

Hyrje.....	3
<b>KAPITULLI I</b>	
1. EPIDEMIOLOGJIA E LIKIDEVE PLEURALE.....	4
1.1. Incidenca e likideve në botë.....	4
1.2. Incidenca e likideve në lidhje me seksin, racën.....	4
1.3. Incidenca e likideve pleurale në vendin tonë.....	5
<b>KAPITULLI II,</b>	
2. FISPATOLOGJIA E LIKIDEVE PLEURALE.....	6
2.1. Anatomia normale e kavitetit pleural.....	6
2.2. Likidi pleural normal.....	7
2.3. Mekanizmat fispatologjik të likideve pleurale.....	8
<b>KAPITULLI III,</b>	
3. DIAGNOZA E LIKIDEVE PLEURALE.....	9
3.1. Vlersimi klinik.....	9
3.1.1. Anamneza e të sëmurit.....	9
3.1.1. Dispne.....	9
3.1.2. Dhimbje torakale.....	9
3.1.3. Kollë.....	10
3.1.4. Simptoma të tjera.....	10
<b>KAPITULLI IV</b>	
4. EKZAMINIMET IMAZHERIKE.....	10
4.1. Radiografia standade.....	10
4.2. Ekografia torakale.....	11
4.3. CT-toraksi.....	12
4.4. Rezonanca magnetike.....	12
4.5. PET-CT në diagnozën e likideve pleurale.....	12
<b>KAPITULLI V,</b>	
5. TORACENTEZA.....	13
5.1. Aparenca e likideve.....	14
5.2. Kriteret e R.W. Light.....	14
5.3. Citologjia e likidit pleural.....	15
5.3.1 citologjia e likideve malinje.....	15

KAPITULLI VI

6. EKZAMINIMET INVAZIVE .....	16
6.1. Biopsia pleurale percutaneus.....	16
6.2. Torakoskopia.....	16
6.2.1 Torakoskopia me anestezi lokale.....	17
6.2.2 Video Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS).....	17
6.3. Bronkoskopia.....	17

KAPITULLI VII

7. BIOMARKUESIT E LIKIDIT PLEURAL.....	18
7.1 Biomarkuesit inflamatore, Proteina C-Reaktive (PCR).....	19
7.2 Biomarkuesit e insuficiencës kardiake kronike, (Pro-BNP).....	22
7.3 Markuesit tumoral, (Mesotelina).....	22
7.4 Markuesit në likidin pleural tuberkular.....	23
7.4.1 Adenosine Deaminaza (ADA).....	24
7.4.2 Gamma Interferoni (IFN- $\gamma$ ).....	26

KAPITULLI VIII

8. TEMA E STUDIMIT.....	27
8.1 Qëllimi I studimit.....	27
8.2 Materiali dhe metoda.....	28
8.3 Rezultate.....	31
8.3.1 PCR dhe Pro BNP në likidet transudative.....	33
8.3.1a PCR ne likidet transudative.....	33
8.3.1b ProBNP ne likidet transudative.....	38
8.3.2 PCR në likidet eksudative.....	40
8.3.2.1 PCR në likidet malinje.....	47
8.3.2.2 PCR në likidet parapneumonike.....	52
8.3.2.3 likidet tuberkulare.....	56
8.3.2.3a PCR ne likidet tuberkulare.....	56
8.3.2.3b ADA ne lkidet tuberkulare.....	58
8.4 Diskutim.....	62
8.5 Konkluzione.....	66
8.6 Bibliografia.....	68

## Hyrje:

Versamentet pleurale janë komplikacione të shpeshta të shumë sëmundjeve pulmonare dhe jo pulmonare. Janë mbi 50 shkaqe të njohura të likideve pleurale, të lidhur me dëmtim të vetë pleurës, sëmundje të indit pulmonar nën pleurë, sëmundje të organeve të tjera si dhe medikamenteve. Likidet malinje dhe tuberkulare janë patologjitë më të shpeshta në vendet në zhvillim siç është vendi ynë.

Diagnoza etiologjike e pleuriteve vazhdon të jetë një sfidë për klinikistin. Konfirmimi i diagnozës tuberkulare të likidit pleural bazohet në zbulimin e bacilit të tuberkulozit në likid, ose në materialin bioptik.

Të dhëna të studimeve të ndryshme tregojnë se një e treta e pacienteve me likid plural rezultojnë Mantoux negative, ndërsa rreth 5% e rasteve mund të jenë pozitive me ngjyrimin Ziehl-Neelsen dhe vetëm 25-27% e rasteve rezultojnë kulturë pozitive në likid.

Pozitiviteti i biopsise pleurale qore është rreth 80%, ndërsa torakoskopia e rrit atë deri në 90%. Diagnoza e likideve malinje bazohet në zbulimin e qelizave malinje në likid ose në materialin bioptik.

Kriteret R.W Light et al. janë hapi i parë pothuajse i domasdoshëm në vlerësimin e pacienteve me versament pleural, në diferencimin e eksudateve nga transudatet. Likidet quhen eksudate kur plotesojnë të paktën një prej kriterëve të mëposhtme: Raporti proteina likid pleural /proteina serum, është më i madh se 0,5; Raporti LDH likid pleural / LDH serum është më i madh se 0,6; LDH në likidin pleural është  $> 2 / 3$  e kufirit të sipërm të vlerës normale të laboratorit referent (400mg/dl) për LDH në serum.

Megjithatë këto kritere nuk kanë specifikën në më se rreth 30 % të rasteve me transudate nga CHF duke i keqklasifikuar si eksudate. Një tjetër mangësi e kriterëve të Light është se, këto kritere nuk orientojnë për sëmundje të caktuara.

Ekzaminimet invazive, përveçse janë të kushtueshme, mund të shoqërohen edhe me komplikacione të padëshiruara për pacientin. Për këtë arsye një sërë studimesh janë kryer mbi markuesit biologjik me qëllim ndihmesën në diagnozën e likideve pleurale duke lehtësuar procedurat invazive si: protein C-reaktive (PCR) adenosinë deaminaza (ADA), interferon gamma ( $\gamma$ -INF), proBNP, markuesit tumoral (Mesothelina, etj).

PCR si proteinë e fazës akute të inflamacionit prodhohet në hepar në përgjigje të stimujve të ndryshëm, dhe regullohet nga citokinat proinflamatore IL-6 dhe TNF- $\alpha$ . PCR përveç se markues i inflamacionit dhe dëmtimit indor, është gjetur të jetë mjaft ndihmëse në zbulimin e shkaqeve të likideve pleurale.

Në mjaft studime të tanishme shumë autorë konkludojnë se niveli i PCR në likidet transudative është mjaft i ulët, krahasuar me atë në likidet eksudative. Vlera e PCR në likid  $< 20$  mg/L është sugjerim i fortë për malinjitet, ndërsa për vlerat mbi 45mg/L në mënyrë virtuale përjashtohet mundësia për natyrë malinje të likidit. NT pro-BNP si një

markues i ndjeshëm i të dy insuficiencave kardiake, sistolike dhe diastolike, ka treguar se siguron një diagnozë të saktë të insuficiences kardiake kronike (IKK) si shkak i efusioneve transudative.

Rendimenti i ulët i kulturave dhe koha që ata marrin për tu bërë pozitive (4-6 javë për terene të ngurta dhe 2 javë për terene të lëngshme) vonojne vendimet klinike për trajtimin në kohë të versamenteve tuberkulare.

Përdorimi i testeve të amplifikimit të acidit nukleik, të tilla si Xpert® MTB / RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA), është gjithashtu suboptimal për zbulimin e Mycobacterium tuberculosis në likid. Duhet të theksohet se analizat molekulare kërkojnë një numër relativisht të lartë të bacileve për të arritur ndjeshmëri adekuate.

Kufizimet e testeve bakteriologjike kanë stimuluar kërkimin për biomarkues të likidit TB, ndër të cilët më e mbështetur është Adenosine deaminaza (ADA), një enzimë mbizotëruese e limfociteve -T.

Saktësia e lartë diagnostike e ADA ishte e pavarur nga teknika e përdorur për matjen e saj, qoftë Giusti Colorimetric, metodat manuale apo automatike kinetike. Vlera cut-of diagnostike e ADA-s e pranuar është ADA > 35 U / l. ADA mund të jetë me e ulët në pacientët e moshuar dhe më e lartë në infeksione të tjera bakteriale si likidet parapneumonike të komplikuara, empiema dhe limfoma.

Vetëm dy tregues biologjik kanë saktësi të njëjta me ADA për inflamacionet pleurale TB: interferoni- $\gamma$  dhe interleukin-27 (IL-27), të dy të matur me analizat imunosorbente të lidhura me enzimën.

Kufizimet e dy testeve të fundit përfshijnë kosto të lartë dhe mungesa e cut-of fikse të pranuar gjerësisht.

Teknologjia e vlerësimit si dhe përvoja klinike favorizojnë testin e thjeshtë dhe të lirë ADA.

Adenosinë deaminase (ADA), është një enzimë e përfshirë në metabolizmin e purinave. Shumë studime kanë raportuar përdorimin e ADA-s në diagnozën e pleuriteve tuberkulare me një diapazon të gjërë vlerash cut-off (40U/L-70 U/l).

Konsensusi i përgjithshëm është se për ADA në vlerat > 40 UI diagnoza e pleuriteve tuberkulare mund të vihet në mënyrë të sigurtë. Megjithatë vlerat e ADA duhet të merren në lidhje të ngushtë me prevalencën e sëmundjes për shkak të fals pozitivitetit të lartë. erferoni gamma është një proteinë natyrale e prodhuar nga qelizat e sistemit imun të shumë gjallesave.

## KAPITULLI I

### 1. EPIDEMIOLOGJIA

#### 1.1 Incidenca e likideve në botë

Prevalenca e likideve pleurale në botë vlerësohet në 320 raste për 100,000 banorë në vëndet e industrializuara, me shpërndarje sipas etiologjise në varësi të prevalencës së sëmundjeve të caktuara.

Meqënëse efuzioni pleural është një manifestim i sëmundjeve të tjera, prevalenca e saktë është e vështirë të përcaktohet. Megjithatë, në Shtetet e Bashkuara vlerësohet të jenë të paktën 1.5 million raste në vit. Insuficienca kardiake kongjeste, pneumonia bakteriale, sëmundjet malinje dhe embolia pulmonare janë përgjegjëse për shumicën e rasteve [1].

Insuf. Kardiake kronike	500,000 (%36)	83%
Pneumonia	300,000 (%22)	
Likidet malinje	200,000 (%14)	
Embolia pulmonare	150,000 (%11)	
Likide te padagnostikuara	100,000	17%
Post-cabg	50,000	
Chiroza-ascite	50,000	
Gastrointestinale	25,000	
Semundje sistemike	6,000	
Tuberkulozi	3,000	

Në vëndet në zhvillim, siç është vendi ynë, tuberkulozi, insuficienca kardiake, malinjiteti dhe pneumonia janë shkaktrët kryesorë të versamenteve pleurale. Një faktor i rëndësishëm në incidencën e versamenteve është mosha e pacientit. Kështu pleuritët tuberkulare dhe ato parapneumonike janë më të shprehur kryesisht në moshat e reja, ndersa ato malinje dhe versamentet transudative nga insuficienca kardiake hasen në moshë më të avancuar.

#### 1.2 Incidenca e likideve në lidhje me seksin, racen

Në përgjithësi, prevalenca e likideve pleurale është e barabartë sipas seksit. Megjithatë në sëmundje të caktuara ka një mbizotërim të një seksi të caktuar. Rreth dy të tretat e likideve pleurale malinje ndodhin tek femrat, për shkak të kancerit të gjirit dhe ovareve, gjinekologjike, si dhe likidet pleurale nga lupusi sistemik (SLE).

Efuzionet pleurale që shoqërojnë pankreatitet kronike janë më të shpeshtë tek meshkujt se sa tek femrat, për shkak të përdorimit të alkoholit. Likidet pleurale nga artriti rheumatoid

shfaqen më shumë tek meshkujt se sa tek femrat.

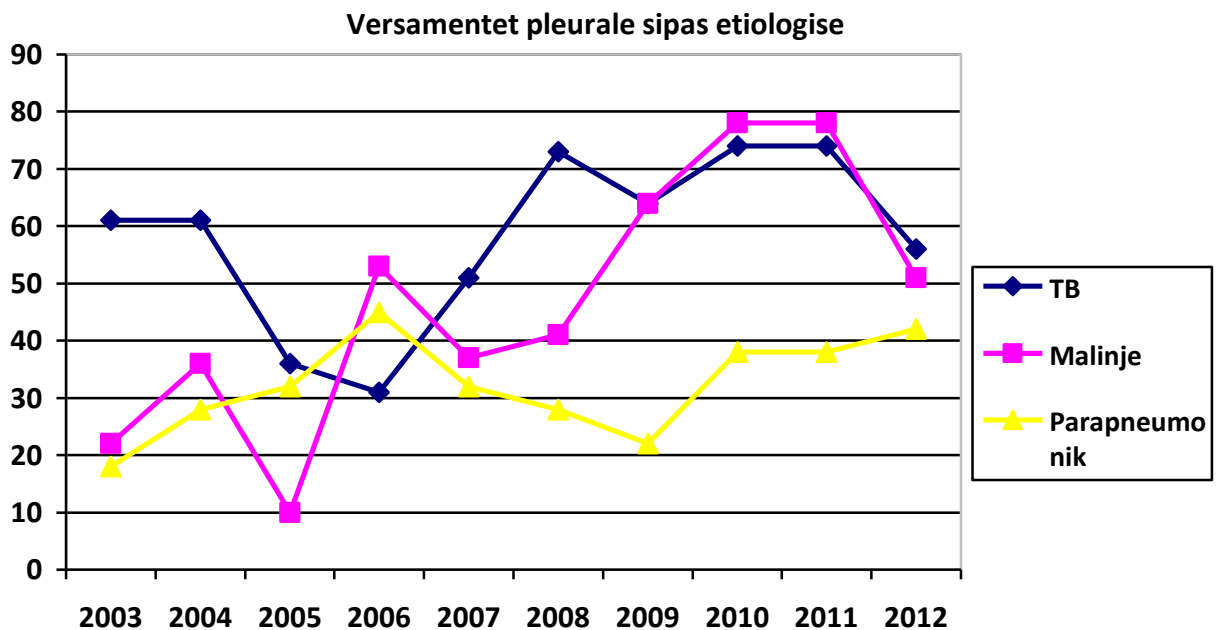
### 1.3. Likidet pleurale në vendin tone:

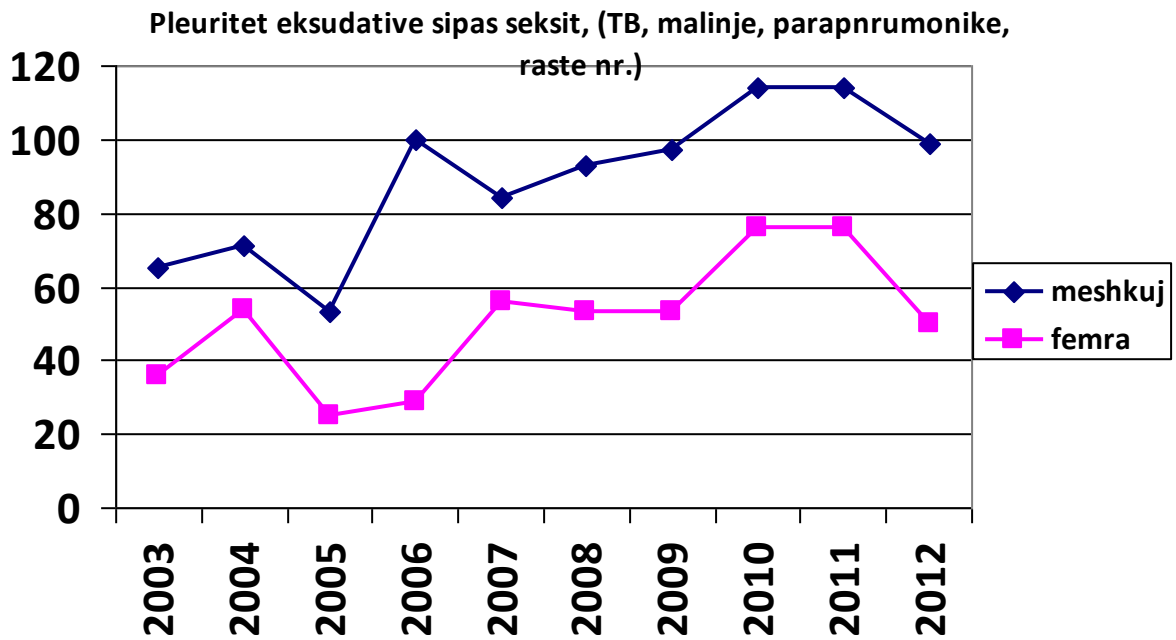
Në vendin tonë likidet pleurale zënë rreth 12% të sëmundjeve pulmonare. Numri më i madh i rasteve i përkasin likideve transudative, malinje, tuberkulare dhe parapneumonike.

Nga të dhënat e një periudhe 10 vjeçare (2003-2012), vihet re një rritje e rasteve me pleurite malinje dhe atyre parapneumonike (empiema), me dyfishim të tyre. Pleuritet TB përbëjnë rreth 20% të rasteve me tuberkuloz me predominim të seksit mashkull kundrejt atij femër; M/F: 2/1.

Rastet me pleurite TB pavarësisht oshilacioneve kanë një ritmikë të qëndrueshme, me tendencë rënie pas vitit 2011. Ditëqendrimi mesatar varion nga  $25.21 \pm 6.51$  për likidet tuberkulare,  $9.51 \pm 4.63$  për likidet malinje,  $16.27 \pm 6.92$  për empiemat dhe  $11.65 \pm 2.34$  për likidet e tjera.

Vihtet re predominim i meshkujve, me diferencë të dukshme për likidet tuberkulare dhe sidomos atyre parapneumonike, ndërsa për likidet malinje nuk ka diferencë të dukshme. Në grafikun e mëposhtëm paraqitet dinamika likideve të trajtuar në spitalin tonë.





**Grafikët:** Nga të dhënat e shërbimit të statistikës të SU"Sh.Ndroqi", Tiranë.

## KAPITULLI II

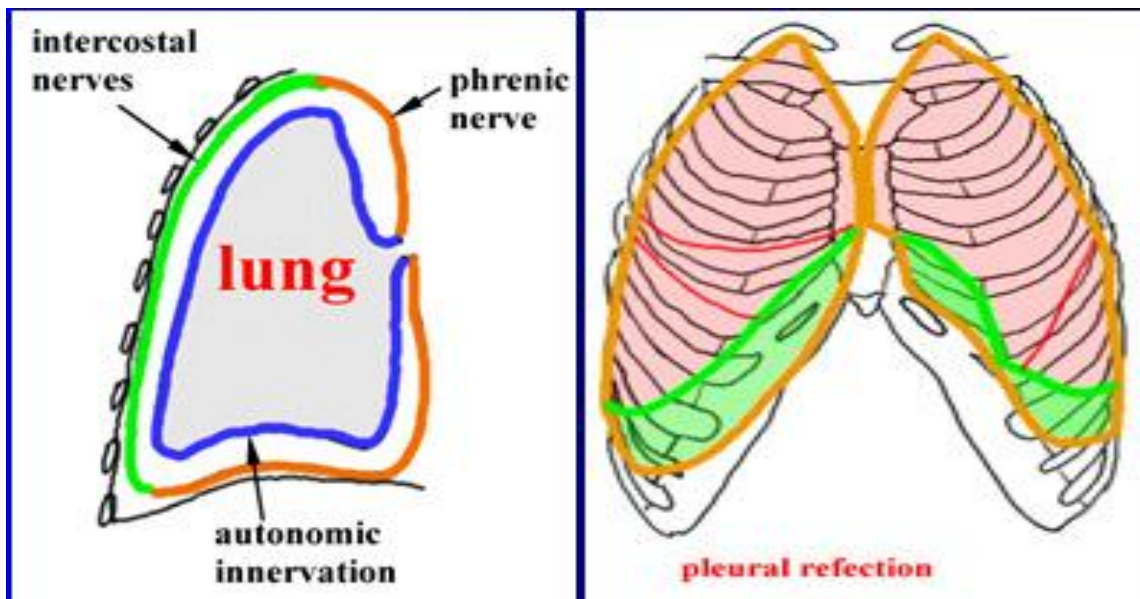
### 2 FISPATOLOGJIA E LIKIDEVE PLEURALE

#### 2.1 Anatomia normale e kavitetit pleural

Kaviteti pleural është një hapësirë e krijuar nga dy pleurat: kostale dhe viscerale. **Pleura parietale ndahet në:** pleura costale, diaphragmatike dhe mediastinale. Tranzicioni midis çdo segmenti pleural bëhet në nivel të sinuseve pleurale:

- *Sinusi costomediastinal anterior & posterior*
- *Sinusi Costophrenic*
- *Sinuset sinusale Mediastinophrenic*

Pleura viscerale mbulon gjithë sipërfaqen pulmonare, ajo inervohet nga inervimi somatik, ndërsa pleura parietale inervohet nga një rrjet i gjërë fibrash somatike, simpatike dhe parasimpatike.

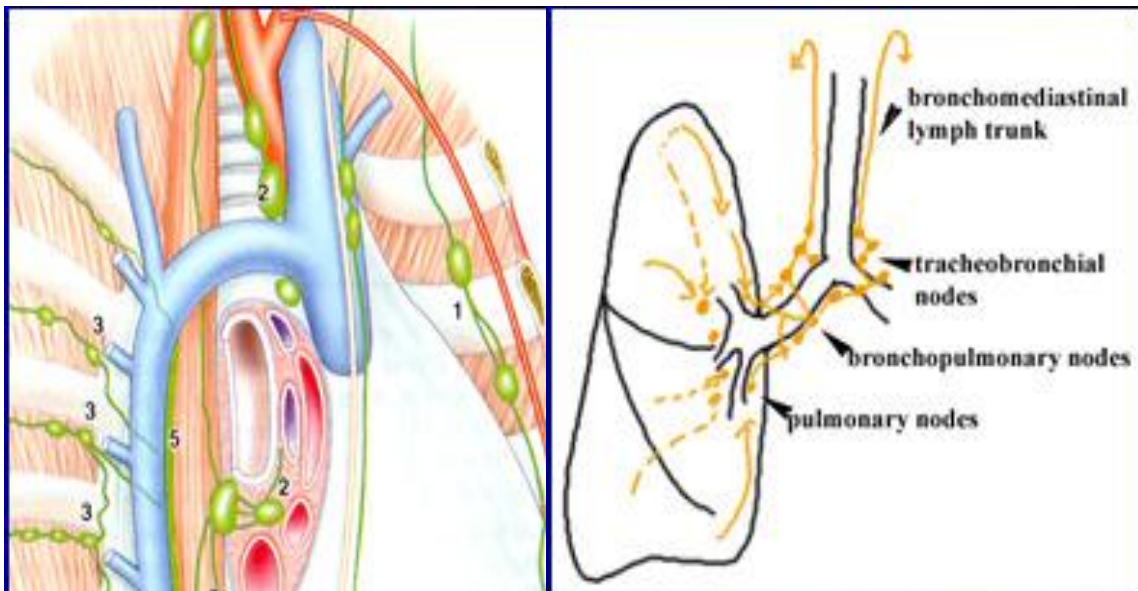


**Furnizimi me gjak i pleurës parietale:** Pleura kostale: furnizohet nga arteriet interkostale. Pleura mediastinale: furnizohet nga arteriet bronkiale, arteria diaphragmatike superior dhe arteria mammar interne. Pleural dome: nga arteriet subclavia. Sistemi venoz drenon drejt venave peribronkiale dhe direkt në venat cava.

**Furnizimi me gjak i pleurës viscerale:** Plura viscerale furnizohet nga arteriet bronkiale dhe arteriet e qarkullimit pulmonar. Gjaku venoz drenohet drejt sistemit venoz pulmonar.

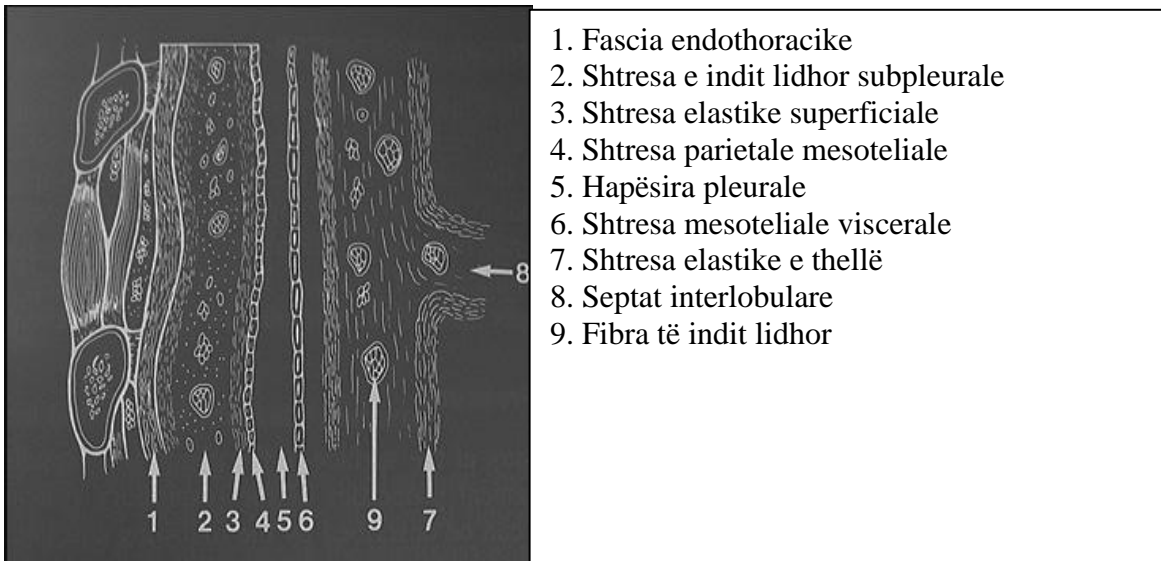


**Drenazhi Limfatik:** sistemi limfatik i hapësirës subpleurale të pleurës viscerele drenon në sistemin limfatik pulmonar.



Drenimi limfatik në pleurën parietale bëhet nëpërmjet komunikimit të drejtpërdrejt (nëpërmjet stomave), midis hapësirës pleurale dhe kanaleve limfatike të pleurës parietale.

**Ndërtimi histologjik i hapësirës pleurale:**



## 2.2 Likidi pleural normal

Hapësira pleurale normalisht përmban 10-20 mL likid, që përfaqëson ekuilibrin midis (1) forcave hidrostatike dhe onkotike të vazave viscerale dhe parietale dhe (2) drenazhit limfatik të gjërë. Likidi pleural normal ka karakteristikat e mëposhtme:

- Ultrafiltrat i qartë nga plasma që e ka origjinën nga pleura parietale
- Një pH nga 7.60-7.64
- Përmbajtje të proteinave më pak se 2% (1-2 g/dL)
- Më pak se 1000 leukocite (WBCs) për millimetër kub
- Përmbajtje të njejtë të glukozës si dhe në plasëm
- Lactate dehydrogenaza (LDH) më pak se 50% të plazmës [3]

Efuzioni pleural rezulton nga prishja e kësaj balance. Likidi pleural është indikator i një sëmundje që mund të jetë pulmonare apo ekstrapulmonare dhe mund të jetë akut dhe kronik [2].

## 2.3 Mekanizmat fispatologjik

Mekanizmat fispatologjik më të shpeshtë që luajnë rol në formimin e likidit pleural janë si më poshtë:

- ✓ Dëmtimi (rritja) e permibialitetit të membranave pleurale (p.sh, inflamacioni, sëmundjet malinje, embolia pulmonare)
- ✓ Reduktimi i presionit onkotik intravaskular ( hipoalbuminemia, cirrhoza)
- ✓ Ritje e permeabilitetit kapilar ose dëmtimi vaskular (trauma, sëmundjet malinje, inflamacioni, infeksionet, infarkti pulmonar, hipersensitiviteti nga medikamentet, uremia, pankreatiti).
- ✓ Ritje e presionit kapilar hidrostatik në qarkullimin sistematik dhe/ose pulmonar (insuficienca kardiake kronike, sindroma e venes cava superior).
- ✓ Reduktimi i presionit në hapsirën pleurale, duke parandaluar ekspansionin e plotë pulmonar (atelektaza extensive (e gjërë), mesothelioma).
- ✓ Rënia e drenazhit limfatik apo bllokimi i plotë i tijë, duke përfshirë mbylljen ose rrupturen e duktusit toracik (sëmundjet malinje, trauma).
- ✓ Shtimi i likidit peritoneal, migrimi përmes diafragmës nëpërmjet rrugëve limfatike ose defekteve strukturale (cirrhosis, dializa peritoneale)'
- ✓ Lëvizja e likidit nga edema pulmonare drejt hapsirës pleurale.
- ✓ Rritje persistente e presionit onkotik në likidin pleural ekzistues, duke çuar në shtimin e mëtejshëm të likidit pleural.

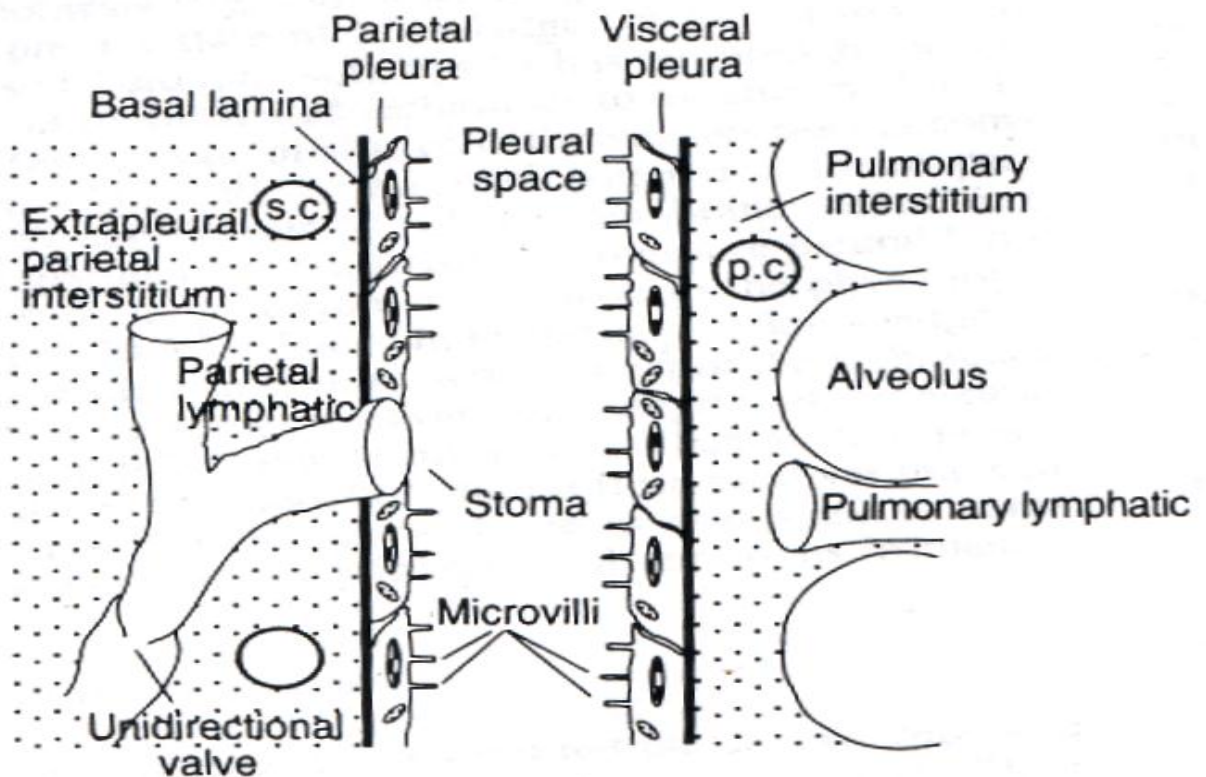
Likidi pleural është rrjedhojë vetëm kur prodhimi i shtuar i likidit tejkalon kapacitetin maksimal të drenimit[4].

Hapsira pleurale është një hapësirë me presion të ulët midis dy pleurave që mbulojnë sipërfaqet e brendshme të brinjëve dhe muskulatës nga njëra anë dhe mushkeritë në anën tjetër. Kato kanë një sipërfaqe rreth 4000cm katror. Forcat që rregullojnë formimin e likidit pleural nga pleura parietale dhe viscerale veprojnë sipas **ligjit të Starlingut**:

Fluksi i likidit sipas ligjit të Starlingut të rishikuar:  $J_v = K_f [(P_{H1} - P_{H2}) - \sigma (\pi_1 - \pi_2)]$

s.c.: kapilarët sistematik; p.c.: kapilarët pulmonar.

K<sub>f</sub>: koeficienti i filtrimit, P<sub>H</sub> dhe π: presionet Hidrostatike dhe kolloidosmotik, dhe σ koeficienti i tretesises



**Figura 1:** Skema e thjeshtuar e hapsirës pleurale që paraqet formimin dhe riabsorbimin e likidit pleural në kushte normale.

Filtrimi mikrovaskular nga mikrovazat të pleures parietale dhe viscerale, pjesërisht riabsorbohet nga secila membranë. Nëse likidi mbetet intersticial me përqendrim të ulët proteinik kalon filtrohet nëpërmjet stomave në pleuren parietale.

The Pleura in Health and Disease. Marcel Dekker; 1985.

## KAPITULLI III

### 3 DIAGNOZA E LIKIDEVE PLEURALE

Hapi fillestar në vlerësimin e një efusioni pleural është përcaktimi nëse likidi është transudat ose eksudat. Kjo zakonisht ngushton diagnozën diferenciale dhe lejon ekzaminime të mëtejshme. Fillimisht diagnoza diferenciale bëhet nëpërmjet anamnezës dhe ekzaminimit fizik [5].

#### 3.1 Vlerësimi klinik

Vlerësimi klinik i vetëm është shpesh në gjendje të identifikoj efusionet transudative. Prandaj, në një subjekt me të dhëna klinike të qarta p.sh. insuficiencë kardiake me një radiografi toraksi domethënëse (versament bilateral) ekzaminimi i likidit pleural nuk është i nevojshëm. Nëse likidi do të jetë asimetrik apo nuk ndikohet nga terapia me diuretikë atëherë do të jetë e nevojshme marja e likidit pleural dhe ekzaminimi i mëtejshëm i tij [6].

Përafërsisht 75% e pacientëve me emboli pulmonare dhe likid pleural, kanë një histori me dhimbje pleurale. Këto likide kanë tendencë për të zënë më pak se një të tretën e hemitoraksit dhe dispnea është shpesh në proporcion me sasinë e likidit. Megjithëse të dhënat e likidit nuk ndihmojnë në diagnozën e tromboembolisë, sasia e likidit mund të na orientojë në përjashtimin e diagnozës së tromboembolisë.

**3.1.1 Anamneza** e pacientit për medikamentet e përdorura është gjithashtu e rëndësishme. Edhe pse të rralla, janë raportuar likide pleurale eksudative nga një sërë medikamentesh.

**Tabela1:** Preparatet më të shpëstë të shoqëruar me likid pleural (mbi 100 raste në botë )

<p>Methotrexati ,</p> <p>Amiodarone,</p> <p>Phenytoin ,</p> <p>Nitrofurantoin,</p> <p>Beta- blockuesit</p>
--

Një anamnezë e hollësishme mund të zbulojë ekspozim profesional ndaj asbestit dhe ekspozime sekondare nëpërmjet prindërve apo bashkeshortes. Manifestimet klinike të efusionit pleural janë variabile dhe janë të lidhur me sëmundjen bazë që ka shkaktuar likidin. Shënjat klinike më të shpeshta janë dispnea progresive, kolla, dhe dhimbja pleuritike.

**3.1.2 Dispnea:** Dispnea është simptomi më i shpeshtë dhe është e lidhur me shumë me distorcionin e diafragmes dhe murrin torakal gjatë respiracionit se sa me hipokseminë.

Por dispnea mund të jetë shkaktuar nga patologjitë që shoqërohen me efusion pleural si sëmundjet pulmonare intersticiale, sëmundjet kardiake, obstruksioni bronkial nga leziona endobronkiale, paraliza të diafragmës se sa nga vetë likidi pleural.

**3.1.3 Dhimbja e gjoksit:** Prezenca e dhimbjes së gjoksit, e cila shkaktohet nga iritimi i pleurës nga inflamacioni, rrit mundësinë për likid eksudativ si infeksion pleural, mesotelioma, ose infarkti pulmonar [7]. Dhimbja përshkruhet si dhimbje e mprehtë, ose therëse dhe acarohet gjatë inspirimit të thellë.

Dhimbja mund të lokalizohet në murrin torakal ose të përhapet në shpatullën e asaj ane, apo në abdomenin e sipërm për shkak të përfshirjes së diafragmës. Dhimbja shpesh pakësohet në intesitet me shtimin e sasisë së likidit pleural.

---

**3.1.4 Kolla:** Kolla tek të sëmurët me likid pleural është e lehtë dhe e thatë. Kollë më të rëndë dhe produktive me sputum purulent ose me gjak sugjeron për pneumoni shoqëruese ose lezion endobronkial.

**3.1.5 Simptoma të tjera:** Simptomat e tjera që shoqërojnë efusionin pleural mund të sugjerojnë për sëmundjen bazë. Prania e edemave të ekstremiteteve të poshtme, orthopnea, dhe dispnea paroksizmale nokturne mund të flasin për praninë e insuficiences kardiake.

Djersitja natën, temperatura, hemoptizia, humbja në peshë sugjerojnë për infeksion tuberkular.

Hemoptizia gjithashtu rrit mundësinë për praninë e një lezioni malinj, patologji endotracheale dhe endobronkiale ose infarkt plmonar. Një episod temperature e lartë, dhimbje gjoksi, sputum purulent tregon për shoqërimin e likidit me pneumoni.

---

## KAPITULLI IV

### 4. EKZAMINIMET IMAZHERIKE

**4.1 Radiografia standarte:** Të dhënat e radiografisë standarte P-A së kraharorit janë zakonisht karakteristike. Imazhi radiologjik duket jonormal për sasi rreth 200 ml likid. Vetëm 50 ml likid mund të jetë i dallueshëm në radiografinë laterale duke evidentuar zenie të sinusit pleural [8].

Në radiografi vihet re rritje e opacitetit pulmonar në hemitoraksin e zënë nga likidi, humbje e qartësisë së siluetës së hemidiafragmës ipsilaterale. Rtg laterale mund të ketë imazhin e një hemidiafragme të sheshtë me aspektin e pasëm të hemidiafragmës më të pjerrët.

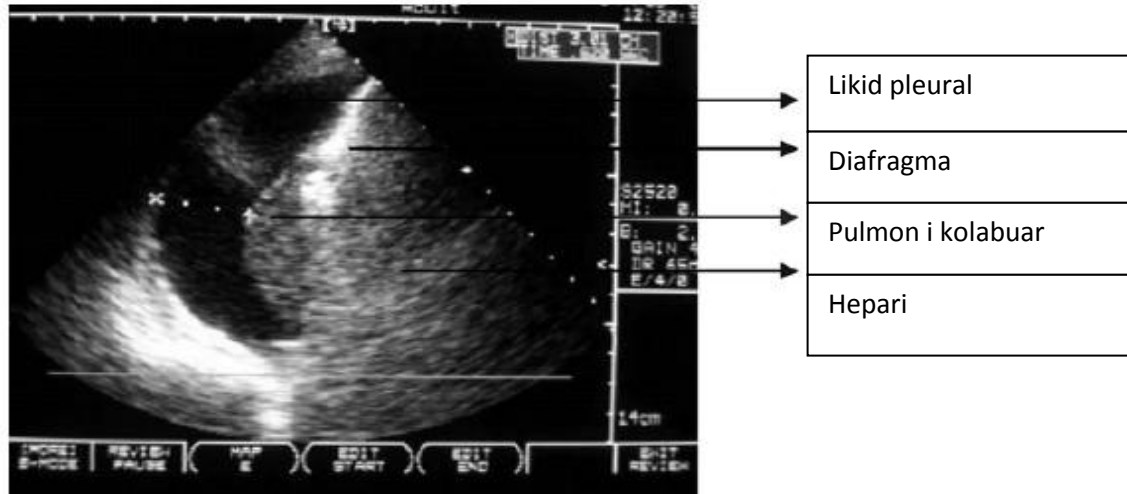
Volumi i likidit është shpesh i nënvleftësuar në radiografinë në pozicion shtrirë dhe pamja “normale” nuk përjashton praninë e efusionit pleural [9]. Rtg P-A duhet te realizohet ne pozicion ne kembe dhe dekubitus lataral.



**Figura 2.** Radiografi- toraksi P-A, L-L dhe ne dekubitus lateral demonsttron likid pleural bilateral ( shigjetat blu) më i shprehur majtas dhe minimal likid subfrenik të djathtë.

### 4.2 Ekzaminimi Ekografik

Ekzaminimi ekografik është superior ndaj radiografise standarde në diagnostikimin dhe vleresimin e sasisë së likidit, si dhe dallimin midis trashjes pleurale me specificitet të shkëlqyer, sidomos kur aplikohet ECHO dopler me ngjyra [10,11]. Kjo është veçanërisht e dobishme në diagnozën e efusioneve të vogla ose në pacientët me pozicion shtrirë të detyruar.

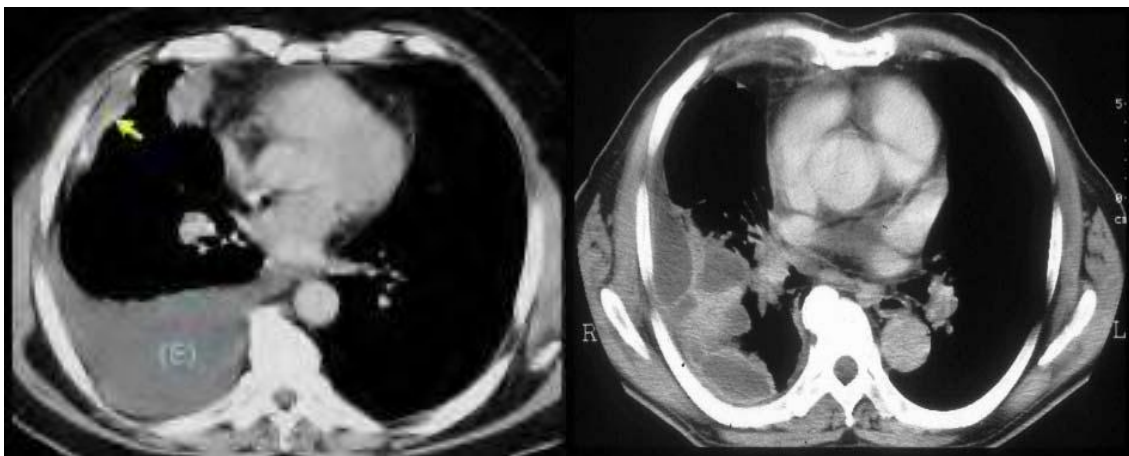


**Figura 2:** Imazhi ekografik i kikedit pleural

Një pamje e liqidit me septa mund të vërehet në efusionet malinje ose në likidet pleurale të infektuara me frekuencë të ngjashme në të dy diagnozat. Ekografia identifikon pozitivisht efusionet eksudative kur likidi pleural është kompleks, me septa ose ekogenic, edhe pse likidet e thjeshta (jo ekogene) mund të jenë eksudate ose transudate[12].

**4.3 Tomografia e kompjuterizuar (CT-Toraksi):** Per diagnozen e likideve pleurale, ekzaminimi CT me me contrast i/v duhet të kryhet para aspirimit të plotë të liqidit nga dreni, pasi anomalitë pleurale do të jenë më mire të dukshme. CT është veçanërisht e dobishme në diagnozën e empiemës kur pleura trashet intensivisht rreth lëngut që zakonisht formon një opacitet lenticular [13].

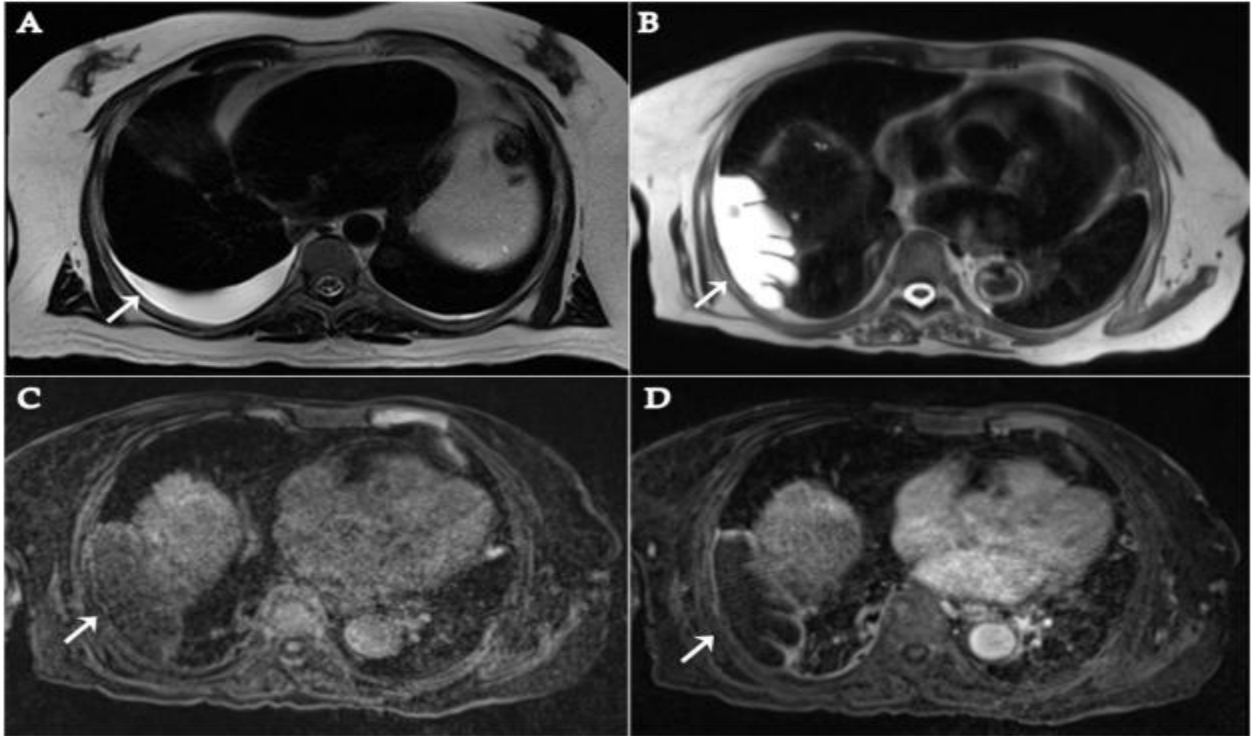
Gjithashtu CT-toraksi me kontrast paraqet karakteristika të cilat mund të ndihmojnë në dallimin e një sëmundje beninje dhe malinje (figura 3)[14]. Diferencimi i mesoteliomës pleurale nga likidi malinj metastatik pleural është shumë i vështirë pasi kanë karakteristika të përbashkëta në CT. (Figura 3).



**Figura 3.** Likid pleural malinj me trashje pleurale me nodozitete anteriore (a) likid me xhepa për shkak të fibrinës (b).

#### 4.4 Rezonanca magnetike (MRI)

Perdorimi rutine i MRI ne diagnozen e pleuriteve është e kufizuar, por mund të përdoret në pacientët për të cilët kontrasti është i kontraindikuar dhe në monitorimin e përgjigjes së mesoteliomës pleurale ndaj kemoterapisë [[15, 16].

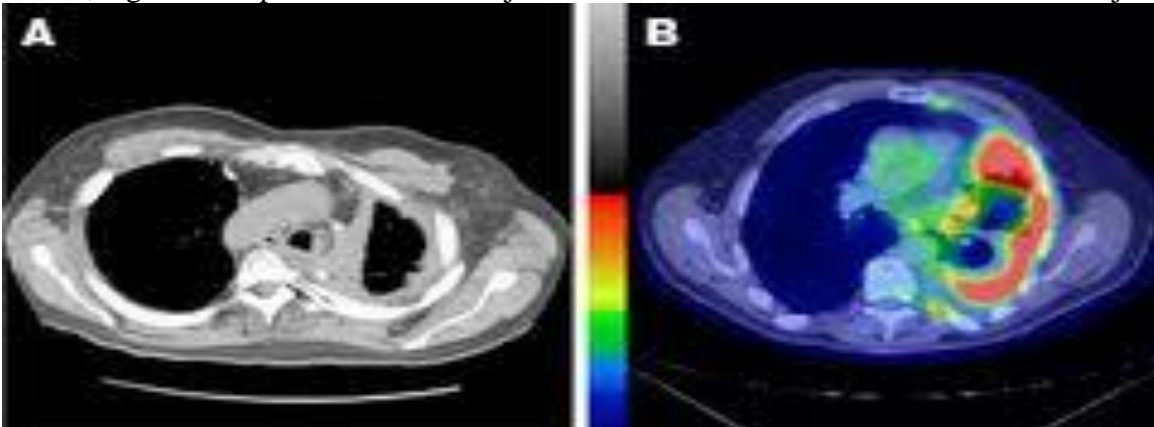


**Figura 4:** Imazh i nje te semuri 55 vjec me likid pleural te djathte: a) likid pleural i pa komplikuar; b) likid pleural i komplikuar me trashje pleurale dhe pleura te ondulua. Tipike eshte “ shenja e pleures se ndare” treguar me shigjete.

Ne praktiken tone perdorimi i MRI eshte shume i rralle si mjet diagnostikues te likideve pleurale.

#### 4.5 Imazhet PET-CT

PET-CT nuk ka aktualisht nje rol në hetimin rutinë të efusioneve pleurale, per shkak te false pozitivitetit te larte, por së bashku DCE-MRI, sugjerohet një rol të mundshëm në monitorimin e përgjigjes së trajtimit të mesoteliomës pleurale [17]. Gjithashtu mund te kete vlere ne dallimin e mesoteliomes nga adenokarcinoma, megjithes me saktesi jot e madhe, figura e meposhtme ilustron nje rast me mesotelioma ne hemithoraxin e majte.

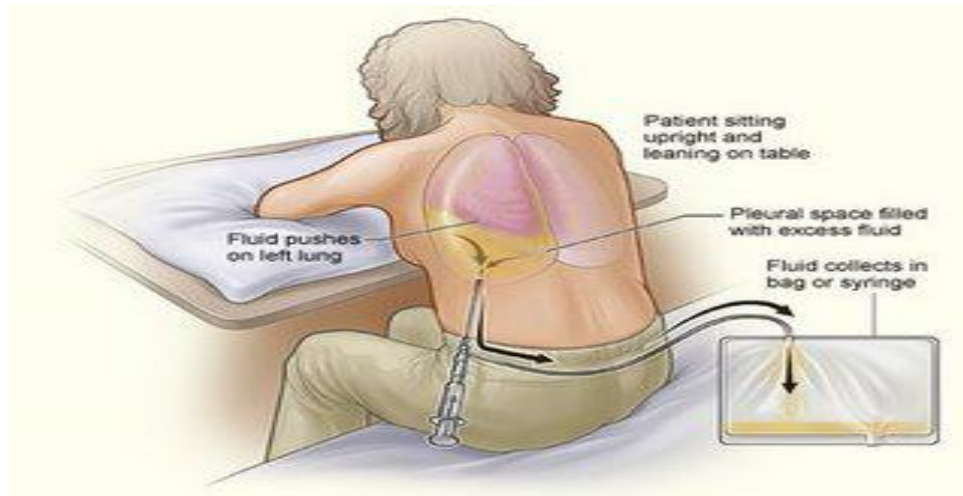




## KAPITULLI V

### 5. THORACENTEZA

Kjo është mënyra kryesore e vlerësimit të likideve pleurale dhe rezultatet e sajë ndihmojnë në strategjinë e mëtejshme të ekzaminimeve dhe ndjekjes së likidit pleural.



Toracenteza nën drejtimin e ECHO-torakale mund të përmirësojë suksesin e aspirimit pleural dhe të reduktojë komplikacionet përfshirë pnemotoraksin [11]. (fig.2).



Punksioni nën drejtimin e ECHO-s torakale duhet të bëhet në shtratin e të sëmurit, pasi kjo saktëson vëndin e punkSIONIT pleural, përmirëson shkallën e suksesit dhe minimizon ekspozimin e pacientëve ndaj punkSIONEVE të përsëritura [12]. Kjo ndihmë duket se humbet kur aspirimi bazohet në shënimin me një shenje “x” nga ekzaminuesi dhe procedura kryhet në një vend tjetër për shkak të ndryshimit të pozicionit të punkSIONIT,

Lëngu i aspiruar duhet të cohet për ekzaminime mikrobiologjike (5ml), biokimike (2-5 ml) dhe citologjike (likidi i mbetur i cili duhet të jetë 20-40ml). Ekzaminim mikroskopik i sedimenteve sipas Gram-it dhe kultura është i domosdoshëm për të gjithë lëngjet, veçanërisht kur dyshohet për infeksion [18]. Dërgimi i më shumë se 50 ml likid pleural për ekzaminim citologjik nuk e rrit mundësinë diagnostike për malinjitet[19].

### 5.1 Aparenca e likidit pleural (pamja e jashtme)

Likidi pleural sipas pamjes mund të jetë : seroz, serohematik, hematik i errët, ose purulent. Centrifugimi i likidit të turbullt ose ngjyrë qumështi do të dallojë empirikisht nga kilotoraksi.

Nje likid pleural mjaft hematik është zakonisht për shkak të sëmundjes malinje, embolisë pulmonare me infarkt, trauma, efusione pleurale beninje nga asbestoza, plagosje ose sindroma post-kardiake [20]. Hematokriti në likid > 50% e hematokritit të gjakut periferik të pacientit është diagnostik për një haemotoraks [21].

**Tabela 2:** Sëmundje e dyshuar e likidit sipas pamjes së jashtme të likidit

Aparenca e likidit	Pathologjia
Era e keqe	Empiema anaerobe
Grimca ushqimesh në likid	Ruptura Esophageale
Ngjyrë si e bilës	Kilotoraks (fistula biliare)
Ngjyrë qumështi	Kilotoraks / Pseudokilotoraks
Ngjyre kafe e erret	Pankretiti kronik
Serohemoragjike	Likide malinje

### 5.2 Dallimet midis likideve eksudative dhe transudative (kriteret R. W Light)

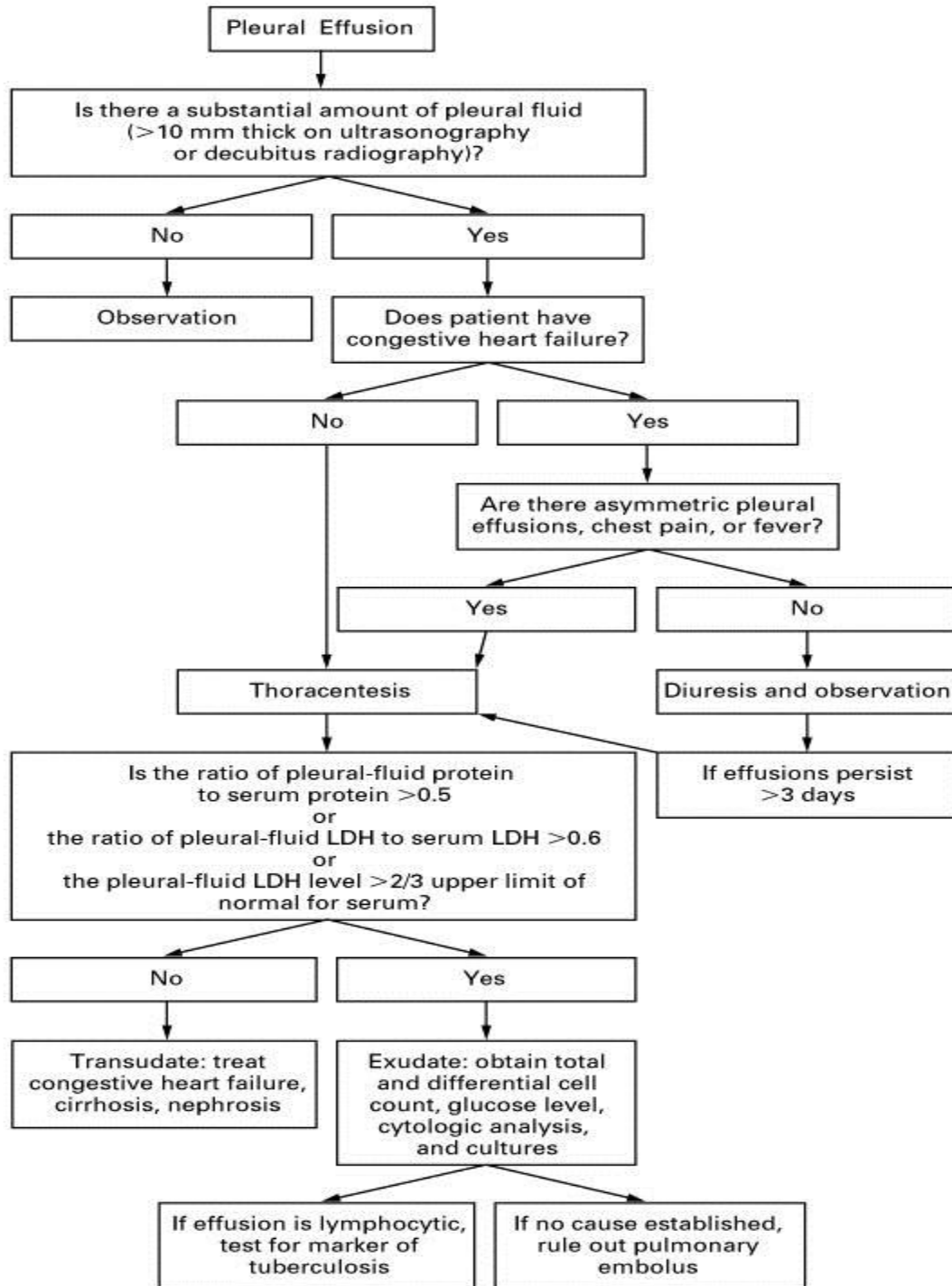
Aktualisht kriteret e Light-it jane "gold standard " ne diferencimin e likideve eksudative nga ato transudative.[22]. Ky diferencim është një hap i rëndësishëm në fillim në ngushtimin e diagnozës diferenciale dhe drejtimin e ekzaminimeve të mëvonshme dhe të menaxhimit (shih tabelat 3 dhe 4).

Kriteret e Light: likidi pleural është eksudativ nëse përmbushet një ose më shumë nga kriteret e mëposhtme:

- **Raporti proteina likid pleural /proteina serum, është më i madh se 0,5**
- **Raporti LDH likid pleural / LDH serum është më i madh se 0,6**
- **LDH në likidin pleural është > 2 / 3 e kufirit të sipërm të vlerës normale të laboratorit referent (400mg/dl) për LDH në serum.**

Një numër i konsiderueshëm i markuesve biokimike të tjerë janë krahasuar me kriteret e "Light" , por këto të fundit, me një saktësi diagnostike 93-96% mbeten një metodë e fuqishme diagnostike.

**Algortimi i likideve pleurale sipas R W Light**



Richard W. Light, M.D. N Engl J Med 2002; 346:1971-1977

**Tabela 3:** Shkaqet e likideve pleurale transudative

Shkaqet më të shpeshta	Shkaqe më pak të shpeshta	Shkaqe të rralla
Insuficienca e ventrikulit të majtë Cirroza e Mëlçisë	Hypoalbuminaemia Dializa peritoneale Hipotiroidismi Sindromi nefrotik Stenoza Mitrale	Perikarditi konstriktiv Urinotoraksi Sindromi Meig

**Tabela 4:** Shkaqet e likideve eksudative pleurale

Shkaqet e shpeshta	Shkaqe më pak të shpeshta	Shkaqe të rrallë
Likidet malinje Efuzionet parapneumonike Tuberkulozi	Embolia pulmonare Artriti Rheumatoid dhe pleuritet e tjera autoimmune Likidet pleurale beninje nga azbesti Pankreatiti Post -infarkt miokardi Post CABG	Sindromi i thonjve të verdhë (Yellow nail syndrome) dhe çrregullime të tjera limfatike si p.sh.. LAM) Drogat (shih tabelen 1) Infeksionet mykotike

### 5.3 Citologjia e likidit pleural

Likidet limfocitare (>50% limfocite), më të shpeshta janë likidet malinje dhe tuberkulozi, Insuficienca kardiake. Përqindjet shumë të larta të limfociteve (> 80%) hasen në pleuritet TB, Limfoma, pleurit kronik reumatoid, Sarkoidoza dhe vonë pas CABG (23).

**Tabela 5.** Shkaqet e efusioneve limfocitare (limfocitet > 50% të qelizave granulocite)

Likidet malinje (duke përfshirë adenocarcinomën metastatike dhe mesoteliomen) Tuberkulozi Insuficienca kardiake Limfoma Post CABG Likidet me origjinë nga Artriti Rheumatoid Kilotoraksi Pleuriti uremik Sarkoidoza Sindroma e thonjve të verdha
---

Versamentet pleurale me mbizotrim të neutrofileve janë të lidhur me proceset akute. Ato ndodhin në efusionet parapneumonike, embolia pulmonare, likidet tuberkulare në fazën akute dhe likidet beninje nga asbestoza.

Likidet pleurale eozinofile, perkufizohen si likide pleurale qe permbajne të paktën 10% eozinofile ne preparat.

Pleuritet eosinofilike janë mjaft jo-specifike pasi ato mund të gjenden në efusionet parapneumonike, likidet me origjinë nga medikamentet, pleuritet beninje nga azbesti, sindromi Churg Strauss, Limfoma, infarkti pulmonar dhe sëmundjet parazitare [24]. Likidet malinje janë gjithashtu një shkak i zakonshëm.

Ato ndodhin me shpesh gjatë demtimeve qe shoqërohen me praninë e gjakut ose ajrit në hapësirën pleurale sidomos pas traumave. Pothuajse ne 1/3 e rasteve si shkak i likideve eozinofilike jane patologjite malinje pleurale ndersa ne 20-30% te rasteve mbeten etiologji idiopatike.

Per kete arsye, qasja diagnostike ndaj likideve eozinofilike duhet të jetë e njëjtë si për të gjithë likidet pleurale të tjera dhe duhet të përfshijë të gjitha procedurat diagnostikuese, duke përfshirë biopsinë e mbyllur pleurale dhe torakoskopinë, nëse është e nevojshme. Sidoqoftë, probabiliteti i malinjitetit është shume më i ulët në raste me perqindje të lartë të eozinofileve. Toraceneza e përsëritur nuk rrit ndjeshëm perqindjen e pacientëve me likide eozinofilike.

### **5.3.1 Citologjia e likideve malinje**

Nga studime të ndryshme mbi shkallën diagnostike të citologjisë pleurale për likidet malinje raportohet se sensitiviteti varion midis 40-87%, me një mesatare rreth 60%. [25].

Rendimenti citologjik ndikohet jo vetëm nga lloji i tumorit, por edhe nga përvoja e citologut, numri i mostrave të paraqitura për analiza, mënyra se si ekzaminohen mostrat dhe, mundësisht, vëllimi i likidit te përpunuar.[55]

Shkalla e diagnostifikimit është më e lartë për adenokarcinomën se sa për mesoteliomën, tumori epidermoid, limfoma dhe sarkoma.

Sasia optimale e likidit për ekzaminimin citologjik është rreth 20-40 ml. Ekzaminimi i më shumë se dy mostrave nuk e rrit ndjeshmërinë sa duhet për të patur ndikim klinik. Në mënyrë të veçantë, teknikat standarde citologjike duhet të përfshijnë përgatitjen e ngjyrosjes ( Papanicolaou ose May-Grünwald-Giemsa) dhe blloqet qelizore (CB) (ngjyrimi me hematoksiline dhe eozin), pasi që të dyja janë komplementare.

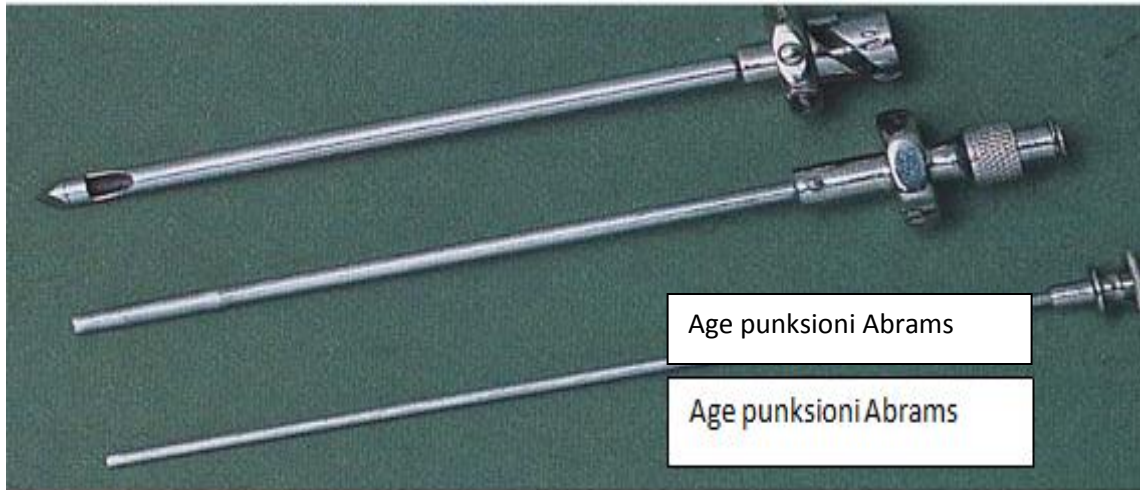
Pas konfirmimit të likidit malinj nga ekzaminimi morfologjik, ekzaminimi histokimik është i nevojshëm për diferencimin e histotipit [26].

## KAPITULLI VI

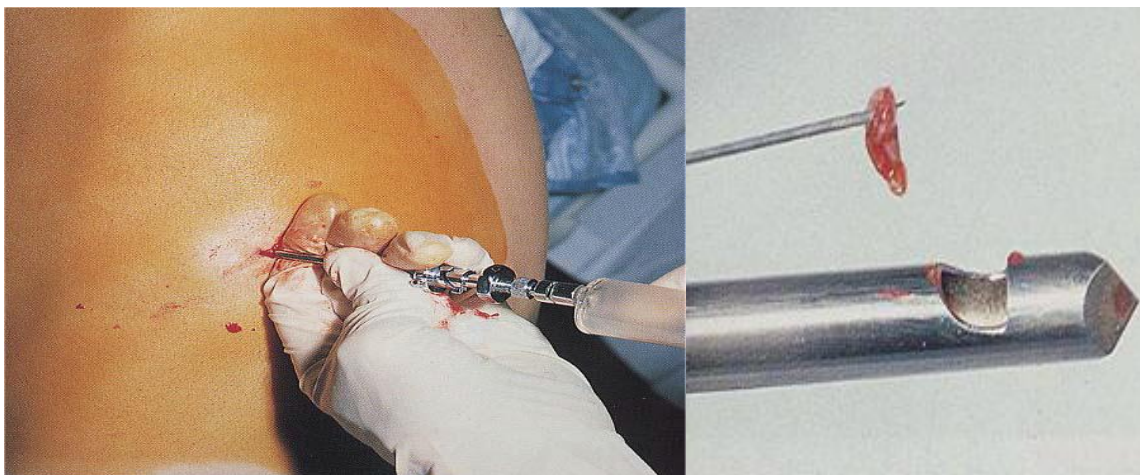
### 6. NDËRHJRJET INVAZIVE

#### 6.1 Biopsia pleurale percutaneous

Biopsitë me gjelpëra Abrams janë diagnostikuese të dobishme vetëm në zonat me një incidencë të lartë të TB edhe pse torakoskopia dhe biopsia nën imazhin e drejtuar kanë treguar të kenë saktësi më të larta diagnostike.



Biopsia pleurale nën drejtimin imazherik siguron një përqindje pozitiviteti shumë më të lartë të likideve malinje krahasuar me biopsinë qore. Kjo procedurë është vecanarisht e dobishme për rastet të cilët janë të papërshtatshme për torakoskopi [31,32].



Teknika me përqindje të lartë sensitiviteti diagnostik për pleuritët TB, bazuar në evidencat e publikuara është torakoskopia me anestezi locale [33]. Megjithatë biopsia qore meqënëse paraqet sensitivitet të lartë dhe është procedure mjaft kosto/efektive shpesh është procedura e zgjedhur në vendet me incidencë të lartë TB dhe të ardhura të pakta.

## 6.2 Torakoskopia

Torakoskopia është procedura e zgjedhur në pleuritet eksudative, ku ekzaminimi i likidit të aspiruar është jodiagnostikues dhe dyshohet për pleurit malinj ku pleurodeza mund të jetë e indikuar.

### 6.2.1 Torakoskopia me anestezi lokale

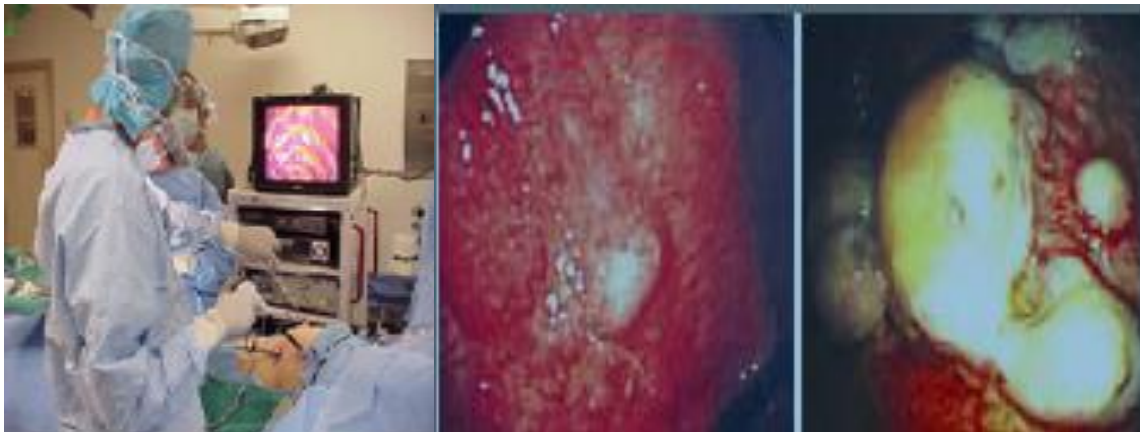
Torakoskopia me anestezi lokale mund të kryhet nga mjekët apo kirurgët dhe është një procedurë e sigurt dhe tolerohet mirë. Komplikacionet madhore (p.sh. empiema hemorragjia dhe pneumonia) ndodhin në vetëm 2,3%, të rasteve për likdet pleurale malinje [34, 35].

Ajo gjithashtu ka shkallën më të lartë diagnostike se biopsia qore pleurale për pleuritit TB. Pudrimi i talkut mund të administrohet në fund të procedurës e cila arrin një pleurodezë të sukseseshme në 80-90% të rasteve.

### 6.2.2 Video Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS)

Procedura siguron shkallë të lartë diagnostikuese rreth 95% për pleuritet malinje dhe është gjithashtu relativisht e sigurt me përqindje të ulët ndërlikimesh [36].

Një avantazh i VATS-it, mbi torakoskopinë me anestezi lokale (LA), është se operatori kirurgjikal është në gjendje për të vazhduar në opsione tjera kirurgjikale, nëse është e përshtatshme, në kohën e procedurës.



## 6.3 Bronkoskopia

Bronkoskopia ka një rol të kufizuar në pacientët me likid pleural të padiagnostikuar. Ajo duhet të jetë e rezervuar për pacientët, imazhi radiologjik i të cilëve tregon për praninë e një mase, humbjen e volumit ose kur ka hemoptizi, aspirime të mundshme të një trupi të huaj ose trapped lung me dyshimin e një mase pulmonare proksimale [37, 38].

Nëse bronkoskopia gjykohet e nevojshme, ajo duhet të kryhet pas zvotimit të likidit pleural, në mënyrë që të kryhet një bronkoskopi adekuate pa komprimim nga jashtë të rrugëve ajrore nga likidi.

## KAPITULLI VII

### 7. BIOMARKUESIT E LIKIDIT PLEURAL

Kriteret Light et al. janë hapi i parë pothuajse i domasdoshtë në vlerësimin e pacientëve me versament pleural, në diferencimin e transudateve nga eksudatet. Edhe pse kriteret e Light-it janë jashtëzakonisht të ndjeshëm në identifikimin e eksudateve, ata nuk kanë specifikën në më se rreth 30 % të rasteve me transudate nga CHF duke i keqklasifikuar si eksudate.

Një tjetër mangësi e kriterëve të Light është se, këto kritere nuk orientojnë për sëmundje të caktuara. Disa ekspertë, duke përfshirë Prof. R W Light, kanë rekomanduar që të fokusohemi më shumë në etiologjinë e sëmundjes.

Për këtë arsye, përtej kriterëve të Light, duke përdorur biomarkues efektivë për shkaqe të veçanta mund të shpejtohet vënia diagnozës së saktë, vazhdimi ose jo i procedurave invasive në vënien e diagnozës, dhe ndjekja e trajtimit.

#### Ç'farë është një biomarker?

*Një biomarker mund të përkufizohet si një molekulë biologjike që gjendet në gjak, likid, ose indet e tjera dhe është tregues i një procesi normal apo jo normal, një gjendje ose sëmundje, të tillë si kanceri, infeksion, ose insuficiencia kardiake [4]*

**Biomarkues pleural:** është term shpesh i përdorur që i referohet nivelit të një proteine në likid e cila reflekton prezencën ose gravitetin e një sëmundjeje të caktuar.

Një biomarkers ideal duhet të jetë:

1. I lehtë për tu matur me një kosto të arsyeshme (vlefshmeria analitike),
2. duhet të japë informacion që është përtej vlerësimit klinik rutinë, (vlefshmëria klinike), dhe përfundimisht,
3. duhet të ndihmojnë në vendim-marrjen për diagnozë (dobia klinike), [39]

Një biomarker i tillë është gjerësisht i përdorshëm, vlera e tij cut-off është e riprodhueshme dhe ka një sensitivitet dhe specificitet të lartë.

Dobia e biomarkuesve qendron në faktin se ato ndihmojnë në diferencimin e transudateve nga eksudatet, dallimin e likideve malinje nga ato beninje, orientojnë për sëmundje specifike, parashikojnë nevojën e drenazhit pleural, monitorimin e trajtimit.

Megjithatë asnjë nga markuesit nuk mund të ketë sensitivitetin dhe specificitetin maksimal në diagnozën e likideve pleurale. Për këtë arsye, vlerat e të gjithë biomarkuesve, duhet të meren në konsideratë gjithmonë me të dhënat klinike dhe laboratorike të tjera.

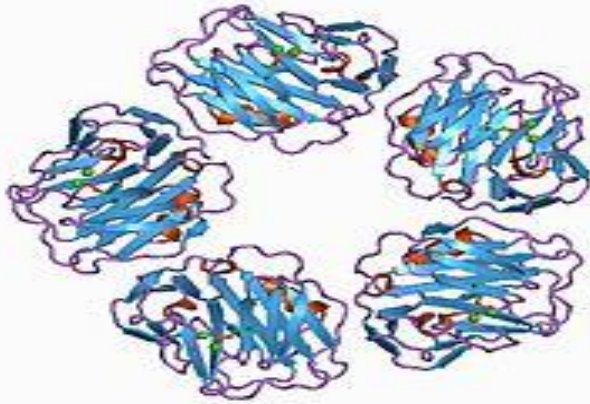


### 7.1 Biomarkuesit inflamatore, (Proteina C-reaktive, PCR)

Proteina C-Reaktive (PCR) është një proteine e fazës akute që gjendet në gjak. Nivelet e sajë rriten në përgjigje të inflamacionit. Roli fiziologjik i sajë është të lidhet me fosfokolinën e vendosur në sipërfaqe të qelizave të vdekura ose të shkatëruara dhe disa tipe bakteriesh, me qëllim aktivizimin e sistemit të komplementit nëpërmjet kompleksit C1q. PCR sintetizohet nga hepari në përgjigje të faktorëve të çliruar nga makrofagët dhe qelizat dhjamore. PCR bën pjesë në familjen e pentraxin të proteinave.

E zbuluar nga Tillett dhe Francis më 1930, është quajtur PCR për shkak se ajo në fillim u zbulua si një proteinë në serum in e një pacienti me inflamacion akut që riaktivizohej nga polysaharidi-C i pneumokokut.

Struktura biokimike: Geni i PCR është lokalizuar në kromozomin e parë q21-q23. PCR është protein me një molekulë monomere me masë molekulare 25106 Da. Proteina ka formë disku anular pentameric dhe është pjesë e familjes së vogël pentaxins.



Përgjigja e fazës akute zhvillohet në një diapazon të gjërë të inflamacionit akut dhe kronik si bakterial, viral, ose mykotik. Këto gjendje shkaktojnë çlirimin e interleukines-6 dhe citokinave të tjera që shpërthejnë sintezën e PCR dhe fibrinogjenit në hepar. Gjatë fazës së përgjigjes akute, nivelet e PCR rriten në mënyrë të shpejtë brenda dy orëve të goditjes akute, duke aritur pikun pas 48 orësh.

Me qetësimin përgjigjes së fazës akute, niveli i PCR bie me gjysëm jete relativisht të shkurtër prej 18 orësh. PCR është markues për sëmundjet infektive dhe inflamatore. Rritja e shpejtë e dukshme e PCR ndodh gjatë inflamacionit, infeksionit, traumës, nekrozës indore dhe sëmundjeve autoimune. Meqënëse numri i gjendjeve që rritin nivelin e PCR është i madh, një PCR e ritur nuk diagnostikon një sëmundje të caktuar specifike. Një nivel i ritur i PCR mund të sigurojë një suport për prezencën e një sëmundje inflamatore.

PCR rritet deri në 50,000-herë në inflamacionin akut dhe në infeksionet. Niveli i PCR rritet mbi nivelin normal brenda 6 orëve, duke aritur pikun brenda 48 orësh. Gjysëm jeta e PCR është konstante, kështu që niveli i sajë më së shumti përcaktohet nga shkalla e prodhimit (pra nga graviteti i shkakut të sëmundjes).

Scleroderma, polymyoziti dhe dermatomyoziti shpesh nuk shoqërohen me përgjigje nga PCR. Niveli i PCR gjithashtu nuk duket se rritet në lupusi eritematoz i diseminuar (SLE),

megjithëse janë të pranishëm seroziti ose synoviti. Rritje e nivelit të PCR në mungesë të inflamacionit klinikisht të dukshëm mund të ndodhë gjatë insuficiencës renale. Pacientët me PCR të ritur kanë më shumë mundësi të preken nga insulti, infarkti i myokardit dhe sëmundje vaskulare periferike të rënda.

Përvec insuficiencës hepatike shumë pak faktorë njihen të interferojnë në prodhimin e PCR-së. Matja e nivelit të PCR është mjaft ndihmës në përcaktimin e gravitetit të sëmundjës dhe efektivitetit të trajtimit. Mjaft metoda analitike janë të vlefshme për matjen e PCR si: ELISA, imunoturbidimetria, imunodifuzioni i shpejtë dhe aglutinimi pamor. Testi high-sensitivity PCR (hs-PCR) mat nivele të ulta të PCR duke përdorur laser nephelometry. Testi jep rezultatin për 25 minuta me sensitivitet për nivele të poshtme deri 0.04 mg/L.

Kufiri normal i PCR tek një person i shëndoshë është më pak se 10 mg/L, dhe ritet lehtësisht me moshën. Nivele të larta hasen tek gratë shtatëzëna në muajt e fundit; infeksionet dhe inflamacionet e lehta (10–40 mg/L), inflamacionet aktive dhe infeksionet bakteriale (40–200 mg/L), infeksionet bakteriale të rënda dhe djegiet (>200 mg/L). PCR është më shumë sensitiv dhe i sigurt për inflamacionin akut se sa eritrosedimenti (ES).

PCR si markues i inflamacionit është gjetur të jetë mjaft ndihmës në zbulimin e shkaqeve të likideve pleurale. Në mjaft studime të tanishme shumë autorë konkludojnë se niveli i PCR në likidet transudative është mjaft i ulët krahasuar me atë në likidet eksudative. Kështu në studimin e tyre Ü U. Yilmaz Turay, et al. kanë gjetur një nivel të PCR në likidet transudative  $14.9 \pm 4.9$  mg/L kundrejt  $35.5 \pm 4.9$  mg/L në likidet eksudative ( $p < 0.04$ ). Gjithashtu dhe raporti PCR likid/PCR gjak rezultoi mjaft i ulët në likidet transudative  $0.8 \pm 0.5$  kundrejt  $2.8 \pm 0.7$  në likidet eksudative ( $p < 0.009$ ). Ata konkludojnë se PCR është mjaft ndihmës në diferencimin midis likideve transudative dhe eksudative [40].

Gjithashtu dhe Alexandrakis et al. (2001) kanë gjetur se niveli i PCR në likidet pleurale është mjaft i ulët në mënyrë sinjifikative krahasuar me likidet eksudative ( $p < 0.04$ ) [41]. R. Light et al. (2001) kanë zbuluar se nëse raporti PCR likid/gjak është  $< 0.5$  flet për natyrë transudative [42].

Vlerat e PCR janë gjetur më të larta në likidet tuberkulare dhe parapneumonike sesa në eksudatet me origjinë tjetër. Niveli i PCR në likidet pleurale janë ndihmës në duferencimin e likideve eksudative limfocitare. Nivele të larta të PCR janë shumë sugjестive për pleurite tuberkulare, ndërsa nivele të ulta e bëjnë këtë diagnozë të pamundur [43].

Këto rezultate përputhen me të dhënat e Virdahis dhe Amores (1992) të cilët konkludojnë se niveli i PCR në likid ishte dy herë më i lartë në pleuritet tuberkulare se sa në likidet malinje. Yilmaz et al. (2000) sugjerojnë se PCR në likidin pleural dhe raporti PCR likid/serum mund të përdoren në diagnozën diferenciale të nëngrupeve të likideve eksudative si ato parapneumonike, tuberkulare dhe malinje [44].

Në studimin e tyre me 123 paciente Garcia-Pachon E et al. zbuluan se vlerat e PCR në likid ishin në mënyrë domethënëse më të larta në likidet beninje  $50 \pm 33$  mg/l kundrejt atyre malinje  $23 \pm 12$  mg/l ( $p < 0.001$ ). Për vlerat cut-off  $< 20$  mg/l për likide malinje,

sensitiviteti i PCR ishte 0.50, specificiteti 0.89, PV+ 0.81, PV- 0.65, LR+ 4.50, dhe LR- 0.65. Për cut-off > 45 mg/l për likidet beninje, sensitiviteti ishte 0.44, specificiteti 0.95, PV+ 0.90, PV- 0.62, LR+ 8.89, dhe LR- 0.58. Në këtë mënyrë ata konkludojnë se PCR në likid <20 mg/L është sugjerim i fortë për malinjitet ndërsa për vlerat mbi 45mg/L në mënyrë virtuale përjashtohet mundësia për natyrë malinje të likidit[45].

Chen SC, W Chen et al. (2005), kanë vlerësuar rolin e PCR në dallimin midis likideve parapneumonike të komplikuar (empiema) dhe atyre të pakomplikuar. Nga studimi rezulton se niveli i PCR në likidet e komplikuar është në mënyrë domethënëse shumë më i lartë se ato të pakomplikuara (116 mg/l dhe 39 mg/L respektivisht). Për një cut-of 87mg/L rezulton sensitivitet 80%, specificitet 97% dhe AUC 0.94. Autorët konkludojnë se matja e PCR është mjaft ndihmëse në dallimin e likideve parapneumonike të komplikuar nga ata të pakomplikuar, ndërsa kombinimi me LDH $\geq$ 1000U/L rrit sigurinë diagnostike[46]

Në një studim tjetër J. M. Porcel , M. Vives et al. Kanë gjetur se vlerat e PCR në likid >80 mg/L sugjerojnë për praninë e likideve parapneumonike PPE (LR+ 7.4), ndërsa për PCR <20 mg/L janë një indikator i rëndësishëm kundër pleuritit me natyrë infektive qoftë me natyrë bakteriale apo mykobakteriale (LR-0.22) [47].

Në një studimin tonë, Kapisyzi P, Argjiri Dh et al. (Chest;2009) kemi gjetur se nivli i PCR në likidet transudative ishte më i ulët në mënyrë domethënëse krahasuar me likidet eksudative (5.5 $\pm$  4.9 mg/L dhe 29.9  $\pm$  26.5 mg/L respektivisht). Për një vlerë cut-off të PCR < 15 mg/L, për likidet transudative sensitiviteti ishte 94.7%, specificiteti 60.2%, accuracy 68.9% dhe NPV 97.1%.

Vlera e PCR në likidet parapneumonike(52.9  $\pm$  33.7 mg/L) ishte në mënyrë domethënëse më e lartë se likidet tuberkulare dhe jomalnje. Vlera e PCR në likidet malinje ishte në mënyrë domethënëse me e ulët (11.7 $\pm$ 9 mg/L) krahasuar me likidet tuberkulare dhe parapneumonike [48].

Kombinimi i adenosinë deaminasë (ADA) dhe Proteinës C-reactive ( Daniil ZD et al. Eur Respir J 2007), mund të jetë plotësues në diskriminimin midis tre nëngrupeve të likideve eksudative: malinje, tuberkulare dhe parapneumonike[49].

Megjithatë ka dhe studime që nuk e mbështesin përdorimin e PCR si markues ndihmës në dallimin e i likideve pleurale. Kështu në një studim të Botana-Rial M et al. mbi vlerën e PCR dhe prokalcitoninës në diferencimin e likideve beninje nga ato malinje, rezulton se vlerat e PCR në likidin pleural janë më të larta në rastin e likideve beninje (BPE), sidomos në efusionet infektive kundrejt atyre malinje ([33.1 mg/L (16.8 to 52.1) vs. 11.8 (5.1 to 22); p = 0.001].

Po ashtu vlerat e PCR në likidet beninje janë më të larta edhe në gjak [68.4 mg/L (26.1 deri 119.1) vs. 30.2 (11.7 deri 64.8); p = 0.007]. Por AUC bazuar në analizën e ROC kurbës për PCR në likidin pleural dhe në plazëm rezulton e ulët (0.752 (CI 95%: 0.653 - 0.852 dhe 0.667 (CI 95%: 0.551 - 0.782) respektivisht.

Në këtë mënyrë autorët konkludojnë se matja e PCR nuk është një parametër ndihmës në dallimin midis efusioneve pleurale beninje dhe atyre malinje (MPE) dhe nuk siguron një informacion ndihmës në praktikën klinike [50].

## 7.2 Markuesit e insufiencave kardiake (Pro-Brain Natriuertic Peptid (NT Pro-BNP))

Incidenca e likideve pleurale në pacientët me Insufiencë kardiake kronike (IKK) të dekompenzuar është e lartë. Në një përmbledhje të fundit retrospektive të 3245 pacientëve radhazi me IKK nga një regjistër spanjoll, PE ishte I dukshëm në RTG thoraxi te 46% të rasteve, bilateral 58%, djathtas 27% dhe majtas në 14 % (51). Frekuenca e efuzioneve të lidhura me IKK rritet shumë, nese metoda e zbulimit është ECHO-thorakale (CT-thoraxi), sesa radiografi e thjeshtë, Diagnoza e PE për shkak të HF nuk është gjithmonë e qartë.

Në rastin e insufiencave kongestive kardiake, terapia me diuretikë që nxit urinimin e rrit përqendrimin e proteinave, lipideve dhe LDH në lëngun pleural dhe në këtë kontekst, kriteret e “Light” i keqklasifikojnë një pjesë të konsiderueshme të transudateve si eksudate [51, 52]. Në këto rrethana, duhet të përdoret gjykimi klinik, dhe matja e NT-pro BNP mund të jenë të dobishme.

NT pro-BNP është një markues i ndjeshëm i të dy insufiencave kardiake, sistolike dhe diastolike. Proteina sekretohet nga kardiomyocitet në përgjigje të presionit të rritur nga tërheqja muskulare. Këto proteina janë diuretikë, natriuretikë dhe hypotensivë.

Peptidet Natriuretike ndahen në disa tipe: **tipi-A** përfshin peptidet ANP, proANP, NT-proANP, dhe mid-regional-proANP), **tipi-B** përfshin peptidet BNP, NT-proBNP, dhe pro-BNP), **tipi-C** përfshin peptidet CNP dhe NT-proCNP), **Urodilatin** një izoform i ANP, **Dendroaspis natriuretic peptide** (DNP)

BNP dhe NT-proBNP janë peptidet më të studjuara. Matja automatike është e thjeshtë dhe e shpejtë. Të dhënat tragojnë se të dy kanë të njëjtën siguri diagnostike dhe klinike kur maten në gjak, megjithatë NT-proBNP ka një avantazh më të madh bazuar në stabilitetin dhe gjysmëjetën më të madhe.

Nivelet e NT Pro-BNP në gjak dhe likidin pleural kanë një korrelacion të ngushtë dhe matja e vlerave të tyre është treguar në mjaft studime të jetë efektive në dallimin e likideve transudateve të lidhur me insufiencën kongestive kardiake (CHF) nga likidet e tjera transudative ose eksudative [53].

Vlerat Cut-off të këtyre studimeve variojnë gjerësisht nga 600-4000 pg / mL (vlera 1500 pg / mL është cut-off më i përdorur). NT pro-BNP ka treguar se siguron një diagnozë të saktë të CHF si një shkak i efusioneve transudative që më parë janë keqklasifikuar si eksudate nga kriteret “Light” dhe për këtë arsye mund të ketë një rol në shmangien e ekzaminimeve të përsëritura invazive në pacientët ku ka një dyshim të fortë klinik për insufiencë kardiake [54].

Meqënëse rezultatet në likidin pleural dhe në gjak janë të krahasueshme, aplikimi i testit vetëm në gjak është i mjaftueshëm.

### 7.3 Markursit Tumoral, (Mesothelina)

Perdorimi i biomarkuesve të kancerit në likidin pleural është mjaft i justifikuar sepse: (a) studimet citologjike të likidit pleural janë të pandjeshme; (b) një diagnozë e saktë citomorfologjike mund të jetë sfiduese; dhe (c) fenotipizimi i likideve pleurale malinje është parësor në epokën e mjekësisë së personalizuar.

Si pasojë, një numër markuesish të proteinave të tretshme, imunocitokimike (ICC) dhe molekulave (kryesisht me baze të acidin nukleik) janë në dispozicion për përdorim klinik, në mënyrë që të përmirësojnë kategorizimin dhe menaxhimin e likideve malinje.

Citologjia konvencionale e likidit pleural është negative në deri në 40% të likideve malinje, dhe në një proporcion edhe më të madh tek mesothelioma dhe karcinoma me qeliza skuamoze të mushkërive (70-85%).

Rendimenti citologjik ndikohet jo vetëm nga lloji i tumorit, por edhe nga përvoja e citologut, numri i mostrave të paraqitura për analiza, mënyra se si ekzaminohen mostrat dhe, mundësisht, vëllimi i likidit të përpunuar.[55]

Sasia optimale e likidit për ekzaminimin citologjik është rreth 20-40 ml. Ekzaminimi i më shumë se dy mostrave nuk e rrit ndjeshmërinë sa duhet për të patur ndikim klinik. Në mënyrë të veçantë, teknikat standarde citologjike duhet të përfshijnë përgatitjen e ngjyrosjes ( Papanicolaou ose May-Grünwald-Giemsa) dhe blloqet qelizore (CB) (ngjyrimi me hematoksiline dhe eozin), pasi që të dyja janë komplementare.

Që markuesit tumoral të jenë diagnostikues të dobishëm, ato duhet të jenë 100% specifike (d.m.th. nivelet e pragut nuk duhet të tejkalohen nga ndonjë likid me natyrë beninje).

Nuk është gjetur një nivel cut-off të markuesve tumoral që të arrijë 100% specificitet për diagnozën e likidve malinje [55].

Për të llogaritur pragun diagnostik dhe karakteristikat e funksionimit, shumica e studimeve përfshijnë likide beninje, të cilat diferencohen lehtësisht nga patologjite malinje (psh. Empyemat ose shpërthimet kardiake).

Mesothelina, megjithatë, ka treguar të jetë më shumë premtuese për qelime diagnostike megjithatë duhen studime të mëtejshme, përpara se përdorimi i sajë të mund të rekomandohet në mënyrë rutine. Studimet kanë treguar një sensitivitet 48-84% dhe specificitet 70-100% për diagnozën e mesoteliomës[56]. Rezultatet pozitive gjithashtu mund të rezultojnë në rastet me adenokarcinoma bronkogjene, karcinomës metastatike nga pankreasi, limfoma dhe karcinoma e ovarëve.

#### 7.4 Markuesit në likidin pleural tuberkular

Pleuriti tuberkular është një lloj reaksioni hipersensitiviti i tipit të vonuar (tipi IV) të proteinave mykobakteriale, dhe ngarkesa mykobakteriale në likidin pleural është zakonisht e ulët. Prandaj ekzaminimi mikroskopik direkt për bacilet TB ka një ndjeshmëri më të vogël se 5% dhe kultura e likidit pleural 10-20% [58].

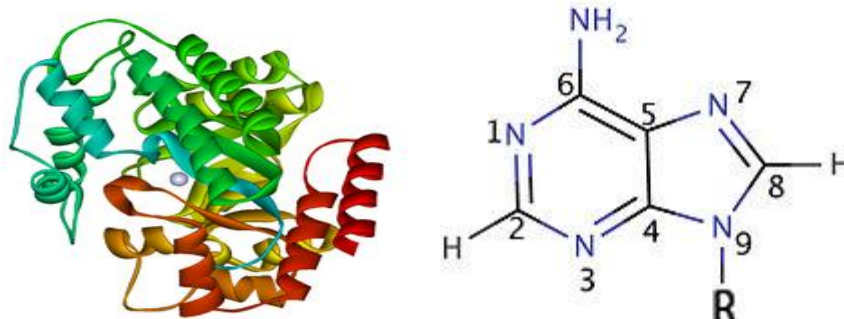
Biopsia pleurale torakoskopike ka treguar të ketë një ndjeshmëri më shumë se 70% për kulturën e indeve pleurale dhe ndjeshmëri të përgjithëshme diagnostike rreth 100% kur evidentimi i granulomës kazeoze në histologjinë biopsisë pleurale kombinohet me kulturën. Kur bëhet biopsia pleurale duhet të dërgohet si për ekzaminim histologjik dhe kulturë BK për të përmirësuar ndjeshmërinë diagnostike për tuberkulozin. Biopsitë pleurale me torakoskopi kanë me shumë gjasa të sigurojnë një kulturë pozitive BK (dhe për këtë arsye dhe antibiogramën).

Pleuriti Tuberkular është një eksudat limfocitar i trajtueshëm. Do të ishte e dëshirueshme të përjashtohet diagnoza në pacientët me efuzion limfocitar, duke shmangur terapinë empirike antituberkulare të papërshtatshme dhe me efekte anësore. Në pacientët të cilët janë të paaftë për hetime invazive, biomarkuesit në likidin pleural ose në gjak mund të jenë të dobishëm. Adenosine deaminase (ADA) është një enzimë e pranishme në limfocitet, dhe niveli i sajë në likidin pleural është i rritur ndjeshëm në shumicën e efusioneve pleurale tuberkulare.

##### 7.4.1 Adenosinë Deaminaza

*Adenosinë deaminase (ADA)* (gjithshtu e njohur dhe si adenosine aminhydrolase), është një enzimë EC 3.5.4.4 e përfshirë në metabolizmin e purinave. Ajo ndihmon në ndarjen e adenosinës nga ushqimi dhe rikthimin e acideve nukleike në inde.

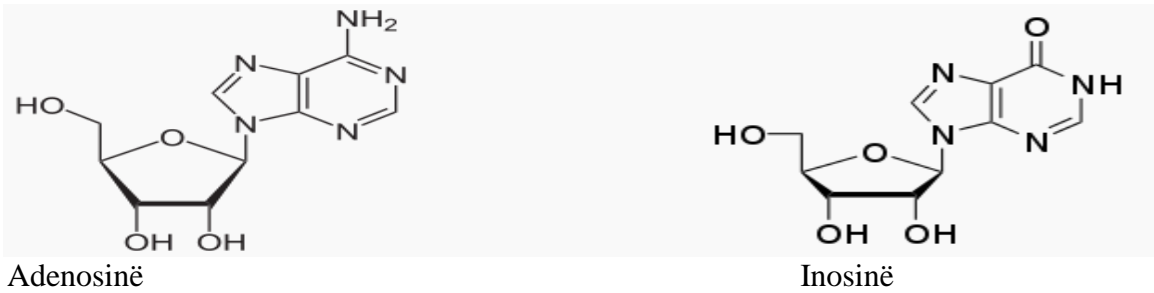
**Struktura:** ADA ekziston në dy forma: e vogël (si një monomer) dhe forma e gjërë (si një dimer-complex). Pjesa aktive e ADA përmban jone zinku, i cili është lokalizuar në recessin e thellë të pjesës aktive dhe lidhet me 5 atome nga His15, His17, His214, Asp295, dhe substrati. Zinku është i vetmi kofaktor i nevojshëm për aktivitet.



Substrati i Adenosinë

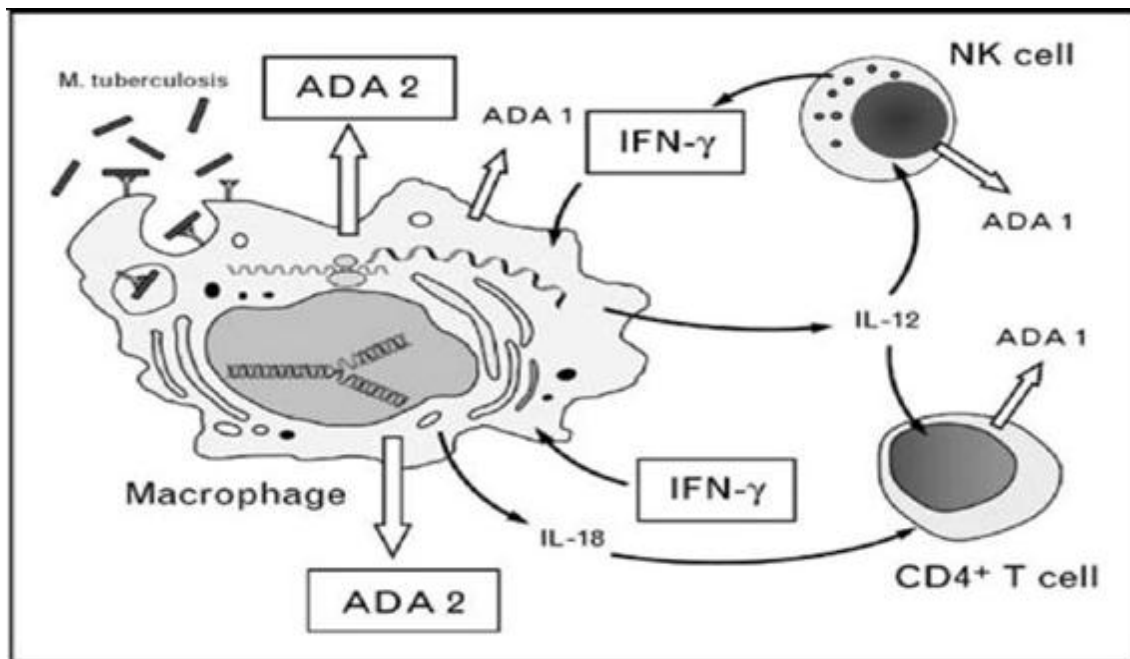
ADA deaminon në mënyrë irreversible adenosinën, duke e konvertuar në

nucleoside inosine nga zëvendësimi i grupit amin me grupin hidroxil.



**Funksioni Biologjik:** ADA është konsideruar si një nga enzimat kyce në metabolizmin e purinave. Enzima është gjetur në bakterie, jo vertebrorët, vertebrorët dhe gjitarët. ADA tek njerëzit është e përfshirë në fillim në zhvillimin dhe vazhdimin e sistemit imun. Megjithatë, është zbuluar se ADA gjithashtu është e përfshirë në diferencimin epitelial, neurotransmetimin, dhe gestation. Disa mutacione në genet përgjegjëse për adenosinë deaminazën bëjnë që ajo të mos shfaqet. Ekzistenca e deficitit të ADA-s është një shkak për imunodeficiencën e rëndë të kombinuar, severe combined immunodeficiency (SCID).

Në të kundërt, disa mutacione bëjnë që kjo enzimë të jetë në përqëndrime të larta, duke qënë si një shkak i anemisë hemolitike. Ka disa evidence se allele të ndryshme të ADA2 mund të cojnë në autizëm, ndërsa përqëndrime të larta të ADA gjithashtu shoqërohen me AIDS.



Pasi fagocitojnë bacilin e tuberkulozit, makrofagët sekretojnë një mori citokinash (si: IL-2 dhe IL-18) të cilët ndërveprojnë me qelizat e ndryshme indore si qelizat natural killer (NK), dhe CD4+. Kjo con në aktivizimin e këtyre qelizave dhe në stimulimin e cilitimit të gamma interferonit (IFN- $\gamma$ ), i cili indukon mekanizmin baktericid të makrofagut. Makrofagët e aktivizuar cirojnë adenosinë deaminazën 2 (ADA2), ndërsa ADA1 cirohet

nga makrofagët dhe limfocitet.

**Izoformet:** Ekzistojnë dy izoforme të ADA-s: ADA1 dhe ADA2.

- ADA1 gjendet në shumicën e qelizave të trupit, vecanarisht tek limfocitet dhe makrofaget, ku ajo është e pranishme jo vetëm në bërthamë dhe citoplazem por edhe në membranë qelizore ngjitur me dipeptidyl peptidazen-4 (aka, CD26). ADA1 është përfshirë më së shumti në aktivitetin intracellular dhe ekziston në të dy format e shkurtër (monomer) dhe e madhe (dimer). konvertimi I formave nga small në lerge rregullohet nga faktori 'conversion factor' në mushkëri.
- ADA2 në fillim është zbuluar në shpretkën e njeriut, më vonë ajo është zbuluar edhe në indet e tjera duke përfshirë edhe makrofaget ku bashkegzigjiston me ADA1. Të dy izoformat rregullojnë raportin e adenosinës në deoxyadenosinë duke fuqizuar vrasjen e paraziteve. ADA2 gjendet me shumicë në plazmën dhe serumim e njeriut dhe ekziston vetëm në formë monomer.

### Vlera klinike

ADA2 është forma predominuese në plazmën e njeriut dhe është e rritur në mjaft sëmundje vecanarisht ato që janë të lidhur me sistemin imunitar si: artriti reumatoid, psoriaza dhe sarcoidoza. Niveli i izoformit ADA2 gjithashtu është i rritur në shumicën e kancerave. ADA2 nuk është i pranishëm por bashkegzigjiston me ADA1 vetem tek monocyte-makrofaget.

Niveli total i ADA në plazëm mund të matet duke përdorur chromatografine ujore me performancë të lartë, ose teknikat enzimatike ose kolorimetrike. Ndoshta një sistem i thjeshtë është matja e amonit të cliruar nga adenzina gjatë shëndrimit në inozinë. Pas inkubimit të plazmës me solucione buferike të adenosinës ammonia riaktivizohet me një reagent Berthelot, që formon një ngjyrë blu që është në proporcion të aktivitetit enzimatik të sasisë së enzymsë.

Shumë studime kanë raportuar përdorimin e ADA-s në diagnozën e pleuriteve tuberkulare me një diapazon të gjërë vlerash cut-off (nga 40 deri në 70 U/l) (Tabela 8)

**Tabela 8:** Nivelet e ndryshme cut-off në likid të ADA në diagnozën e likideve malinje.

Authorët	Viti i studimit	Cut-off ADA në likid (U/l)	Sensitiviteti (%)	Specifiteti (%)
De Oliveira et al	1994	40	91	96
Perez-Rodrigues et al	1995	40	88	97
Ocana et al	1983	45	100	97
Maartens et al	1991	45	77	83
Valdes et al	1993	47	100	95
Our study	2009	48	80	80.5
Burgess et al	1996	50	91	81
Riantawan et al	1999	60	95	96
Banales et al	1991	70	98	96



Nga të dhënat e studimeve të mësipërme duket se diagnoza e likideve pleurale tuberkulare mund të vihet me siguri kur niveli i ADA në likid është mbi 40 UI për litër. Një meta-analizë e 63 studimeve për përdorimin diagnostik të ADA-s konfirmuan një ndjeshmëri 92%, specificitet 90% dhe positive dhe negative likelihood ratio 9,0 dhe 0,10 respektivisht [58].

ADA gjithashtu është studiuar në likidet pleurale eksudative limfocitare ose peritoneale dhe është gjetur se nivelet e ulura të ADA-s përjashton tuberkulozin si etiologji.

Jimenez Castro D et al. (2003) kanë marrë në studim nga 410 raste me likide limfocitare jotuberkulare. Nga këto vetëm 7 raste nga 410 arritën vlerën diagnostike cut-off >40 U/L të likideve tuberkulare (1.71%). NPV (vlera negative predictive) e ADA-s për diagnozën e likideve tuberkulare ishte 99% (403 nga 407 rastet) në grupin e likideve limfocitare. Autorët konkludojnë se për vlerat e ADA <40 U/L përjashtohet në mënyrë virtuale diagnoza e tuberkulozit në likidet limfocitare [59].

Nivelet e ritura të ADA mund të shihen edhe në empiema, pleuritet reumatoide, dhe herë pas here, likidet malinje.

Kufizimin e përdorimit të ADA në efusionet limfocitare, apo matja e isoenzimës ADA-2 mund të zvogëlojë false pozitivitetin në mënyrë sinjifikative [60]. ADA është një ekzaminim shumë i lirë dhe i shpejtë për tu kryer, dhe mbetet e qëndrueshme, kur ruhet në 4 ° C deri në 28 ditë.

Disa studimet e mëpershme e vlerësojnë të padobishme përdorimin e ADA në diagnozën e likideve tuberkulare tek personat e immunokompromentuar si për shkak të numrit të pakët HIV pozitiv vlerave të larta mesatare CD4. Autorët kanë gjetur sensitivitet të ulët të ADA në likidet pleurale tek personat e imunokompromentuar [61].

Corral *et al* kanë raportuar sensitivitet të ngjashëm tek rastet me meningjit dhe HIV pozitiv, ndërsa Reuter *et al* raportuan sensitivitet të ulët të ADA në perikarditet tuberkulare më sëmundje të avancur të HIV krahasuar me ata me vlera të larta të CD4.

Studime të tjera sugjerojnë se ADA mbetet e dobishme tek pacientët me HIV ose ato të immunosupresuarit ( p.sh transplantin e veshkave). Në studimin e tyre tek të sëmurët me pleurit TBc dhe HIV me CD4 të ulta për vlerat cut-off 30 U/L të ADA, kanë gjetur, sensitivitet, specificitet, positive likelihood ratio, dhe negative likelihood ratio 94%, 95%, 19, dhe 0.06 respektivisht.

Në këtë mënyrë ata konkludojnë se ADA është një markues sensitive për pleuritet tuberkulare edhe në pacientet HIV pozitiv dhe CD4 shumë të ulta në regionet endemike.

Ne praktiken tone klinike n e prej disa vjetesh e kemi futur Adenosine deaminazen si biomarkues i rendesishem ne diagnozen e likideve pleurale.

Prania e ADA-s ne vlera te larta ne nje subjekt te ri ne moshe, nga nje zone me prevalenca te larte te tuberkulozit dhe reaxion Manthoux pozitiv, ka ndihmuar ne venien e diagnozes se likidit tuberkular dhe ka shpejtuar fillimin e mjekimit duke shmangur biopsine pleurale.

### 7.4.2 Gamma interferoni ne diagnozen e likideve pleurale TB

Vetëm dy markues biologjik kane saktësi te njejte me ADA për inflamacionet pleurale Tuberkulare: Gamma-Interferoni dhe interleukin-27 (IL-27), të dy të matur me analizat imunisorbente të lidhura me enzimën.

Intreferon-gama përfshihet në rregullimin imunitar dhe prgjigjen inflamatore tek njerezit. IFN-gama clirohet gjithashtu nga qelizat Th1, dhe rekruton leukocitet përrëth infeksionit, duke cuar në rritje të inflamacionit.

Studimet e tanishme tregojnë se dy teste të reja IFN- në gjak mund të kenë përmirësim të specificitetit dhe sensitivitetit ndaj TST për: diagnozën e LTBI (infeksion latent TB) dhe një rol potencial në mbështetje të diagnozës së TB aktiv.

Një nga avantazhet e këtyre testeve ndaj TST është se nuk është e nevojshme vizita follow-up, si dhe nevoja për përsëritjen e testit. Këto teste janë gjithashtu më specifike se sa TST tek popullata e vaksinuar.

Nivelet e gama-interferonit në likidin pleural kanë treguar saktësi të ngjashme diagnostike për tuberkulozin si ADA, në një meta-analizë.

Ne nje studim te realizuar ne spitalin tone me 39 raste rezultoi se Gamma interferoni ne likid kishte sensitivitet 68.4% (13/19), specificitet 100% (15/150 raste, Positiv predictive value ne diagnozen e TB, PPV= 100% (13/13) raste, Negative predictive value NPV=71.4% (15.21)

Megjithatë ky ekzaminim është më i shtrenjtë. Studime të pakta kanë aplikuar IGRAs në likidet pleurale duke demonstruar një ndjeshmëri të lartë (96,4%) edhe pse testet komerciale nuk janë të vlefshme ende për likidet si për gjakun [62].

IL-27, ben pjese ne familjen e interleukin-12 dhe ndërmjetëson prodhimin e interferonit- $\gamma$  ne përgjigje te qelizave T-helper tip 1. Deri më tani, pak studime kanë raportuar dobinë diagnostikuese të IL-27 për likidet tuberkulare..

Më gjithëpërfshires ka qene nje studim qe përmbliidhte shtatë studime (kryesisht nga Kina) me gjithsej 1157 pacientë melikid pleural.(35) Rezultate kryesore ishin si më poshtë: ndjeshmëria 93.8%, specificiteti 91.7%, LR pozitiv 29.8, LR negativ 0.08 dhe AUC 0.976.

Megjithate si dhe me interferonin- $\gamma$ , teknikat laboratorike si dhe kostoja e larte e bejne edhe kete markues te padobishem per perdorim te pergjithshem ,sic eshte perdorimi i ADA-s.

**Tabela 9:** Siguria diagnostike te testeve ne likid dhe inde qe identifikojne Insuficiencen Kardiake, Tuberkulozin dhe Semundjet malinje

	Sensitiviteti %	Specificiteti %	Koment
<b>Insuficienca Kardiake</b>			
Kriteret e Lightit	70–75	93–94	Siguria diagnostike e testit i refrohet krahasimit te likideve me origjine kardiake dhe jokardiake (qe perfshin transudatet e tjera); NT-proBNP eshte test i preferuar
Kolesteroli ne likid < 45 mg/dl	85–90	70–75	
gradienti albuminik (serum-likid) > 1.2 g/dl	90–95	60	
gradienti proteinik (serum-likid) > 3.1 g/dl	80	80	
gradienti proteinik (serum-likid) > 2.5 g/dl	90–95	65	
NT-proBNP > 1500 pg/ml	94	91–94	
<b>Tuberkulozi</b>			
Biopsia pleurale qorre	80	95	ADA eshte markuesi me i perdorur gjeresisht per diagnozen e likidit TB ne vendet me prevalence te mesme –te larte; ne vendet me prevalence te ulet ADA vlen per te perjashtuar etiologjine tuberkulare.
Biopsia me Thoracoskopi	99	95	
Kultura e likidit	31	100	
ADA > 35–40 U/l	93	92	
Interferon- $\gamma$	89	97	
Interleukin-27	94	92	
<b>Likidet malinje</b>			
Biopsi pleurale qorre	48	100	Rezultatet per disa nga keto teste varet mjaft nga tipi i tumorit (p.sh sensitiviteti i ulet pritet per mesotheliomen, kancerin epidermoid, dhe sarkomat)
Biopsi pleurale nen skaner	85	100	
Biopsi me thorakoskopi	93–95	100	
Citologji e likidit	45–60	100	
CEA > 45 ng/ml	41	100	
CA 15-3 > 77 IU/l	40	100	
Mesothelina ne likid (per cut-offs te ndryshem)	79	85	

### **Biomarkuesit e rinj te së ardhmes**

Hulumtimi i vazhdueshëm është i drejtuar në zbulimin e biomarkerëve të rinj në gjak, PF ose ind pleural për qëllime diagnostikuese. Ekzistojnë studime që përfshijnë eksplorimin e gjenomikës (ADN), transkriptomike (të gjitha llojet e ARN-së), proteomike (proteina) dhe metabolike (molekula të vogla ose metabolitëve) të një sasive të madhe të biomarkuesve potencialisht të pidentifikuar, duke përdorur metodologji të lartë të xhiros. Fatkeqësisht, ata nuk kanë arritur zbatimin klinik për shkak të përfshirjes së popullatave të vogla të mostrave, përdorimit të teknologjive të shtrenjta të kufizuara në mjediset kërkimore dhe mungesës së një faze të vlefshmërisë. Disa shembuj ilustrues pasojnë.

Në nivelin pas transkriptimit, një numër mikro-ARN-të kandidatësh (d.m.th miR; ARN të vogla jo-koduese që kontribuojnë në rregullimin e shprehjes së gjenit) në indet pleural ose lëngjet e trupit janë testuar si biokarkues të mundshëm të mesothelioma.<sup>67</sup> Në këtë mënyrë, miR- 126 është rregulluar në mënyrë të përsëritur në plazma dhe mostra të ngulitura me parafinë të fiksuara me formalinë të pacientëve me Mesothelioma. Në një studim të fundit, nivelet plazmatike të mi-R126 dhe mi-R132-3p u treguan se ishin dukshëm më të ulëta në 22 pacientë me Mesothelioma sesa në 44 kontrole të ekspozuara nga asbesti.<sup>68</sup> Kombinimi i këtyre dy mikro-ARN-ve dha ndjeshmëri 77% dhe 86% specifikim për etiketimin e Mesothelioma.

Në lidhje me proteomikën, një grup biokhip në tregti i disponueshëm, i cili përmbante 120 biokarkues të proteinave të prespektizuara, të lidhura me kancerin, u testua në mostrat PF të 105 pacientëve, në mënyrë që të bëhet dallimi midis efuzioneve malinje dhe TB, si dhe midis adenokarcinomës së mushkërive dhe mesothelioma.<sup>69</sup> u vërtetuan më pas në një popullsi të pavarur prej 102 pacientësh, duke përdorur më shumë metodologji të aplikueshme klinike të proteinave. Një panel me katër (metalloproteinaza-9, katetpsin-B, proteina reaktive C, sulfide kondroitina) dhe tre (CA19-9, CA15-3, kallikrein-12) biomarkues të ndryshëm të proteinave kishin veti shumë diskriminuese për dy krahasimet e mëparshme (përkatese AUC prej 0.98 dhe 0.94) .<sup>69</sup> Aktualisht, një studim i ardhshëm, multicenter, i quajtur DIAPHRAGM (Biomarkuesit Diagnostik dhe Prognostik në Vlerësimin Racional të Mesothelioma), është duke u përpjekur të përcaktojë nëse një platformë proteotike e shumëfishtë do të sigurojë tregues të serumit klinikisht të dobishëm të mesothelioma.<sup>70</sup>

Së fundmi, hetimi i profilit metabolik të mostrave PE përmes një spektroskopie me rezonancë magnetike bërthamore të protonit me rezolucion të lartë ka dhënë një numër të kufizuar të metabolitëve (p.sh. nga acidi laktik, aminoacidet ose lipidet) 71–73 që mund të kontribuojnë potencialisht në dallimin midis etiologji beninje dhe malinje.

**TEMA:**

**“VLERA E MARKUESVE BIOKIMIK NË DIAGNOZEN E  
LIKIDEVE PLEURALE”**

**8.1 QËLLIMI I STUDIMIT:**

- 1) Vlera e Proteinës C-reaktive (PCR) dhe ProBNP në diferencimin e likideve pleurale transudative nga ato eksudative; vlera e PCR në dallimin midis nëngrupeve të likideve eksudative, sidomos atyre me origjinë malinje
- 2) Vlera e Adenosinë deaminasës (ADA) në diagnozën e likideve tuberkulare nga likidet e tjera eksudative.
- 3) Kombinimi i ADA dhe PCR në diagnozën e likideve pleurale tuberkulare.

## 8.2 MATERIALI DHE METODA:

Në studim janë përfshirë 373 pacientë me diagnozë likid pleural të shtruar në Spitalin Universitar “Sh. Ndroqi” Tiranë. Diagnoza e likidit është bërë në bazë të klinikës së të sëmurit, eskzaminimit fizik dhe radiologjik. Radiografia P-A e toraksit është bërë në të gjitha rastet e dyshuara për likid pleural. Ekzaminimi ekografik është realizuar sidomos në rastet kur likidi ka qënë në sasi të pakët dhe me xhepa. Vendosja e shenjes se punksonit eshte bere ne kabinetin e ekografise, ndersa ne disa raste eshte realizuar punksoni direct nen ekzaminimin ekografik.

Toracenteza është realizuar në krevatin e të sëmurit nën anestezi lokale me lidokalinë 2.5%. Përpara procedurës të gjithë pacientët janë informuar mbi nevojën e ekzaminimit në lidhje me diagnozën, komplikacionet e mundshme dhe është marrë konsensusi për vazhdimin e saj. Për qëllim diagnostikimi punksoni është realizuar me shiringë 50ml dhe gjilpërë me age 21G. Analiza e likidit është marrë menjëherë nga punksoni i parë dhe përpara fillimit të çfarëdo lloj mjekimi, në të njëjtën kohë është marrë dhe analiza e gjakut. Në të gjitha rastet likidi është ndarë në epruveta për ekzaminime biokimike (2-5 ml): glulozën në likid, proteinat, LDH, kolesteroli, PCR, ADA, ekzaminimi mikroskopik; mikrobiologjik (5ml): ngjyrimi sipas gramit, BK direkt me ngjyrimin Ziehl Neelsen, kultura BK), dhe citologjik (20-40ml). Në çdo rast është regjistruar pamja e jashtme dhe era që mund të ketë likidi pleural. Matja e pH në likidin pleural është realizuar vetëm në rastet kur ka ndihmuar në vendimin për trajtimin e likideve parapneumonike të komplikuar me drenazh pleural.

Matja e PCR dhe ADA në likid dhe gjak janë realizuar në të njëjtën kohë. Vlerat mesatare të PCR janë shprehur në mg/L, ndërsa vlerat e ADA në U/L. Koncentrimi i PCR në likidin pleural është matur me metodën imunoturbidometrike me aparatën COBAST INTEGRA 400+ Roche (Gjermani).



ADA është matur me metodën fotometrike. Matja e ProBNP është bërë për rastet e dyshuara si likide me origjinë kardiake. Meqënëse rezultatet e ProBNP në likidin pleural dhe në gjak janë të krahasueshme, është bërë aplikimi i testit vetëm në gjak. Në këto

raste është matur dhe vlera e PCR në likid e gjak dhe është bërë krahasimi në lidhje me sensitivitetin e markuesve në dallimin e likidit transudativ i shkaktuar nga insuficienca kardiake. Ekzaminimet biokimike dhe citologjike të likidet janë realizuar në laboratorin biokimik të spitalit tonë. Një pjesë e ekzaminimeve të PCR dhe ADA në likid dhe gjak janë realizuar në laboratorin biokimik “INTERMEDICA”. Ekzaminimi histopatologjik i materialit biotik të marrë nga pleura parietale është realizuar në kabinetin e anatomisë patologjike po pranë spitalit tonë.

Për të gjithë pacientët e marrë në studim është plotësuar një skedë e aprovuar paraprakisht nga udhëheqësi i temës dhe e pranuar nga i sëmurë. Janë përjashtuar nga studimi rastet të cilët nuk kanë pranuar të marrin pjesë në studim, rastet me etiologji të paqartë dhe empiemat.

Likidet janë ndarë në dy grupe të mëdha:

- 1) likide transudative dhe
- 2) likide eksudative.

Likidet pleurale janë konsiderur **transudative** kur ato nuk plotësojnë asnjë kriter të Light-it për likidet eksudative. Likidet transudative me origjinë kardiake nga insuficienca kardiake kronike janë diagnostikuar në bazë të anamnezës, klinikës, radiografisë së toraksit, EKG dhe/ose ECHO kardiake si dhe përgjigjës ndaj trajtimit me diuretike. Në rastet e likideve “pseudo eksudate” të pacientëve nën trajtim me diuretike dhe që plotësojnë kriteret e Light për eksudat, janë marrë në konsideratë kriteret e kolesterolit (kolesteroli në likid < 60 mg/dl; raporti kolesterol likid/kolesterol gjak < 0.3) si dhe gradienti proteinik në rastet e proteinës në likid > 3g/L (proteinë gjak minus proteinë likid > 3.1). Në rastet kur gradienti proteinik dhe kriteri i kolesterolit janë në kontraditë me njëri-tjetrin është matur niveli i ProBNP në gjak. Likidet transudative janë quajtur me origjinë nga cirroza hepatike, kur është diagnostikuar sëmundja dhe prania e likidit ascitik.

Transudatat nga insuficienca renale janë diagnostikuar në bazë të klinikës (sindroma nefrotike), alterimit të funksionit renal në analizat laboratorike, dializa etj.

Diagnoza e **likideve eksudative** është bërë në bazë të Kriterëve të Light:

- Raporti proteina likid pleural /proteina serum, është më i madh se 0,5
- Raporti LDH likid pleural / LDH serum është më i madh se 0,6
- LDH në likidin pleural është > 2 / 3 e kufirit të sipërm të vlerës normale të laboratorit referent (400mg/dl) për LDH në serum.

Likidet eksudative janë ndarë në tre nëngrupe kryesore duke marrë parasysh prevalencën e likideve në vendin tonë: 1) **likide malinje**, 2) **likide tuberkulare** dhe 3) **likide parapneumonike**. Nuk janë përfshirë në studim eksudatat me etiologji të tjera për shkak të numrit të pakët të rasteve. Një likid pleural është konsideruar limfocitar në qoftë se në të mbizotërojnë limfocitet mbi 50%. Versamentet pleurale në të cilat eozinofilet zënë më shumë se 10% të qelizave janë quajtur likide eosinoflike.

Diagnoza e likidit tuberkular është vendosur në bazë të imazhit radiologjik pulmonar domethënës për infeksion tuberkular (prania e infiltrateve, kavernave tuberkulare, kalcifikimeve etj.), prezantimi klinik i infeksionit tuberkular duke përjashtuar sëmundje të tjera, histori kontakti të ngushtë me të sëmurë tuberkularë dhe reaksion Mantoux pozitiv (5 UI PPD), konfirmimi histopatologjik (granuloma kazeoze tuberkulare në

biopsinë e pleurës), BK pozitiv në likid sipas ngjyrosjes Ziehl-Neelsen ose të kulturës së likidit me Lowenstein-Jensen; (sistemi BACTEC, MGIT 960), BK pozitive në sputum apo përgjigje e mire ndaj trajtimit me antituberkularët.

Në studim janë konsideruar pleurite tuberkulare kronike rastet jo në fazën akute (të sëmurë me anamnezë të gjatë sëmundje, me fillim të simptomave mbi tre muaj).

Likidet eksudative janë konsideruar malinje në rastet e pranisë së qelizave malinje në likid ose kur malinjiteti është konfirmuar me biopsi pleurale. Pothuajse të gjitha rastet me kancer pulmonar kanë qënë eksudate ndërsa vetëm në dy raste likidi ka qënë transudativ ( limfangit karcinomatöz).

Likidet eksudative neutrofilike që shoqërojnë pneumonitë janë diagnostikuar si likide parapneumonike. Diagnoza e pneumonisë është bazuar në të dhënat klinike si temperaturë, kollë produktive, dispnea si dhe imazh radiologjik sugjerues për këtë patologji.

Diagnoza e empiemës është vendosur në bazë të pamjes së jashtme të likidit (pus) si dhe erës së keqe. Ekzaminimi laboratorik në këtë rast ka rezultuar leukocitar, pH i ulur (<7.20), glukoza e ulët (<60 mg/dL), nivel i lartë i LDH (lactate dehydrogenase), proteina të larta në likid si dhe prania e bakterieve në likid.

### **Analiza statistikore**

Analiza statistikore është realizuar me programin SPSS 20 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Për variablet e vazhdueshme janë llogaritur mesatarja, deviacioni standard ( $\pm$ SD), si dhe intervali i besimit 95% (95% CI).

Me testin e Studentit (Student's paired t-Test with a two-tailed distribution ) është bërë krahasimi i vlerave mesatare të PCR, ADA, ProBNP në likidin pleural dhe në gjak midis nëngrupeve të likideve pleurale veç e veç për secilin markues si dhe kombinimi i vlerave të ndryshme të ADA dhe PCR. Përpara analizës së testit të Studentit variablet janë vlerësuar për shpërndarjen e tyre normale.

Për të vlerësuar ndryshimin e vlerave të PCR, ADA, ProBNP në likidiet pleurale eksudative midis më shumë se dy grupeve është përdorur One-Way ANOVA. Ndryshimi është quajtur domethënës për vlerat e  $p < 0.05$ .

Është vlerësuar sensitiviteti, specificiteti, PPV, NPV, saktësia e testit, pozitive dhe negative likelihood ratio si dhe indeksi YODEN në mënyrë të veçantë për secilin biomarker dhe të kombinuar për vlera të ndryshme cut-off me formulat standarte. Performancat diagnostike të biomarkuesve në likidin pleural (PCR, ADA, ProBNP), janë vlerësuar për vlera cut-off të ndryshme të tyre në likidin pleural.

Vlera Cut-off optimale në diferencimin e etiologjive të ndryshme të likideve është bërë bazuar në vlerën më të madhe të indeksit Yuden, i cili llogaritet me shumën (sensitivitet+specificitet)-1.

Bazuar në analizën e kurbës ROC vlera cut-off më optimale është pika në grafik më e afërt me këndin e sipërm të majtë të grafikut, për të cilën AUC është më e madhe.

Grafiku i kurbës ROC është realizuar duke kombinuar vlerat e sensitivitetit dhe 1-specificitetit. Llogaritja është bërë me interval besimi 95% (CI 95%). Bazuar në rezultatet e studimit, vlerat optimale cut-off, pavaresisht nga mënyra e përzgjedhjes (indeksi Yuden apo



kurba ROC), rezultojnë të ngjashme.

### 8.3 REZULTATET

Në studim kanë marrë pjesë gjithsej 373 pacientë, nga të cilët 249(67.2%) meshkuj dhe 124(32.7%) femra ( $p < 0.001$ ). Numri më i madh i versamenteve janë të lokalizuar në hemitoraksin e djathtë 180 (48%) raste, të ndjekur nga 124 (33.4%) raste në anën e majtë, ndërsa me vendosje bilaterale rezultojnë vetëm 69 raste (18.5%).

Karakteristikat e likideve sipas etiologjisë së tyre janë paraqitur në tabelën e mëposhtme.

**Tabela 1:** Të dhënat demografike dhe karakteristikat biokimike të likidit në pacientët e marrë në studim

	Raste gjithsej	Likide Transudative	Likide Eksudative	P-value
Numër, (%)	373 (100%)	86 (23%)	287 (77%)	<0.001
Gjinia M/F (nr.)	249/124	62/24	187/100	0.914
Mosha	59.8±18.4	72.8±10.1	56.6±18.5	<0.001
PCR në likid (mg/L)	<b>30.7±41</b>	<b>7.03± 7.68</b>	<b>38.8±43.9</b>	<b>&lt;0.001</b>
PCR në gjak (mg/L)	65.3±89.4	19.7±22	79.5±97.4	<0.001
PCR likid/ PCR gjak	0.57±0.6	0.36±0.24	0.64±0.66	0.0125
Proteina tot. në likid (g/dl)	4.3±1.4	2.76±1.0	4.8 ±1.08	<0.001
Proteina tot. në gjak (g/dl)	6.7±0.75	6.6±0.8	6.8±0.74	0.093
Protein në likid / prot. gjak	0.64±0.19	0.41±0.16	0.71±0.15	<0.001
LDH në likid (IU/L)	644±572	219 ±165	776±594	0.0001
LDH në gjak (IU/L)	476±378	348±128	515±254	0.069
LDH likid /LDH gjak (U/L)	1.46±0.95	0.54±0.18	1.71±0.94	<0.001
Kolesteroli në likid (mg/dl)	71.4±35	40±25.6	81.1±31.7	<0.001
Kolesteroli në gjak (mg/dl)	163±37.5	156±32	165.9±39	0.396
Kolesterol likid / gjak	0.44±0.20	0.26±0.16	0.49±0.18	<0.001
Fibrinogjen në gjak (mg/dl)	586±269	441±167	629±280	0.038

Të dhënat janë paraqitur si (mesatare ±DS). M: meshkuj, F: femra, SD: Deviacioni Standard, PCR: Proteina C- reaktive, LDH: Laktat dehidrogenaza,

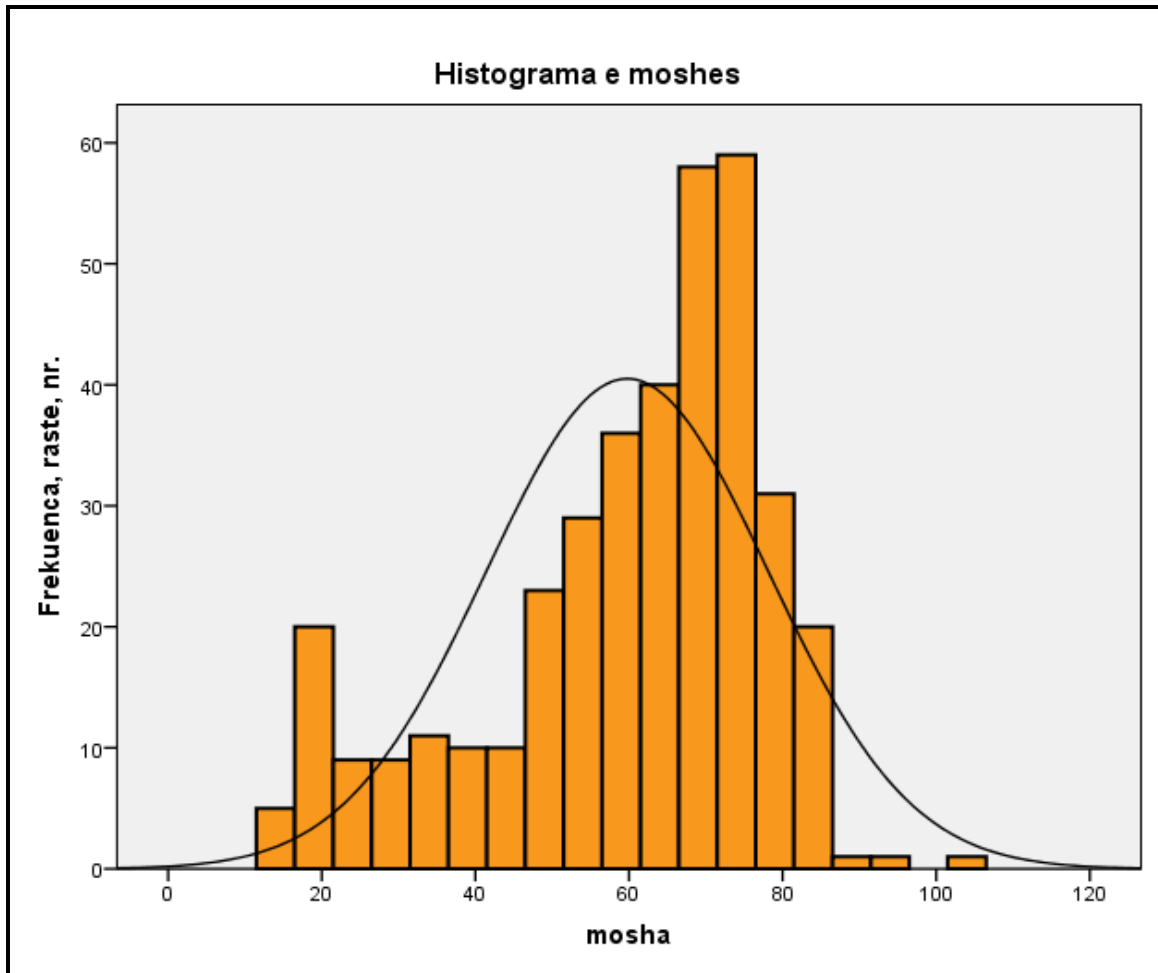
Mosha mesatare e pacientëve është 59.8±18.4 vjeç (range 14-103 vjeç). Pacientët me likid transudativ kanë moshë më të madhe në mënyrë sinjifikative krahasuar me pacientet me likide eksudative ( $p < 0.001$ ).

Sipas nëngrupeve te likideve eksudative, mosha më e madhe vihet re në likidet malinje

(63.6±13.3 vjeç) e ndjekur nga likidet parapneumonike me 55.3±16.7 vjeç dhe ato tuberkulare me 46.5±21.8 vjeç (p=0.002, p<0.001 respektivisht).

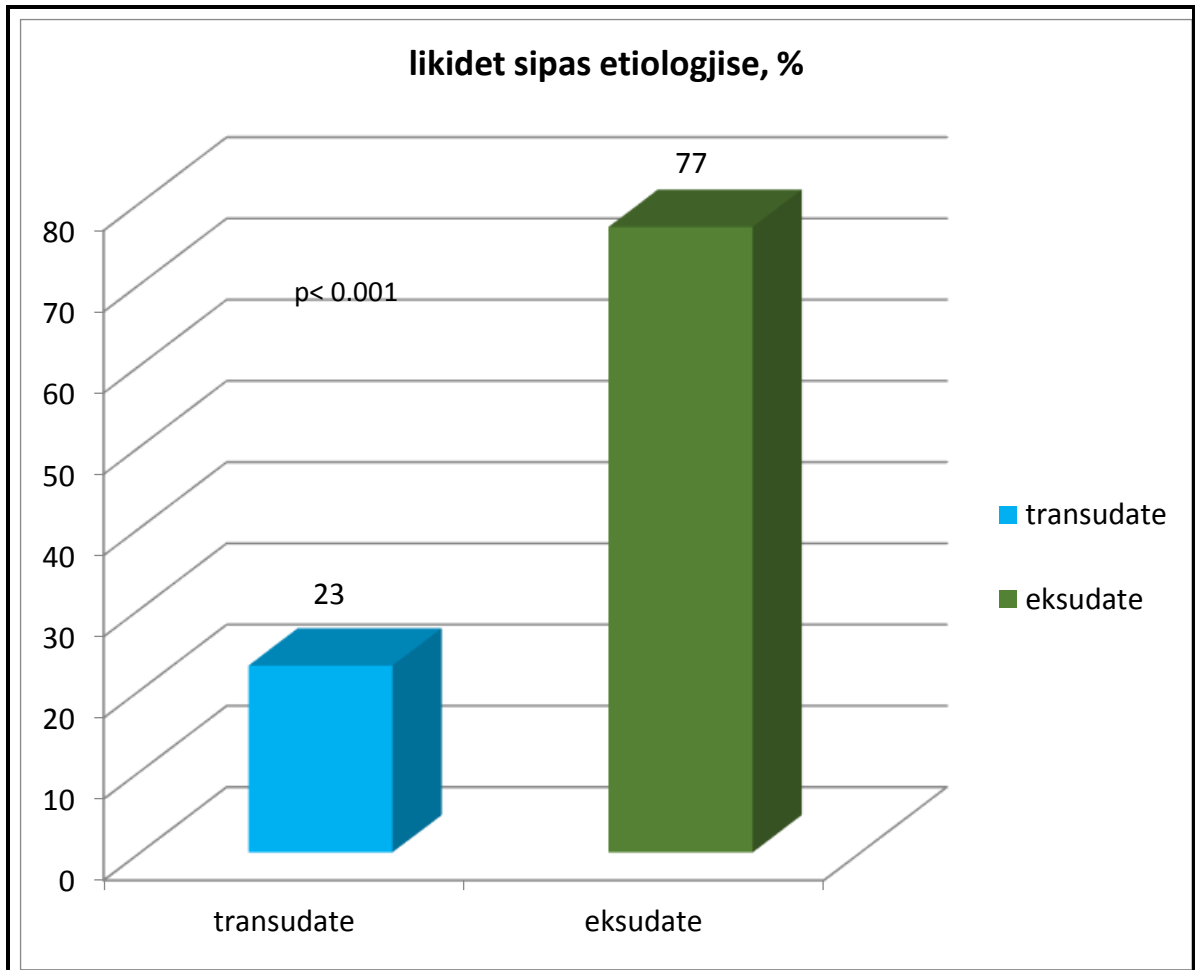
Niveli i PCR në gjak është më i lartë në mënyrë domethënëse si për transudatet (19.7±22 mg/L), po ashtu edhe për eksudatet (79.5±97.4 mg/L).

Fibrinogjeni në gjak është më i lartë në mënyrë domethënëse likidet eksudative vs. transudative (629±280mg/dl dhe 441±167mg/dl, respektivisht, p=0.038).



**Figura 1:** Histiograma e shpërndarjes së të sëmurëve sipas grupmoshave. Vihet re predominimi i grupmoshave në dekadën e gjashtë dhe shtatë.

Sipas kritereve të Light et al.) për diferencimin e likideve rezulton se transudatet përbëjnë rreth ¼ e likideve pleurale 86 raste (23.7%), kundrejt ¾ e atyre me natyrë eksudative 287 (76.3%) raste.



**Figura 2:** Shpërndarja e likideve sipas etiologjisë.

**KAPITULLI I, LIKIDET TRANSUDATIVE**

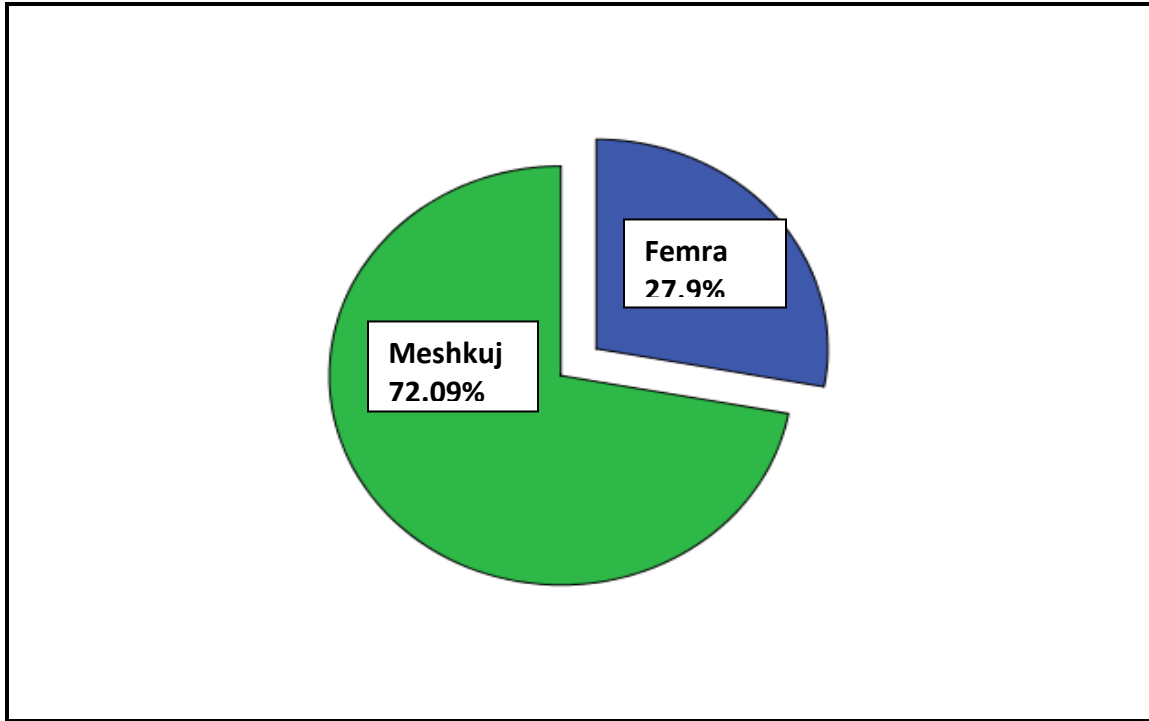
**8.3.1a PCR në likidet transudative**

Nga 86 raste gjithsej, sipas likalizimit 51(53%) raste jane likide bilaterale, 30 (31%) raste jane djathtas dhe 15(16%) raste majtas. Likidet transudative ne studim rezultojne ne 84% te tyre limfocitare sipas citologjise. Sipas etiologjisë transudatet në pjesën më të madhe rezultojnë me origjinë nga (IKK) insuficiencia kardiake kronike (tabela 1):

**Tabela 1:** Likidet transudative sipas etiologjisë:

	Raste Nr. %	Meshkuj nr. %	Femra nr.%
Insuficiencia kardiake	58(67.4)	42(67.7)	16(66.6)
Insuficiencia renale	9(10.4)	4(6.4)	5(20.8)
Insuficiencia hepatike	8(9.3)	6(9.6)	2(8.3)
TU mediastini	6(6.9)	3(4.8)	3(12.5)
Tromboembolia pulmonare	3(3.5)	1(1.6)	2(8.3)
Të tjera	3(3.5)	2(3.2)	1(4.1)
Gjithsej	86(100)	62(100)	24(100)

Nga të dhënat e tabelës vihet re se nuk ka ndryshim domethënës sipas seksit për sa i përket likideve nge insuficiencia kardiake kronike dhe hepatike (M/F; 67.7/66.6% dhe 9.6%/8.3% respektivisht). Vihet re mbizotërim me ndryshim mjaft domethënës të femrave kundrejt meshkujve pothuajse për të gjitha pathologjitë e tjera.



**Figura 1:** Shpërndarja e të sëmurëve sipas seksit për likidet transudative në përgjithësi.

Ngjyra e likidit në shumicën e rasteve është e qartë, ndërsa në pak raste likidet kanë ngjyrë të verdhë.



**Figura 1:**

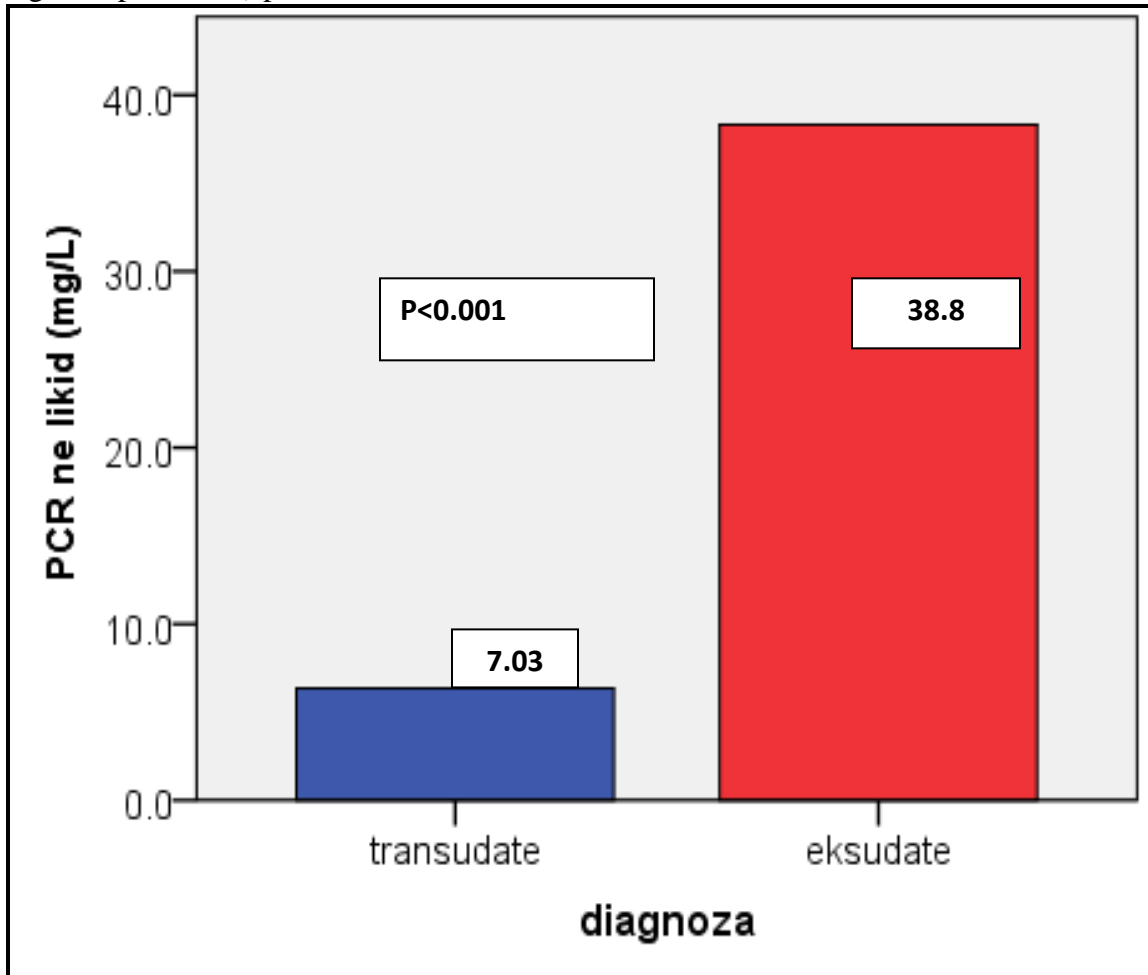
Ngjyre e qarte



**Figura 2:**

Ngjyre e ..

Vlera mesatare e PCR në pacientët me likid transudativ rezulton të jetë më e ulët në mënyrë sinjifikative krahasuar me atë në likidet eksudative ( $7.03 \pm 7.6 \text{ mg/L}$  dhe  $38.8 \pm 43.9 \text{ mg/L}$  respektivisht)  $p < 0.001$ .



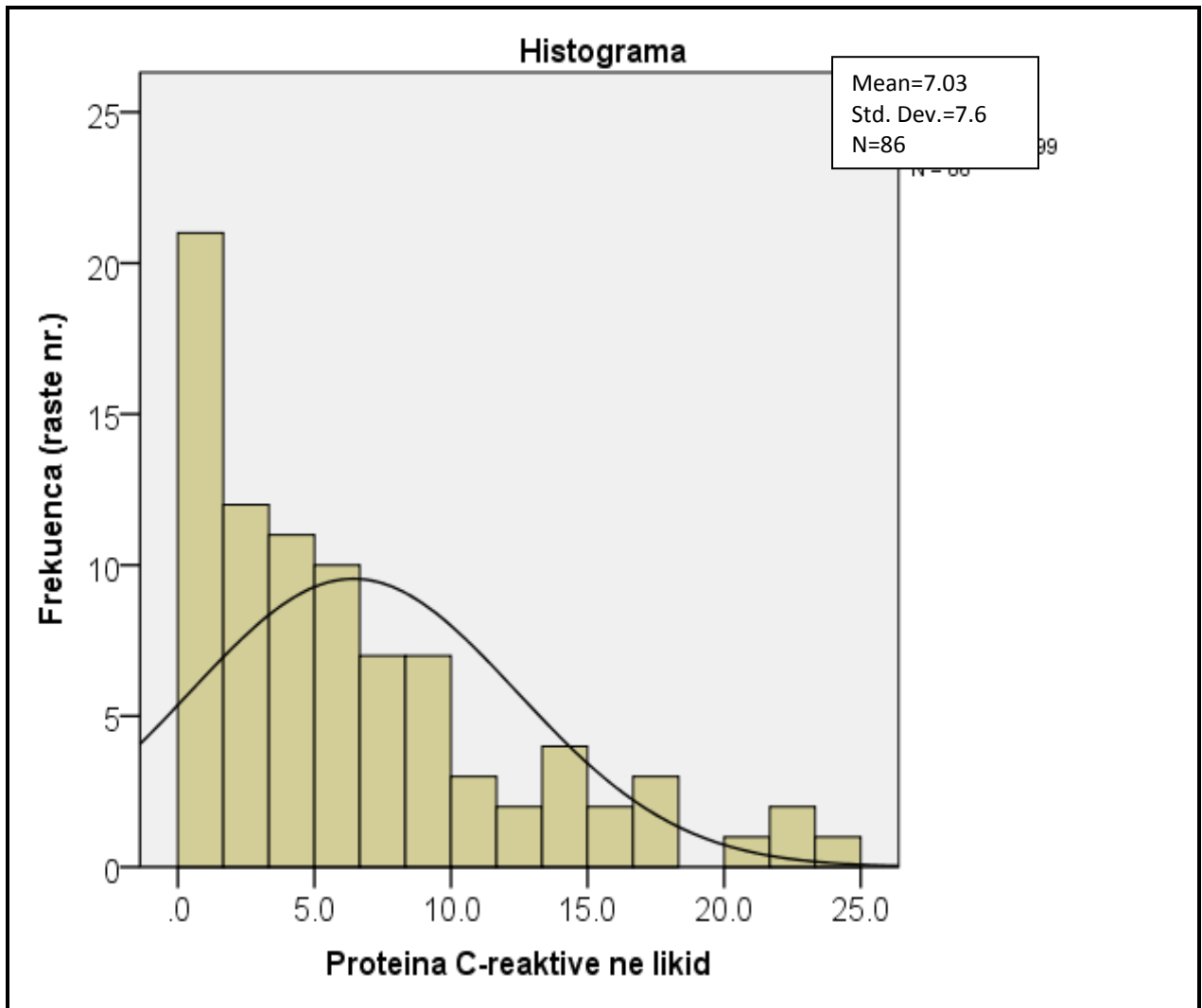
**Figura 3:** Paraqitja grafike e vlerave të PCR (mg/L) në likid sipas etiologjisë

**Përpunimi statistikor**

diagnoza	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Sig. (2-tailed)
PCR në likid transudat	86	7.034	7.6846	.8287	.000
eksudat	287	38.830	43.9710	2.5955	.000

SEKSI	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Pearson Chi-square
Proteina C-reaktive në likid mashkull	62	7.237	7.9383	1.0082	.314
femër	24	6.543	7.0933	1.4479	

Nuk vihet re ndryshim domethënës për vlerat mesatare të PCR në likid në varësi të seksit (meshkuj  $7.23 \text{ mg/L}$  vs. femra  $6.54 \text{ mg/L}$ ,  $p=0.314$ ).



**Figura 4:** Shpërndarja e likideve pleurale transudative sipas vlerave të PCR (mg/L).

Pothuajse gjysma e rasteve 47/86 (55%) kanë vlera të PCR më të vogla se 5 mg/L, ndërsa 77/86 (89.5%) raste kanë vlera më të vogla se 15mg/L dhe vetëm tre raste janë në vlerat mbi 20mg/L, por më pak se 25 mg/L.

**Tabela 2:** Performanca diagnostike për vlera të ndryshme cut-off, te PCR në likid, në diferencimin e likideve transudative nga ato eksudative.

	PCR≤5mg/L	PCR≤10mg/L	PCR≤15mg/L	PCR≤20mg/L	PCR≤25mg/L
	TP 44 FP 51	TP 67 FP 81	TP 77 FP 99	TP 83 FP 129	TP 86 FP 144
	FN 42 TN 236	FN 19 TN 206	FN 9 TN 188	FN 3 TN 158	FN 0 TN 143
Sensitiviteti	55%	78.0%	<b>89.5%</b>	96.5.2%	100%
Specificiteti	82.2%	71.7%	<b>65.5%</b>	55.1%	49.8%
PPV	50.0%	45.3%	<b>43.7%</b>	39.1%	37.4%
NPV	84.8%	91.5%	<b>95.4%</b>	98.1%	100%
Accuracy	76.9%	73.2%	<b>71.0%</b>	64.5%	61.4%
+LR	2.88	2.76	<b>2.59</b>	2.14	1.99
-LR	0.59	0.30	<b>0.16</b>	0.06	0
Y. indeks	0.334	0.496	<b>0.550</b>	0.515	0.498

Për vlerën cut-off të PCR në likid  $\leq 5$  mg/L, testi është mjaft specifik për transudatet (82.2%) por sensitiviteti është i ulët (55%).

Për vlerën cut-off PCR në likid  $\leq 15$  mg/L, indeksi Youden është më i madh (0.653), sensitiviteti është 89.5%, specificiteti 72.3% dhe NPV 98.2%.

Mbi këtë vlerë te PCR, vetem 9 raste me likid transudativ rezultojne fals negative. Nën këtë vlerë të PCR-së mundësia që likidi të jetë transudat është gat 3 herë më e madhe se për vlera më të larta të PCR.

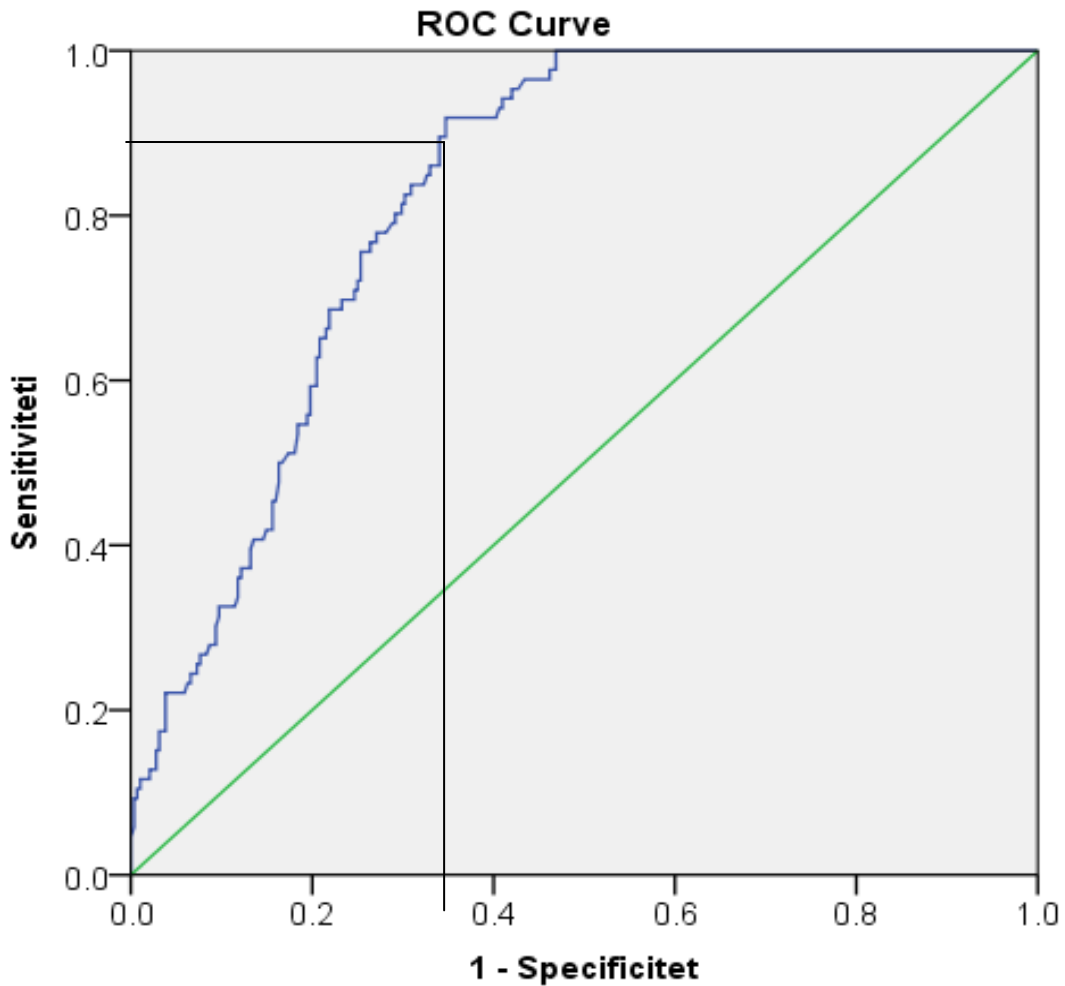
Mundësia që një likid pleural me PCR në likid  $> 15$ mg/L të jetë transudat është e ulët (negative likelihood ratio 0.16), ndërsa për vlera të PCR në likid  $>20$ mg/L kjo mundësi është pothuajse zero (-LR : 0.06).

Gjithashtu vlera e PCR në gjak në pacientët me likide transudative është më e ulët në mënyrë domethënëse krahasuar me ato eksudative ( $19.7\pm 22$  mg/L dhe  $79.5\pm 97.4$  mg/L respektivisht,  $p < 0.001$ ).

Raporti i PCR në likid dhe gjak në grupin e likideve transudative gjithashtu rezulton më i ulët se i të gjithë grupeve të tjera eksudative (0.36 kundrejt 0.64), [ $p=0.0125$ ]. Ky raport është i rëndësishëm sidomos në rastet me PCR në likid  $>20$  mg/L.



Sipas kurbës ROC, vlera cut-off më e mirë në diferencimin e likideve transudative nga ato eksudative rezulton të jetë PCR  $\leq 15.465$  mg/L, ndërsa Area Under the Curve (AUC) për këtë vlerë është e lartë 0.813.



**Figura 5:** Kurba ROC, vlera cut-off më e mirë në diferencimin e likideve transudative nga ato eksudative.

Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower bound	Upper bound
<b>.822</b>	.021	.000	.7809	.863

PCR (mg/L)	sensitiviteti	1-specificitet
14.985	.895	.344
15.280	.895	.347
<b>15.465</b>	<b>.919</b>	<b>.347</b>
15.685	.919	.351
15.890	.919	.354

**NT pro- BNP**

NT pro- BNP eshte markues i nsuficiences kardiake sistolike dhe diastolike. NT pro-BNP duket se diagnostikon ne menyre korekte insuficiencen kardiake si shkak i likideve te keqklasifikuara sipas kriterëve te Light-it.

Nga 58 likide transudative me origjine kardiake, 28 prej tyre janë keqklasifikuar si eksudate në bazë të kriterëve të Light et al.

**Tabela 3:** Karakteristikat baze te pacienteve me likid pleural te mare ne studim.

Karakteristikat	IKK (n = 58)	Exudate 287 (77%)	P- Value
Mosha vjec ±SD	71±8.9	56.6±18.5	< 0.001
Seksi M/F	42 /16	187/100	0.396
Diuretik perpara torakocentezes	41	49	0.032
Likide bilaterale	21	7	0.017
Exudate sipas kriterëve te Light	28	287	0.001

Per shkak te perdorimit te diuretikeve pamja makroskopike e ketyre likideve eshte joe qarte por me pamje ne te verdhe, qe orienton drejt eksudatit.

Ne ekzaminimin biokimik te likidit protein totale rezulton me e larte se 3gr% (3.24gr%). Megjithate raporti protein likid/protein gjak eshte < se 0,5 dhe gradient proteinik (protein gjak minus protein likid > 3.1).

Raporti LDH likid/ gjak (0.83) flet gjithashtu per eksudat, ndersa niveli i kolesterolit dhe raporti kolesterol likid/gjak flasin per natyre transudative te likidit.

Vlerat e ProBNP te matura ne likid jane me te larta ne menyre domethenese se ato te likideve me etiologji tjeter (1.108 vs. 110 ng/L respektivisht).

Karakteristikat e ketyre likideve janë pasqyruar në tabelën e mëposhtme (tabela xx):

**Tabela 4:** Karakteristikat biokimike të transudateve të keqklasifikuar si eksudate:

Karakteristikat	Raste gjithsej 28 ( mesatare, min – max)
PCR ne likid (mg/L)	8.6(0.4-41)
Proteinat në likid, (g/L)	3.24 (0.9–5.3)
Raporti protein ne likid/protein ne serum	0.49 (0.13–0.79)
LDH në likid, (IU/L)	265 (120–681)
Raporti LDH likid/LDH serum	0.83 (0.24–2.5)
Kolesterol në likid, (mg/dL)	45,6 (5–120)
Raporti kolesterol likid/kolesterol gjak	0.27 (0.04–0.68)
Pro BNP në serum, (ng/L),	1,108 (263-6379)

**Table 5:** Performanca diagnostike të proBNP (ng/L) në gjak.

	>125 ng/L	>250 ng/L	>500 ng/L	>750 ng/L	>1000 ng/L	>1250 ng/L	>1500 ng/L
Sensitiviteti	100	100	<b>94.7</b>	81.5	57.8	47	50
specificiteti	59	72.4	<b>79.3</b>	86.2	86.2	93.1	96.5
PPV	76	82	<b>85.7</b>	88.2	84.2	90	94
NPV	100	100	<b>92</b>	78.1	60.9	57.4	67
accuracy	82	88	<b>88</b>	94.6	85	67.1	63
+LR	2.4	3.59	<b>4.5</b>	<b>5.9</b>	4.07	6.7	14.2
-LR	0.41	0.276	<b>0.22</b>	0.17	0.23	0.14	0.07
Y. indeks	0.59	<b>0.724</b>	<b>0.74</b>	<b>0.677</b>	0.44	0.401	0.465

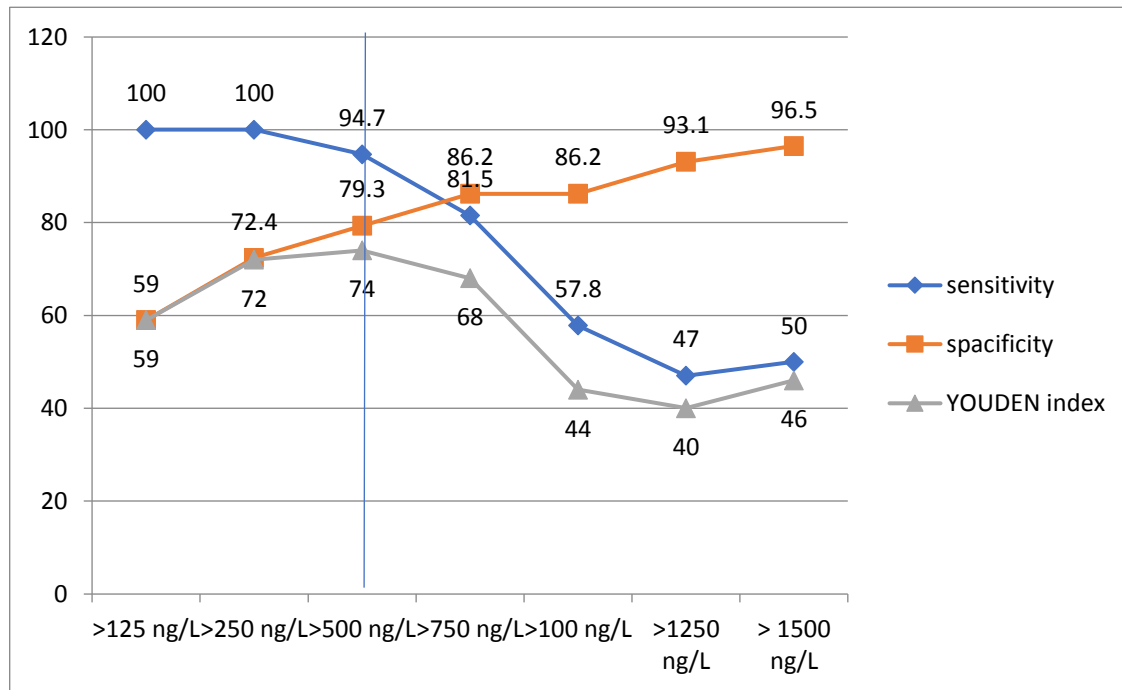
Për koncentrimin e ProBNP në plazëm, në vlerat cut-off 250 ng/L rezulton sensitivitet 100%, specificitet 72.4% dhe NPV 100% me siguri diagnostike 88%.

Ndërsa për vlerat e proBNP> 1500 ng/L specificiteti arin në 96.5% dhe PPV of 94% me positive likely-ratio 14.2, dhe negative Likely-ratio of 0.07 në diagnozën e IKK.

Bazuar në të dhënat e kurbës ROC dhe indeksit Youden (0.740), vlera cut-off optimale në diferencimin e transudateve ishte ProBNP në gjak  $\geq 500$ ng/L.

Për këtë vlerë të ProBNP u riklasifikuan në mënyrë korrekte 26/28 raste (93.2%), krahasuar me 17 pacientë (67%) të riklasifikuer sipas gradientit proteinik (protein në gjak-proteina në likid >3,1) dhe 19 (67.8%) pacientë me raportin e kolesterolit likid/gjak <0.3.

PCR në vlerat  $\leq 15$  mg/L ka riklasifikuar në mënyrë korekte 25/28 rastet (90%) dhe 27/28 rastet (96.4%) për koncentrimin PCR  $\leq 20$  mg/L.



**Figura 6:** Sensitivitetit, specificitetit si dhe YOUDEN index për vlera të ndryshme cut-off të ProBNP.

**Tabela 6:** Performanca diagnostike e PCR vs. ProBNP në diferencimin transudate vs. exudae.

	Vlera cut-off optimale	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	+LR	-LR	PPV (%)	NPV (%)	AUC (95% CI)
PCR	$\leq 15.46$ mg/L	91.8	65.1	2.63	0.12	44	96.4	0.822 (0.780-0.863)
ProBNP	$\geq 500$ ng/mL	94.70	79.3	4.5	0.22	85.7	92	0.955 (0.837-0.994)

Nga tabela e mesiperme vihet re se performance diagnostike e ProBNP ne diagnostikimin e likideve transudative nga ato eksudative eshte me e mire krahasuar me performance e PCR. Vetem NPV e PCR ne likid per cut-off  $< 15.46$  mg/L eshte me e larte se ajo e ProBNP per vleren cut-off  $\geq 500$ ng/mL (96.4% vs 92% respektivisht).

Në tabelën e mëposhtme janë pasqyruar saktësia diagnostike në diferencimin e likideve transudative nga ato eksudative te tre biomarkuesve te ndryshem: PCR  $\leq 15$ mg/L, raportit të kolesterolit likid/ gjak  $< 0.3$  dhe Pro BNP  $> 500$ ng/L.

**Tabela 7:** Analiza statistikore e parametrave të përdorur në diferencimin e transudateve

	PCR në likid $\leq 15$ mg/ L	ProBNP $> 500$ ng/L	Raporti kolesterol likid/ gjak $\leq 0.3$
Sensitiviteti	95.5%	94.7%	68.8%
Specificiteti	72.3%	79.3%	<b>94.8%</b>
PPV	50%	85.7%	79.4%
NPV	98.2%	92%	91.8%
Accuracy	77.5%	88%	89%

PCR: protein C - reactive protein, PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value

Nga tabela vihet re se sensitiviteti i PCR dhe i Pro BNP jane te mgjashem ne diferencimin e likideve pleurale per nivelet e pragut respective, ndersa raportit të kolesterolit likid/ gjak  $< 0.3$  ka specificitetin me te larte (94.8%) kundrejt dy biomarkuesve te tjere PCR dhe ProBNP (72.3% dhe 79.3% respektivisht.

Siguria diagnostike ne diferencimin e likideve transudative jane te ngjashem dhe mjaft te larte per vlerate proBNP  $> 1500$ ng/L dhe raportit kolesterol likid/gjak  $< 0.3$ .

**KAPITULLI II, LIKIDET EKSUDATIVE**

**8.3.2. PCR në likidet eksudative**

Likidet eksudative nga 287 ne total (M/F: 187/100), sipas nëgrupeve janë: likide malinje 127 raste, parapneumonike 67 raste dhe tuberkulare 93 raste.

**Tabela 1:** Karakteristikat biokimike të likideve eksudative:

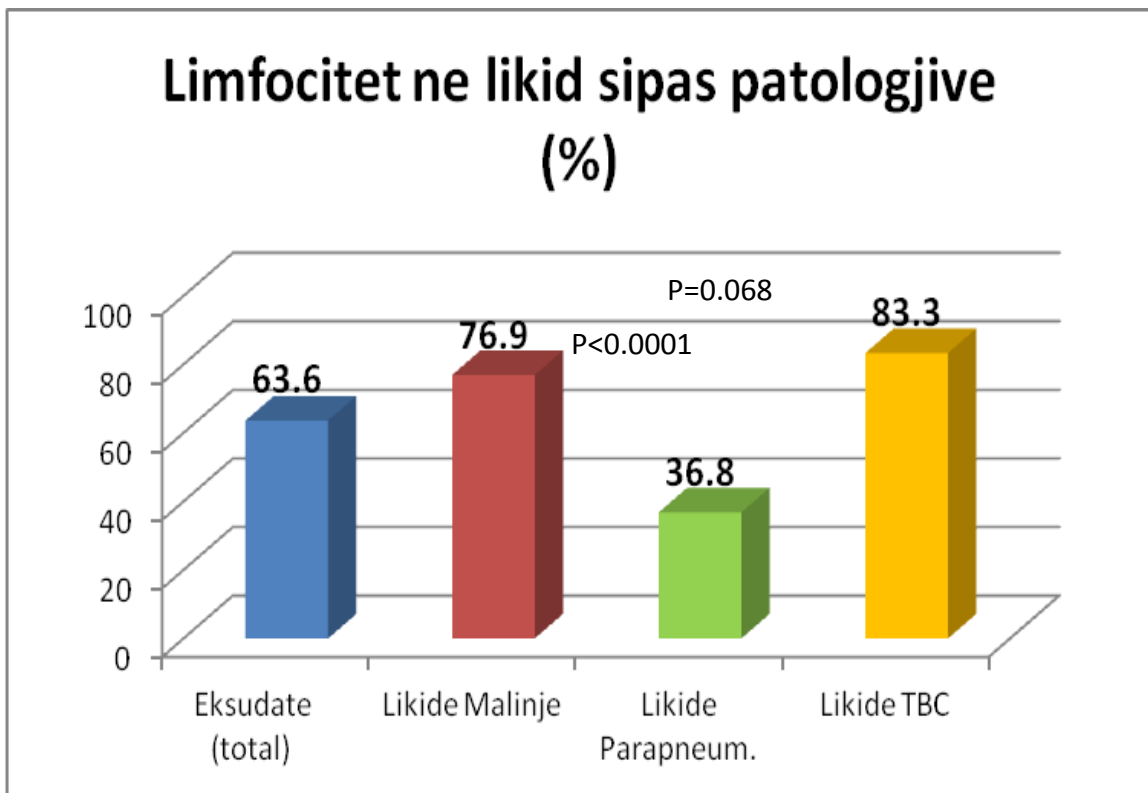
	<b>Eksudate (total)</b>	<b>Likide Malinje</b>	<b>Likide Parapneum.</b>	<b>Likide TBC</b>	<b>P-value</b>
PCR në likid, mg/L	38.8±43.6	13.6±14.8	85±59.3	38.2±25.7	<0.001
PCR në gjak , mg/L	79.5±97.4	28.4±48.6	175±125	74.3±63.7	<0.001
PCR likid/ PCRgjak	0.64±0.66	0.56±0.44	0.58±0.228	0.79±0.99	<0.0001
Proteina në likid,gr/dl	4.8 ±1.08	4.63±1.06	4.6±1.12	5.14±1.02	0.338
Proteina në gjak, g/dl	6.8±0.74	6.7±0.63	6.64±0.81	6.9±0.8	0.113
Protein likid/ gjak	0.71±0.15	0.7±0.15	0.70±0.16	0.74±0.14	0.796
LDH në likid, U/L	776±594	529±432	1332±2013	684±439	0.000
LDH në gjak, U/L,	515±254	447±334	807±614	390±172	0.000
LDH likid /LDH gjak,	1.71±0.94	1.32±1.14	2.02±2.68	1.9±1.35	0.087
Kolesterol në likid,mg/dl	81.1±31.7	79.8±31.7	80.6±33.7	83.3±30.4	0.131
Kolesterol në gjak,mg/dl	165.9±39	172.4±41	165±36	158±36.6	0.055
Kolesterol likid/ gjak	0.49±0.18	0.47±0.20	0.49±0.17	0.53±0.16	0.075
Fibrinogjen në gjak,mg/dl	629±280	523±240	833±319	615±208	<0.001

Mesatare ±DS, DS: Deviacioni Standard, PCR: Proteina C-reaktive, LDH: Laktat dehidrogenaza,

Vihet re se raportet likid/gjak per proteinen totale, LDH dhe kolesterolin paraqesin ndryshim jodomethenes. ( respektivisht p=0.338, p=0.796 dhe p=0.075).

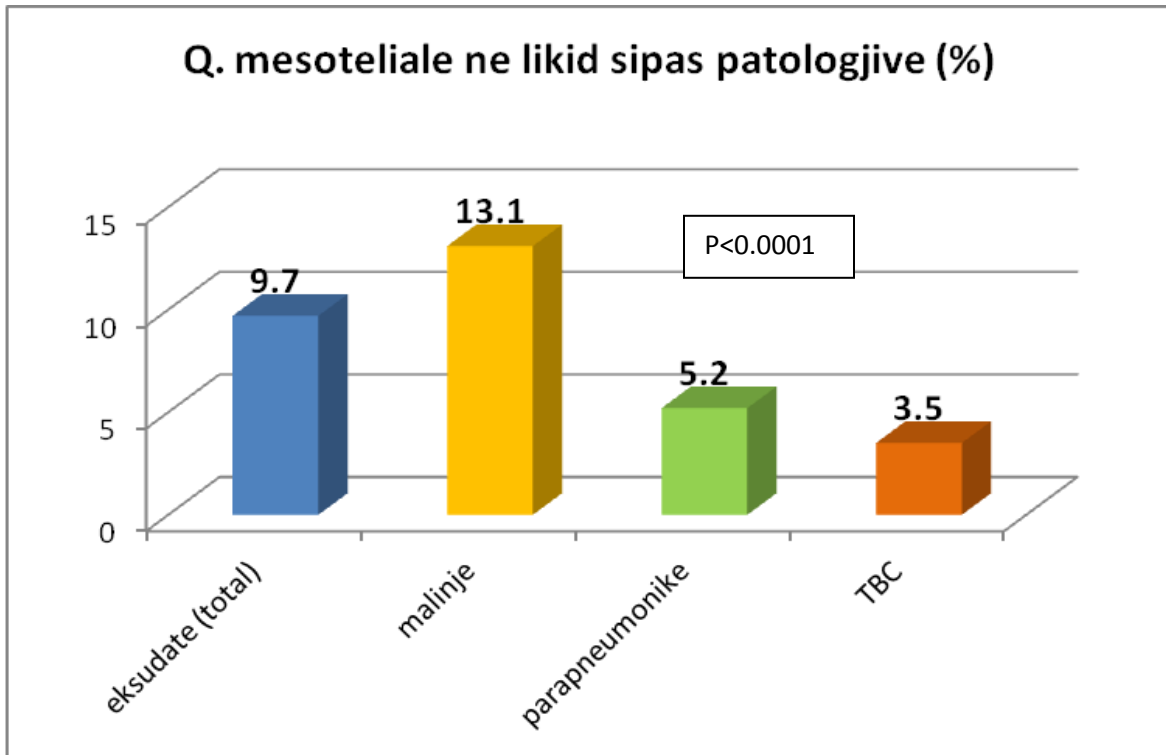
**Tabela 2:** Karakteristikat citologjike të likideve eksudative: (\*ndryshim domethenes)

	Eksudate (total)	Likide Malinje	Likide Parapneum.	Likide TBC	P-value
Limfocite (%)	63.6±33	76.9±30	36.8±34.9*	83.3±18*	<0.001
Neutrofile (%)	35.7±32	38.5±26.5	78.3±20.6	16.3±15.4	<0.001
Mesoteliale (%)	9.7 ±16.1	13.3±19*	5.2 ±9.7	3.5 ±3.3*	0.036
Eosinofile (%)	4.4 ± 7.9	4.7 ± 10	3.8 ± 4.6	4.0 ± 5	0.824
Monocite (%)	9.0 ± 11.7	11.8 ±15*	8.4 ±9.7	5.3 ±4.7*	0.028
Makrofage (%)	6.3 ± 6.4	5.2 ± 5.4	9 ± 7.8*	3.2 ± 2.7*	0.018



**Figura 1:** likidet sksudative sipa citologjise.

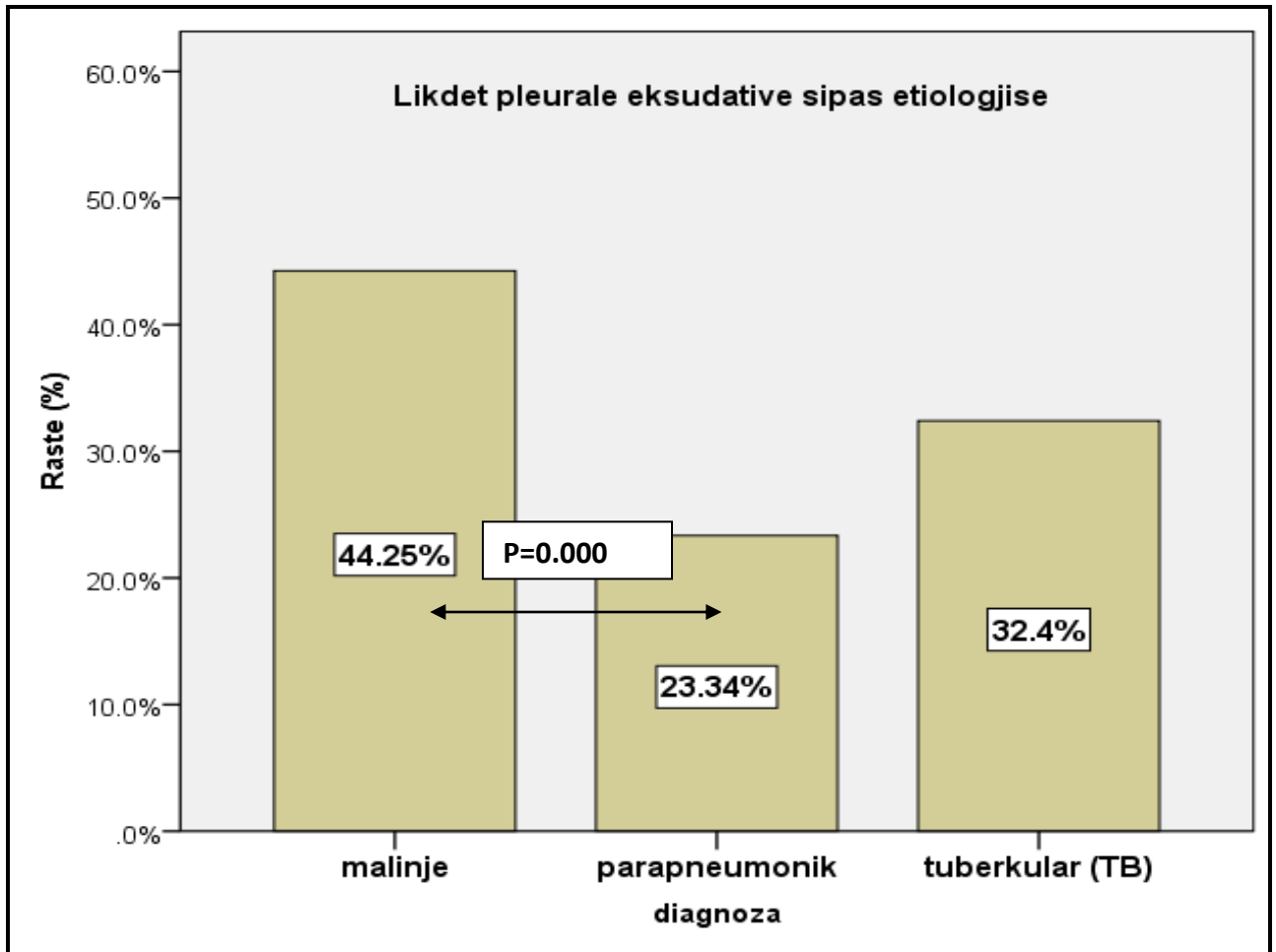
Likidet tuberkulare kanë përqindje më të madhe të limfociteve në likid (83.3±17.9 %) krahasuar me ato malinje (76.9±30%), por pa ndryshim domethënës midis tyre p=0.68. Likidet malinje pa ndryshim domethenes me ato tBC (p=0.068), ndersa likidet parapneumonike me ndryshim domethenes kundrejt nengrupeve te tjera (p<0.0001).



**Figura 2:** Qelizat mesoteliale sipas etiologjise se likideve

Qelizat mesoteliale janë në një përqindje shumë më të ulët në likidet tuberkulare ( $3.5 \pm 3.3\%$  kundrejt atyre malnje  $13.3 \pm 19.4\%$  respektivisht),  $p=0.026$ , ndersa shpërndarja e qelizave eozinofilike në të tre nëngrupet rezulton pa ndryshim domethënës,  $p > 0.05$ .



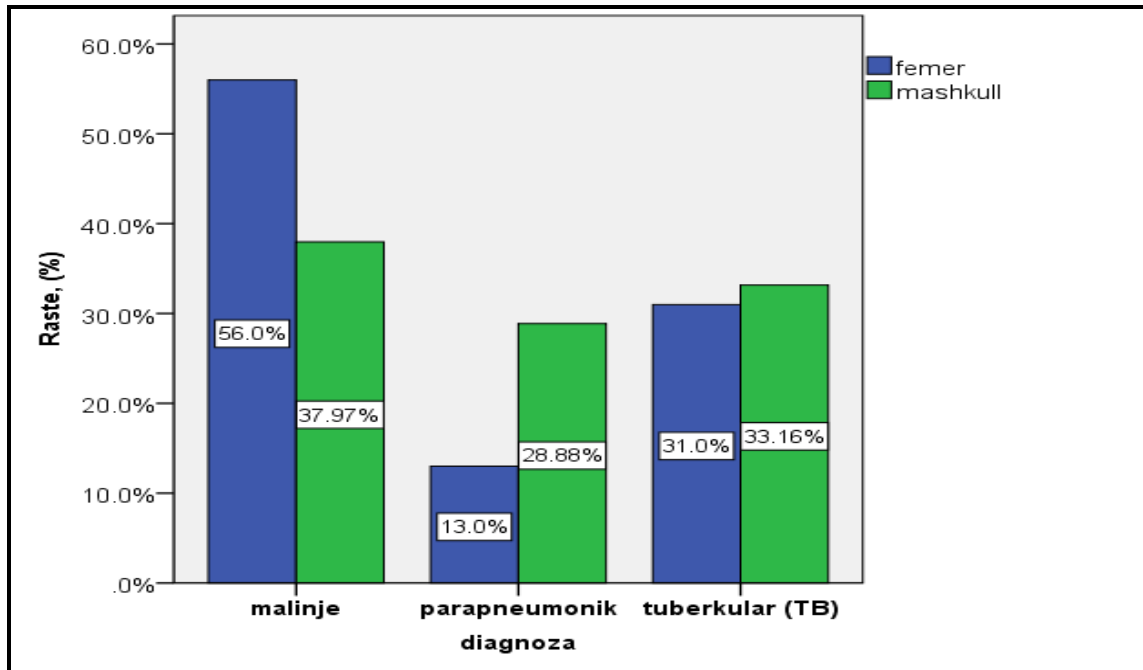


**Figura 3:** Nengrupet e likideve eksudative sipas perqindjes.

Vihet re predominim i likideve malinje (44.25%) kundrejt dy nëngrupeve të tjera, me ndryshim domethënës kundrejt atyre parapneumonike [p=0.000].

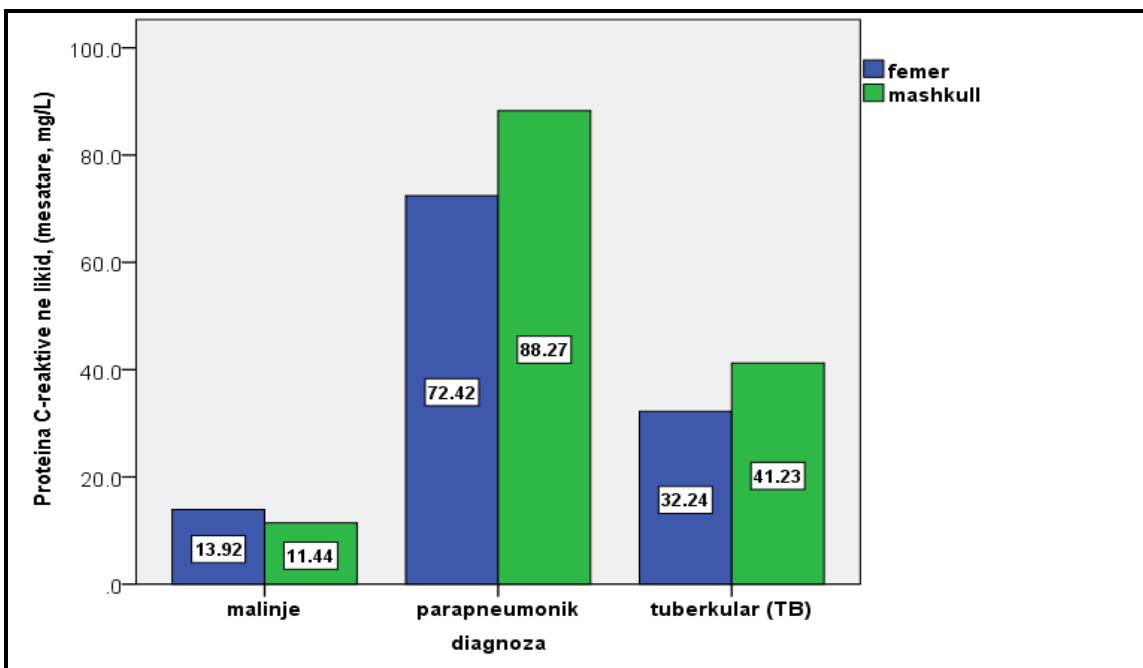
Në tabelën e mëposhtme paraqitet perpunimi statistikor (chi-square).

Diagnoza	Observed N	Expected N	Residual	Chi-Square vlerae "p"
malinje	127	95.7	31.3	18.926
parapneumonike	67	95.7	-28.7	
tuberkular (TB)	93	95.7	-2.7	0.000
Total	287			

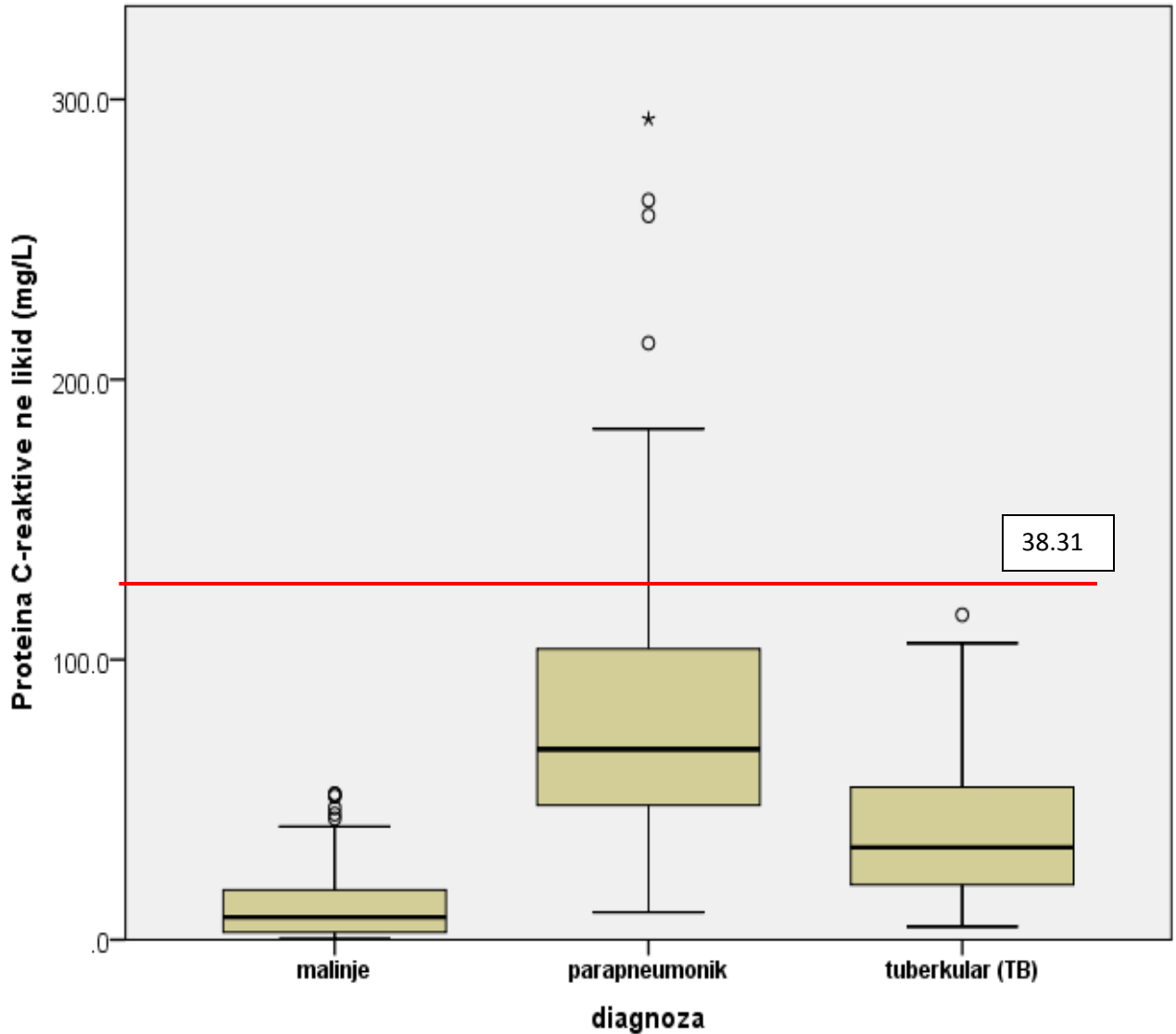


**Figura 4:** Shpërndarja e likideve pleurale sipas seksit.

Vihet re predominimi i seksit mashkull në të tre nëngrupet, me ndryshim statistikiisht domethënës vetëm për likidet parapneumonike, ( $p=0.025$ ).



**Figura 5:** Vlerat mesatare të PCR në likid sipas seksit për etiologji të ndryshme të likidit eksudativ. Nuk vihet re ndryshim statistikiisht domethënës të vlerave mesatare të PCR në likidet eksudative në lidhje me seksin, ( $p > 0.05$ ).



**Figura 6:** Vlerat mesatare të PCR në likidet eksudative sipas etiologjisë.

Vija horizontale (e kuqe), paraqet vlerën mesatare të PCR në likid (38.31). Vijat horizontale brenda grafikeve (të zeza), paraqesin mesataret sipas etiologjisë.

Vetëm pak raste të likideve malinje janë mbi vlerën mesatare të eksudateve. Në grafikun e dytë vihet re se të gjitha rastet e likideve parapneumonike janë sipër vlerës mesatare të PCR në eksudat dhe vetëm shumë pak raste janë nën këtë vlerë, ndërsa disa raste arrijnë vlera mbi 100 mg/L. Ndryshimi është mjaft domethënës krahasuar me dy nëngrupet e tjera ( $p=0.000$ ). Vlera mesatare në likidet TB është e përafërt me mesataren e likideve eksudative.

Vlera mesatare e PCR në likidet malinje ( $13.6 \pm 14.8$  mg/L) është më e ulëta në mënyrë domethënëse në krahasim me nëngrupet e tjera të eksudateve (parapneumonike dhe TB ( $p<0.001$ ;  $p<0.001$ )).

Raporti i PCR në likid dhe gjak ishte më i ulët në likidet malinje ( $0.56 \pm 0.44$  mg/L) i ndjekur nga parapneumonike ( $0.58 \pm 0.22$ mg/L dhe ato tuberkulare  $0.79 \pm 0.99$ mg/L;  $p=0.998$  dhe  $0.039$  respektivisht).

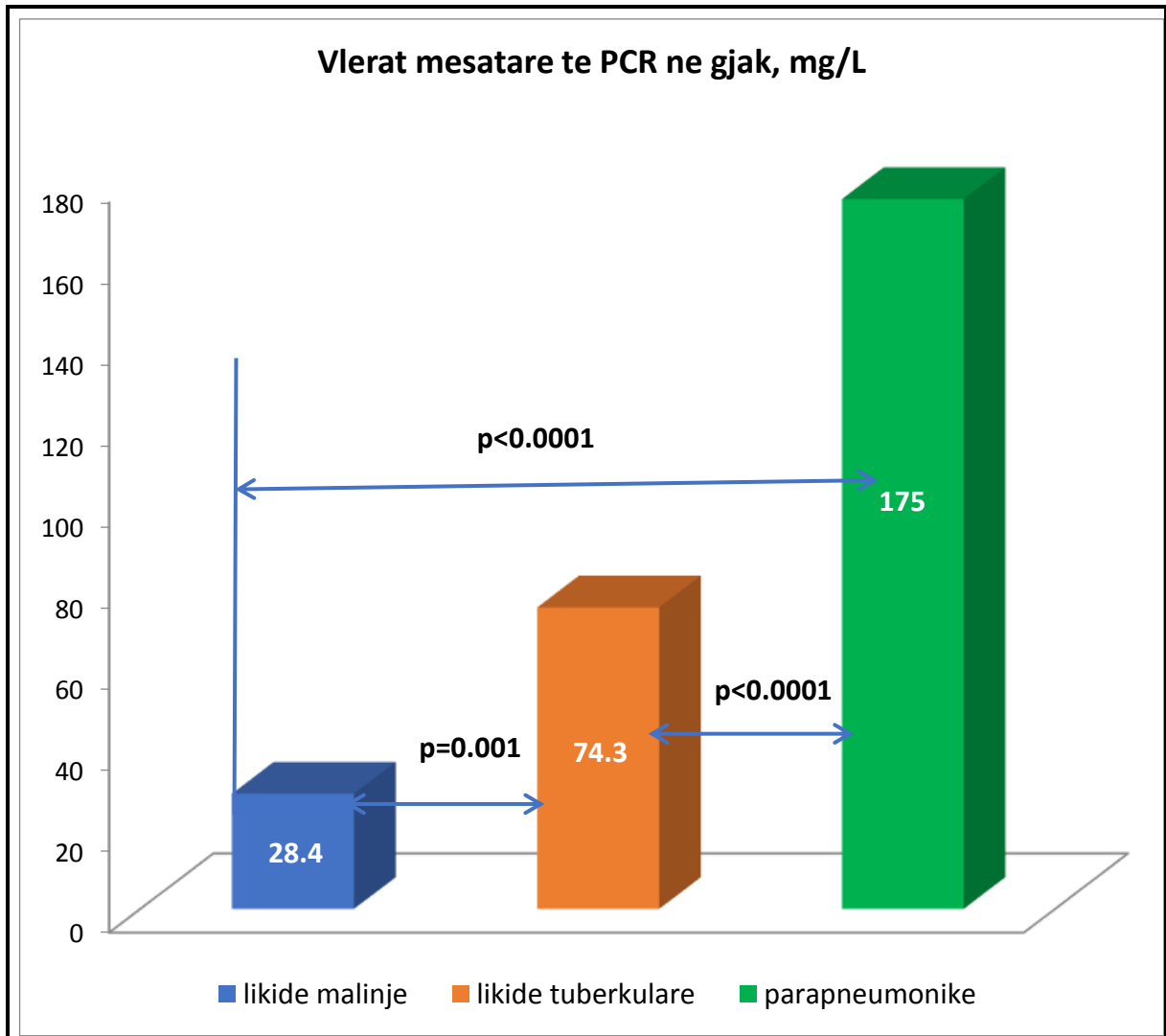
Nuk vihet re ndryshim domethënës statistikor përsa i përket raportit PCR likid/gjak midis parapneumonike dhe ato tuberkulare [ $p=0.106$ ].

**Përpunimi statistikor :**

Diagnoza	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% C Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
malinje	127	13.638	14.8493	1.3177	11.030	16.245
parapneumonik	67	85.198	59.3918	7.2559	70.711	99.685
tuberkular (TB)	93	38.232	25.6825	2.6632	32.942	43.521
Total	287	38.313	43.6884	2.5788	33.237	43.389

**ONE WAY ANOVA, Post Hoc Tests, Variabli: Proteina C-reaktive në likid, (Tuket HSD)**

(I) diagnoza	(J) diagnoza	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
malinje	parapneumonik	-70.3918(*)	5.1904	.000	-82.621	-58.163
	tuberkular (TB)	-23.4253(*)	4.6915	.000	-34.479	-12.372
parapneumonik	malinje	70.3918(*)	5.1904	.000	58.163	82.621
	tuberkular (TB)	46.9666(*)	5.5084	.000	33.988	59.945
tuberkular (TB)	malinje	23.4253(*)	4.6915	.000	12.372	34.479
	parapneumonik	-46.9666(*)	5.5084	.000	-59.945	-33.988



**Figura 7:** Vlerat e PCR në gjak sipas etiologjisë. Vlerat e PCR në gjak janë më të larta në mënyrë domethënëse për të gjitha nëngrupet e eksudateve ( $p < 0.001$ ).

**8.3.2.1 PCR NË LIKIDET MALINJE**

Nga 127 rastet me likide malinje vetem dy raste rezultuan transudative (të dy rastet të seksit mashkull dhe diagnozë limfangit karcinomatöz), ndërsa të gjitha rastet e tjera i plotësonin kriteret e Light si likide eksudative.

**Tabela 1:** Karakteristikat biokimike të likideve malinje:

	(mesatare ±DS)
Proteina në likid, gr/dl Protein likid/ gjak	4.63±1.06 <b>0.7±0.15</b>
LDH në likid, U/L LDH likid /LDH gjak,	<b>529±432</b> <b>1.32±1.14</b>
Kolesterol në likid, mg/dl Kolesterol likid/ gjak	79.8±31.7 0.47±0.20

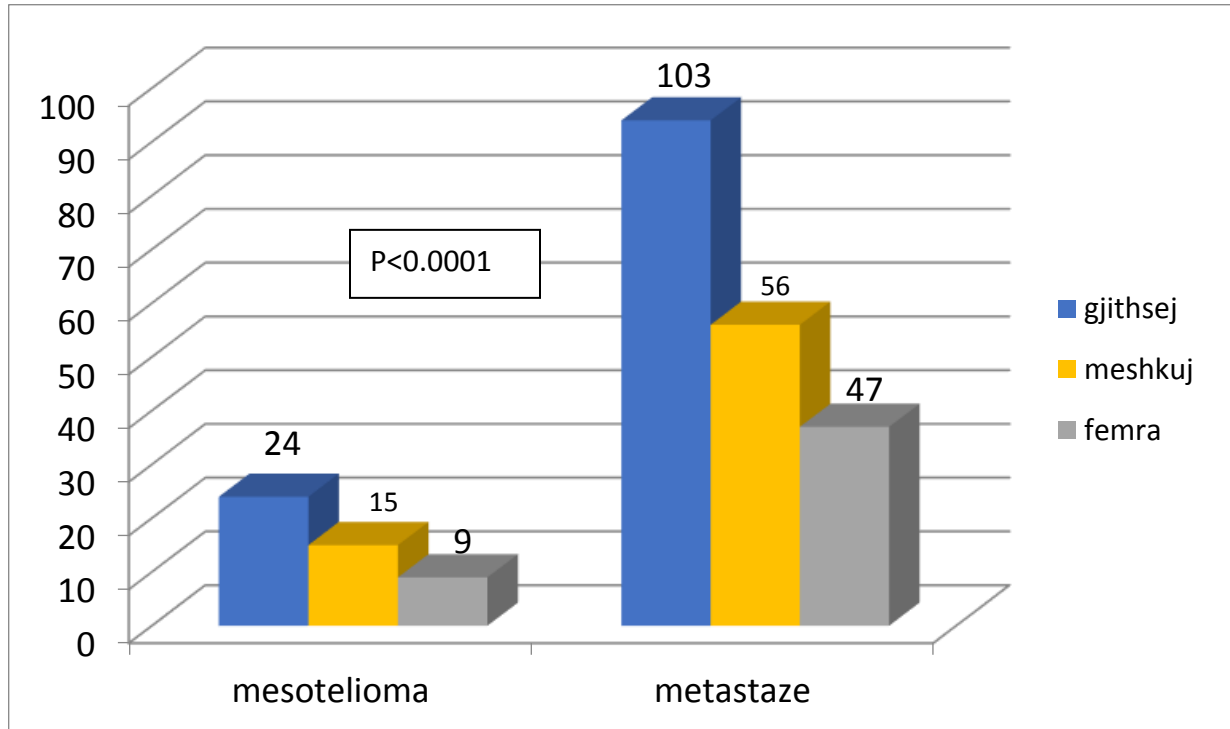
DS: Deviacioni Standard, PCR: Proteina C-reaktive, LDH: Laktat dehidrogenaza,

Megjithëse likidi malinj përshkruhet si likid serohemoragjik në shumicën e rasteve, në këtë studim na rezulton se makroskopikisht pamja serohematike rezultoi në 57 (45%) raste, kundrejt 70 raste (55%) me ngjyrë të verdhë pa ndryshim domethënës (p=0.067)

Mesotelioma, rezulton vetëm në 24 (19%) të rasteve, ndërsa në shumicën e tyre (80%) likidet malinje vijnë si rrjedhojë e metastazimit të pleurës nga organet e tjera. Te dhenat janë pasqyruar ne tabelen e me poshtme (tabela 3).

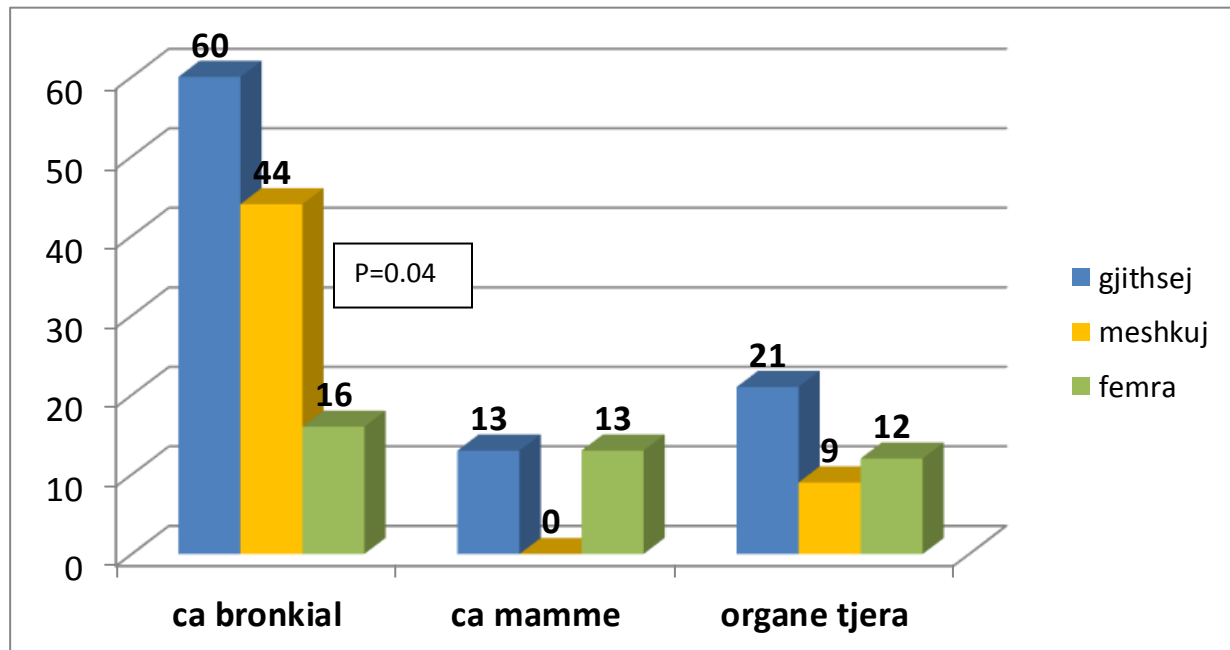
**Tabela 2:** Shperndarja demografike dhe sipas etiologjise e likideve malinje

	gjithsej	meshkuj	femra	p-value
Raste	127	71	56	p>0.05
Mosha	65.6±9.1	64.8±8.1	64.6±10.2	P=0.902
<b>Mesotelioma</b>	<b>24</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	P=0.510
Ca bronkopulmonar	60	44	16	P=0.006
Ca mamme	13	0	13	P<0.0001
Metastaze nga org. tjera	21	9	12	P=0.235
të tjera	9	3	6	P=0.179



**Figura 1:** Paraqitja grafike e shpërndarjes së likideve malinje sipas etiologjisë

Kanceri pulmonar zë vendin e parë me 60 (47%) si etiologji matastatike, me predominim të seksit mashkull vs. femra (62% dhe 28.5% respektivisht,  $p=0.04$ ). Përsa i përket seksit femer metastazat pleurale më të shpeshta vijnë nga kanceri i gjirit dhe i ovarëve.



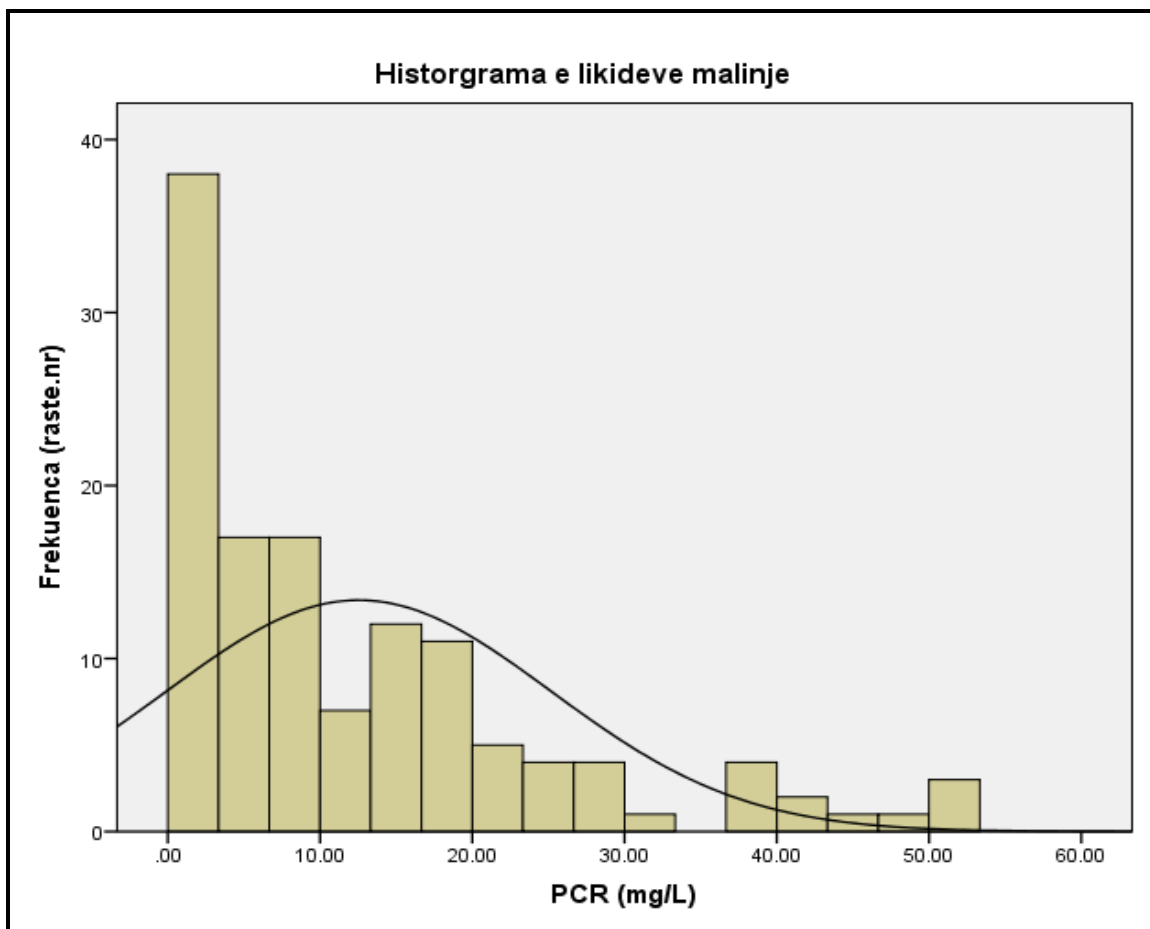
**Figura 2:** paraqitja grafike e likideve metastatike sipas seksit, (raste nr.)

Bazuar në citologjinë e likidit vëmë re se rreth 90% e rasteve kanë limfocitet në likid >50%, (nga keta 75% < limfocite<90% rezultojne ne 27 (21%) raste dhe >90% limfocite ne 65(51%) raste).

Vetëm 11 (8.6%) e rasteve citologjia rezulton mozaik, ku limfocitet janë më pak se 50%. Pozitiviteti i qelizave malinje në likid ka rezultuar në 28 pacientë (22%), ndërsa 99 (78%) raste janë diagnostikuar si pleurite malinje në bazë të biopsisë.

Sipas histologjisë përqindjen më të madhe e përbënte histotipi i padiferencuar infiltrim karcinomatoz i pleurës.

Proteina C-Reaktive ne likidet malinje ( $13.6 \pm 14.8$  mg/L) rezulton me e ulet ne krahasim me nengrupet e tjera eksudative. Ne nje numer te vogel rastesh jane gjetur vlera te PCR >30 mg/L. keto raste jane me citologji mozaik ku ka nje perqindje te larte te neurtofileve per shkak te mbiinfeksionit. Histograma e shperndarjes se vlerave te PCR ne likid eshte paraqitur ne grafikun e meposhtem.



**Figura 3:** Paraqitja grafike e shpërndarjes së PCR sipas vlerave të sajë.



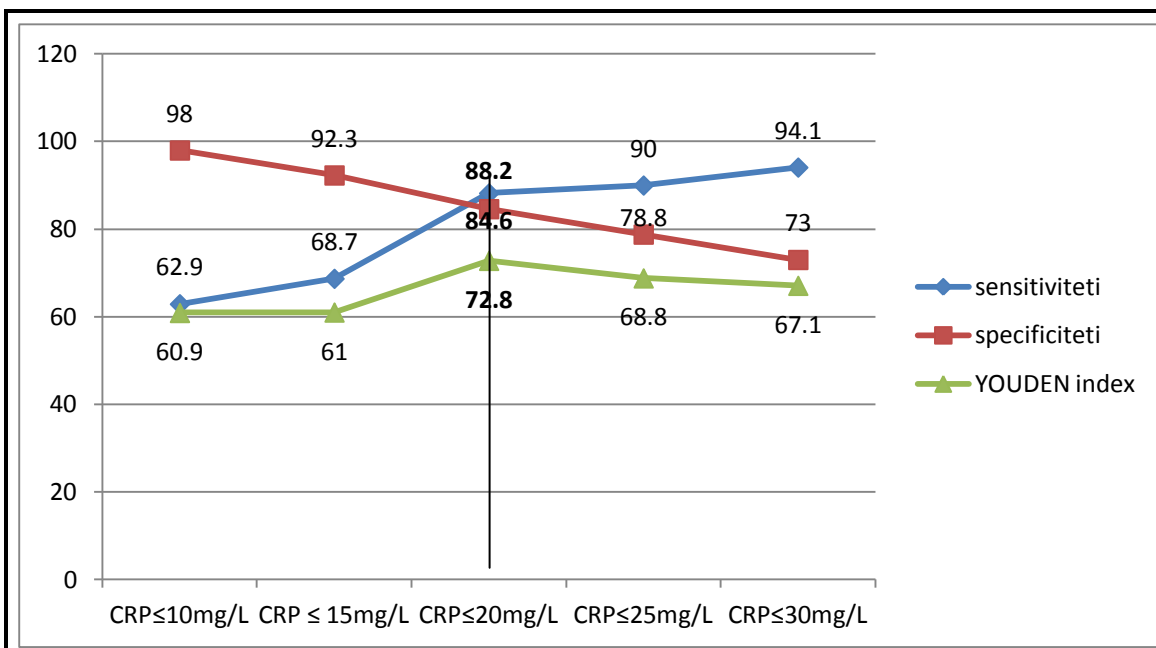
**Tabela 3:** Performanca diagnostike e PCR për vlera të ndryshme cut-off në likid, në dferencimin e likideve malinje vs. eksudatet e tjera.

	≤10mg/L	≤ 15mg/L	≤20mg/L	≤25mg/L	≤30mg/L
	TP 72 FP 8	TP 81 FP 16	TP 102 FP 26	TP 109 FP 34	TP 115 FP 41
	FN 55 N 152	FN 46 TN 144	FN 25 TN 134	FN 18 TN 126	FN 12 TN 119
Sensitiviteti	56.7	63.7	<b>80.3</b>	85.8	90.5
Specificiteti	95	90.0	<b>83.7</b>	78.7	74.3
PPV	90.1	83.5	<b>79.6</b>	76.2	73.7
NPV	73.4	75.7	<b>84.2</b>	87.5	90.8
Accuracy	78.04	78.4	<b>82.2</b>	80.8	81.5
+LR	11.3	6.37	<b>4.94</b>	4.03	3.53
-LR	0.45	0.40	<b>0.23</b>	0.17	0.12
Yuoden indeks	0.516	0.537	<b>0.640</b>	0.645	0.649

Mbi 50% e rasteve (72) kanë PCR<10 mg/L dhe vetëm 8 raste janë fals positive nën këtë vlerë. Për vlerën e PCR> 30mg/L vetëm 12 raste rezultuan fals negative.

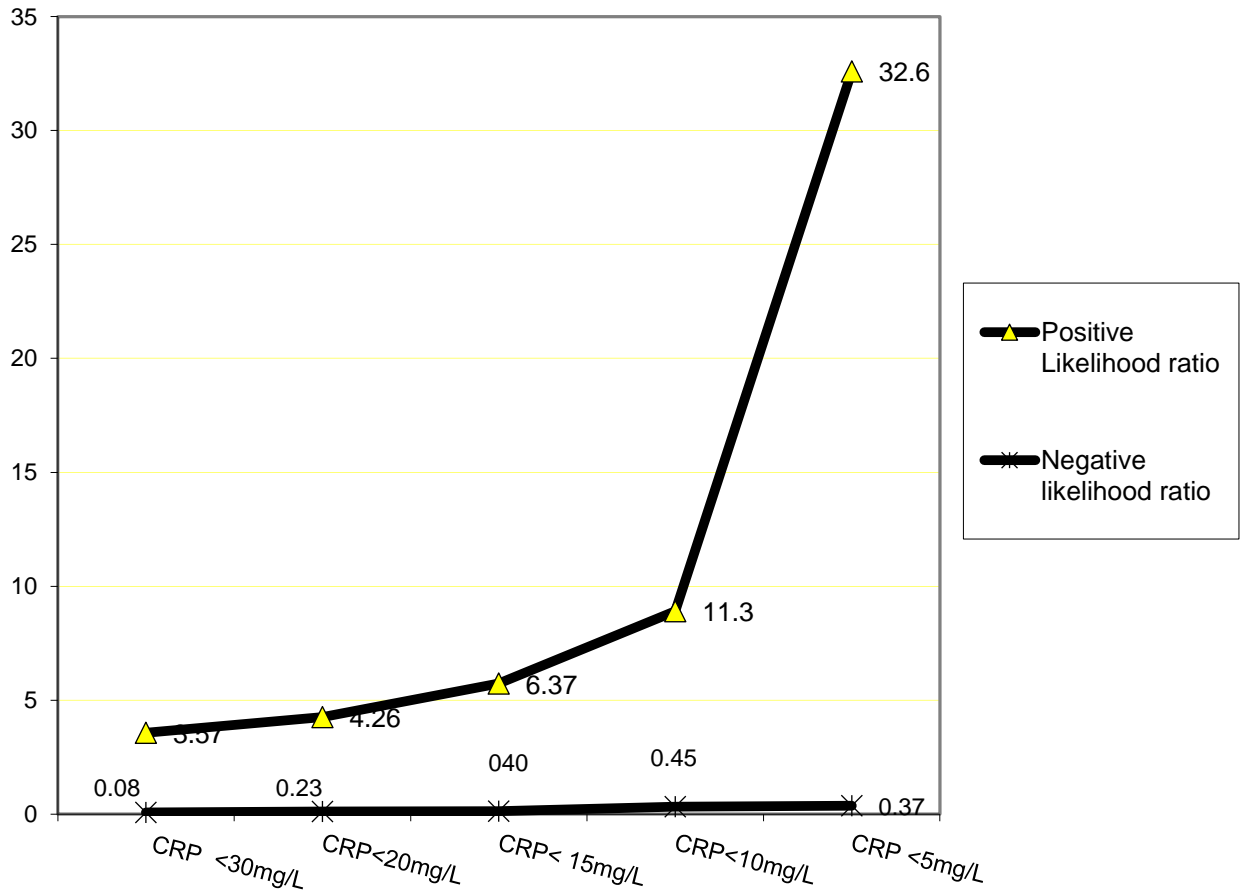
Për vlerat e PCR në likid< 10mg/L testi ka specificitetin maksimal (95%), me PPV 90.1% dhe siguri diagnostike të testit deri në 78.04%.

PCR në likidin pleural ≤ 20 mg/L ka Youden indeks më të madh (0.640) me sensitivitetit 80.3%, specificitet 83.7% dhe +LR 4.94.

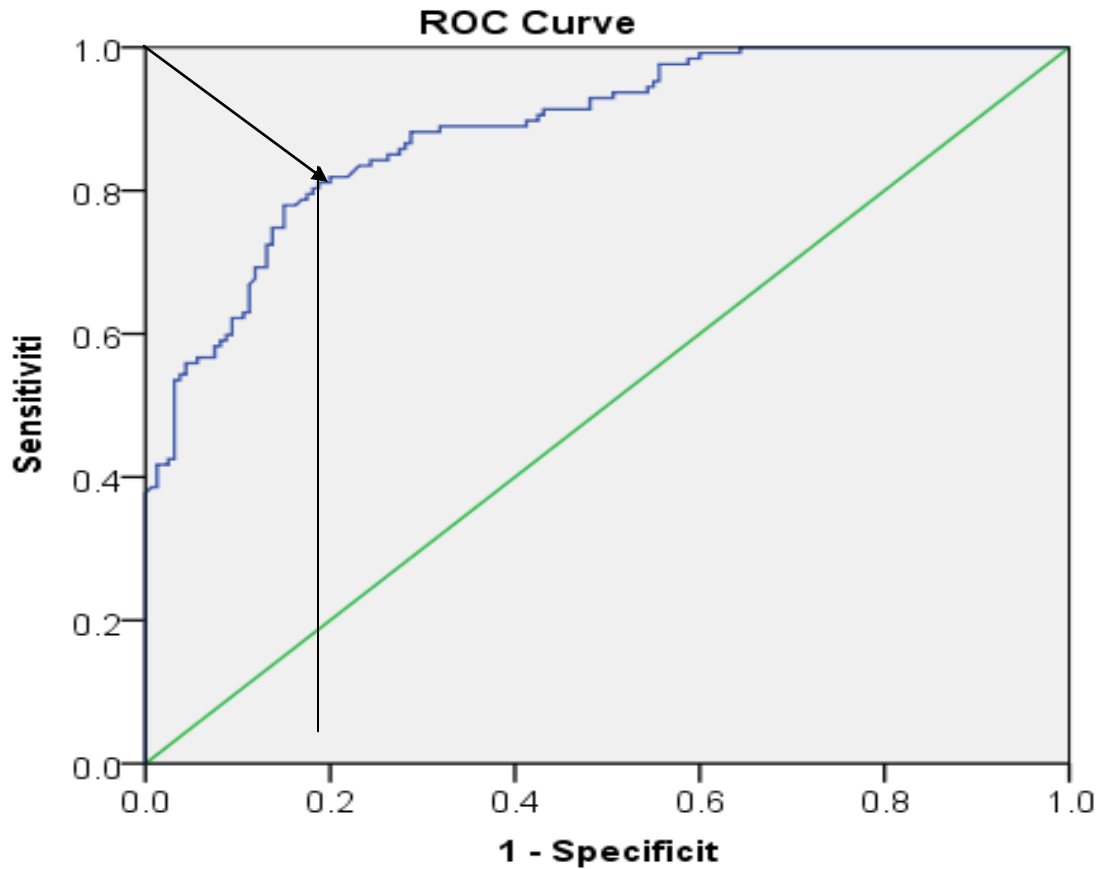


**Figura 4:** Sensitiviteti, specificiteti dhe YOUDEN index për likidet malinje

Raporti i gjasave te PCR sipas vlerave cutt-of ne likidet pleurale malinje



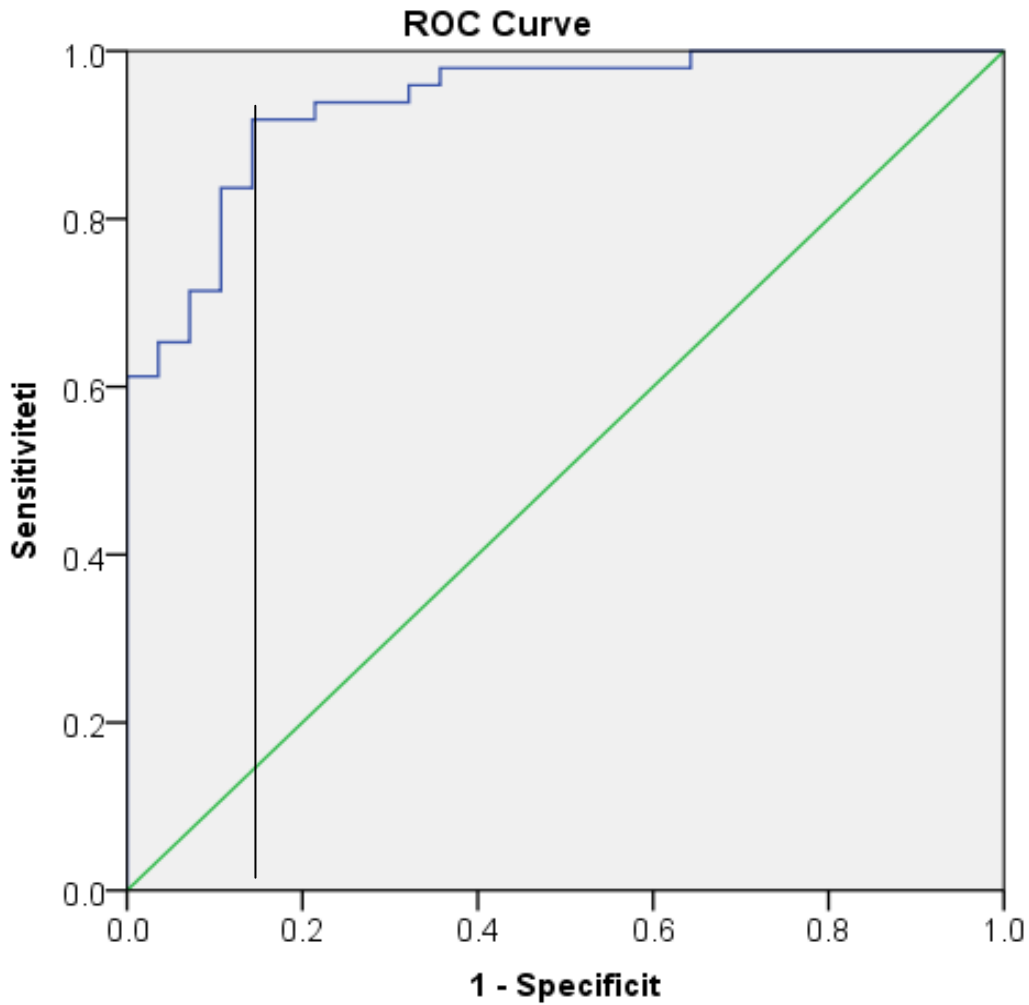
Sipas kurbes se raportit te gjasave ne grafikun e mesiperem vihet re se per vlera te ulta te PCR < 5 mg/L mundesia qe nje likid exudativ limfocitar te jete me natyre malinje eshte mjaft e larte.



Bazuar në të dhënat e kurbës ROC vlera optimale cut-off e PCR në diferencimin e likideve malinje nga eksudatet e tjera është 20.480 mg/L (sensitiviteti= 80.3% dhe 1-specificitet = 0.181).

**Figura 5:** Kurba ROC në diferencimin e klikideve malinje nga eksudatet e tjera.

PCR (mg/L)	sensitiviteti	1-specificitet
19.875	.795	.175
20.130	.795	.181
20.480	.803	.181
20.760	.803	.188



AUC	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.892	.020	.000	.853	.930

Ndersa vlera optimale cut-off e PCR në diferencimin e likideve malinje nga ato tuberkulare kjo vlerë është 20.820mg/L, (sensitiviteti= 91.8% dhe 1-specificitet = 0.143).  
**Figura 6:** Kurba ROC në diferencimin e klikideve malinje nga likidet tuberkulare

AUC	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound

.938	.026	.000	.887	.989
<b>PCR (mg/L)</b>	<b>sensitiviteti</b>	<b>1-specificitet</b>		
19.4000	.898	.143		
20.8200	.918	.143		
21.8900	.918	.179		
22.6800	.918	.214		

### 8.3.2.2 PCR NË LIKIDET PARAPNEUMONIKE

Gjithësej raste me likide parapneumonike kanë qenë 67 nga të cilët meshkuj 54 (81%) dhe femra 13(19%) raste. PCR mesatare në likid është 85±59 mg/L, më e lartë në mënyrë domethënëse me nëngrupet e tjera, malinje dhe tuberkulare, p<0.0001.

**Tabela 1:** Karakteristikat biokimike të likideve parapneumonike (mesatare ±DS):

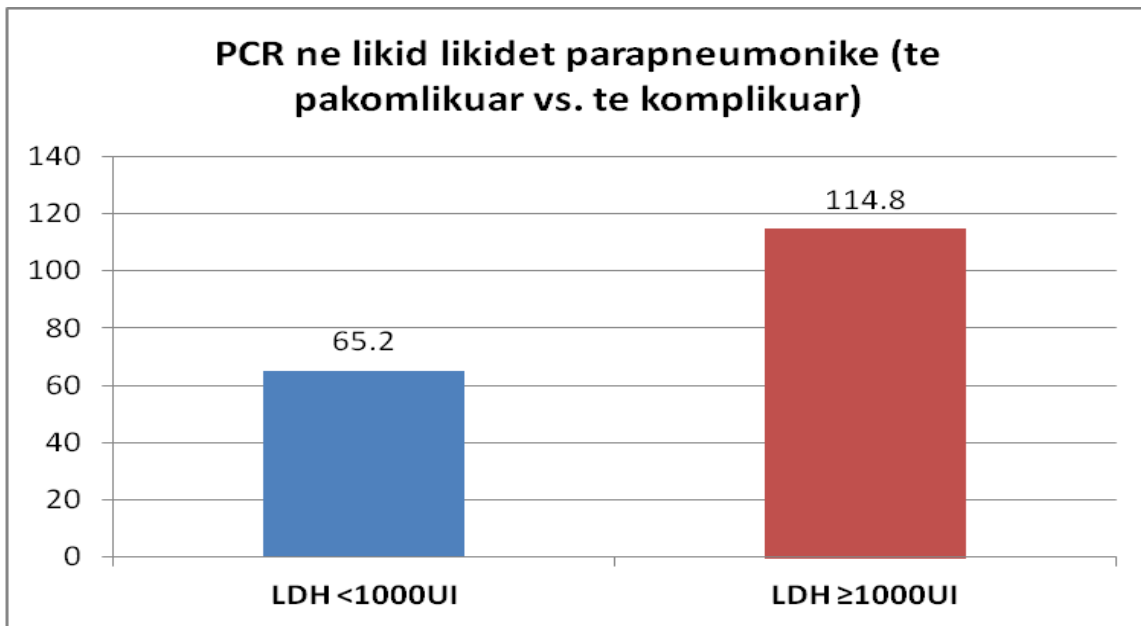
	<b>Eksudate (total)</b>	<b>Likide Parapneum.</b>	<b>P-value</b>
PCR në likid, mg/L	38.8±43.6	85±59.3	<0.001
Proteina në likid,gr/dl	4.8 ±1.08	4.6±1.12	0.338
LDH në likid, U/L	776±594	1332±2013	0.000
Kolesterol në likid,mg/dl	81.1±31.7	80.6±33.7	0.131
Limfocite (%)	63.6±33	36.8±34.9*	<0.001
Neutrofile (%)	35.7±32	78.3±20.6*	<0.001
Mesoteliale (%)	9.7 ±16.1	5.2 ±9.7*	0.036
Eosinofile (%)	4.4 ± 7.9	3.8 ± 4.6	0.824
Monocite (%)	9.0 ± 11.7	8.4 ±9.7	0.028
Makrofage (%)	6.3 ± 6.4	9 ± 7.8*	0.018

Vihet re se raportet likid/gjak per proteinen totale, LDH dhe kolesterolin paraqesin ndryshim jodomethenes. ( respektivisht p=0.338, p=0.796 dhe p=0.075).

**Tabela 2:** Parametrat biokimik te likideve parapneumonike (te pakomlikuar vs. te komplikuuar)

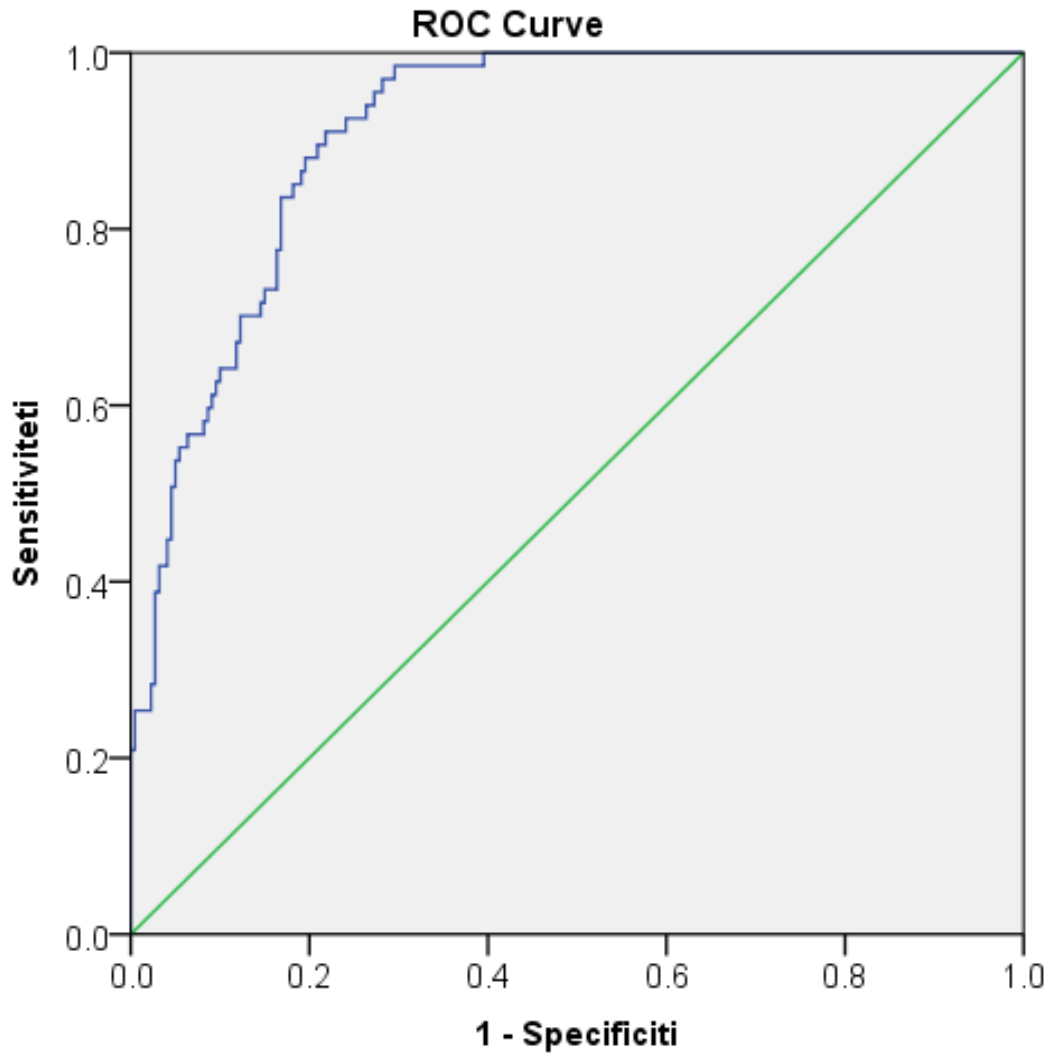
	LDH < 1000UI (mes.±DS)	LDH ≥1000UI (mes.±DS)	p-value
Mosha, vjec	54.8±17.7	55.8±15.4	0.809
Seksi M/F	30/8	22/7	p>0.05

PCR ne likid mg/L	65.2±36.4	114.8±73.79	P=0.0006
glukoza ne likid	83.4±30.4	48.6±38.7	P=0.0001
Proteina ne likid gr%	4.6±1.03	4.7±1.3	P=0.726
kolesteroli ne lik, mg/dl	81.6±28.9	79.2±40.2	P=0.777
Fibrinogjeni, mg/dl	762±259	940±372	P=0.024
Neutrofilet, %	79.9±20.1	79.3±20.6	P=0.922
ADA ne likid	57.8±46.8	66±47	P=0.0462



**Tabela 3:** Performanca diagnostike e PCR për vlera të ndryshme cut-off ne likid, në diferencimin e likideve parapneumonike nga eksudatet e tjera.

	PCR>30mg/L		PCR>40mg/L		PCR>50mg/L		PCR>60mg/L	
	TP 66	FN 67	TP 58	FN 43	TP 48	FN 33	TP 41	FN 20
	FP 1	TN 153	FP 9	TN 177	FP 19	TN 187	FP 26	TN 200
Sensitiviteti	98.5		<b>86.5</b>		71.6		61.2	
Specificiteti	69.5		<b>80.4</b>		85.0		90.9	
PPV	49.6		<b>57.4</b>		59.2		67.2	
NPV	99.3		<b>95.1</b>		90.7		88.4	
Accuracy	76.3		<b>81.8</b>		81.8		83.9	



+LR	3.23	<b>4.42</b>	4.77	6.73
-LR	0.021	<b>0.16</b>	0.33	0.42
YOUDEN indeks	0.680	<b>0.670</b>	0.566	0.520

Vlera cut-off PCR >60 mg/L ka indeksin Youden indeks më të madh (0.833). Për këtë vlerë të PCR sensitiviteti është 94.1%, specificiteti 89.2%, NPV 98.3% dhe pozitive likelihood ratio 8.63.

Bazuar në të dhënat e kurbës ROC vlera optimal cut-off në diferencimin e likideve parapneumonike nga eksudatet e tjera është 45.550 mg/L.

**.Figura 1:**AUC (0.911) në diferencimin e likideve parapneumonike nga eksudatet e tjera

PCR (mg/L)	sensitiviteti	1-specificiteti
44.050	.836	.173
45.200	.836	.168
<b>45.550</b>	<b>0.941</b>	<b>0.108</b>

### 8.3.2.3 LIKIDET TUBERKULARE

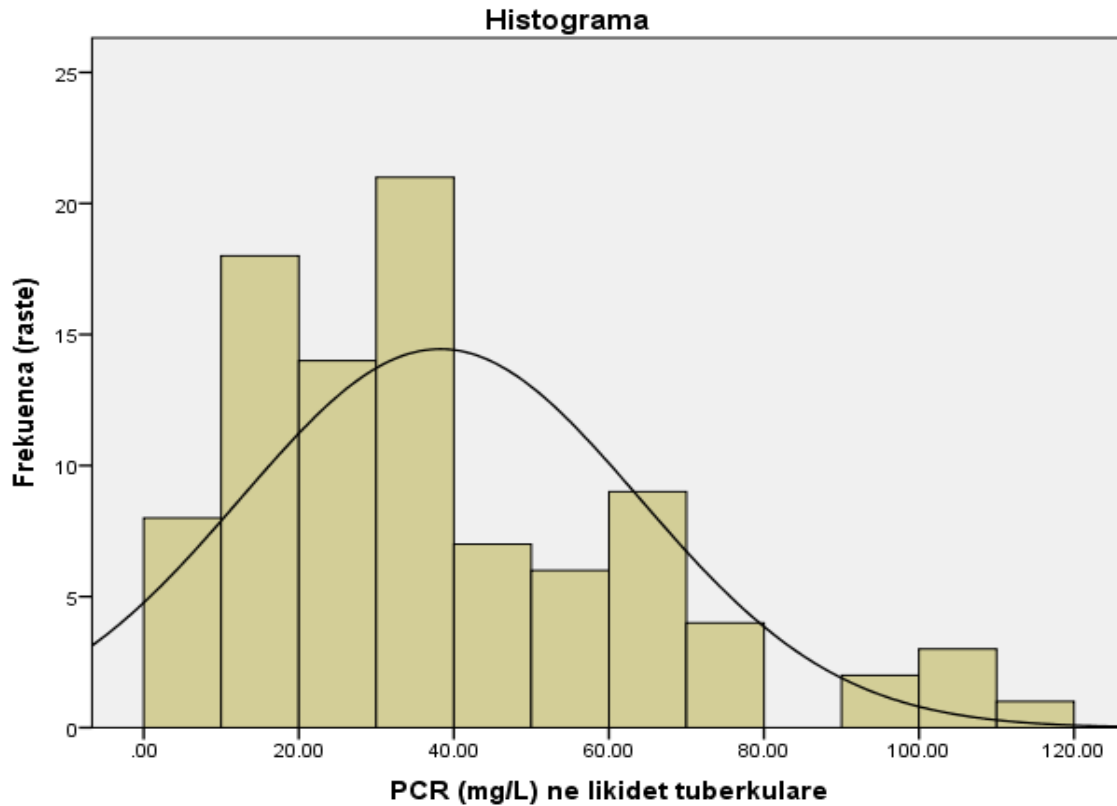
#### 8.3.2.3a PCR në likidet tuberkulare

**Tabela 1:** Karakteristikat biokimike të likideve eksudative tuberkulare:

	Mesatare± SD
PCR në likid, mg/L	38.2±25.7
Proteina në likid,gr/dl	5.14±1.02
LDH në likid, U/L	684±439
Kolesterol në likid,mg/dl	83.3±30.4
Kolesterol likid/ gjak	0.53±0.16
Limfocite (%)	83.3±18*
Neutrofile (%)	16.3±15.4
Mesoteliale (%)	3.5 ±3.3*
Eosinofile (%)	4.0 ± 5
Monocite (%)	5.3 ±4.7*
Makrofage (%)	3.2 ± 2.7*

Vlera mesatare e PCR në likidet tuberkulare është 38.2±25.7 mg/L. Numri më i madh i rasteve me pleurite TB kanë PCR në likid në vlerat midis 20mg/dl dhe 40 mg/L (67 raste). Në 26 pacientë vlera e PCR-së rezultoi më e ulët se 20mg/L. **figura 1** histograma).





**Tabela 2:** Performanca diagnostike për vlera të ndryshme cut-off të PCR në likid në diferencimin e likideve tuberkulare nga ato malinje.

	<b>&gt;15mg/L</b>	<b>&gt;20mg/L</b>	<b>&gt;25mg/L</b>	<b>&gt;30mg/L</b>	<b>&gt; 40mg/L</b>
	TP 77 FN 46	TP 67 FN 25	TP 60 FN 18	TP 53 FN 12	TP 32 FN 7
	FP 16 TN 81	FP 26 TN 102	FP 33 TN 109	FP 40 TN 115	FP 61 TN 120
Sensitiviteti	82.7	<b>72.4</b>	64.5	56.9	34.4
Specificiteti	63.7	<b>80.3</b>	85.8	90.5	94.5
PPV	62.6	<b>72.8</b>	76.9	81.5	82.0
NPV	83.5	<b>79.7</b>	76.7	74.2	66.3
Accuracy	71.8	<b>76.8</b>	76.8	76.3	69.0
+LR	2.28	<b>3.65</b>	4.55	6.03	6.24
-LR	0.26	<b>0.34</b>	0.41	0.47	0.69
Youden indeks	0.465	<b>0.523</b>	0.503	0.475	0.288

PCR në likidet tuberkulare për një cut-off > 20mg/L kishte një Youden indeks më të madh (0.523) me sensitivitet 72.4%, specifisitet 80.3%, NPV 79.7%.

Ndërsa për vlerën cut-off të PCR > 40mg/L rezultojnë vtëm shtatë raste fals negative me specificitet deri në 94.5%, PPV 82.0% dhe +LR: 6.24.

Raporti PCR likid/PCR gjak > 0.50 kishte sensitivitetin më të madh (90.4%) dhe pozitive likelihood ratio (1.69).

**Tabela 3:** Performanca diagnostike e PCR në likidin pleural, në diferencimin e likideve malinje dhe infektive, bazuar në vlerën optimale cut-off (mg/L), sipas analizës së kurbës ROC.

	Vlera optimale cut-off	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	+LR	-LR	PPV (%)	NPV (%)	AUC (95% CI)
LPM vs. LTB	≤20.82	91.8	85.7	5.07	0.1	87.2	93.8	0.938 (0.887-0.989)
LPM vs. LTB+LPP	≤ 20.480	80.3	82	4.94	0.23	79.6	84.2	0.892 (0.853-0.930)
LPP vs. LPM+LTB	≥ 45.20	82.5	85.5	5.64	0.20	63.2	94.4	0.911 (0.879-0.944)

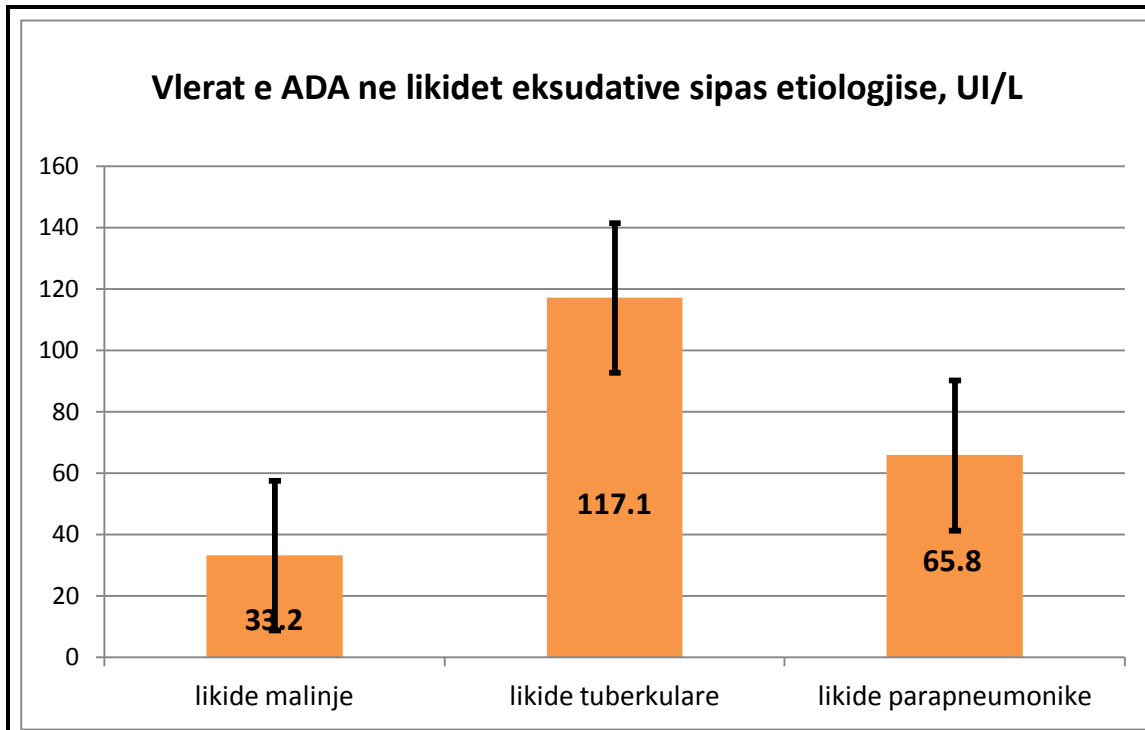
LPP: likide parapneumonike; LTB: tuberkulare; LPM: likide malinje, AUC, area under the curve; CI: intervali i konfidences.

### 8.3.2.3b ADA në diagnozën e likideve tuberkulare

Janë plotësuar me ADA në likid gjithsej 275 raste nga të cilët meshkuj 173(62.9%) dhe femra 96(37.1%) raste. Nga këta 84 raste me likide tuberkulare, 85 raste likide malinje, 40 raste me likide parapneumonike dhe 56 raste me likide transudative. Vlera mesatare e ADA në likid ishte 83.2±79UI/L ( min 3.9UI/L dhe max. 495 UI/L).

**Tabela 4 :** Vlerat e ADA në likid dhe gjak sipas etiologjisë

	Raste gjithësej	Malinje	P/pneumonike	TBC	transudate
ADA në likid (U/L)	71.3±78.6	33.2± 18.4	65.8±51.4	117.1±104	23.1±9.98
ADA në gjak (U/L)	65.2±55.2	32.8± 31.8	59.5±47.1	73.9±65.1	20.8±7.4
Raporti ADA likid/gjak	<b>1.27±1.06</b>	<b>1.0±0.44</b>	<b>1.14±0.75</b>	<b>1.55±1.04</b>	<b>1.1±0.31</b>



**Figura 2:** Paraqitja grafike e Vlerave të ADA në likid sipas etiologjisë, vlerat janë paraqitur ne mesare dhe gabimi stanrd.

Vlera mesatare e ADA në likidet tuberkulare (117.1±104.8 U/L) është më e lartë se në gjithë grupet e tjera jotuberkulare në mënyrë domethënëse: (65.8±39.7U/L dhe 33.2±18.4U/L respektivisht); [p = 0.000; p=0.000].

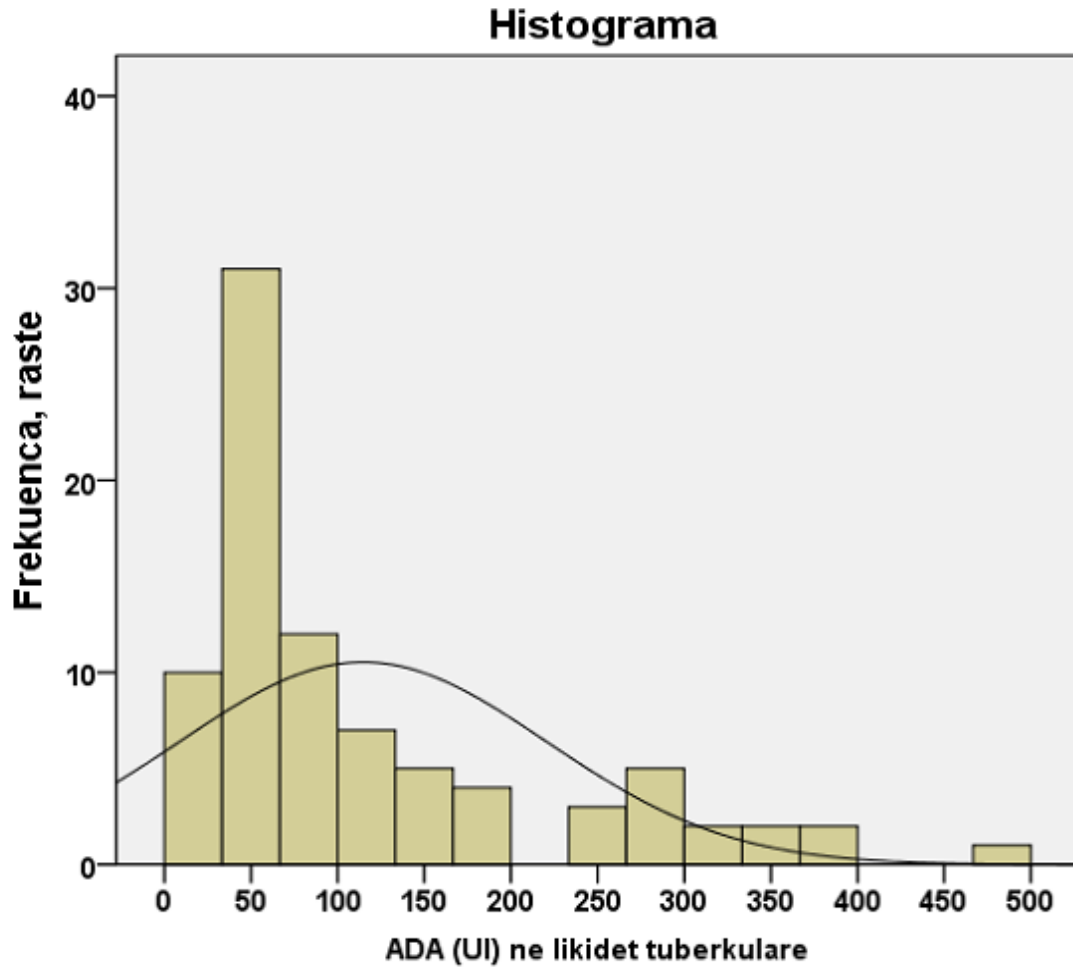
Gjithashtu dhe raporti ADA likid/ gjak rezulton më i lartë në likidet tuberkulare 1.55±1.04 kundrejt 1.0±0.44 për likidet malinje dhe 1.14±0.75 për likidet parapneumonike (p=0.000, dhe p=0.047). Nuk vihet re ndryshim domethënës ne raportet e ADA ne likidet malinje dhe parapneumonike (p=0.930).

Në tabelën e mëposhtme pasqyrohen të dhënat e përpunimit të sigurisë diagnostike të ADA-s për vlera të ndryshme cut-off.

Perpunimi statistikor:

**ANOVA, variabli ADA ne likid, krahasimet midis grupeve**

(I) DG1	(J) DG1	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
malinje	parapneumonik	-32.64636*	13.03455	.035	-63.4077	-1.8850
	TB	-83.89391*	10.35729	.000	-108.3370	-59.4509
parapneumonik	malinje	32.64636*	13.03455	.035	1.8850	63.4077
	TB	-51.24756*	13.28502	.000	-82.6000	-19.8951
TB	malinje	83.89391*	10.35729	.000	59.4509	108.3370
	parapneumonik	51.24756*	13.28502	.000	19.8951	82.6000



**Figura 3:** Histograma e shperndarjes sipas vlerave te ADA (UI)

**Tabela 5:** Siguria diagnostike e ADA-s për vlera të ndryshme cut-off në diferencimin e likideve tuberkulare nga eksudatet e tjera.

	ADA>40UI/L	ADA>50UI/L	ADA>60UL/L	ADA>70UI/L	ADA>80UI/L
	TP 76 FP 46	TP 71 FP 31	<b>TP 68 FP 19</b>	TP 54 FP 5	TP 36 FP 2
	FN 8 N 89	FN 13 TN 104	<b>FN 16 TN 116</b>	FN 30 TN 130	FN 48 TN 133
Sensitiviteti	88	84.5	<b>80.9</b>	64.3	43
Specificiteti	65.9	77.0	<b>85.9</b>	96.3	98.5
PPV	62	70	<b>78.3</b>	81.5	94.7
NPV	90.0	89	<b>88</b>	85.5	73.5
Acuracy	74.4	80	<b>84</b>	84.0	77.1

## VLERA E MARKUESVE BIOKIMIK NE DIAGNOZEN E LIKIDEVE PLEURALE

Youden indeks	0.540	0.615	<b>0.668</b>	0.605	0.413
+LR	2.58	3.68	<b>5.75</b>	17.35	28.9
-LR	0.18	0.20	<b>0.22</b>	0.37	0.58

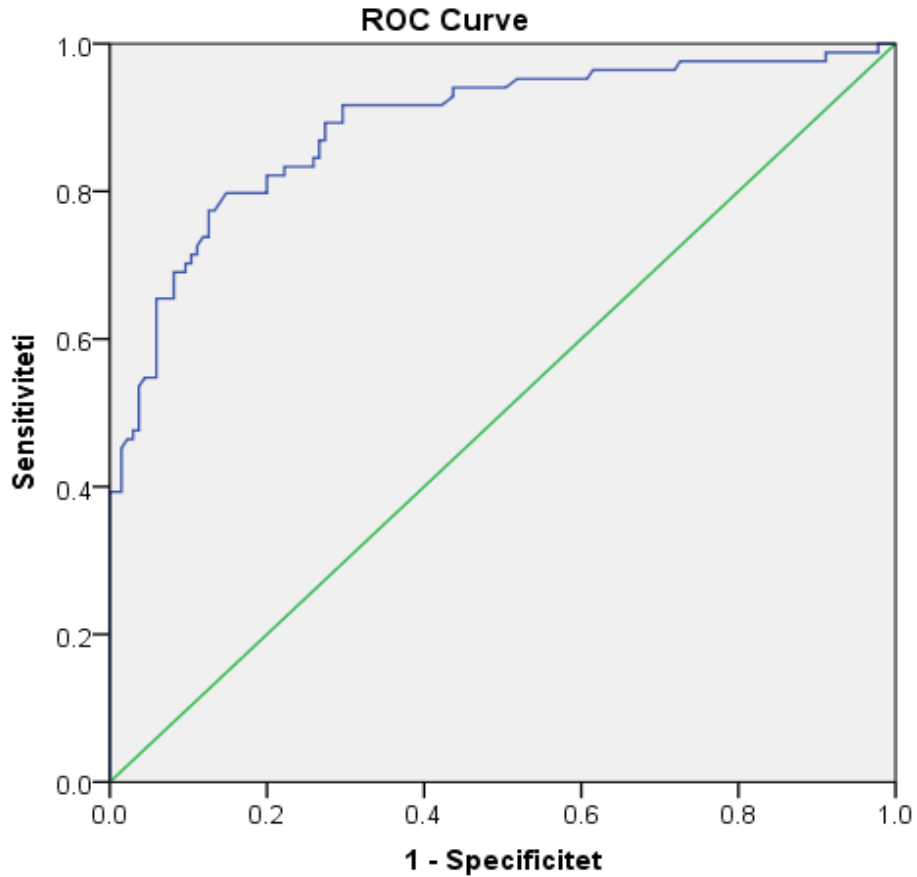
Sensitiviteti i ADA për cut-off in e pranuar >40UI/L në diagnozën e likideve tuberkulare është i lartë (88.2%) ndërsa specificiteti është i ulët (73.6%).

Për vlerën cut-off 40UI/L na rezultojnë 8 (9.5%) raste tuberkulare fals negative ndërsa 46(34%) raste rezultojnë fals pozitive (malinje dhe parapneumonike).

Për vlerën e ADA >60 UI/L rezulton cut-off-i më i mirë me sensitivitet 80.9%, specificitet 85.9% dhe YODEN indeks më i madh 0.668. Për këtë vlerë të ADA vihet re NPV në vlerën e 88% dhe siguria diagnostike më e madhe 84%.

Mbi vlerën e ADA>70U/L janë vetëm pese raste me likide malinje dhe parapneumonik, ndërsa asnjë rast malinj nuk rezulton mbi vlerën e ADA >80UI/L.

Bazuar ne te dhenat e kurbes ROC vlera optimal cut-off ishte 59.950UI/L, e paraqitur ne grafikun e meposhtem.



**Figura 4:** AUC ne diferencimin e likideve tuberkulara nga eksudatet e tjera.

PCR (mg/L)	sensitiviteti	1-specificitet
58.1000	.798	.170
59.4500	.798	.156
59.9500	.798	.148
60.3500	.774	.133

**Area Under the Curve** Test Result Variable(s): ADA ne likid

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.888	.024	.000	.841	.936

**Tabela 6:** Performanca diagnostike e kombinimit të ADA dhe PCR në diagnozën e likideve TB.

	Sensitiviteti	Specificiteti	PPV	NPV	+LH	-LH	accuracy
ADA >60 U/L	80.9%	95%	88.3%	91.5%	16.1	0.2	90
PCR > 20 mg/L	72.4%	72.3%	56%	74.6%	2.6	0.5	72.3
ADA> 60 U/L; PCR >20 mg/L	<b>93.5%</b>	<b>85.70%</b>	<b>75%</b>	<b>87%</b>	<b>5.9</b>	<b>0.12</b>	<b>88%</b>

Duke vlerësuar kombinimet e ndryshme të vlerave cut-off të ADA dhe PCR shohim se për vlerat e ADA > 60 U/L dhe PCR > 20 mg/dl sensitiviteti për likidet tuberkulare rritet në 93.5%, NPV në 87%, ndërsa specificiteti arin në 85.7% dhe siguria diagnostike në 88%.

#### Correlations

	ADA ne likid	PCR ne likid	LDH ne likid	fibrinogjeni
Pearson Correlation	1	-.078	.343**	.059
ADA ne likid Sig. (2-tailed)		.482	.001	.597
N	84	93	93	93
Pearson Correlation	-.078	1	.417**	.466**
PCR ne likid Sig. (2-tailed)	.482		.000	.000
N	84	93	93	93
Pearson Correlation	.343**	.417**	1	.230*
LDH ne likid Sig. (2-tailed)	.001	.000		.027
N	84	93	93	93
Pearson Correlation	.059	.466**	.230*	1
fibrinogjeni Sig. (2-tailed)	.597	.000	.027	
N	84	93	93	93

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Vihet re korrelacion i mire ADA likid / LDH ne likid, PCR ne likid / LDH ne likid si dhe PCR ne likid dhe fibrinogjenit ku dhe korrelacioni eshte me i forte (0.466). Ku rse koreelacioni PCR ne likid / ADA ne likid eshte negative (- 0.78)

## 8.4 DISKUTIM

Në këtë studim u vlerësua performanca diagnostike e tre markuesve: CRP , Pro BNP dhe ADA, në serum dhe likidin pleural në një popullatë pacientësh me likid pleural transudativ, infektiv dhe malinj.

Versamentet pleurale janë komplikacione të shpeshta të shumë sëmundjeve pulmonare dhe jo pulmonare.

Toracenteza është mënyra kryesore e vlerësimit të likideve pleurale dhe rezultatet e sajë ndihmojnë në strategjinë e mëtejshme të ekzaminimeve dhe ndjekjes së likidit pleural. Megjithatë shkaku i efusionit pleural mund të mos zbulohet pas torakocentezës deri në 25% të rasteve. Kategorizimi i versamenteve pleurale në transudate dhe eksudate sipas kriterëve të Light et al. është hapi i parë dhe me i rëndësishëm në fillimin e ngushtimit të diagnozës diferenciale dhe drejtimin e hetimeve dhe menaxhimit të mëvonshëm [5]. Këto kritere megjithëse me një sensitivitet gati 100 % në diagnozën e eksudateve dhe “gold standard” që prej vitit 1972, i keqklasifikojnë rreth 20% të transudateve me origjinë kardiakë që kanë përdorur diuretikë si eksudate [22]. Në këtë studim rezulton se 28/86 raste (32%) likide transudative me origjinë kardiakë, janë keqklasifikuar si eksudate me kriteret e Light.

Nga studimi vihet re predominimi në përgjithësi i likideve pleurale tek meshkujt në mënyrë domethënëse krahasuar me femrat (67.2% vs.32,7% respektivisht),  $p < 0.001$ . Ky ndryshim është mjaft i dukshëm në rastin e likideve transudative (72%/28% respektivisht) , ndërsa sipas nëngrupeve të likideve eksudative ky ndryshim vihet re në likidet parapneumonike (M/F: 54(81%) vs.13(19% respektivisht), si dhe likidet tuberkulare, ku meshkujt përbëjnë 2/3 e tyre (66.6%). Në rastin e likideve malinje ky ndryshim është jodomethënës për shkak të numrit të madh të likideve malinje të lidhur me kancerin e gjirit, ovareve me predominim në seksin femër (meshkuj 66(56.9 % dhe femra 50(43.1%). Këto të dhëna përputhen me ato të literaturës [3] dhe me të dhënat tona statistikore të spitalit.

Mosha më e madhe vihet re tek likidet transudative dhe malinje, ndërsa rastet variojnë në një diapazon të gjërë (nga mosha 14-103 vjeç). Kjo shpjegohet me faktin se shumica e të sëmurëve me likid transudativ janë me origjinë nga insuficienca kardiakë kronike 58 raste (67.4%), e cila është patologji e moshave të avancuara. Nga histograma vihet re predominimi grupmoshave në dekadën e gjashtë dhe shtatë.

PCR konsiderohet të jetë një biomarker i zgjedhur për të zbuluar një gjendje inflamatore pavarësisht nëse ajo është e shkaktuar nga një infeksion apo jo. Nivelet pleurale të PCR mund të jenë rezultat i difuzionit nga gjaku ose si pasojë e reagimit pasues të inflamacionit lokal në kavitetin pleural, që çon në prodhimin e IL-6 dhe TNF- $\alpha$  të cilët janë citokina proinflamatorë dhe rregullator të inflamacionit dhe dëmtimit indor.

Në studim niveli i PCR në likidet transudative rezultoi më i ulët ( $7.03 \pm 10.1$  mg/L kundrejt  $38.8 \pm 43.9$  mg/L) se në likidet eksudative, me një ndryshim statistikisht domethënës ( $p < 0.0001$ ). Ky rezultat përputhet me studimet e autorëve të huaj (Ü U. Yilmaz Turay, et al.; Alexandrakis et al. 2001; [40.41]) dhe me një studimin tonë (Kapiszyz P, Argjiri Dh et al. 2009 [48]). Edhe raporti i PCR likid/ PCR gjak në likidet



transudative rezulton më i ulët se në likidet eksudative ( $0.36 \pm 0.24$  vs.  $0.64 \pm 0.66$  respektivisht,  $p=0.012$ ). Këto të dhëna përputhen me ato të R. Light et al. (2001) të cilët konkludojnë se nëse raporti PCR likid/gjak është  $<0.5$  flet për natyrë transudative. Kjo e dhënë është mjaft me vlerë sidomos në rastet me PCR në likid mbi 20 mg/L.

Nga studimi duket se seksi nuk ndikon në nivelin e PCR në likidin pleural (meshkuj/femra:  $7.23$  vs.  $6.54$  respektivisht;  $p=0.314$ ). Rreth 90% e rasteve me likide transudative (77) kanë vlera të PCR në likid  $\leq 15$  mg/L, ndërsa asnjë rast nuk rezulton mbi 25 mg/L. Numri i lartë i rasteve fals pozitive (99) për PCR  $\leq 15$  mg/L është i lidhur me numrin e lartë të rasteve me likide malinje nën këtë vlerë në grupin e eksudateve.

Vlera cut-off më e mirë e PCR në likid në diferencimin e likidit transudativ nga ai eksudativ, bazuar ne YOUDEN indeks ( $0.678$ ) është PCR  $\leq 15$  mg/L. Për këtë nivel të PCR arrihet sensitiviteti maximal 89.5%, me spacificitet 65.5%. AUC bazuar në të dhënat e kurbës ROC, rezulton në vlerat mjaft të larta 0.822, ndersa vlera optimale cut-off eshte 15.465mg/L. Për kete vlere cut-off NPV eshte mjaft e larte (96.4%). Vetem 3/86 rastet me likid transudativ kalojne vleren PCR  $>20$ mg/L, duke e bere mundësi pothuajse zero që një likid pleural të jetë transudativ mbi keto vlera.

Në këtë studim rezulton se 28 (48%) raste me likide transudative me origjine kardiake, janë keqklasifikuar si eksudate në bazë të kriterëve të Light. Këto të dhëna janë pak më të larta se ato të literaturës (30%), (Romero-Candiera S et al. 2001[51]). ProBNP në gjak  $>500$ ng/L, ka riklasifikuar në mënyrë korekte 26 nga 28 (93.2%) pacientët e keqklasifikuar si eksudate me kriteret e Lightit, ndërsa PCR  $<15$  mg/L ka riklasifikuar në mënyrë korekte 25/28 rastet (90%) dhe 27/28 rastet (96.4%) për koncentimin  $<20$  mg/L. Pra vihet re se sensitiviteti i PCR dhe ProBNP në klasifikimin korrekt të transudateve është i ngjashëm. Meqënëse PCR është shumë më i lirë se ProBNP, i lehtë për tu aplikuar edhe ne klinika jo të specializuara është markues më i zgjedhur.

Likidet pleurale eksudative përbëjnë mbi  $\frac{3}{4}$  e likideve pleurale. Niveli i PCR në likidet eksudative (38.8 mg/L) është më i lartë në mënyrë domethënëse krahasuar me likidet transudative. Nivelet e PCR në likidin pleural CRP ishin më të larta në likidet parapneumonike krahasuar me ato tuberkulare dhe malinje. Kjo e dhënë përputhet me literature bashkëkohore ku autoret nënvizojne faktin se se vlera të larta të PCR ( $>45$  mg/L) janë mjaft sugjeruese për pleurit me natyrë infektive dhe inflamatore, ndërsa vlera të ulta të PCR në likid sugjron për patologji malinje (Porcel dhe al,etj.[54]).

Niveli i PCR në gjak është më i lartë për të tre nëngrupet e eksudateve, por ndryshim domethënës vihet re në likidet parapneumonike dhe tuberkulare.

Likidet malinje kanë nivelin më të ulët të PCR ( $13.6$ mg/L kundrejt  $85$ mg/L dhe  $38.2$  mg/L për likidet parapneumonike dhe tuberkulare, respektivisht,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Në pjesën më të madhe likidet malinje janë të lidhur me karcinomen malinje pulmonare (60 raste), ndërsa prekje direkte e pleures nga mesotelioma rezulton në 24 raste, këto më të shprehura në seksin mashkull me 15 raste. Nga 160 rastet me likide jomalinje, vetëm tetë raste (5%) rezultuan fals pozitive për vlerën e PCR  $<10$ mg/L dhe 16 raste për vlerat PCR  $<15$ mg/L.

Vlera cut-off më e mirë e PCR në likidin pleural në diferencimin e likidit malinj nga eksudatet e tjera ishte PCR  $\leq 20$  mg/L. Për këtë vlerë Youden indeks ishte më i madh ( $0.640$ ), sensitiviteti 80.3%, spacificiteti 83.76% dhe pozitive likelihood ratio prej 4.94.

AUC, bazuar në kurbën ROC për këtë vlerë të PCR rezultoi të jetë 0.892 (95% confidencë 0.853-0.930), ndërsa vlera cut-off optimale ishte 20.480mg/L.

Performanca diagnostike në diferencimin e likideve malinje nga to tuberkulare duket të jetë më e lartë se ajo në diferencimin e eksudateve të tjera. Bazuar në të dhënat e kurbës ROC vlera optimale rezulton PCR<20.82. Për këtë vlerë AUC është 0.938 (95% confidencë 0.887-0.989) sensitiviteti është 91.8% ndërsa specificiteti 85.7% dhe NPV 93.8%.

Këto të dhëna tregojnë se PCR në vlerat <20mg/L është sugjerues i fortë për natyrën malinje të likidit, ndërsa PCR në likid >30 mg/L pothuajse i përjashton likidet malinje. Raporti i PCR në likid/PCR në gjak ishte i ngjashëm me likidet parapneumonike (0.56 kundrejt 0.58 respektivisht) ndërsa është dukshëm më i ulët krahasuar me pleuritët tuberkulare (0.56 vs. 0.79 respektivisht).

PCR mesatare në likidet parapneumonike është 85±59mg/L, më e lartë në mënyrë domethënëse me nëngrupet e tjera, (p<0.001). Ky nivel është rezultat i prodhimit lokal të PCR në hapësirën pleurale për shkak të nivelit të lartë të citokinave proinflatore si IL-6, si dhe për shkak të rrjedhjes së PCR nga plazma në hapsirën plurale të inflamuar.

Të dhënat e studimit janë në përputhje me të dhënat e studimit të Chen SC, W Chen et al. [46] (2006), të cilët kanë vlerësuar rolin e PCR në dallimin midis likideve parapneumonike të komplikuar dhe empiema dhe atyre të pakomlikuar. Për likidet parapneumonike vlera cut-off e PCR >50 mg/L ka Youden indeks dhe pozitive likelihood ratio më të madh (0.566), specificiteti 85% dhe +LR 4.77.

Vlera optimal cut-off bazuar ne kurben ROC rezultoi 45.20 mg/L dhe AUC 0.911(95% confidence, 0.879 dhe 0.944). per kete vlere sensitiviteti ne diferencimin e likideve parapneumonike nga eksudatet e tjera ishte 82.5%, specificiteti 85.5% dhe NPV 94.4%.

Sidoqofte ka dhe studime (Botana-Rial M et al.) ku autoret konkludojne se matja e PCR nuk është një parametër ndihmës në dallimin midis efusioneve pleurale beninje dhe atyre malinje (MPE) dhe nuk siguron një informacion ndihmës në praktikën klinike[50].

Një numër studimesh tregojnë përdorimin e PCR si një ndihmë në diagnozen e likideve pleurale tuberkulare; vlera të ulura të PCR (<20 mg/L) e bëjnë këtë diagnozë të pamundur ndërsa është një indikacion i fortë për malinjitet në pacientët me likid eksudativ.

Në studim 67/93 rastet me pleurit TB kishin PCR ne likid ne vlerat midis 20-40 mg/L, 26 pacientë kishin PCR ne likid <20mg/L dhe vetem 7 raste me PCR>40 mg/L. Per rastet me nivel te ulur te PCR në likid dhe në gjak duket se infeksioni tuberkular nuk është në fazën akute që korrespondon me historinë e gjatë të sëmundjes, me vlera të ulta të LDH dhe proteinës në likid dhe me shumë mbeturina, ndërsa vlerat e PCR>20 mg/l tregojne se infeksioni është pak a shumë në fazen e tije akute.

Kështu vlerat e PCR< 20mg/l janë karakteristikë për inflamacionin joakut dhe nuk përjashtojnë diagnozën e tuberkulozit dhe infeksioneve të tjera kronike. Këto të dhëna janë të njejta me ato të studimit të Castano Vidriales IJL et al. ku ata paraqesin dy raste me pleurit tuberkular me PCR <10mg/L. Në likidet tuberkulare vlera cut-off më e mirë në diferencimin e likideve tuberkulare nga ato malinje ishte për PCR në likid >20mg/dl. Për këtë vlerë të PCR, Youden indeks ishte 0.523, sensitiviteti 72.4%, NPV 77.6 dhe AUC: 0.93.

Ka një korelacion të mirë midis PCR-së në likid dhe gjak (transudatet 0.63, eksudatet 0.83, tabela 8). Nisur nga kjo e dhënë si dhe fakti që PCR është markues i inflamacionit

do të ishte e kuptueshme që matja e PCR në gjak mund të ishte e mjaftueshme në diferencimin e likideve pleurale. Por siguria diagnostike e PCR në gjak (sensitiviteti, specificiteti, AUC) është shumë më të ulët krahasuar me nivelet e PCR në likid, për shkak të faktorëve të shumtë konfundues me efekt inflamator. Kjo e bën matjen e PCR në gjak në diferencimin e likideve pleurale të pasigurtë.

Adenosine deaminase (ADA) është një enzimë e pranishme në limfocitet, dhe niveli i saj në likidin pleural është rritur ndjeshëm në shumicën e efusioneve pleurale tuberkulare. Nga të dhënat e studimeve të shumta duket se diagnoza e likideve pleurale tuberkulare mund të vihet me siguri kur niveli i ADA në likid është mbi 40 UI/L.

Në studim vlera mesatare e ADA në likidet tuberkulare rezultoi më e lartë se në të gjithë grupet e tjera jotuberkulare në mënyrë domethënëse: (117.1±104.8 U/L kundrejt 65.8±51.4U/L dhe 33.2±18.4 respektivisht); [p < 0.001]. Gjithashtu dhe raporti ADA likid/ gjak rezultoi më i lartë në likidet tuberkulare 1.55±1.04 kundrejt 1.0±0.44 për likidet malinje dhe 1.14±0.75 për likidet parapneumonike, me ndryshim statistikor domethënës (p=0.000 dhe p=0.047 respektivisht).

Për vlerën cut-off 40UI/L na rezultojnë 8 (10.7%) raste tuberkulare fals negative ndërsa 46 (34%) raste rezultojnë fals pozitive (malinje dhe parapneumonike). Vlera cut-off më e mirë në studim rezultoi për vlerën e ADA>60 UI/L me sensitivitet 80.9%, specificitet 85.9% dhe YODEN indeks më i madh 0.668 (tabela x). Me rritjen e vleres se ADA vihet re ulje e fals pozitivitetit. Kashtu mbi vleren e ADA>70 U/L janë vetëm pese fals pozitive nga te cilet 2 raste me likide malinje dhe 3 raste me likide parapneumonike, ndërsa asnjë rast malinj nuk rezultoi mbi vlerën e ADA >80UI/L. Kjo shpjëgohet me faktin se në vendet me prevalencë të ulët të tuberkulozit drejt së cilës po shkon dhe vendi ynë, një vlerë cut-off më e lartë kufizon mundësinë për fals pozitivitet.

Bazuar ne te dhenat e kurbes ROC vlera optimal cut-off e ADA-s ne diferencimin e likideve tuberkulare nga ato te tjera eshte 59.85 U/L, per te cilen AUC rezulton 0.888 (95% confidence, 0.841 dhe 0.936). Në literaturën bashkëkohore ka disa studime që trajtojnë vlerën e kombinimit të disa markuesve biokimik në diferencimin e likideve pleurale. Kështu në studimin e tyre Daniil dhe bashkautorë [49] konkludojnë se kombinimi i ADA dhe PCR në likidin pleural mund të jetë sufficient në diferencimin midis nëngrupeve të likideve pleurale eksudative. Në studim vihet re se kombinimi i PCR> 20 mg/L dhe ADA> 60U/L rrit si sensitivitetin (93.5%) po ashtu dhe specificitetin (85.7%), në diagnozën e tuberkulozit.

## 8.5 KONKLUZIONE

Konkluzioni kryesor i studimit është se këta markues mund të jenë të dobishëm për diferencimin midis një likidi transudativ nga ai eksudativ (PCR, ProBNP), midis pleuriteve tuberkulare nga ato malinje (ADA) dhe midis pleuriteve malinje nga ato eksudative beninje (PCR).

Duke marrë në konsideratë anamnezën e të sëmurit, të dhënat klinike dhe ekzaminimin objektiv sugjeruese për likid transudativ, gjetja e PCR në likid në vlera të ulta (<15 mg/L) rrit mundësinë për këtë diagnozë, sidomos në rastet kur proteinat në likid janë në kufi dhe kriteret e Light janë kontradiktore.

Mundësia që një likid pleural të jetë transudativ për vlera të PCR në likid >20mg/L është pothuajse zero.

Nga studimi rezulton se sensitiviteti i PCR dhe ProBNP në klasifikimin korrekt të transudateve është i ngjashëm.

Sidoqoftë PCR mbetet markues më i zgjedhur sidomos për vendet me të ardhura të pakta dhe mesatare si vendi ynë, pasi është shumë më i lirë, i shpejtë, i lehtë të kryhet edhe në klinika jo të specializuara krahasuar me ProBNP.

Gjithashtu edhe raporti PCR likid/ gjak <0.36, ndihmon në diagnozën e transudateve, sidomos për rastet me vlera të PCR>20 mg/L.

Në rastin e likideve eksudative limfocitare sa më e ulët të jetë vlera e PCR aq më e madhe është mundësia që likidi të jetë malinj. PCR në likid <20mg/L është sugjerues i fortë për likid malinj, ndërsa PCR >30 mg/L pothuajse e përjashton diagnozën e likideve malinje.

Në rastin e likideve tuberkulare vlerat e PCR në likid janë mjaft variabile. Kjo për shkak se ato kanë lidhje se në ç'fazë ndodhet inflamacioni në kohën e marrjes së analizës. Nëse likidi është në fazën akute, niveli i PCR në likid është i lartë, ndërsa në fazën subakute dhe kronike vlerat e PCR janë me të ulura.

Për këtë arsye vlerat e PCR duhet të meren në lidhje të ngushtë me anamnezën e të sëmurit. PCR në likid<30 mg/L pothuajse e përjashton tuberkulozin në fazën akute të tij.

Në studim rezulton se vlerat e PCR në likidet parapneumonike janë më të larta në mënyrë domethënëse krahasuar me nëngrupet e tjera eksudative.

Megjithatë diagnoza e likideve parapneumonike është më specifike pasi bazohet në mbizotërimin e neutrofileve në likid si dhe bashkëshoqërimi me pneumoni me klinike dhe imazh radiologjik mjaft sugjerues.

PCR në likid nuk mund të jetë superiore ndaj pH<7.20, glukoza<60 mg/dL, nivel i lartë i LDH në dallimin e empiriës.

Matja e nivelit të PCR në gjak nuk mund të jetë e mjaftueshme në diagnozën e likideve pleurale. Kjo shpjegohet me faktin se nivelet e PCR në likidin pleural janë të lidhura si me inflamacionin sistemik ashtu edhe me inflamacionin lokal në kavitetin pleural.

Në studim rezulton se cut-off-i më i mirë i ADA në diagnozën e likideve tuberkulare është  $>60\text{U/L}$ .

Kjo tregon se për vendet me prevalencë të ulët të tuberkulozit, si vendi ynë, një cut-off më i lartë se  $40\text{U/L}$ , pakeson mundësinë për fals pozitivitetit.

Vlerësimi i ADA duke qënë një test i thjeshtë, i lirë, i shpejtë dhe joinvaziv, mund të bëhet pjesë integrale e punës për diagnozën diferenciale të likideve pleurale eksudative, në rastet e dyshuara si likide tuberkulare.

Kombinimi i ADA me markuesit e tjerë biologjikë si PCR rrit sigurinë e diagnozës së likideve tuberkulare dhe atyre malinje.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Sahn SA. Pleural effusions of extravascular origin. *Clin Chest Med.* Jun 2006; 27(2): 285-308.
2. Light RW. The undiagnosed pleural effusion. *Clin Chest Med.* Jun 2006;27(2): 309-19.
3. Noppen M. Normal volume and cellular contents of pleural fluid. *Curr Opin Pulm Med.* Jul 2001;7(4):180-2
4. Culotta R, Taylor D. Diseases of the pleura. In: Ali J, Summer WR, Levitzky MG, *Pulmonary Pathophysiology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2005:194-212.
5. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and eksudates. *Ann Intern Med.* Oct 1972;77(4):507-13.
6. Kalantri S, Joshi R, Lokhande T, Singh A, Morgan M, Colford JM Jr, et al. Accuracy and reliability of physical signs in the diagnosis of pleural effusion. *Respir Med.* Mar 2007;101(3):431-8.
7. Froudarakis ME. Diagnostic work-up of pleural effusions. *Respiration.* 2008;75(1):4-13
8. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, Crow HC. *Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule.* Acad Radiol 1996; 3:103-109.
9. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK, Goodman LR. *Detection of pleural effusions on Supine chest radiographs.* AJR Am J Roentgenol 1987; 148:681-683
10. Kohan JM, Poe RH, Israel RH, Kennedy JD, Benazzi RB, Kallay MC and Greenblatt DW. *Value of chest ultrasonography versus decubitus roentgenology for thoracentesis.* Am Rev Respir Dis 1986; 133: 1124- 1126.
11. Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. *Accuracy of pleural puncture sitë s. A prospective comparison of clinical examination with ultrasound.* Chest 2003. 123:436- 441.
12. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. *Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion.* Toraks 2009; 64: 139-143.
13. Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP et al. *Parietal pleural changes in empyema: appearances on CT.* Radiology 1990. 175:145
14. Traill ZC, Davies RJO and Gleeson FV. *Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions.* Clinical Radiology 2001
15. Knuuttila A, Kivisaari L, Kivisaari A et al. *Evaluation of pleural disease using MR and CT.* Acta Radiologica 2001; 42: 502-507.
16. Geisel FL, Bischoff H, Von Të ngg-Kobligk H et al. *Dynamic contrast enhanced MRI of malignant pleural mesothelioma: A feasibility study of non-invasive assessment, therapeutic follow-up, and possible predictor of improved outcome.* Chest 2006; 129; 1570- 1576.
17. Francis RJ, Byrne MJ, Van der Schaaf AA et al. *Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18 F-FDG PET*

- scans. J Nucl Med* 2007; 48:1449-1458.
18. Ferrer A, Osset J, Alegre J, Surinach JM, Crespo E, Fernandez DS et al. *Prospective clinical and microbiological study of pleural effusions*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:237-241.
  19. Abouzgeib W, Barttë r T, Dagher H et al. *A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion*. *Chest* 2009; 135:999-1001
  20. Villena V, Lopez-Encuentra A, Garcia – Lujan R, Echave -Sustaeta J et al. *Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentë sis*. *Chest* 2004. 125/1(156- 9).
  21. Ali H A, Lippmann M, Mundathaje U et al. *Spontaneous hemotoraks*. *Chest* 2008; 134 (5): 1056-1065.
  22. Light R W, MacGreggor I, Luchsinger PC et al. *Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and eksudates*. *Annals of Internal Medicine* 1972; 77: 507- 513
  23. Dekker A, Bupp PA. *Cytology of serous effusions. An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears*. *Am J ClinPathol* 1978; 70:855-860.
  24. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. *Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia*. *Am J Med* 1984; 77:915-920.
  25. Garcia L. *The value of multiple fluid specimens in the cytological diqgnosis of malignancy*. *Mod Pathol* 1994; 7:665-668.
  26. Denton K et al. *Tissue pathways for exfoliative cytology*. Royal College of Pathologists. 2009.
  27. Good JT, Jr., Taryle DA, Maulitz RM, Kaplan RL, Sahn SA. *The diagnostic value of pleural fluid pH*. *Chest* 1980; 78:55-59.
  28. Heffner JE, Nietë rt PJ, Barbieri C. *Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions*. *Chest* 2000; 117: 79-86.
  29. Potts DE, Taryle A, Sahn SA. *The glucose-pH relationship in parapneumonic effusions*. *Arch Intë rn Med* 1978; 138:1378- 1380.
  30. Light RW and Ball WC. *Glucose and amylase in pleural effusions*. *JAMA* 1973;225:257- 260.
  31. Tomlinson JR. *Invasive procedures in the diagnosis of pleural disease*. *Semin Respir Med* 1987;9:30-60.
  32. Adams RF, Gleeson FV. *Për cutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma*. *Chest* 2001; 120:1798-1802
  33. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJO. *Standard pleural biopsy versus CT guided cutting-needle biopsy for the diagnosis of malignant disease in pleural effusions : a randomised controlled trial*. *Lancet* 2003;361:1326-31
  34. Oldenburg, F. A., Jr. and M. T. Newhouse. 1979. *Thoracoscopy. A safe, accuratë diagnostic procedure using the rigid thoracoscope and local anesthesia*. *Chest* 75:45-50.
  35. Sakuraba, M., K. Masuda, A. Hebisawa, Y. Sagara, and H. Komatsu. *Diagnostic value of thoracoscopic pleural biopsy for pleurisy undër local*

- anaesthesia. ANZ.J.Surg 2006. 76:722- 724*
36. Viskum K, Enk B. *Complications of thoracoscopy. Poumon Coeur 1981; 37: 25-8.*
  37. Heaton RW, Roberts CM. *The role of fiberoptic bronchoscopy in the investigation of pleural effusion. Postgrad Med J 1988; 64:581-582.*
  38. Chang SC, Për ng RP. *The role of fiberoptic bronchoscopy in evaluating the causes of pleural effusions. Arch Intë rn Med 1989; 149:855-857.*
  39. José M. Porcel, MD *Pleural Fluid Biomarkers Beyond the Light Criteria; Clin Chest Med 34 (2013) 27–37*
  40. Yilmaz TO, Yildnui Z, Turkoz Y. *Use of pleural fluid Creactive protein in diagnosis of pleural effusions. Resp. Med. 2000;94:432-5.*
  41. Alexandrakis MG, Kyriakon US and Bouros U. *Interleukin-6 and its relationships to acute phase proteins in serous effusion differentiation. Oncol. Rep. 2001;82:415-20.*
  42. Light RW. *Etiology of pleural effusion, Pleural Diseases 4th Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001:86-95.*
  43. Garcia E, Pachon E, Soler MJ, Padilla-Navas 1, Romero V, Shum C. *C-reactive protein in lymphocytic pleural effusions: a diagnostic aid in tubereulous pleuritis. Respiration. 2005;724.*
  44. Virdahis CH, Amores AC. *Metabolic and scintigraphic studied radioiodinated human C- reactive protein in healthy and disease. J. Clin. Invest. 1992;1351-57.*
  45. Garcia E Pachon. *Diagnostic value of C-reactive protein in eksudative pleural effusions. European Journal of Internal Medicine. 2002;13:246-24.*
  46. Chen SC, W Chen, WH Thu, VH Yu, CM Shih. *Role of pleural fluid C-Reactive protein concentration in discriminating uncomplicated parapneumonic pleural effusions from complicated parapneumonie effusion and empyema. Lung Journal. 2006;184.*
  47. J. M. Porcel , M. Vives , G. Cao , S. Bielsa , A. Ruiz-González , A. Martínez-Iribarren and A. Esquerda. *Biomarkers of infection in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural effusions, Eur Respir J, 2009;34:1383–9.*
  48. Kapisyzi P, Argjiri Dh,Byrazeri G, Mitre A, Beli J et al.*Use of pleural fluid C reactive proteins level as diagnostic marker for pleural effusions.Chest;2009;136:30-36*
  49. Daniil ZD, Zintzaras E, Kiropoulos T, et al. *Discrimination of eksudative pleural effusions based on multiple biological parameters. Eur Respir J 2007;30:957–964.)*
  50. Botana-Rial M, Casado-Rey P, Leiro-Fernández V, Andrade-Olivie M, Represas-Represas C, Fernández-Villar A. *Validity of procalcitonin and C-reactive protein measurement when differentiating between benign and malignant pleural effusion. Clin Lab 2011;57:373–378.*
  51. Romero-Candiera S, Fernandez C, Martin C et al. *Influence of diuretics on the concentration of proteins and other componë n ts of pleural transudatë s in patients with heart failure. Am J Med 2001; 110: 681-686.*
  52. Gotsman I, Fridlendër Z, Meirovitz A et al. *The evaluation of pleural effusions in patients with heart failure. Am J Med 2001; 111:375-378.*



53. Kolditz M, Halank, Schiemanck CS et al. *High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions.* Eur Respir J 2006; 28: 144-150.
54. Porcel JM, Chorda J, Cao G et al. *Comparing serum and pleural fluid pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with pleural-to-serum albumin gradient for the identification of cardiac effusions misclassified by Light's criteria.* Respirology 2007; 12: 654-659
55. Porcel M, Vives M, Esquerda A et al. *Use of a panel of tumour markers (Carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3 and cytokeratin 19 fragments in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions.* Chest; 126: 1757- 1763
56. Cristaudo A, Foddìs R, Vivaldi A et al. *Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer.* Clin Cancer Res 2007; 13(17): 5076-5081
57. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C et al. *Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study.* Eur Respir J. 2003;22:589-591.
58. Masashi Goto, Yoshinori Noguchi, Hiroshi Koyama, Kenji Hira, Takuro Shimbo, and Tsuguya Fukui. *Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis* Ann Clin Biochem July 2003 40:374—381;
59. Jimenez Castro D, Diaz Nuevo G, Perez-Rodriguez E, Light RW. *Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions.* Eur Respir J. 2003 Feb;21(2):220-4.
60. Perez-Rodriguez E, Perez Walton IJ, Sanchez Hernandez JJ, Pallares E, Rubi J, et al. (1999) *ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid.* Respir Med 93: 816–821.
61. Gaga M, Papamichalis G, Bakakos P, Latsi P, Samara I, et al. (2005) *Tuberculous effusion: ADA activity correlates with CD4+ cell numbers in the fluid and the pleura.* Respiration 72: 160–165.
62. Villena V, Lopez-Encuentra A, Pozo F, Echave-Sustaeta J, Ortuno-de-Solo B, et al. (2003) *Interferon gamma levels in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis.* Am J Med 115: 365–370.
63. Doerr CH, Allen MS, Nichols FC et al. *Etiology of chylotoraks in 203 patients.* Mayo Clin Proc 2005; 80(7): 867-70.
64. Hillerdal G. *Chylotoraks and pseudo-chylotoraks.* Eur Respir J. 1997; 10: 1150-6.
65. Romero Candeira S, Hernandez Blasco L, Soler MJ et al. *Biochemical and cytological characteristics of pleural effusions secondary to pulmonary embolism.* Chest 2002; 121: 465
66. Ferguson GC, *Cholesterol pleural effusion in rheumatoid lung disease.* Toraks 1966; 21: 577- 82.
67. Petterson T, Klockars M, Hellstrom PE. *Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases.* Toraks 1982;37:354-361.
68. Good JT, Jr., King TÈ , Antony VB, Sahn SA. *Lupus pleuritis. Clinical features*

- and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies.* Chest 1983; 84(6):714-718
69. Branca P, Rodriguez M, Rogers JT et al. *Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated.* Arch Intern Med 2001; 161:228-232.
70. Lankisch PG, Droge M, Becher R et al. *Pleural effusions: a new negative prognostic parameter for acute pancreatitis.* Am J Gastroenterol 1994; 89: 1848-51.

### Abstrakt

Diagnoza etiologjike e pleuriteve vazhdon të jetë sfidë për klinikistin. Kriteret e Light i keqklasifikojne rreth 30% e transudateve nga CHF si eksudate dhe nuk orientojnë për sëmundje të caktuara, ndërsa ekzaminimet invazive, janë të kushtueshme dhe mund të shoqërohen me komplikacione. Të dhënat e studimit konfirmojne vlerën e biomarkuesve në likidin pleural në diferencimin dhe diagnozën etiologjike të pleuriteve.

Kështu PCR<15 mg/L, me të dhëna anamnesticke, klinike sugjeruese rrit mundësinë për likid transudativ, ndërsa PCR>20mg/L, pothuajse përjashton transudatin. ProBNP>500ng/L i klasifikon në mënyrë korrekte transudatet në 93% të rasteve.

Sa më e ulët të jetë vlera e PCR në eksudatet limfocitare aq më e madhe është mundësia që likidi të jetë malinj. PCR<20mg/L është sugjerues i fortë për natyre malinje të likidit pleural, ndërsa PCR >30 mg/L pothuajse e përjashton atë.

Vlera e PCR në likidet TB është e lidhur ngushtë me fazën e sëmundjes. PCR<30 mg/L pothuajse e përjashton fazën akute të tij. ADA>60U/L është cut-off-i më i mirë në diagnozën e likideve tuberkulare, ndërsa kombinimi i ADA>60U/L dhe PCR>20mg/L rrit sigurinë diagnostike të tyre.

Asnjë biomarkues nuk mund të ketë sensitivitet dhe specificitet maksimal, prandaj vlerat e tyre, duhet të meren në lidhje të ngushtë me të dhënat klinike dhe laboratorike të tjera.

Fjalë kyce: likid pleural, biomarkues, protein C-reaktive (PCR), Adenosinë deaminaza (ADA), eksudate

### Abstract

Etiological diagnosis of pleural effusions continues to be a challenge for the clinician. Light's criteria misclassify about 30% of CHF transudates as exudates and not helping to certain diseases, while invasive examinations are expensive and can be associated with complications. The data of this study confirm the value of biomarkers in differentiation and etiologjical diagnosis of pleural effusions.

Thus PCR<15mg/L, with the suggestive anamnesis and clinical data, increases the possibility for transudative effusion, while PCR>20mg/L, almost excludes transudative one. ProBNP >500ng/L in patients with CHF correctly classifies transudates in 93% of cases.

The lower value of PCR in lymphocytic exudates, the more likely it is to be malignant effusion. PCR <20mg/L is strong suggestive of malignant effusion, while PCR> 30mg/L virtually excludes it.

Value of PCR in TB pleurisy is closely related to the stage of the disease. PCR <30mg/L virtually excludes its acute phase. ADA>60U/L is the best cut-off in the diagnosis of TB pleurisy, while the combination of ADA>60U/L and PCR> 20mg/L increased their diagnostic accuracy.

No biomarkers can have maximal sensitivity and specificity, so their values must be taken in conjunction with clinical and other laboratory data.

Key words: pleural effusion, biomarkers, C-reactive Protein (CRP), Adenosine deaminase (ADA), exudates