نسبة TLC، وذلك بسبب وجود انخماص تام بالفص السفلي للرئة بالانصباب الغزير وانضغاط جزئي بالفص العلوي [15].

تأثيره على الحجاب الحاجز:

إن وزن السائل ضمن جوف الجنب يضغط على نصف الحجاب الحاجز الموافق، ويسبب اضطراباً في وظيفته، ونميز ثلاث أوضاع للحجاب الحاجز شعاعياً بوجود الانصباب : فهو إما طبيعي مقبب للأعلى (والمريض عادةً لا عرضي رغم وجود انصباب كبير الحجم)، أو حجاب مسطّح غير متحرك مع التّنفس (والمريض هنا غالباً لديه زلة تنفسية)، وإمّا مقلوب ومدفوع للأسفل (ويلاحظ لدى المريض هنا تنفس عجائبي بالإضافة للزلة التنفسية)، ويحسن بزل الجنب الإفراغي من الزلة في الحالتين الأخيرتين [16].

تأثيره على القلب :

إن وجود انصباب متوسط إلى كبير الحجم، يؤثر على وظيفة القلب، فيسبب نقصاً في نتاج القلب (cardiac output) ونقصاً في حجم الضَّربة (stroke volume) وانخفاضاً في الضغط الشرياني الجهازي، واضطراباً في النبض، نتيجة الضغط على جدر البطينين والأوعية الدموية الكبيرة [17].

تأثيره على غازات الدم الشرياني وتحمُّل الجهد :

إنَّ وجود انصباب متوسط إلى كبير الحجم، ينقص من تحمل الجهد، نتيجة تأثيره سلباً على وظائف الرئة، وقد يسبب نقصاً في PaO2 واضطراباً في مدروج A-a O2 gradient [18].

الفصل الثاني: تشخيص انصباب الجنب

1-2-التقييم السريري Clinical evaluation

القصة المرضية:

إن استجواب المريض الذي يراجع بانصباب جنب بشكل مفصل ودقيق يفيد في التوجه إلى سبب هذا الانصباب، ومن الضروري السؤال عن السوابق المرضية كوجود قصور القلب، تشمع الكبد، نفروز أو أعراض ذات رئة، السؤال عن قصة رضٍ حديث أو جراحة حديثة على العمود الفقري (ما يرفع احتمال تسّرب السائل الدماغي الشوكي)، والسُّؤال عن ما يشير إلى سرطان حالي أو مشخَّص سابقاً، كذلك التعرض المهني والبيئي (كالتعرض للاسبستوز عند عمّال البناء)، والسؤال عن الأدوية التي يتلقاها المريض [19].

الأعراض السريرية:

تعتمد الأعراض الناجمة عن تراكم السائل في جوف الجنب على سبب تجمّع السائل، حيث إنَّ المريض قد لا يعاني من أعراض الانصباب، وإنما هي أعراض المرض الأساسي، لكن في حال كون الأعراض مرتبطة بالانصباب فهي إما بسبب [20]:

1. التهاب الجنبة،
2. أو تبدلات في ميكانيكية الرئة (انضغاط)،
3. أو تأثيره على وظيفة التبادل الغازي،
4. أو تأثيره على نتاج القلب (في حالات نادرة).

تكون الانصبابات قليلة المقدار عادةً لا عرضية، حتى الانصبابات الغزيرة قد لا تسبب أعراضاً هامة في حال تراكمها ببطءٍ وبشكل تدريجي أو ربّما تسبب انزعاجاً خفيفا. وأكثرُ الأعراض المرافقة لانصباب الجنب شيوعاً هي الزلة التنفسية المترقّية، السعال، والألم الصدري الجنبي.

الزلة التنفسية: هي أشيع الأعراض المرافقة لانصباب الجنب، وتعتمد شدتها على حجم السائل وسرعة تراكمه. تحدث نتيجة ضغط السائل على الحجاب الحاجز، واضطراب وظيفته من جهة، وضغطه على جدار الصدر من جهة أخرى، ما يسبب نقصاً في حجوم الرئة (وهذا يفسر التحسن في وظائف الرئة وتحسن الزلة التنفسية بعد بزل السائل الإفراغي).

وقد تحدث الزلة نتيجة الحالة المرضية المسببة للانصباب (كآفات البرانشيم الرئوي، الآفات القصبية الانسدادية أو الآفات القلبيّة) [21].

الألم الصدري: هو ألم جنبي عادةً، يحدث بسبب التهاب الجنب الجدارية (الجنب الحشوية لا تحوي ألياف عصبية فلا تسبب ألم)، وقد يشكو المريض من حس ثقل مؤلم مستمرٍ بدلاً من الألم الجنبي، وهو موضع عادةً ويعكس مكان الإصابة الجنبية.

إنَّ وجود الألم يشير إلى أنَّ الانصباب هو نتحي (exudate) عادةً، حيث يوجد إصابة التهابية بالجنب الجدارية، وهو يستدعي أيضاً البحث عن خباثة ضمن الجنب، ويمكن أن يزول هذا الألم عند تراكم السائل في المسافة الجنبية [20].

السعال: يكون جاف عادةً، وهو غير واضح الآلية، ربما بسبب التهاب الجنبة أو انضغاط الرئة وجدر القصبات بالسائل، وإنَّ وجود سعال شديد أو منتج لقشع يستدعي تحري ذات رئة أو آفة داخل القصبات [22].

يعاني بعض المرضى من اضطراب النوم وضيق نفس مرتبط بالوضعية وعدم الارتياح الصدري والقلق [23].

<u>الأعراض خارج الرئوية</u> : قد توجه للسبب المؤدي إلى حدوث الانصباب. في الانصبابات المرافقة لذوات الرئة الجرثومية يترافق الترفع الحروري مع سعال حاد منتج لقشع قيحي وألم صدري جنبي، وينبغي الشك بوجود السل عند وجود حمّى، تعرُّق ليلي، نفث دم ونقص وزن.

يزيد نفث الدّم الشَّك بالخباثة، الاحتشاء الرئوي أو آفة ضمن القصبات. كذلك نلاحظ وذمات محيطية انطباعيّة وزلَّات اضطجاعية وانتيابية ليلية في قصور القلب الاحتقاني.

الفحص السريري:

تعتمد موجودات الفحص السريري على حجم الانصباب والضغط ضمن جوف الجنب. وعادةً لا نجد أيّة موجودات سريرية في الانصباب بحجم أقل 300 مل.

يمكن أن نجد في انصباب الجنب بحجم أكبر من 300 مل الموجودات السريرية التالية [24]:

- بالتَّأمل نلاحظ انحراف الرُّغامى والمنصف إلى الجهة المعاكسة للانصباب (عندما يكون انصباباً أحادي الجانب غزيراً أكثر من 1000 مل) في الانصبابات الفاعلة، حيث يكون الضغط داخل جوف الجنب مرتفعاً، بينما تنحرف الرُّغامى والمنصف لجهة الانصباب عند وجود رئة محصورة أو انسداد قصبة رئيسية بآفة أو جسم أجنبي.
- بالإصغاء نجد غياب أو خفوت بالأصوات التنفسية.
- بالقرع أصمية، وتمدد صدر غير متناظر بالجس (حيث يغيب أو يتأخر تمدد الصدر بجهة الانصباب).
- احتكاكات جنبية.

2-2- التّقييم الشُّعاعي Radiographic Examination

إنَّ سائل الجنب الحر المتراكم يتبع الجاذبية ويتوضع بالأماكن التي تتلقى ضغطاً أقل من النسيج الرئوي على الجنب.

الصُّورة البسيطة للصّدر (CXR):

تعطي الصورة البسيطة معلومات محدودة عن الجنب، لكنها تكشف بسهولة وجود الانصباب الجنبي عندما يكون السائل المتجمِّع أكثر من 75 مل، وتجرى عادةً صورةٌ خلفية أمامية وتفيد أيضاً الصورة الجانبية والصورة بوضعية الاستلقاء الجانبي [25].

إن وجود الزوايا الضلعية الحجابية الخلفية حادة مفتوحة بالجهتين يستبعد الانصباب الجنبي الحر الهام سريرياً. وتميز كثافة سائل الجنب على الصورة البسيطة عن غيره من الكثافات بكونه كثافة متجانسة كلياً، وتكون التفرعات الوعائية للرئة واضحة مرئية من خلاله.

قد يتوضع السائل أحياناً تحت الفص السفلي (انصباب تحت رئوي subpulmonary) ويقلد المظهر الشعاعي عندها ارتفاع قبة الحجاب الحاجز، وقد نرى ظلاً موضعاً عندما يتوضع السائل ضمن الشقوق بين الفصوص [26].

التصوير المقطعي المحوسب (CT):

يجب إجراء التصوير المقطعي المحوسب للصدر مع الحقن لدى جميع مرضى انصباب الجنب غير المُشخَّص، وهو يكشف انصبابات الجنب صغيرة الحجم (الأقل من 10 مل).

يظهر الطبقي المحوري وريقات الجنب المتسمكة بوضوح، وكذلك تعزيزها للمادة الظليلة، ويشير ذلك إلى وجود التهاب في الجنب ويرجح الانصباب النتحي (exudate). وهو يفيد في التمييز بين تقيح

الجنب (empyema) وخراج الرئة، تمييز الانصباب المحجب عن الكتل الرئوية وتوجيه بزلها، ويساهم في تحديد آفات البرانشيم الرئوي أو الجزء العلوي من البطن التي قد تفسر سبب الانصباب (كالكتل الرئوية، الكهوف السليّة، الخرّاجات تحت الحجاب، تسلُّخ الأبهر، عيوب الحجاب الحاجز أو التشمُّع الكبدي والحبن [27].

التصوير الصَّدوي (Ultrasound) :

يفيد التصوير بالأمواج فوق الصوتية في دراسة انصبابات الجنب في [28]:

- تحديد وجود سائل ضمن الجنب، وتقدير كميته،
- التمييز بين تسمك الجنب وانصباب الجنب،
- تمييز الانصباب المحجب وضمن الشقوق عن الكتل الصلبة،
- توجيه بزل الجنب، خزعة الجنب أو تفجير الصدر،
- تقييم وجود تدمّي جنب أو ريح صدرية عند مرضى الرُّضوض.

التصوير المقطعي بإلاصدار البوزيتروني (PET CT):

هو نمط هجين من التصوير المقطعي المحوسب، يظهر النشاط الاستقلابي للنُسج، فتدل زيادة القبط لــ 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) على وجود خباثة ضمن الجنب (رغم وجود إيجابية كاذبة له في التهابات وإنتانات الجنب)، وهو أداة تشخيصية هامة للتقييم المرحلي للميزوتيليوما [29].

3-2- بزل الجنب Thoracentesis

استطباباته:

بزل الجنب التشخيصي:

يجرى عند كل مريض لديه انصباب جنب غير مشخَّص، ودون سبب واضح يفسره أو في حال عدم استجابة السبب المفترض له للعلاج كما هو متوقَّع.

يكون البزل التشخيصي للانصباب غير ممكناً في الانصبابات زهيدة الحجم (ثخانة السائل على الصور الشعاعية أو الايكوغرافي أقل من 10 ملم)، بينما يمكن إجراء بزل موجَّه بالإيكو للانصبابات صغيرة الحجم.

يوصى بإجراء تصوير صدوي للصدر (TUS) قبل إجراء بزل الجنب بشكل روتيني، وذلك للحد من خطر حدوث اختلاطات صدرية بسبب البزل (أهمها الريح الصدرية) [30].

بزل الجنب العلاجي الإفراغي:

يجرى بإحدى الحالات التالية [31]:

- إفراغ الجنب من السائل الالتهابي في تقيُّح الجنب (empyema) وانصبابات الجنب المصاحبة لذات الرئة (parapneumonic effusion)،
- تخفيف الزلة التنفسية الناجمة عن الانصباب (كما في الانصبابات الغزيرة ورميّة المنشأ)،
- إفراغ سائل الجنب حول الرئة المدروسة، بحيث يتسنى لنا تقييم وضع الرئة.

مضادات الاستطباب النسبية للبزل التشخيصي [32، 33]:

- وجود أهبة للنزف أو تلقي مميّعات (يمكن البزل بحذر بإبرة رفيعة وبيد خبير)

- التهوية الآلية (تجعل الاختلاطات أكثر خطورة في حال حدوثها)
- وجود آفة أو خمج جلدي موضَّع بالمكان المخصص للبزل
- المريض غير المتعاون

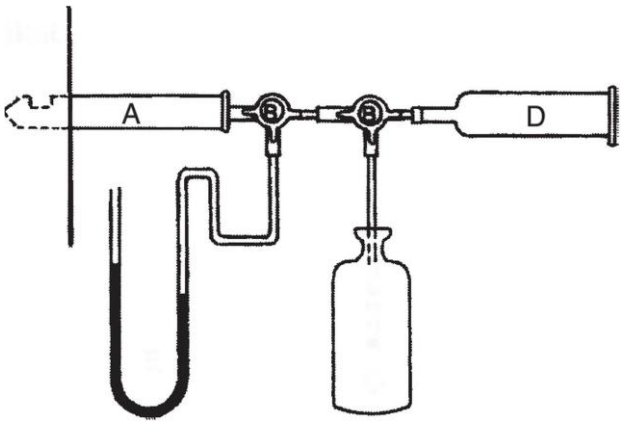
اختلاطات البزل [34–37]:

- ألم مكان البزل وتحريض مبهمي
- النزف الجلدي أو تدمّي الجنب بسبب تمزّق شريان وربي، أو بسبب أذية الكبد أو الطحال.
- ريح صدرية
- إحداث إنتان ضمن الجنب (تقيُّح جنب)
- وذمة الرئة الناجمة عن تمدُّد الرئة السريع

تختلط الريح الصدرية في 6% تقريباً من حالات بزل الجنب التشخيصي، ولكن 2% فقط من الحالات يستدعي تداخل بتفجير الصدر.

تستعمل عادة إبرة بقياس (21G) للبزل التشخيصي، وإنَّ استعمال إبرة بقياس أكبر من (20G) يزيد من خطورة إحداث الريح الصدرية.

يوصى عند إجراء بزل جنب إفراغي لانصباب كبير الحجم بمراقبة الضغط ضمن الجنب أثناء عملية البزل، وذلك بأداة خاصّة تدعى (U-shaped manometer) _موضحة بالشكل الترسيمي (2)_ أو بالأداة المستخدمة لقياس الضغط داخل الأوعية، والتوقف عن الإفراغ حينما ينخفض ضغط الجنب تحت (-20 cm H2O).



شكل ترسيمي (2) لمقياس الضغط داخل الجنب (U-shaped manometer)

4-2- تحليل سائل الجنب :

يتميز سائل الجنب الطبيعي بالخصائص التالية [9]:

- يوجد بكمية لا تتجاوز 10-20 مل ضمن جوف الجنب
- رشاحة بلازمية رائقة مصدرها الجنب الجدارية
- درجة الحموضة بحدود (7.60-7.64)
- محتوى البروتين أقل من 2% (1-2 g/dL)
- تعداد الكريات البيض (WBCs) أقل من 1000 كرية لكل مل مكعّب
- تركيز السُّكر فيه يعادل تركيز سكر المصل
- تركيز نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) أقل من 50% من تركيزها المصلي.

1. المظهر العياني للسائل :

إنَّ إجراء التحاليل المخبرية على سائل الجنب المبزول ضروري للتمييز بين الانصباب الرشحي والنتحي، لكن يمكن أن نستدل على سبب الانصباب بشكل مبدئي، من المظهر العياني لسائل الجنب المبزول (الجدول 5)

الجدول (5) : الخصائص العيانية لسائل الجنب ودورها التشخيصي [38]	
الخصائص	**التشخيص المُقترح**
لون السائل :	
الأصفر الشاحب (القشّي)	انصباب رشحي، وبعض الأحيان نتحي
الأحمر (المدمّى)	الرضّ، الخباثة، الانصباب الحميد بالأسبستوز، متلازمة ما بعد الأذية القلبية، أو الاحتشاء الرئوي
الأبيض (الحليبي)	الانصباب الكيلوسي أو انصباب كوليسترولي
البني	الانصباب المدمّى القديم ، تمزّق خراج كبدي زحاري
الأسود	الرشاشيات (Aspergillus)
الأصفر المُخضَرّ	التهاب الجنب الرثياني
الأخضر الغامق	ناسور صفراوي – جنبي
خصائص السائل :	
القيحي	تقيّح جنب (empyema)
اللَّزج	ميزوثليوما
وجود ترسبات	التهاب الجنب الرثياني
العَكِر	انصباب نتحي التهابي أو انصباب شحمي
رائحة السائل :	
تعفّن	تقيّح جنب باللاهوائيات
الأمونيا (النشادر)	انصباب جنب بولي (Urinothorax)

ينبغي طلب التحاليل مخبرية أساسية وأخرى إضافية نوعية لكل عينة سائل مبزول موضحة بالجدول (6):

الجدول (6): الفحوص المخبرية الأساسية والإضافية التي تجرى على سائل الجنب [39]

	الفحوص الأساسية	الفحوص الإضافية
كيميائية وخلوية	التعدادالخلوي والصيغة البروتين السكر LDH درجة الحموضة PH	الأميلاز الكوليسترول والشُّحوم الثلاثية ADA هيماتوكريت كرياتينين بيليروبين B2-transferrin
بيولوجيا جزيئية	الزَّرع الجرثومي للسائل تحري عصية كوخ بتلوين تسيل نيلسون	زرع فطري للسائل زرع درني للسائل زرع دم هوائي ولا هوائي
دراسة خلوية	تحرّي خلايا شاذّة	تلوينات مناعيّة للخلايا الورميّة إن وجدت

2. التعداد الخلوي والصيغة:

يكون تعداد الكريات البيض في معظم انصبابات الجنب الرشحية (WBC count) في السائل أقل من 1000/mm3، بينما بالانصبابات النتحية تكون أكثر من 1000/mm3، وتكون عادةً أكثر من 10000/mm3 في الانصباب المرافق لذات الرئة (parapneumonic)، وأكثر من 50000/mm3 في التهابات البنكرياس والصّمة الرئويّة [40].

تشير سيطرة العدلات في السائل إلى حدثية التهابية حادة، كما في ذات الرئة، الصّمة الرئويّة، التهاب البنكرياس، خرّاج تحت الحجاب، والسّل بالمراحل المبكّرة.

يوجّه ارتفاع تعداد اللّمفاويات (أكثر من 50% من الكريات البيض في الانصبابات النتحيّة) إلى وجود السّل، الخباثات، اللّمفوما وابيضاض الدم، التهاب الجنب الرثياني، بعد جراحة المجازات الاكليليّة (CABG)، متلازمة الظّفر الأصفر أو الانصباب الكيلوسي [41].

ويدل ارتفاع تعداد الحمضات (أكثر من 10%) إلى وجود الهواء أو الدم ضمن جوف الجنب، ونلاحظ ارتفاعها في الريح الصدرية العفويّة المتداخل عليها جراحياً، أو الريح الصدرية المحدثة طبياً بالبزل، وفي تدمّي الجنب الرضّي، الصّمة الرئويّة مع احتشاء رئوي، الانصبابات المتعلقة بالاسبستوز، الخمج بالطفيليات (كديدان الاسكاريس)، الأسباب الدَّوائية، الخباثات، وبعد جراحات المجازات الاكليلة (CABG)[42]. وترتفع الأسسات بنسبة أكثر من 10% في ابيضاضات الدم المرتشحة بالجنب، وبنسبة أقل من 5% في الريح الصدرية وذات الرئة.

تُشاهد الخلايا الميزوثليالية بأعدادٍ متباينةٍ في معظم الانصبابات، ولكنّ وجودها بنسبة أكثر من 5% من الخلايا المنواة يجعلُ تشخيص السّل أقلّ احتمالاً. ويوجّه الارتفاع الكبير في تعداد الخلايا الميزوثليالية خاصةً بوجود انصباب مدمّى أو مرتفع الحمضات إلى تشخيص الصّمة الرئويّة كسببٍ للانصباب [41].

3. السُّكر:

انخفاض تركيزه في السائل لمستوى أقل من 60 ملغ/دل يوجه للأسباب التالية:

- الخباثات
- الانصباب المرافق لذات الرئة أو تقيُّح الجنب
- التهاب الجنب الرثياني
- التهاب الجنب السلّي
- التهاب الجنب في سياق الذّئبة الحماميّة الجهازيّة

- تدمّي الجنب
- متلازمة شيرغ ستراوس

تملكُ بقية انصبابات الجنب النتحية وجميع الانصبابات الرشحية تركيزاً للسكر مماثلاً لتركيزه في المصل [43].

4. البروتين:

تملكُ معظمُ الانصبابات الرشحية (transudate) تركيزاً مطلقاً للبروتين الكلي أقل من 3 غ/دل (30 غ/ل)، لكنه وحده غير كافي للتمييز بين الانصباب الرشحي والنتحي، لذلك نلجأ إلى معايير لايت.

يؤدي إعطاء المدرات في قصور القلب إلى ارتفاع تركيز البروتين الكلي في السائل إلى مجال الانصباب النتحي [44].

في انصباب الجنب السلّي، نجد عادةً تركيز بروتين كلي أعلى من 4 غ/دل (40 غ/ل)، أمّا في الحالات التي يصل فيها تركيز البروتين في سائل الانصباب إلى مجال(7 – 8 غ/دل) ينبغي التَّفكير بداء فالدنشتروم (Waldenström’s macroglobulinemia) أو الورم النقوي العديد (multiple myeloma) [40].

5. الكوليسترول:

يُعتَقد أنّ كوليسترول سائل الجنب يُشتَقُ من تحطُّم الخلايا والتسرّب الوعائي الناجم عن زيادة النفوذية. استُخدِم قياس تركيز كوليسترول المصل لتحسين الدقة في التمييز بين الانصبابات النتحية والرشحية، لكن لا يعدُّ تركيز كوليسترول سائل الانصباب الأعلى من 45 مغ/دل معياراً مشخصاً بحدّ ذاته للانصباب النتحي.

6. LDH:

يُعد مستوى LDH السائل مشعراً هاماً يدل على درجة التهاب الجنب، فهو يرتفع كلما زاد الالتهاب بالسطوح والأنسجة. وأشيع أسباب ارتفاعه بالسائل هي الخباثات، والانصباب المرافق لذات الرئة، وكذلك في تقيح الجنب والتهاب الجنب الرثياني.

ولا يمكن التمييز بين أسباب الانصبابات النتحية اعتماداً على رقم الـــLDH، ويجب أن يطلب عيار لـــLDH المصل في كل مرة يجرى فيها بزل لسائل الجنب غير المشخص. ويدل تناقص مستوى LDH السائل مع البزول المتكررة للمريض على تحسن درجة الالتهاب في الجنب [45].

7. الأميلاز:

نلاحظ ارتفاعه في سائل الجنب في آفات البنكرياس (يرتفع الاميلاز البنكرياسي)، وفي الخباثات (الادينوكارسينوما بشكل خاص) أو تمزّق المري (يرتفع الأميلاز اللعابي)[43].

8. درجة الحموضة PH:

يجب قياس PH سائل الانصباب في جهاز قياس غازات الدم . إنّ PH الطبيعي لسائل الجنب هو تقريباً 7.62 بسبب مدروج البيكربونات بين سائل الجنب والدم. يُشاهد سائل الانصباب مع PH أخفض من 7.3 (مع PH دم شرياني طبيعي) في جميع الحالات المترافقة مع انخفاض سكر سائل الانصباب (الخباثات، التهاب الجنب الرثياني أو السلّي، إنتانات الجنب المختلطة، تمزّق المري).

في حالات الانصباب المرافق لذات الرئة، يُعتبر انخفاض PH الانصباب أكثر تنبؤاً بالانصبابات المختلطة من انخفاض سكر الانصباب، ويدل انخفاضه عن 7.2 إلى ضرورة إجراء تفجير صدر [46].

تترافق الانصبابات الخبيثة مع PH أقل من 7.3 مع إصابةٍ جنبيةٍ أكثر شدةً، واحتمال أعلى لإيجابية الخلايا الشّاذة على السائل، انخفاض احتمال نجاح الإيثاق، وفترةِ بقيا أقصر أي إنذار أسوأ [47].

9. **الزرع الجرثومي :**

يُفيد الزرع الجرثومي لسائل الجنب المخموج في حوالي 60% من الحالات. ويُفيدُ بشكلٍ أقل في حال كانت الجراثيم لا هوائية [48].

10. التحليل الخلوي (Cytology):

تفيد الدراسة الخلوية في تشخيص انصباب الجنب الخبيث في 60% من الحالات.

تجرى عند وجود اشتباه بخباثة جنبية (بدئية أو انتقالية)، خاصةً عندما يكون الانصباب نتحي لمفاوي مدمى مع وجود ورم بدئي مشخص، وهو إجراء تشخيصي سهل وسريع الإجراء وغير غازٍ.

ينبغي إرسال 50 مل من سائل الجنب للتحليل الخلوي، وفي حال كان السائل مدمّى يجب أن يكون سيرنغ البزل مهبرناً (1 مل من الهيبارين 1:1000 لكل 50 مل من سائل الجنب). يجب أن تُجرى الدراسة الخلوية للسائل في غضون ساعةٍ من البزل وإلا فإنّه يجب تبريد العينة [49].

ولا ينصح بإرسال أكثر من عينتين للسائل (مأخوذة من بزلين في مناسبتين مختلفتين) للدراسة الخلوية حيث إنَّ الفائدة التشخيصيّة تكون ضئيلة.

تتباين الفائدة التشخيصية من الدراسة الخلوية ما بين 40 –87% وفقاً لمدى إصابة الجنب ونوع الخباثة المستبطنة، وتكون أعلى في الكارسينوما الغدية (Adenocarcinoma) منها في الميزوتيليوما، الكارسينوما شائكة الخلايا، اللمفوما والساركوما [50].

خزعة الجنب :

يمكن أخذ عينة نسيجية من الجنب بإجراء خزعة عمياء أو بالرؤية المباشرة أثناء تنظير الجنب (Thoracoscopy). يجب أن تُجرى خزعة الجنب عند الاشتباه بالسل أو بالخباثة. ويمكن إجراء خزعة الجنب بالإبرة المغلقة (الخزعة العمياء) على سرير المريض بتخدير موضعي، وهي تفيد في تشخيص الانصباب عندما يكون تنظير الجنب غير ممكناً، أو عند الشك بسل الجنب ولم يتم إثباته بالمشعرات المخبرية. وهي تفيد في التشخيص في 7–12% من الانصبابات الخبيثة، بينما خزعة الجنب عبر التنظير تشخص الانصبابات الخبيثة في 90% من الحالات، عندما تكون الدراسة الخلوية لوحدها سلبية [51، 52].

تفريق انصباب الجنب الرشحي عن النتحي

إن الخطوة الأهم في التشخيص، هي تصنيف الانصباب إمّا إلى رشحي أو نتحي، بالاعتماد على نتائج الفحوصات الكيميائية الحيوية وفق معايير لايت (Light's Criteria Rule) كمعيار ذهبي من خلال

مجموعة من الشروط تعتمد على تركيز البروتين ونازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) في المصل وفي سائل الانصباب المبزول.

ووفقاً لمعايير لايت، يُعَدُّ انصباب الجنب نتحياً (exudate) في حال وجود واحدٍ على الأقل من المعايير الثلاثة التالية [40]:

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 الحدّ الأعلى لتركيز LDH المصلي في المخبر

لكي يُعدّ الانصباب رشحياً (transudate)، يجب أن تغيب جميع المعايير السابقة.

تتطلب معايير لايت قياساً متزامناً للبروتين و LDH في كلٍّ من سائل الجنب والمصل، وقد تعرّضت هذه المعايير للانتقاد لاشتمالها كلاً من نسبة LDH سائل الانصباب / LDH المصل وتركيز LDH في سائل الانصباب معاً نظراً لكونهما مترابطين بشدةٍ .

وهنالك معايير أخرى بديلة للتمييز بين الانصباب الرشحي والنتحي. في دراسة تحليلية لــ 8 دراسات شملت 1448 مريض تمّ فيها تحليل سائل الجنب، وُجدِت عدة معايير يمكنها التمييز بين نوعي انصباب الجنب بحساسيةٍ ونوعيةٍ مماثلةٍ لمعايير لايت ، ولكنّها لا تتطلب قياساً متزامناً لبروتين أو LDH المصل [24] و من هذه المعايير القاعدة التالية :

يتم تشخيص انصباب الجنب على أنّه نتحي في حال اجتماع المعايير التالية :

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 لــ LDH المصل.

في معايير لايت كانت النقطة الحدّية لتركيز LDH السائل للتمييز بين الانصباب الرشحي والنتحي هي (67%) أو 0.67 ضعف الحد الأعلى الطبيعي ل LDH المصل. تمّ تعديل هذا المعيار إلى 45% بالاعتماد على إعادة تحليل كل معيار على حدى . أما عندما تكون القيم المخبرية لتحاليل سائل الجنب حدّيةً، فالأمر يتطلّب محاكمةً سريريةً [53].

الفصل الثالث: الأسباب الأشيع لانصباب الجنب

1-3- انصباب الجنب السلّي (الدَّرني)

يمثل انصباب الجنب السلّي حوالي 5% من مجمل الأمراض التي تسببها المتفطّرة الدَّرنية، ويعد ثاني أشيع شكل للسل خارج الرئوي بعد سل العقد اللمفية [54].

الآلية الإمراضية

يُعتَقَد أن انصباب الجنب السلي ينتجُ عن تفاعل فرطِ حساسيةٍ متأخّرٍ تجاه المستضدات المتفطّرية في جوف الجنب. حيث تدخل هذه المستضدات إلى جوف الجنب بعد تمزّق بؤرةٍ تحت جنبيةٍ للآفة أو أن تتسّرب المستضدات إلى داخل جوف الجنب من هذه الآفات. وتحدث زيادة في نفوذية البروتين عبر الشعريات الدموية للجنب ونقص في تصريفه عبر الأوعية اللمفاوية الجنبية، فيزيد ذلك من تشكل السائل وتراكمه في جوف الجنب [55].

يمكن أن يحدث انصباب الجنب السلي بالترافق مع السلّ المعادُ تفعيلهُ أو السل البدئي . تكون هذه الانصبابات غالباً ناتجةً عن إعادة تفعيل السل عند البالغين، وناتجة عن الخمج البدئي عند الأطفال، حيث تكون الإصابة البدئية بالسل حدثت خلال 6-12 أسبوع السابقة للانصباب [56]. وتكون نسبة اللمفاويات التَّائية في سائل الجنب أعلى منها مقارنة بالدم، وهي تتكاثر وتنتج انترفيرون غاما عند تحفيزها باستخدام المشتق البروتيني المنقّى (PPD) [55].

التظاهرات السريرية

يتظاهر سل الجنب عادةً ببدء حاد أو تحت حاد للأعراض، من حمّى، سعال جاف، ألم صدري جنبي وزلة تنفسية. يمكن أن يحدث أيضاً تعرُّق ليلي ونقص في الوزن مع عرواءات وتعب. ويلاحظ عدم وجود ارتفاع في تعداد الكريات البيض بالدم رغم الأعراض.

بالفحص السريري نجد أصمية بالقرع وغياب الأصوات التنفسية بمكان الانصباب، الذي يكون عادةً أحادي الجانب وصغير إلى متوسط الحجم [57]. وقد يترافق انصباب الجنب السلّي مع إصابة سلية بالبرانشيم الرئوي في 20–25% من الحالات [58].

وجد أنَّ متوسّط عمر المرضى، يعتمد على معدل انتشار السل في مناطق معيشتهم. حيث يلاحظ بأعمار أصغر في المناطق عالية الانتشار (لسيطرة الخمج البدئي primary TB)، وبأعمار متقدمة في المناطق الأقل انتشاراً (حيث تغلب إصابات بإعادة التفعيل reactivation TB) [57].

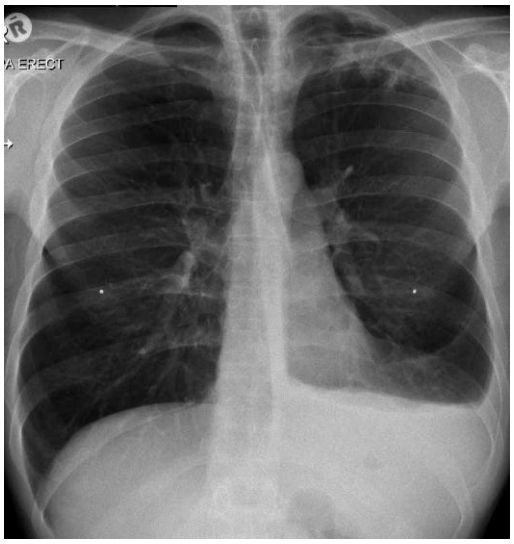
الدراسات الشعاعية

إن التظاهرات الشعاعية للسل الجنبي غير نوعية. يكون انصباب الجنب السلي أحاديّ الجانب صغير إلى متوسط الكمية عادةً، ويميلُ إلى الحدوث في الجانب الأيمن في 55% من الحالات [59]، ولا يؤثّر حجم أو جهة الانصباب على الإنذار [60].

يمكن مشاهدة آفات برانشيمية رئوية مرافقة للانصباب ومميزة للسل مثل التكهُّفات والارتشاحات القمية (الشكل 2)، وتظهر على صورة الصدر البسيطة في 20–50% من الحالات.

يدل التوضع في الفصوص العلوية على السل معاد التفعيل (reactivation TB) وهو الأشيع، بينما تتوضع الآفات في الفصوص السفلية في السل البدئي (primary TB)، ويحدث الانصباب عادةً بنفس جهة الارتشاح البرانشيمي [61].

يعد الفحص بالتصوير المقطعي المحوسب (CT) أكثر حساسيةً، حيث تظهر آفات برانشيمية في أكثر من 80% من الحالات. تدعم هذه الملاحظة نظرية الانتشار إلى الجنب من بؤرةٍ تحت جنبيةٍ للخمج. وقد تصل الإصابة إلى الجنب عن طريق الانتشار الدموي بعد الخمج البدئي لدى المرضى دون إصابةٍ برانشيميةٍ واضحةٍ [62].



الشكل (3) صورة بسيطة للصدر لمريض لديه انصباب جنب أيسر سلي مشخّص، يلاحظ الإصابة البرانشيمية بالقمة اليسرى تتماشى مع سل رئوي

التشخيص

يعتمد التشخيص على كشف عصية السّل في القشع، السائل الجنبي أو في عينات خزعة الجنب لكشف العصيّة أو كشف وجود حبيبومات (granulomas).

كما تفيد معايرة بعض الواسمات في سائل الجنب، أهمها الأدينوزين دي أمـــيناز (Adenosine Deaminase) (ADA)، ليزوزيم (Lysozyme) و الانترفيرون غاما، فهي تدعم تشخيص السل الجنبي في حال ارتفاعها، بالإضافة إلى اختبار السلين الجلدي (TST) [63]. ولا تفيد دراسة الدم المحيطي في التشخيص، فمعظم المرضى لا ترتفع لديهم الكريات البيض بالدم [61].

تشمل اختبارات التشخيص الأولية أخذ عينات من سائل الجنب والنسيج الجنبي، وإجراء الفحوصات المخبرية والنسيجية عليها والزروعات الدرنية عليها، بالإضافة إلى ضرورة تحري الإصابة بفيروس عوز المناعة المكتسب (HIV) كخمج مشارك.

اختبار السلين الجلدي (TST): غالباً ما يكون إيجابياً عندما يجرى بعد 8 أسابيع من بدء الأعراض. لكنه يبقى سلبياً عند مرضى سوء التغذية والمخموجين بالـــ(HIV) بشكل مشارك.

خصائص السائل الجنبي [41، 58]:

يكون بلون قشي عادةً، وهو دائماً نتحي (exudate)

- تركيز البروتين دائماً أعلى من (3 غ/دل)، وهو في أغلب الحالات أعلى من (5 غ/دل)
- سيطرة اللمفاويات بنسبة أكثر من 50% من الكريات البيض في أغلب الحالات. وقد تسيطر المعتدلات خاصة في الأيام القليلة الأولى من تشكل الانصباب، بينما يستبعد ارتفاع الحمضات (أكثر من 10%) تشخيص السل إلا إذا كان المريض قد أجرى بزل جنب سابق أو لديه ريح صدرية حالياً أو بالفترة حول بزل السائل المدروس.
- الخلايا الميزوثيليالية لا تتجاوز 5%

تحري عصية كوخ والزرع الدرني للسائل والنسيج الجبني:

لا يفيد تحري عصية كوخ على عينة سائل عند المرضى الأسوياء مناعياً، وتكون سلبية عادةً ما لم يكن هناك تقيح جنب سلي. يكون الزرع الدرني على السائل إيجابياً في حوالي 35% من الحالات، بينما تكون الزروعات على النسيج الجنبي المأخوذة من خزعات الجنب إيجابيةً في 55% من الحالات [58، 61].

الخزعات النسيجية للجنب:

تجرى إمّا بالإبرة المغلقة عبر الجلد (خزعة عمياء) أو بتنظير الجنب. يُعتقَد أن الطريقتين لديهما حساسية متقاربة، والخزعة العمياء هي المفضلة عموماً في المناطق التي يكون فيها التهاب الجنب السلي شائعاً [64].

إن اثبات وجود حبيبوم على النسيج الجنبي يوجه بشدة إلى السل الجنبي، وعندها ليس بالضرورة إثبات وجود التجبّن (النخر الجبني) أو رؤية عصيات السل في النسيج.

ورغم وجود آفات أخرى تشكّل التهاب جنب حبيبومي (منها الفطور والساركوئيد والتهاب الجنب الرثياني)، إلا أن السل الجنبي يشكل 95% من الآفات الحبيبومية [65].

2-3- انصباب الجنب الخبيث (MPE)

يعتبر انصباب الجنب الورمي (الثانوي لورم انتقالي إلى الجنب) هو السبب الثاني لانصبابات الجنب النتحية، وهو اختلاط شائع للأورام المتقدمة، ويشكل 24% من مجمل الانصبابات النتحية والرشحية [66].

أشيع الأورام التي تنتقل إلى الجنب وتسبب انصبابا ورمياً هي أورام الرئة، الثدي واللمفومات وتشكل 75% من الأسباب. يليها أورام المبيض، الساركومات والميلانوما. وتشكل بقية الأورام نسبة لا تتجاوز 1% من الأسباب المؤدية للانصباب الورمي [67].

يتراوح متوسط البقيا بعد التشخيص من 3 أشهر إلى 12 شهراً، ويختلف تبعاً لنوع الورم البدئي وخصائصه والتقييم المرحلي له، إضافةً إلى الأمراض المزمنة المرافقة عند المريض ومكونات الانصباب الجنبي [68].

الآلية الإمراضية

توجد آليات مباشرة وأخرى غير مباشرة تفسر حدوث الانصباب الخبيث [69]

آليات مباشرة :

- زيادة النفوذية نتيجة توضع النقائل على الجنب
- انسداد الأوعية اللمفاوية بالجنب الجدارية بسبب النقائل
- ضخامة العقد اللمفية المنصفية ونقص النزح اللمفاوي عبر أوعية الجنب
- انسداد القناة الصدرية نتيجة الغزو الورمي (انصباب كيلوسي)
- انخفاض الضغط ضمن الجنب نتيجة الانسداد القصبي
- الغزو الورمي للتامور

آليات غير مباشرة :

- الصمات الرئوية

- ذات الرئة الانسدادية
- نقص بروتينات الدم
- العلاج الشعاعي للورم

التظاهرات السريرية

أشيع الأعراض هي الزلة التنفسية، وتنجم عن الغيرات الميكانيكية في جدار الصدر والحجاب الحاجز نتيجة ضغط وزن السائل. وتسيطر الأعراض العامة من الوهن، نقص الشهية ونقص الوزن، وأعراض الأمراض المزمنة القلبية أو الرئوية الموجودة لدى المريض. يكون الألم الصدري شائعاً في الميزوثيليوما[70].

يشكو المريض عادةً من أعراض الورم البدئي حسب مكانه مثل الألم الصدري، نفث الدم والسعال في سرطانات الرئة، تورم في العنق والفك والمغبن في اللمفومات[71].

الدراسات الشعاعية والتصويرية

الصورة البسيطة للصدر:

يتباين حجم الانصباب الورمي من عدة مليميترات إلى عدّة لترات، وقد يكون السائل غزيراً ليملأ نصف الصدر ويدفع عناصر المنصف إلى الجهة المقابلة. ويعدُّ الانصباب الورمي أشيع سبب لانصبابات الجنب الغزيرة (67%) [72].

تظهر الصورة البسيطة وجود آفات رئوية مرافقة للانصباب عند مرضى السرطانة القصبية، وينبغي إجراء بزل إفراغي للجنب قبل تقييم تلك الآفات وإثباتها شعاعياً . قد تظهر الصورة وجود كتل أو ضخامة عقد منصفية أو سرية إلى جانب الانصباب عند مرضى اللمفوما [73]. أما في الأورام الأخرى قد تظهر الصورة انصباب جنب فقط وأحياناً انصباب مع نقائل رئوية في 9% من الحالات [74].

التصوير بالأمواج فوق الصوتية للصدر:

يملك حساسيةً أعلى من التصوير الشعاعي البسيط للكشف عن الانصباب الجنبي كأداةٍ للمسح. يساعد في تقييم سماكة بطانة غشاء الجنب ويحدّد الانتقالات الجنبية. عادةً ما تظهر الانتقالات الجنبية ككتلةٍ عدسيةٍ صغيرةٍ نسبياً ناقصة الصدى، تشكّل زوايا منفرجة مع جدار الصدر، أو بشكل كتلٍ كبيرةٍ مختلطة الصدوية [75]. تدعم التوصيات الحديثة استخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية قبل الإجراءات لتحديد الموقع المناسب للبزل والتفريغ . يعدُّ التصوير الصدوي مفيداً بعد إجراءات البزل وتفجير الصدر، كأداةٍ لتقييم إعادة تمدّد الرئة بعد التفريغ، بالإضافة إلى فائدته في الكشف السريع عن الريح الصدرية في الحالات المشتبه بها [76].

التصوير المقطعي المحوسب (CT) :

يفيد طبقي الصدر مع الحقن في التمييز بين الانصباب الجنبي الخبيث والحميد. توجه العقيدات الجنبية، تسمك الجنب أكثر من 1 سم، القشرة الجنبية واصابة الجنب المنصفية إلى وجودَ الخباثة [77].

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيترني (PET scan):

إن التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني عادةً ما يُستخدم كجزءٍ من التقييم لتحديد المرحلة (staging) في الأورام الخبيثة، ولكن قيمته محدودة في التمييز بين المرض الخبيث والحميد، بسبب ارتفاع معدل الإيجابية الكاذبة في الأخماج والالتهاب جنبية. ومع ذلك، قد تكون موجودات PET scan مفيدةً في تحديد مناطق تشريحية معينة من غشاء الجنب لأخذ الخزعات، في حالات المرض المختلط مثل ميزوثليوما والأسبستوز الجنبي [78].

الإجراءات التشخيصية

بزل الجنب:

إنَّ 60 مل من سائل الجنب كافيةٌ لتشخيص MPE . ومع ذلك، عندما يكون البزل تشخيصياً وعلاجياً، يجب إرسال حجم أكبر من 60 مل [49] . عادةً ما يكون انصباب الجنب الورمي نتحياً، ولكن 5– 10% من هذه الانصبابات هي رشحية [79]. تعدُّ الدراسة الخلوية للسائل أبسط الطرق لتشخيص MPE، ويمكن أن تعتمد على عبء الورم ونوعه. يكون المعدّل التشخيصي للدراسة الخلوية على سائل الجنب أعلى في السرطانة الغدية (adenocarcinoma) وأخفض في الميزوثليوما [80]. إنّ متوسّط حساسية بزل الجنب لتشخيص الخباثة عبر الدراسة الخلوية لسائل الجنب هو حوالي 60%. وتزيدُ العينة الثانية الإضافية من الفائدة التشخيصية بمقدار 27%، لكن لا يزيد إرسال أكثر من عينتين من الفائدة التشخيصية، لذلك لا ينصح بإرسال أكثر من عينتين من السائل للدراسة الخلوية كما ذكرنا سابقاً [49].

خزعة الجنب العمياء:

عندما تكون الدراسة الخلوية لسائل الجنب عند المريض المشتبه لديه بانصباب جنب خبيث غيرَ مُشخّصةٍ، يوصى بإجراء خزعة الجنب. يتمّ إجراء الخزعة المغلقة العمياء باستخدام إبرة Abrams أو إبرة Cope. تملك هذه الخزعات حساسيةً منخفضةً بسبب انخفاض مرحلة الورم وانتشاره [70]. على الرغم من هذه المحدودية، ما يزال الأطباء حول العالم يقومون بهذا الإجراء حيث إنّه لا يتطلّب خبرةً كبيرةً، وتكلفته المادية أقل من تنظير الجنب.

لقد أظهرت دراسات قليلة ازدياداً في الحساسية عند المشاركة مع الدراسة الخلوية حيث يمكن أن تتحسن حساسية التشخيص بمقدار 7 – 27% [49]. يبلغ معدّل الاختلاطات حوالي 14.4% مع معدّل حدوث ريح صدرية 9.4% .

الخزعة الموجهة بالطبقي:

يمكن إجراء الخزعة الموجهة بالطبقي المحوري والموجهة بالتصوير الصدوي للحصول على عينة من النسيج الجنبي للتشخيص. تملك الخزعة الموجهة بالطبقي حساسية 76– 88% ونوعية تصل إلى 100%

لتشخيص السماكة الجنبية الخبيثة بما في ذلك حساسية 83– 86% لتشخيص الميزوثليوما الذي يفوق التقارير المسبقة لخزعة الجنب المغلقة. كذلك تتفوق خزعات الجنب الموجهة بالتصوير الصدوي على الخزعات العمياء.

وعند المرضى المشتبه لديهم بالميزوثليوما مع عدم وجود انصباب جنب، فإنّ الخزعة الموجهة (بالطبقي أو الإيكو) تغدو مفضّلةً مقارنة بالخزعة الجنبية المغلقة [81، 82].

تنظير الجنب والجراحة التنظيرية الصدرية بمساعدة الفيديو (VATS) :

تسمحُ كلتا الطريقتين بالرؤية المباشرة وأخذ خزعاتٍ من المناطق المشتبهة في الجنب كالمناطق العقيدية، الكتل، والتسمكات. بسبب معدلات التشخيص الأقل من المقبولة لخزعة الجنب العمياء المغلقة التي تُجرى بالتزامن أو بعد الدراسة الخلوية غير المشخصة، تغدو هنالك حاجةٌ لخزعات الجنب بالرؤية المباشرة عبر تنظير الجنب أو VATS.

يملك تنظير الجنب حساسية 92.6% لتشخيص الأمراض الخبيثة. في دراسة معشّاةٍ شملت 124 مريضاً قارنت الخزعات الموجهة بالطبقي المحوري مع الخزعات المأخوذة بتنظير الجنب، كانت حساسية تنظير الجنب لتشخيص الأورام الخبيثة أعلى (94.1% مقابل 87.5%) لكن دون فرقٍ هامٍ من الناحية الإحصائية (P = 0.252) [83] .

3-3- انصباب الجنب المرافق لذات الرئة (Parapneumonic effusion)

يعرف انصباب الجنب المرافق لذات الرئة بأنه انصباب الجنب الذي يترافق مع ذات الرئة الجرثومية، الخراجات الرئوية أو التوسع القصبي [84].

أما تقيح الجنب (Empyema) فهو وجود القيح (pus) ضمن جوف الجنب، وهو أحد أشيع أشكال الانصباب المرافق لذات الرئة. حسب Weese [85] يعرف تقيح الجنب بأنه سائل ذو ثقل نوعي (specific gravity) أكثر من 1.018، تعداد الكريات البيض بالسائل أكثر من 500 كرية/ ملم3 أو تركيز بروتين السائل أكثر من 2.5 غ/دل. وحسب Vianna [86] فهو السائل الذي يكون فيه الزرع الجرثومي ايجابياً أو الكريات البيض أكثر من 15000/ملم3 مع بروتين أكثر من 3 غ/دل.

انصباب الجنب المرافق لذات الرئة المختلط (complicated parapneumonic effusion) هو من الأنواع التي تتطلب بزل علاجي أو تفجير صدر، ويعتبر تقيح الجنب أحد أشكالها.

الآلية الإمراضية :

يتشكل انصباب الجنب المرافق لذات الرئة في ثلاث مراحل: مرحلة نتحية، مرحلة التليف والتقيح، ومرحلة التعضي [85].

التظاهرات السريرية :

تعتبر الحمى، السعال المنتج للقشع و الألم الصدري هي الأعراض السريرية الأساسية للمرض. قد تغيب الحمى لدى المرضى المثبطين مناعياً [87].

التشخيص

يجب أن يبقى احتمال انصباب الجنب المرافق لذات الرئة في الذهن في تقييم كل مريض لديه ذات رئة جرثومية، خاصةً عند المرضى غير المستجيبين على التغطية الإنتانية بالصادات [88].

وقد نجد شعاعياً على الطبقي المحوري ضخامة عقد منصفية أكبر من 1سم في سياق الانصباب المصاحب لذات الرئة في 36% من الحالات [89]. للتصوير الصدوي (الايكوغرافي) دور هام في تشخيص الانصباب كونه سهل النقل إلى سرير المريض خاصة في وحدات العناية المشددة، وهو مفيد لكشف تحجب الانصباب [90].

ينبغي إجراء بزل جنب تشخيصي عندما يتجاوز سماكة السائل 20 ملم، لتمييز الانصباب المختلط عن غير المختلط. يفحص السائل من حيث اللون والمظهر (رائق أم عكر) والرائحة، مستويات السكر، البروتين، LDH في السائل، PH السائل (بجهاز قياس الغازات)، تعداد الكريات البيض والصيغة، بالإضافة إلى تلوين غرام والزرع الجرثومي الهوائي واللاهوائي (ويفضل الزرع على أوساط زرع الدم). كما تطلب الدراسة الخلوية، الدرنية أو الفطرية في حال التوجه السريري لأيّ منها [48، 91].

تشير الموجودات التالية إلى سوء الإنذار:

- مظهر السائل المبزول قيحي عيانياً
- إيجابية تلوين غرام، والزرع الجرثومي على سائل الجنب
- تركيز السكر في السائل أقل من 40 ملغ/دل، درجة الحموضة PH أقل من 7، LDH أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى للطبيعي بالمخبر.

التدبير [92–94]

- التغطية بالصادات المناسبة
- بزل الجنب العلاجي بشكل متكرر كل 12–24 ساعة (لافراغ السائل)، أو تفجير الصدر،
- حقن ستربتوكيناز ضمن الجنب لحل الألياف المتشكلة في المرحلة الثانية،
- تنظير الجنب بالـــVATS لفك الالتصاقات، تقشير الجنب وتفريغ الجنب من السائل الالتهابي.

الفصل الرابع: دور القيم المخبرية في تمييز سبب الانصباب

4-1-دور الأدينوزين دي أميناز ADA في تشخيص انصباب الجنب السلي

تطلق تسمية أدينوزين دي أميناز (Adenosine deaminase) (ADA) على مجموعة من الأنزيمات ذات أوزان جزيئية مختلفة ، متشابهة بوظائفها الكيميائية في استقلاب البورين (purine)، حيث يتوسط نزع الأمين من الأدينوزين إلى أينوزين، والدي أوكسي أدينوزين إلى دي أوكسي أينوزين [95].

يوجد الأدينوزين دي أميناز في معظم الخلايا، غير أن دوره الأساسي متعلق بالانتشار والتفريق بين الخلايا اللمفاوية ، خاصة الخلايا اللمفاوية التائية. لذلك ينظر للـــADA على أنه واسمة للمناعة المتواسطة بالخلايا، التي تتضمن فرط الحساسية المتأخر [95].

تعدُّ مقايسة ADA غيرَ مكلفةٍ، سريعة وسهلة الإجراء، ولها دورٌ محوريٌّ في التشخيص الفوري المفترض لالتهاب الجنب السلي حيث لوحظ وجوده بتراكيز عالية في انصباب الجنب السلي.

في أكبر دراسةٍ (من مركزٍ واحدٍ) منشورةٍ حتى الآن [95]، تم تقييم مستويات ADA في سائل الجنب لدى 2104 مريض، من بين هؤلاء كان 221 مريضاً (10.5%) مصاباً بالسل، حيث تجاوز مستوى ADA قيمة 35 وحدة /لتر في 93% من مرض السل الجنبي. في المقابل، وجدت هذه المستويات المرتفعة من ADA لدى 10% فقط من مرضى انصباب الجنب النتحي اللمفاوي الناجم عن أسبابٍ أخرى غير السل. إنّ هذه النتائج متشابهة مع تلك التي أظهرها تحليل تلوي (meta-analysis) لـــ 63 دراسة شملت 2796 مريض بتشخيص التهاب جنب سلي و 5297 مريض مع انصباباتٍ غير سلية [96]. كانت حساسية مستويات ADA في سائل الجنب لتشخيص انصباب الجنب السلي 92% والنوعية 90%.

إنّ القيمة القطعيّة (cutoff-value) الأكثر قبولاً لـــ ADA في سائل الجنب هي 40 وحدة /لتر. و رغم أن ثلث الانصبابات المرافقة لذات الرئة، و 70% من تقيحات الجنب تُظهِرُ مستويات ADA أعلى أو أقل من هذه العتبة، ويمكن تمييزها بسهولة عن السل الجنبي من خلال الصورة السريرية، مظهر سائل الجنب،

ونظراً لأنّ الانصبابات المرافقة لذات الرئة تظهر سيطرةً للعدلات في سائل الجنب [95]. تمّ الإبلاغ أيضاً عن المستويات العالية لـــ ADA في سائل الجنب في أكثر من نصف الانصبابات الناتجة عن اللمفوما (lymphomatous).

أظهرت عدة دراسات ارتباط عمر المرضى بمستوى ADA السائل، حيث إنه قد نجد نسب منخفضة من ADA في انصباب الجنب السلي عند المرضى المتقدمين بالعمر، ونتيجة لذلك أشارت الدراسة إلى ضرورة اعتماد نقطة قطعية أخفض لـــADA السائل عند المرضى المتقدمين بالعمر لتشخيص سل الجنب، وذلك لتجنب السلبية الكاذبة له عند مرضى الانصباب السلي [97]، ويمكن اعتماد النسبة (العمر/ ADA السائل) للتفريق بين انصباب الجنب السلي والورمي [98].

ينبغي أن تثير المستويات المرتفعة جداً من ADA السائل الجنبي (> 250 وحدة/لتر) الاشتباهَ في تقيح الجنب (empyema) أو اللمفوما بدلاً عن السل [95].

هنالك شكلان جزيئيان مختلفان من ADA : ADA1 و ADA2 ،

الشكل الأول (ADA1) واسعُ الانتشار وموجودٌ في العديد من الخلايا، في حين يتم إنتاج الشكل الثاني (ADA2) أساساً من قبل الوحيدات / البالعات، وهو مسؤولٌ عن معظم الزيادة في نشاط ADA في سوائل الجنب السلية [99]. وبالتالي يزيد استخدام مقايسة النظير الإنزيمي (ADA-2) من نوعية الاختبار لمرض السل، والذي قد يكون مفيدًا عندما يكون هناك احتمال لحدوث نتيجة إيجابية كاذبة كالخمج الجنبي الجرثومي، انصباب الجنب الرثياني المزمن، انصباب الجنب المرافق للميزوثليوما، انصباب الجنب الناتج عن سرطان الرئة والخباثات الدموية [100].

ومع ذلك فإنه في الممارسة العملية ليس من المهم التفريق بين ADA الكلي وبين ADA2 ، حيث إن تكلفة معايرة ADA2 أغلى ثمناً بعشرات المرات من تكلفة معايرة ADA الكلي ، لذلك فإنه لا يستخدم إلا لأغراض البحث العلمي .

يحتفظ ADA على الأرجح بفائدته لدى المرضى الإيجابيين لفيروس عوز المناعة البشري (HIV) مع انخفاضٍ في عدد الخلايا CD4 ، لأن الخلايا الوحيدات لا تتأثر بشكلٍ كبيرٍ بالخمج بالفيروس القهقري [101].

تظهر سوائل الجنب السلية مع سيطرة الخلايا متعددة أشكال النوى مستوياتٍ أعلى لــ ADA في سائل الجنب، على حساب كلّ من ADA1 وADA، مقارنةً بالانصبابات التي تسيطر فيها اللمفاويات [102].

نتيجة لذلك، يمكن الاعتماد على الــ ADA كأداة تشخيصية حتى في مرحلةٍ مبكرةٍ من التهاب الجنب السلي.

يجب أن يراعي تفسير نتيجة ADA وضع المريض والانتشار المحلي للسل. في المناطق ذات الانتشار المرتفع لمرض السل والتي يُستخدم فيها ADA على السائل الجنبي بشكلٍ روتينيٍّ في الاستقصاءات التشخيصية، عند مريض لديه شك سريري مرتفع بانصباب الجنب السلي، تملك مستويات ADA التي تزيد عن 40 وحدة / لتر في الانصباب النتحي اللمفاوي قيمة تنبؤية إيجابية (PPV) تصل إلى 98%. في البلدان التي يكون فيها انتشار السل كسببٍ لانصباب الجنب النتحي اللمفاوي منخفضاً (أي، 1%)، قد تكون القيمة التنبؤية الإيجابية المقدّرة لاختبار ADA منخفضةً حتى 7%. ومع ذلك، فإن القيمة التنبؤية السلبية تبقى مرتفعة (99.9%) [95]. لهذا السبب، لا يزال من الممكن استخدام ADA بثقةٍ لاستبعاد المرض.

يتم الاختبار بسحب عينة من سائل الجنب باستخدام إبرة البزل ومعايرة قيمة الأدينوزين دي أميناز عليها ، ولا يشترط اتخاذ أي إجراءات محددة قبل إجراء الاختبار.

2-4- دور نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) في تشخيص انصباب الجنب الخبيث

نازعة هيدروجين اللاكتات LDH هي انزيم داخل خلوي، يرتفع تركيزه استجابةً للأذية النسيجية بشكل غير نوعي. يرتفع LDH المصل في العديد من الحالات المرضية منها انحلالات الدم، الخباثة، إنتان الدم sepsis ، الخمج بفيروس عوزالمناعة البشري HIV وغيرها. ولكن يفيد الارتفاع الشديد المعزول في LDH المصل كمشعر للتشخيص، ولسوء الإنذار عند مرضى السرطان وإنتانات الدم sepsis [103].

يفسر ارتفاع LDH في الخباثات بميل الخلايا الورمية إلى الاعتماد على التحلل الغلوكوزي في الحصول على الطاقة _بدلاً من الفسفرة التأكسدية_ والذي يكون متواسطاً بالـــLDH. لكن دوره في تشخيص انصباب الجنب الخبيث لمّا يتوضح بعد [104].

أجريت عدة دراسات مؤخراً أشارت إلى الدور التشخيصي الهام لما سمته بالنسبة الورمية CR (cancer ratio)، وهي حاصل قسمة LDH المصل على ADA سائل الجنب. ووجد أنه عند نقطة قطعية (cut-off) أكثر من 20 تكون الحساسية والنوعية عالية لتمييز الانصباب الورمي عند مرضى انصباب الجنب النتحي exudate.

ويعتمد ذلك على ملاحظة وجود ارتفاع في LDH المصل عند مرضى انصباب الجنب الورمي، بينما يكون منخفضاً في الانصباب السلي. بالمقابل تكون قيمة ADA عالية في انصباب الجنب السلي، ومنخفضة في الورمي [105، 106].

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه:

1-1- خلفيّة البحث وأهميّته:

يشاهد انصباب الجنب بشكل واسع في الممارسة السريرية، حيث يعدّ انصباب الجنب التظاهرة الأشيع لأمراض الجنب، كما يعد تظاهرة لعديد من الأمراض الرئوية وخارج الرئوية، ويعد تحليل سائل الجنب ومن ثم تصنيفه وفقاً لمعايير لايت المعدلة إلى انصباب نتحي أو رشحي، أولى الخطوات في دراسته، وعليه يبنى العديد من الاستقصاءات الأخرى والعلاجات المناسبة.

هذا ويعتبر التدرن والورم والانصباب المصاحب لذات الرئةparapneumonic effusion ، أشيع أسباب انصبابات الجنب النتحية [8] (Diaz-Guzaman *et al*.,2007,237).

ورغم التقدم الكبير في طرق الاستقصاء، إلا أنه لا يزال تشخيص انصباب الجنب الورمي يشكل مشكلة سريرية ، بسبب التشابه الكبير عند إجراء تحليل كيمياء السائل و التعداد الخلوي في كلا الانصبابين السلي و الورمي، لذلك تتبع الدراسة أحياناً بإجراء استقصاءات تشخيصية غازية للوصول للتشخيص كخزعة الجنب، وتنظير الجنب الجراحي التي قد تعرض المريض لاختلاطات أو قد تؤخر تشخيص الورم.

ومع أن الفحص الخلوي البسيط لسائل الجنب يفيد بشكل كبير في تشخيص انصباب الجنب الورمي، إلا أن حساسية هذا الفحص متبدلة بشكل كبير من (11-71%) لذلك لا يمكن الاعتماد عليه وحده في التشخيص، وكذلك لا تفيد الواسمات الورمية المعروفة كالCEA, CA-19-9, CA-125 في تشخيص انصباب الجنب ورمي المنشأ [50] (Garcia *et al*.,1994,665). ونظراً للصعوبة التي يواجهها الأطباء في الوصول لتشخيص الانصباب الورمي، ولعدم توفر وسيلة وحيدة تمكننا من الوصول للتشخيص بدقة وسهولة، تبقى الحاجة ماسة لاستنباط المزيد من وسائل استقصاء أسهل وأرخص، تساعد في تمييز الانصبابات الورمية عن غير الورمية.

تشير تقارير العديد من الدراسات إلى أهمية معايرة الأدينوزين دي أميناز ADA في دراسة الانصبابات النتحية، للتفريق بين الانصبابات الدرنية و الورمية ، وبأن عياره المرتفع ذو علاقة بانصباب الجنب السلي، بينما يكون منخفضاً في الانصباب الورمي.

ومن أجل ذلك تم الإشارة إلى مقياس كيميائي مخبري جديد، ذو قيمة تشخيصية عالية في تمييز الانصباب الورمي المنشأ، سُمّي بالنسبة الورمية CR (cancer ratio)، وهو نسبة LDH المصل إلى ADA سائل الجنب، باعتباره أداة تشخيصية مساعدة لتمييز الخباثة في انصباب الجنب النتحي، وبحساسية ونوعية عالية.

وجاء ذلك اعتماداً على ملاحظة أن مستوى LDH المصل عادة يكون عالي بالانصباب الورمي، بينما يكون ADA عالي بالانصباب الدرني ومنخفض بالورمي [108] (Verma,A *et al*.,2016,147).

وسنقوم من خلال هذه الدراسة بتقييم فائدة حساب النسبة الورمية لدراسة انصباب الجنب النتحي في تمييز الانصباب الورمي، وهو اختبار بسيط وسريع ومعايرة قيمتيه (LDH,ADA) متوفرة في معظم مخابرنا، ويمكن أن يصبح أداة تشخيصية تضاف إلى المعايير المخبرية الأخرى في دراسة الانصبابات النتحية وتمييز الورمية منها بشكل باكر.

2-1- هدف البحث:

تقييم الفائدة التشخيصية لحساب النسبة الورمية Cancer ratio وهي (LDHالمصل : ADA سائل الجنب) في دراسة انصبابات الجنب النتحية من خلال تقييم حساسية ونوعية الاختبار عند عدّة نقاط قطعية (cutoff- points) لتمييز الانصبابات الورمية عن غير الورمية .

3-1- عينة البحث:

المرضى المقبولين في شعبة الأمراض الصدرية في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، بتشخيص انصباب جنب نتحي وفقاً لمعايير لايت المعدّلة، وذلك خلال الفترة بين شهر كانون الثاني 2020 إلى كانون الثاني 2021.

معايير الاشتمال في الدراسة:

- العمر أكبر من 16 سنة
- موافقة المريض على الاشتراك في البحث .
- انصباب الجنب النتحي المثبت بالتحاليل والاستقصاءات الأخرى .

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- العمر أصغر من 16 سنة .
- رفض المريض للدخول في الدراسة .
- انصباب الجنب الرشحي.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 70 مريض بتشخيص انصباب جنب نتحي وذلك باعتماد موقع OpenEpi .

4-1- مواد وطرق إجراء البحث:

- **نمط الدراسة:** دراسة مقطعية مستعرضة (cross sectional study).
- **مكان الدراسة:** شعبة أمراض الجهاز التنفسي في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.
- **مدة الدراسة:** سنة كاملة (كانون الثاني 2020 حتى كانون الثاني 2021).

كان جميع المرضى في هذه الدراسة على درايةٍ تامةٍ بالإجراء، وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة (انظر الملحق2) على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية. لم تواجه هذه الدراسة تحدياتٍ أخلاقيةٍ

خطيرةٍ، حيث إنّ بزل الجنب وإجراء تحاليل مخبرية، هي خطوة روتينية في مقاربة مرضى الانصباب. وتم جمع المعلومات وفقا لاستمارة البحث (الشكل10) لضبط معايير الإدخال والاستبعاد.

مراحل العمل:

إنّ وضع تشخيص انصباب الجنب، يتطلّب مقاربةً سريريةً، شعاعيةً، مخبريةً، وفي بعض الأحيان تداخلاتٍ تشخيصية. تم جمع معلومات المرضى وتسجيل معلومات ونتائج كل مريض في استمارة خاصة (انظر الملحق 2).

التقييم السريري:

تم أخذ قصّة مرضية مفصّلة وتسجيل المعلومات المتعلّقة بما يلي:

- العمر، الجنس، العادات الشخصية (التدخين / الكحولية)، السوابق المرضية، السوابق الجراحية والدوائية.

بالإضافة إلى فحص سريري شامل، وتوثيق موجودات فحص الجهاز التنفسي.

التقييم الشعاعي:

- صورة صدر بسيطة (CXR) خلفية – أمامية (وفي بعض الأحيان جانبية).
- في حال كانت كمية الانصباب قليلة، يجرى تصوير صدوي عبر جدار الصدر وتحديد كميّة السائل وأفضل نقطة للبزل.
- تمّ إجراء طبقي محوري متعدد الشرائح للصدر (مع أو بدون حقن مادّة ظليلة) في بعض الحالات.

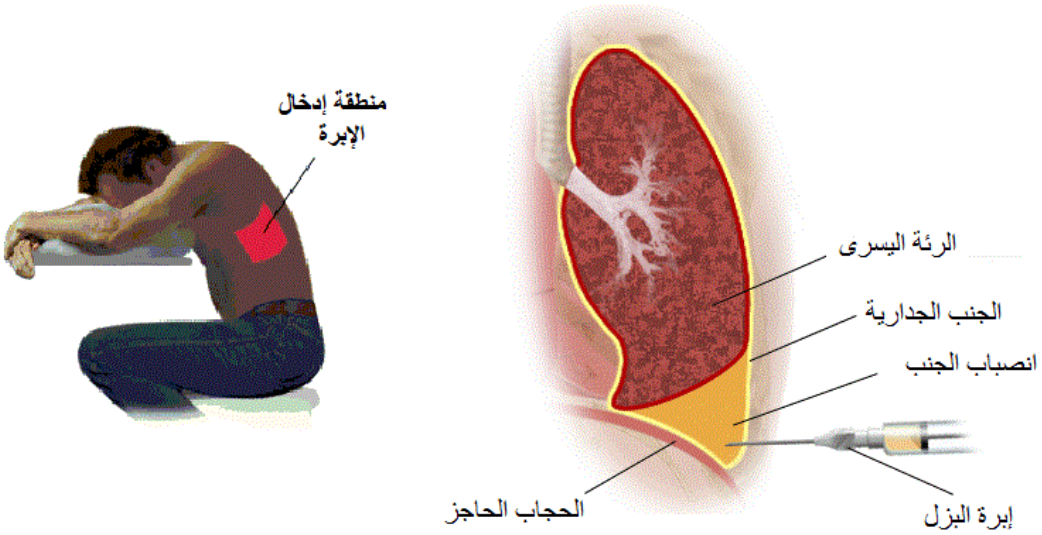
بزل الجنب:

تمّ القيام ببزل تشخيصي لسائل الجنب قبل تلقي أي علاج دوائي لدى جميع مرضى البحث.

وبعد شرح الإجراء للمريض والإجابة على تساؤلاته ومخاوفه وأخذ الموافقة الخطية، يُطلب من المريض الجلوس بوضعية انحناء خفيف للأمام والاستناد على وسادة موضوعة على طاولة أمامه مع طيّ ذراعيه عليها كما في الشكل (4).

يتمّ التحقق من موقع الانصباب سريرياً، وكذلك من خلال مراجعة الصور الشعاعية. يتمّ تحديد موقع البزل بـــ1–2 مسافة وربية تحت الحدّ الأعلى للانصباب بالقرع. يتمّ تعقيم الجلد جيداً بالكحول وعند الضرورة نقوم بتخدير الجلد، العضلات الوربية، الجنب الجدارية ب 10 مل من الليدوكائين 2%.

يتمّ الدخول بالإبرة قياس (G21) بسرنغ 50 مل على الحافة العلوية للضلع المناسب لتجنب إصابة الحزمة الوعائية العصبية التي تمتد على طول الحافة السفلية للأضلاع ونقوم بسحب السائل.



الشكل (4) : رسم توضيحي لطريقة بزل الجنب

بعد بزل عينة السائل، نقوم بتأمّل المظهر العياني للسائل، وإرسال عينات في أنابيب معقّمة لإجراء التحاليل التالية بشكلٍ روتينيّ :

- تعداد عام وصيغة
- قياس تركيز البروتين الكلي، الألبومين، LDH، السكّر و الكولستيرول، ADA.

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

- إرسال حوالي 20 مل من سائل الجنب في أنابيب معقّمة إلى مخبر التشريح المرضي من أجل الدراسة الخلوية والتحرّي 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 :

تمّ سحب 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)، سكر، بروتين كلي، ألبومين، LDH، كرياتينين، بولة، وخمائر الكبد (ALT ، AST)، كوليسترول، ESR، CRP.

تمت معايرة LDH المصل في مخابر مشفى الأسد والمواساة الجامعيين على جهاز : Roche/Hitachi Cobas 6000 system بمجال مرجعي (480-240) وحدة دولية/لتر(U/L)، في حين تمت معايرة ADA سائل الجنب في مخبر مشفى الأسد الجامعي على الجهاز ذاته بطريقة Diazyme assay وباعتبار القيمة فوق (U/L 15) تدل على إيجابية الاختبار.

بعد صدور نتائج التحاليل المخبرية (لسائل الانصباب و المصل) قمنا بتصنيف نوع انصباب الجنب وفقاً لمعايير لايت [40]، حيث يعدّ انصباب الجنب نتحياً (exudative) في حال وجود واحد من المعايير التالية:

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 أكبر من ثلثي الحد الأعلى للقيمة الطبيعية لLDH المصل في المخبر.

يُعدّ الانصباب رشحياً (transudative)، في حال غياب جميع المعايير السابقة.

التداخلات التشخيصية:

من أجل وضع التشخيص النهائي للحالة المرضية المتظاهرة بانصباب جنب، استدعت الحاجة القيام بإجراءات تشخيصية كما يلي:

- تنظير قصبي: واستكشاف الشجرة الرغامية القصبية، وعند وجود آفاتٍ مشتبهةٍ، تمّ أخذ خزعات قصبية وغسالة قصبية.
- خزعة جنب (العمياء أو بتنظير الجنب الجراحي): وإرسال العينات النسيجية إلى مخبر التشريح المرضي للدراسة النسيجية.
- خزعة عبر جدار الصدر موجّهة بالطبقي المحوري عند مصادفة كتلة رئوية محيطية.

الانصباب بسبب الخباثة: تمّ تشخيصهُ بالاعتماد على وجود خلايا شاذّة في سائل الجنب بالدراسة الخلوية، أو على نتائج التشريح المرضي للخزعات النسيجية من الجنب.

الانصباب السليّ: تمّ تشخيصهُ بناءً على إيجابية التحرّي المباشر لعصية كوخ، أو إيجابية زروعات العصية السلية على سائل الجنب أو الخزعة النسيجية، أو إيجابية نتيجة الخزعة النسيجية من الجنب (حبيبومات متجبنة).

الدراسة الإحصائية والطرق المتبعة:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) و كذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامّةً إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية: قمنا باعتماد التكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).

- للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

– اختبار (t – student test) و التعبير عنه ب " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة

– اختبار (chi-square) و التعبير عنه ب " X^2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.

– تحليل منحنى خصائص تشغيل المستقبِل (ROC)، وتمّت ملاحظة القدرة التشخيصية للنسبة الورمية باستخدام المنطقة تحت منحنى ROC (AUC). تم استخدام مشعر يودن Youden index بواسطة البرنامج الإحصائي MedCalc 20.009 لتحديد أفضل نقطة قطعية (cutoff- point) لقيمة النسبة الورمية من أجل تمييز انصباب الجنب الورمي.

تم حساب الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية، القيمة التنبؤية السلبية ،الدقة، نسبة الاحتمال الإيجابي ونسبة الاحتمال السلبي للنسبة الورمية في تشخيص انصباب الجنب الورمي:

- الحساسية (sensitivity): تُعرّف بأنها نسبة عدد الحالات التي أظهر الاختبار أنها إيجابية إلى عدد الحالات الإيجابية فعلاً، وهي تعبر عن مدى قدرة الاختبار على كشف الحالات المرضية في العينة المدروسة.
- النوعية (specificity): تُعرّف بأنها نسبة عدد الحالات السلبية إلى عدد الحالات السلبية فعلاً، وهي تعبر عن مدى قدرة الاختبار على استبعاد الحالات المرضية في العينة المدروسة.
- الإيجابية الحقيقية: تعبر عن الحالات التي أُثبت فيها أن الانصباب ورمي، وترافقت مع ارتفاع بالنسبة الورمية.

- الإيجابية الكاذبة: تعبر عن الحالات التي أُثبت فيها أن الانصباب غير ورمي، و ترافقت بارتفاع بالنسبة الورمية .
- السلبية الحقيقية: تعبر عن الحالات التي أُثبت فيها أن الانصباب غير ورمي، و عدم وجود ارتفاع بالنسبة الورمية.
- السلبية الكاذبة: تعبرعن الحالات التي أُثبت فيها أن الانصباب ورمي، مع عدم ارتفاع بالنسبة الورمية.
- القيمة التنبؤية السلبية (negative predictive value) (NPV): تعبر عن احتمالية خلو شخص من المرض، ونتيجة الاختبار عنده سلبية.
- القيمة التنبؤية الإيجابية (positive predictive value) (PPV): تعبر عن احتمالية إصابة شخص بالمرض، ونتيجة الاختبار عنده إيجابية.
- الدقة (Accuracy): مجموع الحالات الإيجابيّة الحقيقيّة والسلبيّة نسبة للمجموع.
- نسبة الاحتمال السلبي (negative likelihood ratio) NLR: هي نسبة السلبية الكاذبة إلى السلبية الحقيقية.
- نسبة الاحتمال الإيجابي (positive likelihood ratio) PLR: هي نسبة الإيجابية الحقيقية إلى الإيجابية الكاذبة.

الفصل الثاني: النتائج

صفات المرضى:

2-1- توزع المرضى حسب العمر:

شملت الدراسة 70 مريضاً، 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).**

يوضح الجدول(7) والشكل(5) توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية:

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
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

الجدول (7) توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية

2-2- توزع المرضى حسب الجنس:

وجد أن غالبية مرضى البحث من الذكور.

يوضح الجدول (8) والشكل (6) توزع المرضى حسب الجنس:

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	44	%62.9
إناث	26	%37.1

الجدول (8) توزع المرضى حسب الجنس

3-2- توزع المرضى حسب سبب الانصباب:

اشتملت العينة المدروسة على مرضى انصباب الجنب السلي ، الورمي، تقيُّح الجنب والانصباب المرافق لذات الرئة والانصباب الدوائي. نلاحظ أن النسبة الأكبر من المرضى كان سبب الانصباب لديهم ورمياً (70%).

يوضح الجدول (9) والشكل (7) 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

الجدول (9) توزع المرضى حسب سبب الانصباب

4-2- توزع مرضى الانصباب الورمي حسب نوع الورم البدئي المشخص:

نوع الورم	عدد المرضى	النسبة المئوية
الرئة	19	%39
لمفوما	17	%35

الثدي	6	%12
أورام جهاز الهضم (معدة، كولون، مستقيم)	3	%6
الكلية	1	%2
أورام الدم الأخرى (CML-AML- MM)	3	%6

الجدول (10) توزع مرضى الانصباب الورمي حسب نوع الورم البدئي

نلاحظ أن أغلب مرضى عينة الانصباب الورمي كان الورم البدئي لديهم إما ورم رئة أو لمفوما.

5-2- 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).

ويوضح الجدول (11) التحليل الإحصائي لقيم النسبة الورمية عند مجموعتي مرضى الدراسة:

التحليل الإحصائي لقيم النسبة الورمية عند مجموعتي مرضى الدراسة						
نوع الانصباب	عدد المرضى	النسبة الورمية				P-value
		المتوسط	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى	
ورمي	49	171.6	132.31	30.1	786	<0.0001
غير ورمي	21	46.9	36.67	3.7	137.5	

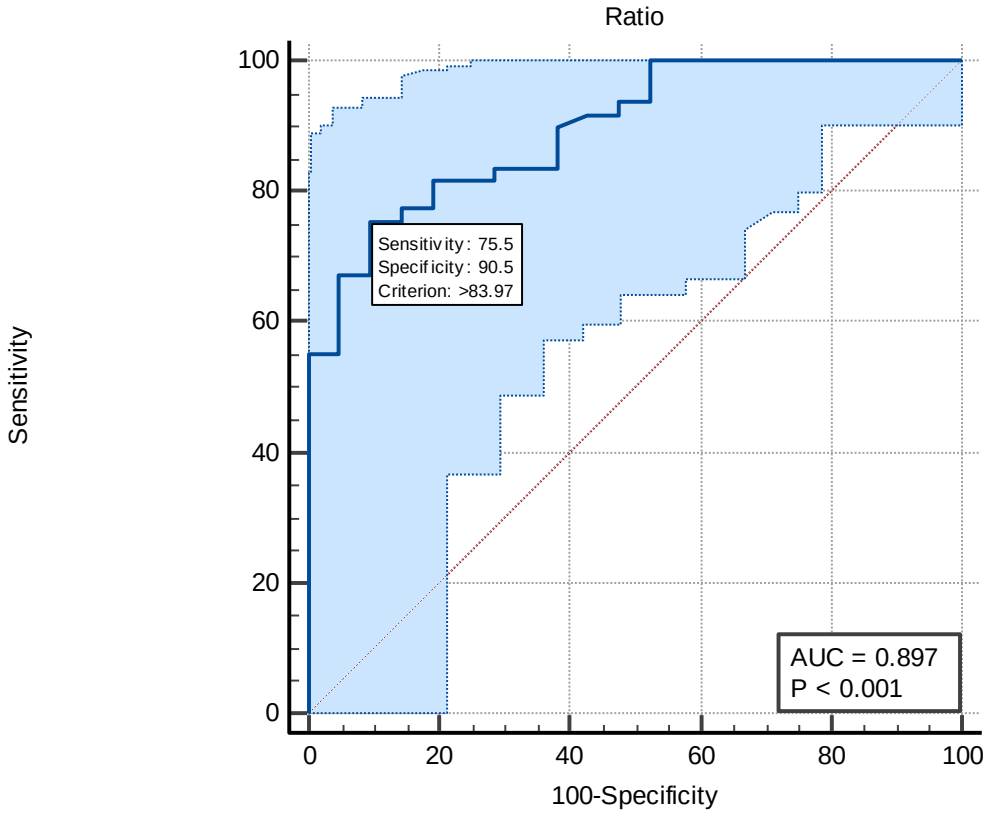
الجدول(11) التحليل الإحصائي لقيم النسبة الورمية عند مجموعتي مرضى الدراسة

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).

6-2- دور النسبة الورمية في تمييز انصباب الجنب الورمي عن غير الورمي:

تمت دراسة النقاط القطعية لمرضى الدراسة، وتم حساب حساسية ونوعية كل نقطة، وتم تمثيل الدراسة على منحنى ROC (ROC curve) وحساب المساحة تحت المنحنى AUC (Area Under Curve)، والشكل (8) 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 (8) 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.



الشكل (5) منحنى ROC والمساحة تحت المنحنى

ويوضح الجدول (12) الدور التشخيصي للنسبة الورمية عند النقطة القطعية (83.97) في تمييز انصباب الجنب:

الدور التشخيصي للنسبة الورمية عند النقطة القطعية (83.97)	
الإيجابية الحقيقية TP	37
السلبية الحقيقية TN	19
الإيجابية الكاذبة FP	2
السلبية الكاذبة FN	12
الحساسية: (TP/TP+FN)	%75.51
النوعية: (TN/TN+FP)	%90.48
القيمة التنبؤية الإيجابية (PPV): (TP/TP+FP)	%94
القيمة التنبؤية السلبية (NPV): (TN/TN+FN)	%61
دقة التشخيص: (TP+TN/N)	%80
نسبة الاحتمال الإيجابي (PLR): الحساسية/(1–النوعية)	7.9
نسبة الاحتمال السلبي (NLR): (1–الحساسية)/ النوعية	0.27

الجدول (12) الدور التشخيصي للنسبة الورمية عند النقطة القطعية (83.97)

إنّ أفضل نقطة قطعية للنسبة الورمية لتمييز انصباب الجنب الورمي عن غير الورمي هي عند القيمة ≤ 83.9، حيث تترافق 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 (الحساسية + النوعية) −1، فوجد أن القيمة 83.9 تملك أعلى قيمة للمشعر، وبالتالي أفضل حساسية ونوعية للنسبة.

والجدول (13) التالي يوضح الدور التشخيصي للنسبة الورمية عند عدة نقاط قطعية **cut-off points:**

الدور التشخيصي للنسبة الورمية عند عدة نقاط قطعية							
النسبة الورمية	**انصباب ورمي (مريض)**	**انصباب غير ورمي (مريض)**	**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

الجدول (13) الدور التشخيصي للنسبة الورمية عند عدة نقاط قطعية

يمتلك مرضى انصباب الجنب الورمي متوسّط تركيز LDH في المصل، ومتوسط قيم النسبة الورمية أعلى بفارقٍ هامٍ 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 الاحصائية، مقارنةً بمرضى الانصباب الورمي (P<0.0001). كما هو موضح بالجدول (14).

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

الجدول (14) يوضح العلاقة بين القيم المخبرية ونوع الانصباب

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع نتائج الدراسات العالمية:

المتغيرات	عدد المرضى	AUC	القيمة القطعية cut-off	الحساسية	النوعية	TP	FP	FN	TN	الفحص المرجعي للتشخيص
دراستنا 2021	70	0.897	83.9 (15.5)	75.5%	90.4%	37	2	12	19	الدراسة الخلوية، خزعة الجنب
دراسة Verma1 سنغافورة 2016 [105]	154	0.81	20	%98	%94	98	3	2	51	الدراسة الخلوية، خزعة الجنب
دراسة Verma2 سنغافورة 2016 [106]	118	0.81	20	%95	%85	80	5	4	29	الدراسة الخلوية، خزعة الجنب
دراسة Zhang الصّين 2016 [107]	987	0.84	10.6	%94	%73	299	183	19	486	الدراسة الخلوية، خزعة الجنب
دراسة Elmahala -wy مصر 2017 [108]	60	1.00	5.03	%100	%87	20	6	0	34	خزعة الجنب فقط
دراسة Korczynski بولندا 2018 [98]	140	0.83	16.4	%95	%68	70	21	4	45	خزعة الجنب فقط

دراسة Ren الصّين 2021 [109]	219	89	0.94 للعمر≥ 50	12.9	%88.9	%88.8	/	/	/	الدراسة الخلوية، خزعة الجنب
		130	0.84 للعمر> 50	19.2	%81.3	%87.2				

الجدول (15) مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية

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 النتحي لأسباب أخرى كأمراض النسيج الضام، الانصباب الكيلوسي أو الدوائي.. حتى يتسنى لنا تعميم النتائج على تلك المجموعات من المرضى.
- دراسة سنغافورة Verma1، الدراسة البولندية ودراسة الصين 2021 هي من النمط القهقري retrospective، بينما الدراسة المصرية لم تحدد اتجاه الدراسة. كذلك دراسة سنغافورة Verma2 درست مرضى انصباب الجنب النتحي اللمفاوي فقط، لذلك فهذه الدراسات تحمل خطر الانحياز في اختيار العينة.
- في دراسة سنغافورة Verma1 ذكر استبعاد عينات التسرب التي فقدت، بسبب عدم التوصل للتشخيص النهائي، وقد يكون لذلك تأثير على نتائج الدراسة.
- جميع دراسات المقارنة العالمية اعتمدت طرق معايرة مختلفة عن طريقة المعايرة في دراستنا، حيث كان المجال المرجعي في دراسات المقارنة لـــLDH المصل (140-280) وحدة دولية/لتر (U/L) ، بينما في دراستنا (240-480) U/L .

كذلك اعتبرت القيمة >40 U/L لـــADA السائل إيجابية وموجهة للانصباب السلي لديهم، بينما في مخابرنا اعتمدت 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 [110] 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 .

وتم حساب المساحة تحت المنحنى sROC للنسبة الورمية لمجموع الدراسات وكانت 0.98 (بفاصلة ثقة 95% ومجال ثقة 0.99-0.97) وهي تدل على أن النسبة الورمية تملك احتمالية تشخيصية عالية للانصباب الورمي، وهي أعلى من القيمة التشخيصية للمشعرات الورمية الأخرى المعروفة سابقاً (كالـــCEA، 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، بينما تدل نسبة الاحتمال الإيجابي PLR 8.64 (وهي أقل من 10) على أن ايجابية النسبة الورمية غير كافية لاعتبار الانصباب ورمياً.

المناقشة:

في دراستنا هذه، قمنا بتقييم 70 مريض (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 مريض شملت مرضى انصباب جنب سلي، انصباب مرافق لذات الرئة، تقيح جنب و انصباب دوائي. بالمقابل شملت مجموعة انصباب الجنب الورمي على 49 مريض (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 ذو دلالة إحصائية هامة (P.value<0.0001). كذلك كان للقيم المخبرية LDH المصل وADA 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 بعدة أمور:

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

الثاني أنه نلاحظ في دراستنا قيماً مرتفعة نوعاً ما لـــLDH المصل، ربما لأن عينات الدراسة جميعها كانت لمرضى مقبولين في المشافي، ومع أنَّ 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 Verma1) .

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 ايجابية الـــADA 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، وتم دراسة ذلك بشكل مفصل في دراسة Ren الصيّن2021 [109] (التي حددت نقاط قطعية للـــADA تعادل 13 بالأعمار ≥50 سنة، و9 بالأعمار <50 سنة).

محددات الدراسة:

أولا: دراستنا هي دراسة مركز وحيد، ولم تجرى دراسة متعددة المراكز في نفس الموضوع، فكان عدد المرضى في العينة موافق للجمهرة المدروسة.

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.

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات :

في دراستنا للقيم المخبرية ADA سائل الجنب، LDH المصل وبعد حساب النسبة الورمية (LDH المصل/ADA سائل الجنب) وجد أن:

1. متوسّط تركيز ADA على سائل الجنب في الانصباب النتحي غير الورمي (12.48) أعلى منه في الانصباب الورمي (4.03) وبفارق هام إحصائياً (P.value=0.0001).
2. متوسط تركيز LDH المصل أعلى في الانصباب الورمي المنشأ (501) منه في الانصباب غير الورمي (328) وبفارق هام إحصائياً (P.value=0.0001).
3. عند القيمة $\geq$ 83.9 للنسبة الورمية (LDH المصل/ ADA السائل) يكون احتمال الانصباب الورمي وارداً أكثر من الانصباب غير الورمي بحساسية 75.51%، نوعية 90.48%، قيمة تنبؤية إيجابية 94%، قيمة تنبؤية سلبية 61% ، دقة تشخيص 80% ، نسبة احتمال ايجابي 7.9، ونسبة احتمال سلبي 0.27 .
4. عند القيمة $\leq$ 140 للنسبة الورمية تكون النوعية 100% لتشخيص انصباب الجنب الورمي عن طريق هذه النسبة المخبرية.

التوصيات :

1. ضرورة توفير المادة المستخدمة لإجراء التحليل المخبري ADA على سائل الجنب في جميع المشافي ومراكز التدرن والكشف المبكر عن الأورام، وذلك لتوسيع استخدام مشعر النسبة الورمية كأداة تشخيصية لاستبعاد أو التوجه لانصبابات الجنب الورمية، بغية تشخيصها باكراً، ولتجنب خزعة الجنب والاختلاطات الناجمة عنها.

2. إجراء دراسات في المستقبل متعددة المراكز في نفس الموضوع واشتمال التشاخيص التفريقية الأخرى لانصباب الجنب النتحي (كمرضى انصبابات الجنب بآفات النسيج الضام)، وحساب النقاط القطعية الأفضل للنسبة الورمية لاعتمادها، وتعميم نتائجها.
3. إجراء دراسات في المستقبل، تقيّم العلاقة الخطية بين ADA على سائل الجنب والمتغيرات الكمية مثل العمر وLDH السائل.

المراجع :

.1 Wang, N.S., *Anatomy of the pleura.* Clin Chest Med, 1998. **19**(2): p. 229-40.

.2 Lemos, M., et al., *Organization of collagen and elastic fibers studied in stretch preparations of whole mounts of human visceral pleura.* Ann Anat, 1997. **179**(5): p. 447-52.

.3 Mutsaers, S.E., *Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair.* Respirology, 2002. **7**(3): p. 171-91.

.4 Noppen, M., et al., *Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(3 Pt 1): p. 1023-6.

.5 Albertine, K.H., et al., *No evidence for mesothelial cell contact across the costal pleural space of sheep.* J Appl Physiol (1985), 1991. **70**(1): p. 123-34.

.6 Miserocchi, G. and E. Agostoni, *Contents of the pleural space.* J Appl Physiol, 1971. **30**(2): p. 208-13.

.7 Courtice, F.C. and W.J. Simmonds, *Absorption of fluids from the pleural cavities of rabbits and cats.* J Physiol, 1949. **109**(1-2): p. 117-30.

.8 Diaz-Guzman, E. and R.A. Dweik, *Diagnosis and management of pleural effusions: a practical approach.* Compr Ther, 2007. **33**(4): p. 237-46.

.9 Sahn, S.A., *The value of pleural fluid analysis.* Am J Med Sci, 2008. **335**(1): p. 7-15.

.10 Beers, S.L. and T.J. Abramo, *Pleural effusions.* Pediatr Emerg Care, 2007. **23**(5): p ؛4-330 .quiz 335-8.

.11 Light, R.W., *The undiagnosed pleural effusion.* Clin Chest Med, 2006. **27**(2): p. 309-19.

.12 Lai-Fook, S.J., *Pleural mechanics and fluid exchange.* Physiol Rev, 2004. **84**(2): p. 385-410.

.13 Broaddus, V.C., J.P. Wiener-Kronish, and N.C .Staub, *Clearance of lung edema into the pleural space of volume-loaded anesthetized sheep.* J Appl Physiol (1985), 1990. **68**(6): p. 2623-30.

.14 Sahn, S.A., *State of the art. The pleura.* Am Rev Respir Dis, 1988. **138**(1): p. 184-234.

.15 Krell, W.S. and J.R .Rodarte, *Effects of acute pleural effusion on respiratory system mechanics in dogs.* J Appl Physiol (1985), 1985. **59**(5): p. 1458-63.

.16 Mulvey, R.B., *THE EFFECT OF PLEURAL FLUID ON THE DIAPHRAGM.* Radiology, 1965. **84**: p. 1080-6.

.17 Traylor, J.J., et al ،.*Large pleural effusions producing signs of cardiac tamponade resolved by thoracentesis.* Am J Cardiol, 2002. **89**(1): p. 106-8.

.18 Brandstetter, R.D. and R.P. Cohen, *Hypoxemia after thoracentesis. A predictable and treatable condition.* Jama, 1979. **242**(10 :(p. 1060-1.

.19 Sahn, S.A., *Pleural effusions of extravascular origin.* Clin Chest Med, 2006. **27**(2): p. 285-308.

.20 Marel, M., et al., *Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990.* Chest, 1995. **107**(6): p. 1598-603.

.21 Kolschmann, S., A. Ballin, and A. Gillissen, *Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions.* Chest, 2005. **128**(3): p. 1431-5.

.22 Froudarakis, M.E., *Diagnostic work-up of pleural effusions.* Respiration, 2008. **75** :(1)p. 4-13.

.23 Marcondes, B.F., et al., *Sleep in patients with large pleural effusion: impact of thoracentesis.* Sleep Breath, 2012. **16**(2): p. 483-9.

.24 Kalantri, S., et al., *Accuracy and reliability of physical signs in the diagnosis of pleural effusion.* Respir Med, 2007. **101**(3): p. 431-8.

.25 Santamarina, M.G., et al., *Multidetector CT for Evaluation of the Extrapleural Space.* Radiographics, 2017. **37**(5): p. 1352-1370.

.26 Colins, J.D., et al., *Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model.* Radiology, 1972. **105**(1): p. 51-3.

.27 Evans, A.L. and F.V. Gleeson, *Radiology in pleural disease: state of the art.* Respirology, 2004. **9**(3): p. 300-12.
.28 Koh, D.M., et al., *Transthoracic US of the chest: clinical uses and applications.* Radiographics, 2002. **22**(1): p. e1.
.29 Woolhouse, I., et al., *BTS guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma.* BMJ Open Respir Res, 2018. **5**(1): p. e000266.
.30 Havelock, T., et al., *Pleural procedures and thoracic ultrasound :British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010.* Thorax, 2010. **65 Suppl 2**: p. ii61-76.
.31 Sasse, S., et al., *The utility of daily therapeutic thoracentesis for the treatment of early empyema.* Chest, 1999. **116**(6): p. 1703-8.
.32 McVay, P.A. and P.T. Toy, *Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities.* Transfusion, 1991. **31**(2): p. 164-71.
.33 Mayo, P.H., et al., *Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients receiving mechanical ventilation.* Chest, 2004. **125**(3): p. 1059-62.
.34 Grogan, D.R., et al., *Complications associated with thoracentesis. A prospective, randomized study comparing three different methods.* Arch Intern Med, 1990. **150**(4): p. 873-7.
.35 Raptopoulos, V., et al ،.*Factors affecting the development of pneumothorax associated with thoracentesis.* AJR Am J Roentgenol, 1991. **156**(5): p. 917-20.
.36 Feller-Kopman, D., et al., *Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema.* Ann Thorac Surg, 2007. **8** :(5)4p. 1656-61.
.37 Light, R.W., et al., *Observations on pleural fluid pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis.* Am Rev Respir Dis, 1980. **121**(5): p. 799-804.
.38 Villena, V., et al., *Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis.* Chest, 2004. **125**(1): p. 156-9.
.39 Mercer, R.M., et al., *Interpreting pleural fluid results* Clin Med (Lond), 2019. **19**(3): p. 213-217.
.40 Light, R.W., et al., *Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates.* Ann Intern Med, 1972. **77**(4): p. 507-13.
.41 Light, R.W., Y.S. Erozan, and W.C. Ball, Jr., *Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis.* Arch Intern Med, 1973. **132**(6): p. 854-60.
.42 Krenke, R., et al., *Incidence and aetiology of eosinophilic pleural effusion.* Eur Respir J, 2009. **34**(5): p. 1111-7.
.43 Light, R.W. and W.C. Ball, Jr., *Glucose and amylase in pleural effusions.* Jama, 1973. **225**(3): p. 257-60.
.44 Romero-Candeira, S., et al., *Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure.* Am J Med, 2001. **110**(9): p. 681-6.
.45 Porcel, J.M., et al., *Bayesian analysis using continuous likelihood ratios for identifying pleural exudates.* Respir Med, 2006. **100**(11): p. 1960-5.
.46 Good, J.T., Jr., et al., *The diagnostic value of pleural fluid pH.* Chest, 1980. **78**(1): p. 55-9.
.47 Heffner, J.E., P.J. Nietert, and C. Barbieri, *Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions.* Chest, 2000. **1** :(1)17p. 79-86.
.48 Menzies, S.M., et al., *Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection.* Thorax, 2011. **66**(8): p. 658-62.
.49 Swiderek, J., et al., *Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy.* Chest, 2010. **137**(1): p. 68-73.
.50 Garcia, L.W., B.S. Ducatman, and H.H. Wang, *The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy.* Mod Pathol, 1994. **7**(6): p. 665-8.

.51 Metintas, M., et al., *Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial.* Chest, 2010. **137**(6): p. 1362-8.
.52 Prakash, U.B. and H.M. Reiman, *Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases.* Mayo Clin Proc, 1985. **60**(3): p. 158-64.
.53 Heffner, J.E., L.K. Brown, and C.A. Barbieri, *Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators.* Chest, 1997. **111**(4): p. 970-80.
.54 Baumann, M.H., et al., *Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance.* Chest, 2007. **131**(4): p. 1125-32.
.55 Allen, J.C. and M.A. Apicella, *Experimental pleural effusion as a manifestation of delayed hypersensitivity to tuberculin PPD.* J Immunol, 1968. **101**(3): p. 481-7.
.56 Moudgil, H., G. Sridhar, and A.G. Leitch, *Reactivation disease: the commonest form of tuberculous pleural effusion in Edinburgh, 1980-1991.* Respir Med, 1994. **88**(4 :(p. 301-4.
.57 Light, R.W., *Update on tuberculous pleural effusion.* Respirology, 2010. **15**(3): p. 451-8.
.58 Valdés, L., et al., *Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients.* Arch Intern Med, 1998. **158**(18): p. 2017-21.
.59 Frye, M.D., C.J. Pozsik, and S.A. Sahn, *Tuberculous pleurisy is more common in AIDS than in non-AIDS patients with tuberculosis.* Chest, 1997. **112**(2): p. 393-7.
.60 Sibley, J.C., *A study of 200 cases of tuberculous pleurisy with effusion.* Am Rev Tuberc, 1950. **62**(3): p. 314-23.
.61 Berger, H.W. and E. Mejia, *Tuberculous pleurisy.* Chest, 1973. **63**(1): p. 88-92.
.62 Hulnick, D.H., D.P. Naidich, and D.I. McCauley, *Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography.* Radiology, 1983. **149**(3): p. 759-65.
.63 Light, R.W., *Establishing the diagnosis of tuberculous pleuritis.* Arch Intern Med, 1998. **158**(18): p. 1967-8.
.64 Diacon, A.H., et al., *Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study.* Eur Respir J, 2003. **22**(4): p. 589-91.
.65 Schmid, G.P., et al., *Granulomatous pleuritis caused by Francisella tularensis: possible confusion with tuberculous pleuritis.* Am Rev Respir Dis, 1983. **128**(2): p. 314-6.
.66 Marel, M., et al., *The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia.* Chest, 1993. **104**(5): p. 1486-9.
.67 Anderson, C.B., G.W. Philpott, and T.B. Ferguson, *The treatment of malignant pleural effusions.* Cancer, 1974. **33**(4): p. 916-22.
.68 Clive, A.O., et al., *Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score.* Thorax, 2014. **69**(12): p. 1098-104.
.69 Light, R.W. and H. Hamm, *Malignant pleural effusion: would the real cause please stand up?* Eur Respir J, 1997. **10**(8): p. 1701-2.
.70 *Management of malignant pleural effusions.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(5): p. 1987-2001.
.71 Chernow, B. and S.A. Sahn, *Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients.* Am J Med, 1977. **63**(5): p. 695-702.
.72 Porcel, J.M. and M. Vives, *Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions.* Chest, 2003. **124**(3): p. 978-83.
.73 Stolberg, H.O., et al., *HODGKIN'S DISEASE OF THE LUNG. ROENTGENOLOGIC-PATHOLOGIC CORRELATION.* Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1964. **92**: p. 96-115.
.74 Fentiman, I.S., et al ،.*Pleural effusion in breast cancer: a review of 105 cases.* Cancer, 1981. **47**(8): p. 2087-92.
.75 Wernecke, K., *Ultrasound study of the pleura.* Eur Radiol, 2000. **10**(10): p. 1515-23.

.76 Cantey, E.P., et al., *Complications of thoracentesis: incidence, risk factors, and strategies for prevention.* Curr Opin Pulm Med, 2016. **22**(4): p. 378-85.
.77 Yilmaz, U., et al., *CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease.* Monaldi Arch Chest Dis, 2005. **63**(1): p. 17-22.
.78 Wang, Z.J., et al., *Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET.* Radiographics, 2004. **24**(1): p. 105-19.
.79 Maher, G.G. and H.W. Berger, *Massive pleural effusion: malignant and nonmalignant causes in 46 patients.* Am Rev Respir Dis, 1972. **105**(3): p. 45860.-
.80 Starr, R.L. and M.E. Sherman, *The value of multiple preparations in the diagnosis of malignant pleural effusions. A cost-benefit analysis.* Acta Cytol, 1991. **35**(5): p. 533-7.
.81 Benamore, R.E., et al., *Image-guided pleural biopsy: diagnostic yield and complications.* Clin Radiol, 2006. **61**(8): p. 700-5.
.82 Maskell, N.A., F.V. Gleeson, and R.J. Davies, *Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial* .Lancet, 2003. **361**(9366): p. 1326-30.
.83 Rahman, N.M., et al., *Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010.* Thorax, 2010. **65 Suppl 2**: p. ii54-60.
.84 Light, R.W., et al., *Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO2.* Chest, 1973. **64**(5): p. 591-6.
.85 Weese, W.C., et al., *Empyema of the thorax then and now. A study of 122 cases over four decades.* Arch Intern Med, 1973. **131**(4): p. 516-20.
.86 Vianna, N.J., *Nontuberculous bacterial empyema in patients with and without underlying diseases.* Jama, 1971. **215**(1): p. 69-75.
.87 Light, R.W., et al., *Parapneumonic effusions.* Am J Med, 1980. **69**(4): p. 507-12.
.88 Arancibia, F., et al., *Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia :causes and prognostic implications.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(1): p. 154-60.
.89 Kearney, S.E., et al., *The characteristics and significance of thoracic lymphadenopathy in parapneumonic effusion and empyema.* Br J Radiol, 2000. **73**(870): p. 5837.-
.90 Kearney, S.E., et al., *Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema.* Clin Radiol, 2000. **55**(7): p. 542-7.
.91 Xiol, X., et al., *Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study.* Hepatology, 1996 :(4)23 .p. 719-23.
.92 de Souza, A., et al., *Optimal management of complicated empyema.* Am J Surg, 2000. **180**(6): p. 507-11.
.93 Cham, C.W., S.M. Haq, and J. Rahamim, *Empyema thoracis: a problem with late referral?* Thorax, 1993. **48**(9): p. 925-7.
.94 Rahman ،N.M., *Intrapleural agents for pleural infection: fibrinolytics and beyond.* Curr Opin Pulm Med, 2012. **18**(4): p. 326-32.
.95 Porcel, J.M., A. Esquerda, and S. Bielsa, *Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients.* Eur J Intern Med, 2010. **21**(5): p. 419-23.
.96 Liang, Q.L., et al., *Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis.* Respir Med, 2008. **102**(5): p. 744-54.
.97 Abrao, F.C., et al., *Role of adenosine deaminase and the influence of age on the diagnosis of pleural tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis, 2014. **18**(11): p. 1363-9.
.98 Korczyński, P., et al., *Cancer ratio and other new parameters for differentiation between malignant and nonmalignant pleural effusions.* Pol Arch Intern Med, 2018. **128**(6): p. 354-361.
.99 Porcel, J.M., *Tuberculous pleural effusion.* Lung, 2009. **187**(5): p. 263-70.

.100 Lee, S.J., et al., *Factors influencing pleural adenosine deaminase level in patients with tuberculous pleurisy.* Am J Med Sci, 2014. **348**(5): p. 362-5.
.101 Baba, K., et al., *Adenosine deaminase activity is a sensitive marker for the diagnosis of tuberculous pleuritis in patients with very low CD4 counts.* PLoS One, 2008. **3**(7): p. e2788.
.102 Bielsa, S., et al., *Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions.* Int J Tuberc Lung Dis, 2013. **17**(1): p. 85-9.
.103 Terpos, E., et al., *High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents.* Eur J Haematol, 2010. **85**(2): p. 114-9.
.104 Fantin, V.R., J. St-Pierre, and P. Leder, *Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance.* Cancer Cell, 2006. **9**(6): p. 425-34.
.105 Verma, A., J. Abisheganaden, and R.W. Light, *Identifying Malignant Pleural Effusion by A Cancer Ratio (Serum LDH: Pleural Fluid ADA Ratio).* Lung, 2016. **194**(1): p. 147-53.
.106 Verma, A., et al., *Differentiating Malignant from Tubercular Pleural Effusion by Cancer Ratio Plus (Cancer Ratio: Pleural Lymphocyte Count).* Can Respir J, 2016. **2016**: p. 7348239.
.107 Zhang, F., et al., *Clinical value of jointly detection serum lactate dehydrogenase/pleural fluid adenosine deaminase and pleural fluid carcinoembryonic antigen in the identification of malignant pleural effusion.* J Clin Lab Anal, 2017. **31**(5.(
.108 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.
.109 Ren, Z. and L. Xu, *Role of cancer ratio and other new parameters in the differential diagnosis of malignant pleural effusion.* Clinics (Sao Paulo), 2021. **76**: p. e2515.
.110 Han, Y.Q., et al., *Diagnostic accuracy of cancer ratio for malignant pleural effusion: a systematic review and meta-analysis.* Ann Transl Med, 2019. **7**(20): p. 554.

الملاحق :

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن الفائدة التشخيصية لحساب النسبة الورمية في تمييز انصباب الجنب الورمي ، و ندعوك للمشاركة في هذا البحث، ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعنايةٍ المعلومات التالية :

- في حال الموافقة على الاشتراك، سيتم إجراء بزل استقصائي لعيّنة من سائل الجنب لإجراء التحاليل المخبرية كجزءٍ من الاستقصاءات المخبرية، الشعاعية والإجرائية المطلوبة لتشخيص حالتك المرضية.
- تُجرى هذه الاستقصاءات بشكلٍ روتينيّ لدى جميع المرضى المراجعين بانصباب جنب نتحي.
- سوف يساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسب لعلاجك.
- سيتمّ الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة .

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه، وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة، وحصلت على إجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك أو من ينوب عنه : .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه : .....

اسم الباحث : د .لبنى دياب

توقيع الباحث : .....

ملحق (1) : نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق
كليّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

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

د.لبنى دياب

الاسم :	العمر :	التدخين:
الجنس :	رقم الإضبارة :	رقم الهاتف :
الأعراض :		
السوابق المرضية :		
الاستقصاءات الشعاعية CXR : Chest CT :		
نتائج تحليل سائل الجنب		
التعداد الخلوي والصيغة : البروتين : LDH : السكر: ADA :	PH: الكوليسترول : تحرّي مباشر عن عصية كوخ : زرع سلّي : تحرّي خلايا شاذة:	
نتائج تحاليل الدم بروتين : LDH: سكر:		
نتيجة خزعة الجنب :		
استقصاءات إضافية تنظير قصبات : خزعة موجّهة بالطبقي : أخرى:		
التشخيص النهائي :		

ملحق (2): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

Abstract

Background: Exudative pleural effusion is a common problem and tissue diagnosis is the gold standard for the diagnosis but it is 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. We studied the diagnostic potential of serum lactate dehydrogenase (LDH): pleural fluid ADA ratio (Cancer ratio) to identify malignant pleural effusion.

Aim : To determine the diagnostic utility of cancer ratio (serum LDH/fluid ADA) to differentiate malignant from non-malignant exudative pleural effusion.

Materials and Methods : A cross sectional study of 70 patients (21 women/ 49 men) diagnosed with exudative pleural effusion (49 patient with malignant, 21 patient 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 thoracocentesis and serum LDH levels were measured within 24 hours from thoracocentesis. 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: 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: 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 ≥ **83.9** showed sensitivity, specificity of 75.51% and 90.48%, respectively. The positive predictive value 94%, negative predictive value 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: pleural fluid ADA ratio in patients presenting 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

Syrian Arab republic

Damascus University

Faculty Of Medicine

Department Of Internal Medicine

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

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Pulmonology

By

Dr.Lubna Motaz Diyab

Supervisor

M.D. Hussam AL-Bardan

Faculty of Medicine

Damascus University

2022