

تعیین ارزش تشخیصی نسبت کلاسترول و بیلی‌روبین مایع پلور به سرم در تعیین نوع

افیوژن پلور

چکیده

نخستین گام در راه تشخیص علت مایع جنبی جدانمودن موارد آگزودا از ترانسودا می‌باشد. در این راستا معیار Light سالها مورد استفاده قرار گرفته است، ولی گاهی مقادیر پروتئین و LDH مایع جنبی در محدوده مرزی قرار می‌گیرند و لذا استفاده از میزان دیگر مواد موجود در مایع جنبی می‌تواند کمک کننده باشد. این تحقیق یک مطالعه مقطعی با حجم نمونه ۷۰ نفر بود که در آن بیماران دارای تجمع مایع جنبی مورد بررسی قرار گرفتند و میزان LDH، بیلی‌روبین، کلاسترول و پروتئین مایع پلور و سرم بطور همزمان اندازه‌گیری شد. از معیارهای Light نیز بعنوان محک (gold standard) استفاده گردید. میزان کلاسترول مایع جنبی معادل و یا بیشتر از ۶۰ mg/dl، نسبت کلاسترول پلور به سرم معادل و یا بیشتر از ۰/۳ و نسبت بیلی‌روبین پلور به سرم معادل ۰/۶ و بالاتر نیز بعنوان آگزودا در نظر گرفته شد. در آنالیز نتایج از شاخصهای حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی، نسبت درست‌نمایی مثبت و منفی و دقت استفاده گردید.

حساسیت و ویژگی نسبت بیلی‌روبین پلور به سرم به ترتیب ۵/۴٪ و ۶۹/۲٪ محاسبه گردید و این شاخصها برای کلاسترول پلور به ترتیب ۸۱/۵٪ و ۶۶/۶٪ بدست آمد. برای شاخص کلاسترول پلور به سرم حساسیت ۸۷/۲٪، ویژگی ۶۸/۶٪، ارزش اخباری مثبت برابر ۸۷/۲٪، ارزش اخباری منفی برابر ۶۸/۴٪، نسبت درست‌نمایی مثبت (PLR) برابر ۲/۷۵ و نسبت درست‌نمایی منفی (NLR) برابر ۰/۱۸ محاسبه گردید. با نگاه کلی به نتایج طرح، شاخصهای کلاسترول پلور و نسبت کلاسترول پلور به کلاسترول سرم از ارزش تشخیصی بالایی برخوردارند اما شاخص نسبت بیلی‌روبین پلور به سرم ارزش تشخیصی مناسبی در افتراق مایع جنبی آگزودا از ترانسودا ندارند.

کلید واژه‌ها: ۱- افیوژن پلور ۲- ترانسودا ۳- آگزودا
۴- بیلی‌روبین ۵- پروتئین ۶- کلاسترول

مقدمه

فضای جنب بین دو لایه جنب جداري و احشایی قرار دارد و جدار داخلی قفسه سینه و نسج ریه را می‌پوشاند. بطور فیزیولوژیک در فضای جنب لایه نازکی از مایع شیبه سرم وجود دارد. افیوژن پلور (pleural effusion)

این مقاله در چهارمین کنگره بیماریهای ریوی ارائه شده است، تهران، ۱۳۷۹. همچنین این مقاله خلاصه‌ایست از پایان‌نامه دکتر رامین امام‌زادگان و دکتر مرتضی رضائیان جهت دریافت درجه دکترای عمومی به راهنمایی دکتر محمد مهدی زحمت‌کش، ۱۳۷۸-۱۳۷۷.

(I) استادیار و فوق تخصص بیماریهای ریه، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران. (*مؤلف مسؤول)

(II) دانشیار و فوق تخصص بیماریهای ریه، مدیر گروه بیماریهای داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(III) پزشک عمومی

(IV) کارورز، عضو کمیته پژوهشی دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

بیلی‌روبین مایع پلور و گرادیان پروتئین سرم و مایع پلور در افتراق انواع افیوژن مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این پژوهش مطالعه‌ای مقطعی - توصیفی (descriptive cross-sectional) جهت تعیین ارزش تشخیصی کلاسترول و بیلی‌روبین مایع پلور بود.

نمونه‌های مورد نیاز طی سالهای ۱۳۷۷-۱۳۷۹ از بیماران بستری در بخش داخلی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در تهران - که بهر علت دچار پلورال افیوژن بودند- تهیه گردید. حجم نمونه لازم براساس فرمول برآورد یک نسبت ۶۵ نفر محاسبه شد.

برای افراد مورد پژوهش در کنار آزمایشهای لازم جهت تشخیص و درمان، آزمایشهای تعیین میزان پروتئین، LDH، بیلی‌روبین و کلاسترول همزمان مایع جنب و سرم نیز درخواست شد. سپس نسبت LDH، بیلی‌روبین، کلاسترول و پروتئین مایع پلور به سرم محاسبه گردید. جهت تعیین نوع واقعی مایع پلور، از شاخصهای Light بعنوان محک (gold standard) استفاده شد.

در روش Light جهت تشخیص آگزودا از شاخصهای زیر استفاده می‌گردد(۴): ۱- نسبت پروتئین مایع پلور به سرم بیشتر از ۰/۵، ۲- نسبت آنزیم لاکتات دهیدروژناز (LDH) مایع جنب به سرم بیشتر از ۰/۶، ۳- میزان آنزیم لاکتات دهیدروژناز (LDH) مایع جنبی بیش از دو سوم بالاترین حد طبیعی میزان LDH سرم. همچنین جهت تشخیص آگزودا از ترانسودا در مورد سایر شاخصها، میزان کلاسترول مایع پلور بیش از ۶۰ mg/dl، نسبت کلاسترول مایع پلور به سرم معادل ۰/۳ و بیشتر، همچنین نسبت بیلی‌روبین مایع پلور به سرم بیش از ۰/۶ بعنوان آگزودا در نظر گرفته شد. گرادیان پروتئین سرم و مایع پلور کمتر از ۱/۲ نیز بعنوان آگزودا در نظر گرفته شد.

در تحلیل نتایج، برای تعیین ارزش تشخیصی هر یک از نسبتها از شاخصهای حساسیت

زمانی ظاهر می‌شود که مایع اضافی در فضای جنب تجمع یابد و در واقع ناشی از عدم تعادل بین تولید و ترشح مایع و باز جذب آن است(۱).

افیوژن پلور به‌مراه بیماریهای گوناگونی چون نارسایی قلبی، بیماریهای کبدی، عفونت ریه، متاستاز به جنب، مزوتلیوما، آمبولی ریه، سل، ایدز، بیماریهای قارچی، بیماریهای انگلی، تروما، نارسایی کلیوی، آرتريت روماتوئید، لوپوس و دیگر موارد مشابه دیده می‌شود(۵-۲).

ذکر این نکته لازم است که افیوژن پلور صرفاً یک علامت محسوب می‌گردد و باید در هنگام برخورد با آن تا زمان تشخیص بیماری اصلی، بیمار را تحت نظر قرار داد؛ لذا قدم اول در برخورد با چنین بیمارانی شناسایی خصوصیات مایع تجمع یافته در پرده جنب می‌باشد. بهترین راه جهت تقسیم‌بندی موارد تشخیصی افتراق مایع ترانسودا از آگزودا است و بدین وسیله دو دسته بزرگ از تشخیصهای افتراقی ایجاد می‌گردد که در رویکرد بالینی به بیمار بسیار کمک کننده می‌باشد(۴-۲).

شناسایی نوع مایع جنبی علاوه بر رسیدن به تشخیص در تعیین نوع درمان و روند بهبود بیماری نیز کمک می‌کند(۶). برای تقسیم افیوژن پلور به انواع ترانسودا و آگزودا لازم است معیارهای مشخصی مد نظر قرار گیرند تا در تعیین و تشخیص موارد متنوع تجمع مایع در فضای جنب کمک کننده باشند.

یکی از بهترین و رایجترین این معیارها شاخصهای ارائه شده توسط Light می‌باشد که با استفاده از میزان پروتئین و LDH در مایع پلور و سرم همزمان، نوع مایع تجمع یافته را مشخص می‌نماید(۴).

در بعضی از منابع از شاخصهای دیگری همچون کلاسترول مایع پلور، بیلی‌روبین مایع پلور و تفاوت غلظت (gradient) آلبومین مایع پلور و سرم بعنوان معیارهای تشخیصی یاد شده است(۱۳-۷).

با توجه به عدم وجود تحقیقات کافی در رابطه با سه شاخص اخیر، در این مطالعه ارزش تشخیصی کلاسترول،

و ۲۷ نفر (۳۸/۵٪) بودند. میانگین سنی کلیه افراد مورد پژوهش ۵۶/۲ سال (محدوده ۵۵/۶-۵۶/۸ سال) بود.

از مجموع ۷۰ نفر، بر اساس شاخصهای Light (که بعنوان gold standard استفاده شد) ۴۹ نفر (۷۰٪) دارای مایع جنبی اگزوداتیو و ۲۱ نفر (۳۰٪) دارای مایع جنبی ترانسوداتیو بودند (جدول شماره ۱). توزیع فراوانی انواع تشخیص نهایی بیماران نیز در جدول شماره ۲ ذکر شده است.

(sensitivity)، ویژگی (specificity) ارزش اخباری مثبت (positive predictive value)، ارزش اخباری منفی (Negative predictive value) و نسبت درست نمایی مثبت و منفی (positive & Negative likelihood ratio) استفاده گردید. لازم بذکر است که محققین در کلیه مراحل تحقیق متعهد به اصول اخلاقی اعلامیه هلسینکی بوده‌اند.

نتایج

چهل و سه نفر (۶۱/۵٪) از افراد مورد پژوهش مرد

جدول شماره ۱- نتایج آزمایشهای بیوشیمیایی افیوژن پلور

| تست | اگزودا | | ترانسودا | |
|-----------------------------|----------------------|------------|----------------------|------------|
| | تعداد موارد مثبت تست | تشخیص قطعی | تعداد موارد مثبت تست | تشخیص قطعی |
| نسبت بیلی روبین پلور به سرم | ۱۰ | ۲ | ۵۳ | ۱۸ |
| کلسترول پلور | ۴۱ | ۳۱ | ۲۷ | ۲۰ |
| نسبت کلسترول پلور به سرم | ۴۷ | ۴۱ | ۱۹ | ۱۳ |
| شاخصهای Light | ۴۹ | ۴۹ | ۲۱ | ۲۱ |

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی علل افیوژن پلور در بیماران مورد پژوهش

| علل افیوژن پلور | بدخیمی ریه و پرده جنب | پلورال افیوژن پاراپنومونیک | آمبولی ریوی | سل ریوی | CHF | سایر علل |
|-----------------|-----------------------|----------------------------|-------------|---------|-----|----------|
| توزیع فراوانی | ۱۵ | ۱۵ | ۳ | ۱۴ | ۱۴ | ۹ |

ارزش اخباری مثبت و منفی آن بترتیب ۵/۴٪، ۶۹/۲٪، ۲۰٪ و ۳۳/۹٪ محاسبه گردید و این در حالیکه نسبت درست نمایی مثبت و منفی آن بترتیب ۰/۱۷۵ و ۱/۳۶ بود. در نگاه کلی، این نسبت در افتراق موارد اگزودا و ترانسودا دقتی (accuracy) معادل ۳۱٪ دارد (جدول شماره ۳).

در ۶۳ مورد، شاخص نسبت بیلی روبین مایع پلور به سرم جهت تشخیص مورد استفاده قرار گرفت (در بقیه موارد، نتایج این آزمایش موجود نبود) که تنها ۲ مورد (۲۰٪) اگزودا و ۱۸ مورد (۳۳/۹٪) ترانسودا تشخیص داده شده توسط این تست، درست بودند (جدول شماره ۱) و بدین ترتیب حساسیت، ویژگی و

جدول شماره ۳- ارزش تشخیصی آزمایشهای بیوشیمیایی پلور در افتراق موارد اگزودا و ترانسودا از یکدیگر

| تست | Accuracy(%) | Sen(%) | Spc(%) | PPV(%) | NPV(%) | PLR | NLR |
|------------------------|-------------|--------|--------|--------|--------|-------|------|
| بیلی روبین پلور به سرم | ۳۱ | ۵/۴ | ۶۹/۲ | ۲۰ | ۳۳/۹ | ۰/۱۷۵ | ۱/۳۶ |
| کلسترول پلور | ۷۵ | ۸۱/۵ | ۶۶/۶ | ۷۵/۶ | ۷۴ | ۲/۴۴ | ۰/۲۷ |
| کلسترول پلور به سرم | ۲ | ۸۷/۲ | ۶۸/۴ | ۸۷/۲ | ۶۸/۴ | ۲/۷۵ | ۰/۱۸ |

Sen: Sensitivity Spc: specificity PLR: Positive likelihood ratio PPV: Positive Predictive Value
NLR: Negative likelihood ratio NPV: Negative Predictive Value

جهت بررسی کلاسترول مایع پلور تنها از ۶۸ مورد استفاده گردید (بقیه موارد نتایج آزمایش مشخصی نداشتند). از مجموع ۴۱ مورد تشخیص آگزودا توسط این تست، نتایج مربوط به ۳۱ مورد درست بود و از مجموع ۲۷ مورد تشخیص ترانسودا توسط این تست، براساس شاخصهای Light تنها ۲۰ مورد آن درست تشخیص داده شد (جدول شماره ۱) و بدین ترتیب حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی این تست بترتیب ۸۱/۵٪، ۶۶/۶٪، ۷۵/۶٪ و ۷۴٪ محاسبه گردید و این در حالیست که نسبت درست نمایی مثبت و منفی آن بترتیب ۲/۴۴ و ۰/۲۷ بود.

در نگاه کلی، این نسبت در تشخیص آگزودا از ترانسودا دقتی معادل ۷۵٪ دارد (جدول شماره ۳). در نهایت جهت بررسی نسبت کلاسترول مایع پلور به سرم از ۶۶ نمونه استفاده گردید.

توسط این تست ۴۷ بیمار در گروه آگزودا قرار گرفتند که ۴۱ مورد (۸۷/۲٪) آن توسط شاخصهای Light تایید شد. همچنین ۱۳ مورد از ۱۹ مورد ترانسودا با شاخصهای Light همخوانی داشت (جدول شماره ۱) و بدین ترتیب حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی این تست بترتیب ۸۷/۲٪، ۶۸/۴٪، ۸۷/۲٪ و ۶۸/۴٪ محاسبه شد. نسبت درست نمایی مثبت و منفی آن نیز بترتیب ۲/۷۵ و ۰/۱۸ بود.

بطور کلی دقت این شاخص در افتراق آگزودا از ترانسودا ۸۲٪ بود (جدول شماره ۳).

با توجه به نسبت درست نمایی مثبت (PLR) شاخصهای بدست آمده و مقایسه آنها، بهترین شاخص جهت اثبات (rule in) آگزودا استفاده از نسبت کلاسترول پلور به سرم می‌باشد. همچنین ضعیفترین شاخص جهت اثبات آگزودا استفاده از نسبت بیلی‌روبین پلور به سرم است.

با مقایسه نسبت درست نمایی منفی (NLR) شاخصهای یاد شده بهترین تست جهت رد (rule out) آگزودا (و در نتیجه اثبات ترانسودا) استفاده از نسبت کلاسترول پلور به سرم و بعد از آن کلاسترول پلور می‌باشد و ضعیفترین شاخص جهت رد آگزودا نیز استفاده از نسبت بیلی‌روبین پلور به سرم است.

با نگاهی به نتایج طرح در مورد شاخص بیلی‌روبین پلور به سرم می‌توان گفت که این شاخص از حساسیت بسیار پایینی برخوردار است، نتایج مثبت کاذب بالایی دارد و در نتیجه جواب مثبت آن (آگزودا) ارزش تشخیصی کمی دارد. این در حالی است که ویژگی این شاخص نیز چندان بالا نمی‌باشد و نتایج منفی آن (ترانسودا) نیز ارزش بالایی ندارد.

لازم بذکر است که این شاخص در مطالعات مشابه نیز

بحث

ذکر این نکته لازم است که با توجه به شاخصهای کلاسترول مایع پلور، نسبت بیلی‌روبین و نسبت کلاسترول مایع پلور به سرم به تنهایی نمی‌توان نوع مایع پلور را بطور قطع مشخص کرد و هر یک از این شاخصها دارای موارد مثبت و منفی کاذب می‌باشد.

9- Voldes L., Pose A., Suarez J., et al., cholesterol a useful parameter for distinguishing between pleural transudates & exudates. *Chest*. 1991; 99: 1097-102.

10- Lakhota S., Yadav P., Sinha F., et al., comparison of biochemical parameters in pleural effusion-j-assoc-physicians. *India*. 1996; 44: 612-14.

11- Roth BJ., Meara TF., Gragun WH., the serum-effusion Albumin gradient in the evaluation of pleural effusion, *chest*. 1990; 98(3): 546-9.

12- Miesel S., Shamis A., Thaler M., et al., pleural fluid to serum bilirubin ratio for the separation of transudates for exudates, *chest*. 1990; 98: 141: 4.

13- Romero S., Candela A., Martin CA., et al., Evaluation of different criteria for the separation at pleural transudates from exudates. *Chest*. 1993; 104: 399-404.

14- Bwgeess L., Martiz F., Taljard F., Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest*. In press 1995, 107(6): 1604-9.

در تحقیقات مشابه دیگری نیز به مقایسه شاخصهای Light و سایر مشخصات بیوشیمیایی مایع پلور در افتراق آگزودا از ترانسودا پرداخته شده است و در آنها شاخصهای Light کارآمدتر از شاخصهای کلسترول پلور و نسبت بیلی روبین و کلسترول پلور به سرم گزارش شده است. اما در مواردی شاخصهای Light حالت مرزی دارند و در چنین شرایطی استفاده از سایر شاخصها جهت تعیین نوع افیوژن توصیه می شود. همچنین در مواردی که از لحاظ بالینی برای بیمار احتمال افیوژن پلور ترانسوداتیو مطرح است، اما با توجه به شاخصهای Light افیوژن آگزوداتیو محتمل می باشد نیز استفاده از سایر شاخصهای بیوشیمیایی بخصوص نسبت بیلی روبین و کلسترول مایع پلور به سرم توصیه می شود (۱۳ و ۱۴).

منابع

1- Light R.W., Harrison's principles of internal medicine, McGraw Hill, USA, 13 rd Edi. 1998, pp: 1472-76.

2- Martinez E., Aparicio J., Sanchis J., et al., malignant pleural effusion: prognostic factors for survival & response to chemical pluerodesis in a series of 120 cases, *Respiration*. 1998; 65(2): 108-13.

3- Murray J., Naidel, Textbook of respiratory medicine, W.B. Saunders company, USA, 1994, pp: 2164-92.

4- Light RW., pleural disease, *Dis man, williams & wilkins*, USA, 3rd ed. 1995, 28: 266-8.

5- Walker R., Vaughan L., Sahn S., et al., chemical pleurodesis for malignant pleural effusion, *Ann. Intern. Med*, 1994; 125: 56-9.

6- Wiener K., Broaddus V., Interrelationship of pleural & pulmonary interstitial liquid, *Ann. Rev. physiol*. 1993; 55: 209-11.

7- Metintas M., Alatas O., Alatas F., et al., compatative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates, *clin. Chim. Acta*. 1997; 264: 149-62.

8- Hamm H., Brohan U., Bohmer R., et al., cholesterol in pleural effusions, *chest*. 1987; 92: 296-302.

ASSESSING THE DIAGNOSTIC VALUE OF THE RATIO OF PLEURAL FLUID CHOLESTROL AND BILIRUBIN TO THAT OF SERUM IN DETECTING THE TYPE OF PLEURAL EFFUSION

^I *M.M. Zahmatkesh, MD ^{II} A. Ehteshami Afshar, MD ^{III} M. Rezaian, MD ^{III} R. Emamzadegan, MD
^{IV} A. Chehrei

ABSTRACT

The first step in diagnosing the cause of effusion is to differentiate exudate from transudate. In according to that, Light's criteria has been used for years, but sometimes the amount of protein and LDH of the pleural effusion remains at the borderline, therefore detecting other components may be useful.

This research is a cross-sectional study with a sample of 70 patients having pleural effusion, the levels of LDH, bilirubin, cholestrol and protein in the pleural fluid and serum were measured. Light's criteria also was used as "gold standard". The cholestrol level above than 60 mg/dl and the ratio of cholestrol and of pleural fluid to that of serum above than 0.3 and 0.6 respectively were considered to be the characteristics of an exudate. In the analysis of the results, specificity, sensitivity, positive and negative predictive value, positive and negative likelihood ratio and accuracy were used.

The sensitivity and the specificity of the ratio of bilirubin in the pleural effusion to serum was measured to be 5.4% and 69.2% respectively, for pleural cholesterol as 81.5% and 66.6%, for the ratio of pleural cholesterol to serum as 87.2% and 68.6%, PPV as 87.2%, NPV as 68.4%, PLR as 2.75 and NLR as 0.18.

Thoroughly, the results of the ratio of Pleural cholestrol to that serum and pleural cholestrol, proned to have more diagnostic values than the bilirubin level in differentiating exudate from transudate.

Key Words: 1) Pleural effusion 2) Transudate 3) Exudate 4) Bilirubin 5) Protein 6) Cholestrol

Presented in the 4th congress of pulmonary disease, Tehran, 2000. Also this article is a summary of the thesis of R. Emamzadegan, MD. and M. Rezaian, MD. under supervision of M.M. Zahmat Kesh, MD. 1998-1999.

I) Assistant professor of pulmonary diseases, Hazrat Rasul-e Akram hospital, Sattar Khan Ave. Niayesh St. Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran. (*Corresponding author)

II) Associate professor of pulmonary diseases and head of department of Internal medicine, Hazrat Rasul-e Akram hospital, Sattar Khan Ave. Niayesh St. Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

III) General physician

IV) Intern, member of student research committee, faculty of medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.