

# Učestalost i značaj citološke dijagnoze limfocitni tip pleuralnog izljeva

---

**Tomić, Elena**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:872433>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-19**

*Repository / Repozitorij:*



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

**Elena Tomić**

**UČESTALOST I ZNAČAJ CITOLOŠKE DIJAGNOZE ” LIMFOCITNI TIP  
PLEURALNOG IZLJEVA”**

**Završni rad**

Split, srpanj 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

**Elena Tomić**

**UČESTALOST I ZNAČAJ CITOLOŠKE DIJAGNOZE ” LIMFOCITNI TIP  
PLEURALNOG IZLJEVA ”**

**FREQUENCY AND SIGNIFICANCE OF CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF  
LYMPHOCYTIC TYPE OF PLEURAL EFFUSION**

**Završni rad/ Bachelor’s thesis**

Mentor:  
doc.dr.sc. Renata Beljan Perak, dr. med.

Split, srpanj 2022.

## **Popis kratica**

PI- pleuralni izljev

LPI- limfocitni pleuralni izljev

MPI- maligni pleuralni izljevi

KV- kardiovaskularne bolesi

N- novotvorine

RB- respiratorne bolesi

BM- bolesi bubrežno-mokračnoga sustava

PO- bolesi probavnih organa

DM- diabetes mellitus

JB- jetrene bolesi

MGG- May-Grünwald-Giems

LDH- laktat dehidrogenaza

## **SADRŽAJ:**

### **1. UVOD**

#### 1.1 ANATOMIJA

1.1.1 Anatomija pluća

1.1.2. Anatomija pleure

1.2. Vaskularna i živčana opskrba

1.3. Fiziologija pleuralne tekućine

1.4. Patofiziologija prekomjernog nakupljanja pleuralne tekućine

1.5. Uzroci pojave pleuralnoga izljeva

1.6. Kliničke manifestacije pleuralnoga izljeva

### **2. ANALIZA PLEURALNE TEKUĆINE**

2.1. Biokemijska analiza

2.2. Transudat i eksudat

2.3. Tumorski markeri

2.4. Mikrobiološka analiza

2.5. Citološka analiza

2.6. Vrste stanica u pleuralnome izljevu

2.7. Vrste izljeva

2.7.1. Neutrofilni pleuralni izljev

2.7.2. Eozinofilni pleuralni izljevi

2.7.3. Miješani pleuralni izljevi

2.7.4. Limfocitni pleuralni izljevi

### **3. MALIGNI PLEURALNI IZLJEVI**

3.1. Pleuralni izljevi s malignim stanicama ( maligni izljevi)

3.2. Maligni pleuralni izljevi u pojedinim malignim tumorima

3.2.1. Karcinom pluća

3.2.2. Karcinom dojke

3.2.3. Karcinom jajnika

3.2.4. Limfom

3.2.5. Maligni mezoteliom pleure

**4. CILJEVI RADA**

**5. MATERIJALI I METODE**

5.1. Materijali

5.2. Metode

**6. STATISTIČKA ANALIZA**

**7. REZULTATI**

**8. RASPRAVA**

**9. ZAKLJUČAK**

**10. LITERATURA**

**11. SAŽETAK**

**12. ŽIVOTOPIS**

*Zahvaljujem se svojoj mentorici doc,dr.sc. Renati Beljan Perak na pruženoj pomoći i stručnome vodstvu prilikom pisanja završnog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci za vrijeme studiranja.*

## **1. UVOD**

Citologija je grana medicine koja mikroskopskom analizom morfologije stanica prepoznaje i dijagnosticira benigne i maligne promjene. Obzirom na način dobivanja uzorka dijeli se na eksfolijacijsku i aspiracijsku citologiju. Eksfolijacijski uzorci su oni koji nastaju spontanim ljuštenjem stanica, a aspiracijski se dobivaju punkcijom pomoću tanke igle. (1)

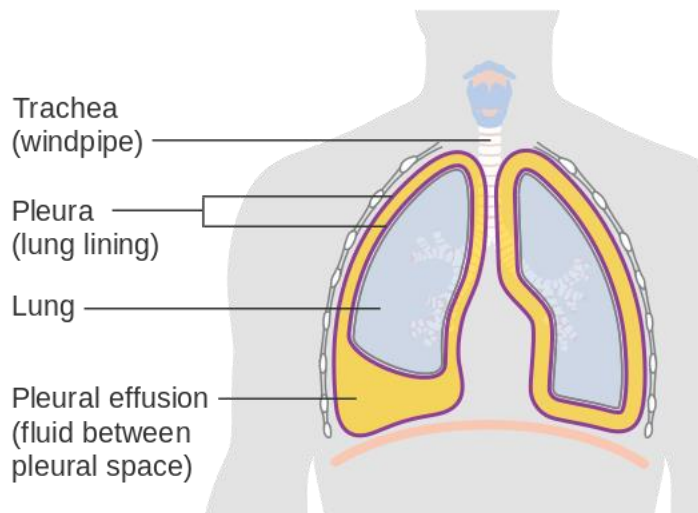
Između parijetalnog i visceralnog lista pleure u fiziološkim uvjetima nalazi se oko 5 mL serozne tekućine koju zovemo pleuralna tekućina. (2) Kada se poremeti fiziološka ravnoteža između stvaranja i resorpcije pleuralne tekućine dolazi do njenog prekomjernog nakupljanja i nastanka pleuralnog izljeva (PI). (3) Veliki je raspon kroničnih, upalnih te malignih bolesti koje mogu biti uzrok pleuralnog izljeva. Citološkom analizom pleuralnog izljeva prepoznajemo i određujemo morfološke promjene na mezotelnim stanicama i drugim epitelnim i ne epitelnim stanicama. Ovisno o prisutnosti limfocita i granulocita dijelimo ih na limfocitne, neutrofilne, eozinofilne i miješane tipove izljeva, a ukoliko se nađu maligne stanice definiramo ih kao maligni pleuralni izljevi (MPI). U ovom radu analizirani su izljevi sa citološkom dijagnozom limfocitnog tipa izljeva (LPI).

### **1.1. ANATOMIJA**

#### **1.1.1. Anatomija pluća**

Pluća se nalaze u prsnoj šupljini te zauzimaju njezin najveći dio. (Slika 1.) Omeđena su rebrima sa svih strana. Sastoje se od desnog i lijevog plućnoga krila. Desno krilo čine tri režnja- lobi superior, medius i inferior, a volumen mu iznosi 2-3L. Za vrijeme maksimalnoga udisaja volumen se povećava na 5-8L. Taj volumen jednak je površini za izmjenu plinova, odnosno 70-140m<sup>2</sup>. Lijevo krilo čine dva režnja- lobi superior i inferior, a volumen mu je manji od desnoga krila za 10-20% zbog položaja srca. Gornji dio pluća nazivamo apex pulmonis, a donji, široki dio basis pulmonis. Oba plućna krila imaju udubine nastale kao posljedica topografskoga odnosa pluća sa susjednim organima i krvnim žilama. Površinu pluća pokriva pleura ili poplućnica. (2)





Slika 1. Anatomija pluća, pleure I pleuralnoga izljeva

By Cancer Research UK, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=34332978>

### 1.1.2. Anatomija pleure

Pleuralna šupljina je omeđena parijetalnom (pleura parietalis) i visceralnom pleurom (pleura visceralis). Razvija se između trećega i sedmoga tjedna embrionalnog razvoja. (2)

Pleura (grč. pleura: bok) je fibrozna membrana građena od jednog sloja mezotelnih stanica koje prilježu na vaskularizirano vezivno tkivo. (3) Na hilusu pluća viscerarna pleura prelazi u parijetalnu pleuru, a presavijena pleura se preko plućnog korijena dalje pruža kao lig. pulmonale. Pleuralna šupljina se dijeli na desnu i lijevu i one međusobno ne komuniciraju.

Svaka pleuralna šupljina ima 4 udubljenja (recesusa) u koja se pluća šire za vrijeme disanja. Kapilarni prostor između dva lista pleure sadrži 5 mL serozne tekućine čija je uloga smanjenje trenja pri disanju. (2) Također, pleuralna tekućina stvara negativni intratorakalni tlak čija je uloga očuvati napuhanost pluća za vrijeme udaha. (4) Visceralna pleura ima autonomnu inervaciju porijekla pulmonarnog plexusa što je čini neosjetljivom na većinu podražaja uključujući i bol, dok je parijetalna pleura inervirana putem međurebrenih živaca te je osjetljiva na bol, temperaturu i dodir. (3)

## **1.2. Vaskularna i živčana opskrba**

Dva lista pleure- visceralni i parijetalni imaju različitu arterijsko-vensku opskrbu. Parijetalna pleura arterijski je opskrbljena putem ogranaka interkostalnih arterija, unutrašnje torakalne i muskulofrenične arterije, a venski putem ogranaka interkostalnih vena. Limfa parijetalne pleure drenira se preko subpleuralnih i interkostalnih limfnih prostora prema dijafragmalnim, retrosternalnim, unutrašnjim mamarnim i paraezofagealnim limfnim čvorovima.

Visceralna pleura arterijsko-vensku opskrbu dobiva od bronhalnih krvnih žila dok se limfa drenira pomoću hilarnih i interlobarnih limfnih čvorova pluća. Pleura je inervirana putem freničnog i interkostalnih živaca (n. phrenicus, nn. intercostales). (3)

## **1.3. Fiziologija pleuralne tekućine**

Između lista pleure nalazi se 5mL serozne tekućine koju zovemo pleuralna tekućina. (2) Pleuralna tekućina vlaži pleuralne površine i reducira trenje prilikom disanja. Proizvodi se brzinom od 0.01 mL/kg/h te se apsorbira istom brzinom što omogućava njen konstantan volumen. Žile parijetalne pleure su 10-12  $\mu\text{m}$  udaljene od pleuralnoga prostora, a visceralne 20-50  $\mu\text{m}$ . Iz toga razloga parijetalna pleura više doprinosi filtraciji. Također, ona ima više limfnih žila, 1-6  $\mu\text{m}$  u promjeru, koje se otvaraju direktno u pleuralni prostor. (4) Važno je napomenuti da postoji velika resorpcijska rezerva. U slučaju povećane proizvodnje pleuralne tekućine resorpcija se može povećati sa 0.01 mL/kg/h i do 0.28 mL/kg/h. (5)

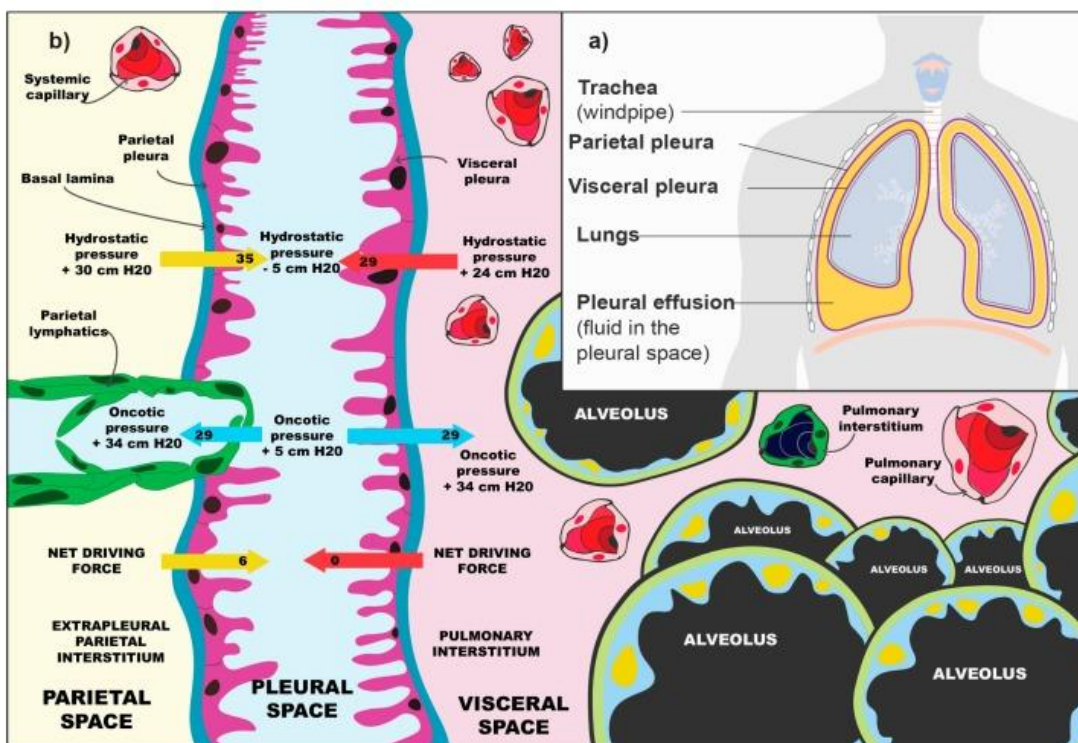
#### 1.4. Patofiziologija prekomjernog nakupljanja pleuralne tekućine

Kada se iz patoloških razloga brzina nakupljanja pleuralne tekućine poveća toliko da je resorpcija ne može kompenzirati nastaje pleuralni izljev. Starlingova jednadžba se koristi kako bi se odredile sile koje utječu na ravnotežu u stvaranju pleuralne tekućine:

$$\text{Protok} = k * ([P_{mv} - P_{pmv}] - s[\pi_{mv} - \pi_{pmv}])$$

- k- filtracijski koeficijent
- $P_{mv}$ - kapilarni hidrostatski tlak
- $P_{pmv}$ - hidrostatski tlak intersticija
- s- refleksijski koeficijent za ukupne proteine ( od 0 do 1)
- $\pi_{mv}$ - proteinski osmotski tlak u kapilarima
- $\pi_{pmv}$ - proteinski osmotski tlak intersticija

Starlingova jednadžba opisuje protok tekućina kroz polupropusnu membranu. Iz Starlingove jednadžbe se može vidjeti da je pojava pleuralnog izljeva vezana uz povećan filtracijski koeficijent (k) ili smanjen refleksijski koeficijent za ukupne proteine (s) , odnosno povećanu propusnost te pri povećanju razlike hidrostatskog prema osmotskom tlaku (Slika 2) . (3)

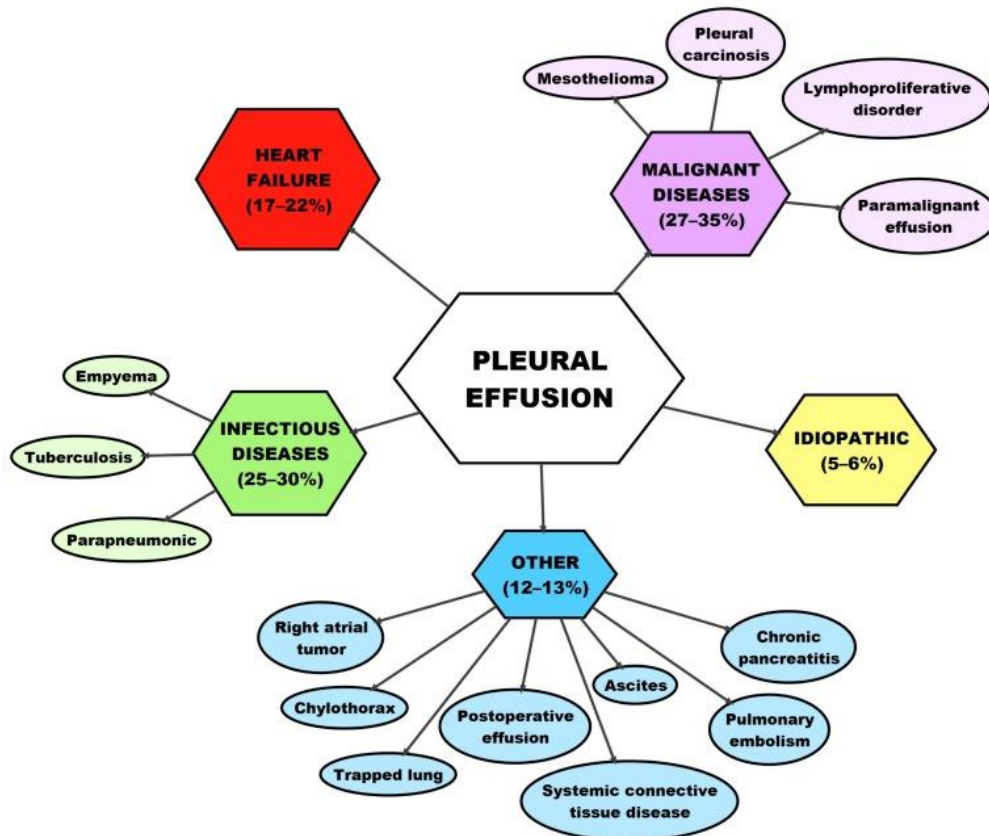


Slika 2. Odnos tlakova u pleuralnome prostoru

## 1.5. Uzroci pojave pleuralnoga izljeva

Brojna patološka stanja mogu dovesti do nastanka pleuralnoga izljeva. Najčešći uzroci su kongestivno srčano zatajenje, maligni tumori, bakterijska pneumonija i plućna embolija.

(Slika 3) Pleuralni izljev se nerijetko pojavljuje u bolesnika s autoimunim bolestima, kao što su: sistemski lupus, reumatoidni artritis i granulomatozni poliangiitis. U 30- 50% pacijenata sa sistemskim lupusom može se pojaviti pleuralni izljev. (Slika 3.) (4)



Slika 3. Uzroci pleuralnoga izljeva

## 1.6. Kliničke manifestacije pleuralnoga izljeva

Većina simptoma u osoba s pleuralnim izljevom vezano je za simptome osnovne bolesti. Najčešći simptom koji nastaje isključivo zbog izljeva je otežano disanje ili dispneja koja nastaje zbog smanjenog prostora za širenje pluća pri udisaju. U tim slučajevima preporuča se terapijska torakocenteza kako bi se smanjio mehanički pritisak na pluća i olakšalo disanje. (4) Pojava pleuralnog izljeva je klinički ozbiljno stanje koje zahtjeva temeljitu kliničko-laboratorijsku obradu kako bi se došlo do uzroka njegove pojave. (6)

## **2. ANALIZA PLEURALNE TEKUĆINE**

Pleuralni izljevi analiziraju se biokemijskim, mikrobiološkim i citološkim pretragama. Prije svih laboratorijskih testova tekućina dobivena torakocentezom pregleda se makroskopski jer boja i konzistencija izljeva može biti povezana s nekim patološkim stanjima. Tako mliječni izgled izljeva može upućivati na empijem i hilotoraks, krvavi izljev na traumu i malignu bolest, a tamni na infektivne bolesti npr. Infekciju Aspergillusom. (6)

### **2.1. Biokemijska analiza**

Biokemijski se određuje specifična težina te vrijednosti glukoze, ukupnih proteina, albumina i laktat dehidrogenaze (LDH). Mogu se raditi proširene pretrage : C-reaktivni protein, pH, kreatinin, kolesterol, trigliceridi i amilaza. Mjerenje koncentracije glukoze preporuča se kod sumnje na reumatske bolesti. Fiziološki koncentracija glukoze jednaka je u pleuralnoj tekućini i serumu. Normane vrijednosti su <3.3 mmol/L. Smanjenje koncentracije glukoze može biti povezana s tuberkulozom, malignom bolesti, reumatoidnim artritismom i empijemom. Amilaza je povećana u 50% pacijenata s pankreatitisom. Trigliceridi i kolesterol povećani su u hilotoraksu. Snižene vrijednosti pH pojavljuju se u kompliciranih pleuralnih infekcija, tuberkuloze, reumatoidnog artritisa i malignih bolesti. Sniženi pH u malignim pleuralnim izljevima je povezan s lošijim ishodom i kraćim preživljenjem. (4)

### **2.2. Transudat i eksudat**

Pleuralni izljev karakterizira se kao eksudat ako ispunjava najmanje jedan Lightov kriterij dok transudat ne ispunjava nijedan.

Lightovi kriteriji:

1. Omjer ukupnih proteina u pleuralnoj tekućini prema vrijednosti ukupnih proteina u serumu veći od 0.5.
2. Omjer enzima LDH u pleuralnoj tekućini prema LDH seruma veći od 0.6.
3. Količina LDH u pleuralnoj tekućini za 66% veća od gornje granice referentnoga intervala za LDH seruma. (3)

Koncentracija kolesterola veća od 55 mg/dL u kombinaciji s koncentracijom LDH većom od 200 U/ml ukazuju na eksudat. Transudati imaju koncentraciju proteina manju od 3.0 g/dl. U transudatima je omjer albumina seruma prema onima u pleuralnoj tekućini veći od 1.2 g/dl.

(4) Transudat se javlja pri srčanoj dekompezaciji, cirozi jetre i nefrotskiom sindromu, dok je eksudat karakterističan za maligne bolesti, bakterijsku pneumoniju i tuberkulozu. Kod plućne embolije pleuralni izljev može biti i transudat i eksudat. Rijede se eksudat pojavljuje kod gastrointestinalnih bolesti, reumatskih bolesti, vaskulitisa, limfangioleiomiomatoze i granulomatoze Langerhansovih stanica. (5)

### **2.3. Tumorski markeri**

U nekim slučajevima mogu se određivati tumorski markeri u pleuralnome izljevu. Tumorski markeri su makromolekule koje se u visokim koncentracijama pojavljuju u malignim bolestima. Ova vrsta pretrage ne izvodi se rutinski i uglavnom se koristi kod malignih izljeva.

### **2.4. Mikrobiološka analiza**

Standardni mikrobiološki postupci su Gram bojanje i PCR testiranje . Mikrobiološka analiza pleuralnog izljeva najčešće se radi kod sumnje na tuberkulozu. Mycobacterium tuberculosis je acidorezistentan uzročnik i stoga se umjesto bojanja po Gramu dokazuje bojanjem po Zhiel-Neelsonu gdje se mikroskopski vizualizira kao crveni štapić na plavoj podlozi. PCR testiranje ima veću osjetljivost.

## 2.5. Citološka analiza

Citološka analiza određuje i analizira vrste stanica u pleuralnome izljevu. Uzorak za analizu se dobiva postupkom torakocenteze. Dobiveni uzorak se sprema u sterilne bočice te se šalje na analizu. Ukoliko se uzorak nemože odmah dostaviti, može se skladištiti u hladnjaku na temperaturi od 4°. Na toj temperaturi, ukoliko je nužno, može biti uskladišten i do 2 tjedna. Obrada uzorka u citološkom laboratoriju započinje centrifugiranjem u citocentrifugi ( Slika 4 i 5), a potom slijedi boajnje po May Grunwald (MGG) (Slika 6) ili Papanicolaou metodi. (1) Iz ostatka uzorka može se po potrebi raditi imunocitokemijska analiza, a isto tako ostatak uzorka se može uklopiti u stanični blok te se na taj način dobije trajni uzorak uklopljen u parafin koji se može koristiti za dodatne imunohistokemijske i molekularne analize (Slika 7, 8 i 9). (7)

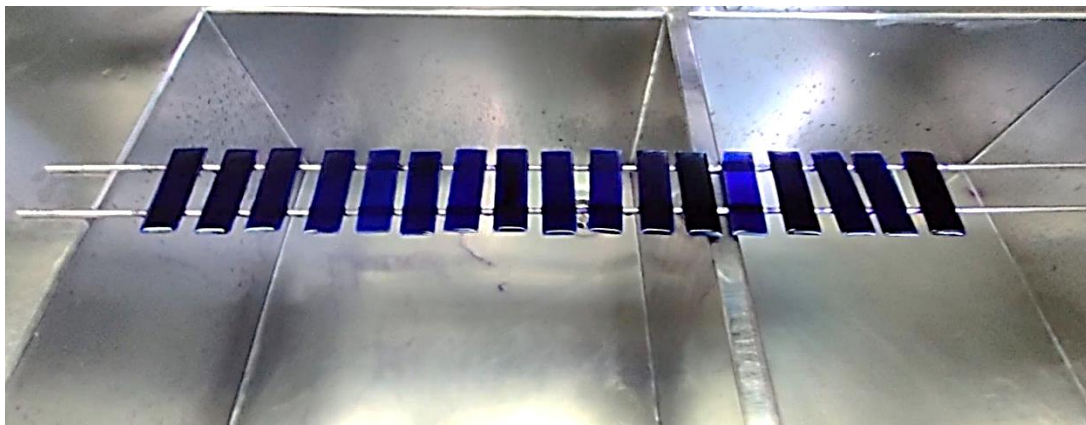


Slika 4. Uzorak pleuralnog izljeva prije i nakon centrifugiranja



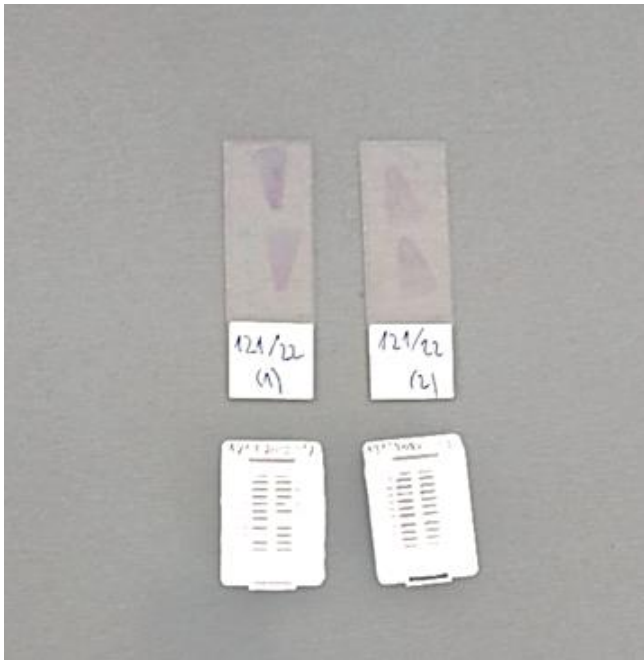


Slika 5. Citocentrifuga

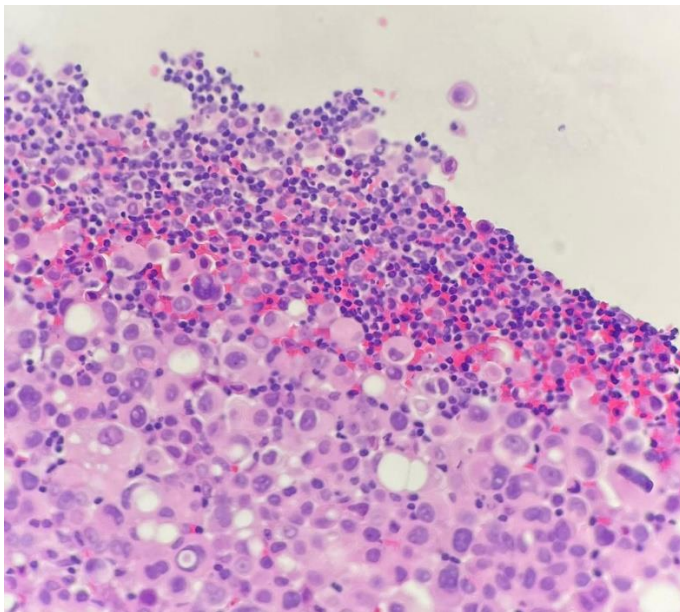


Slika 6. Bojanje uzoraka po MGG metodi

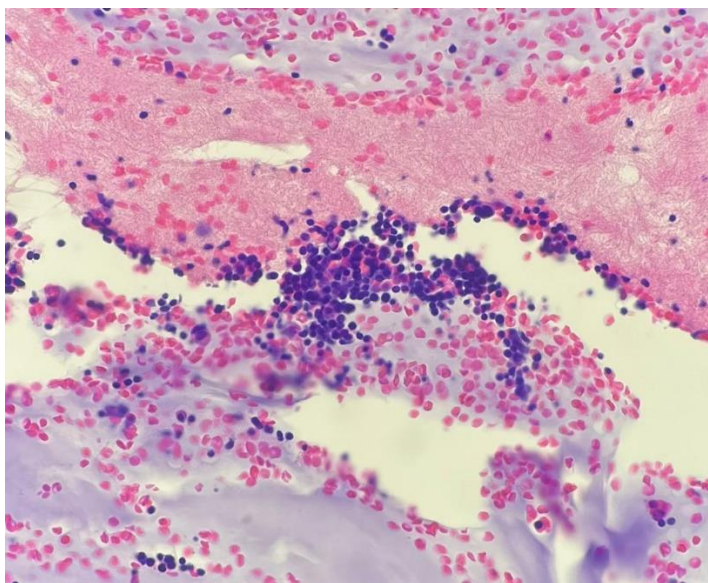




Slika 7. Uzorak staničnog bloka



Slika 8. Stanični blok nakon rezanja i bojanja( stanice adenokarcinoma u limfocitnom izljevu)



Slika 9. Stanični blok limfocitni tip izljeva

## 2.6. Vrste stanica u pleuralnome izljevu

*Eritrociti*: bikonkavne stanice bez jezgre promjera oko 7 mikrometara.

*Granulociti*: stanice segmentiranih jezgara, srednje obilne citoplazme u kojoj se nalaze zrnca promjera od 12-15 mikrometara. Dije se na neutrofilne, eozinofilne i bazofilne granulocite.

*Limfociti*: stanice okrugle jezgre, vrlo oskudne citoplazme promjera 8-12 mikrometara.

*Mezotelne stanice*: stanice okruglih jezgara, guste, dobro ograničene citoplazme.

*Histiociti*; stanice različito velike jezgre i često obilnije vakuolizirane citoplazme.

## 2.7. Vrste izljeva

Ovisno o tome koja vrsta stanica prevladava u izljevu oni se dijele na: neutrofilne, eozinofilne, miješane i limfocitne izljeve. Ukoliko se u izljevu nađu maligne stanice govorimo o malignim pleuralnim izljevima.

### 2.7.1. Neutrofilni pleuralni izljev

Izljev u kojem prevladavaju neutrofilni granulociti se nazivaju neutrofilnim. Uzrok pojave ovih izljeva su različite upalne bolesti, a najčešće se javljaju kod bakterijske upale pluća. (8)

### 2.7.2. Eozinofilni pleuralni izljevi

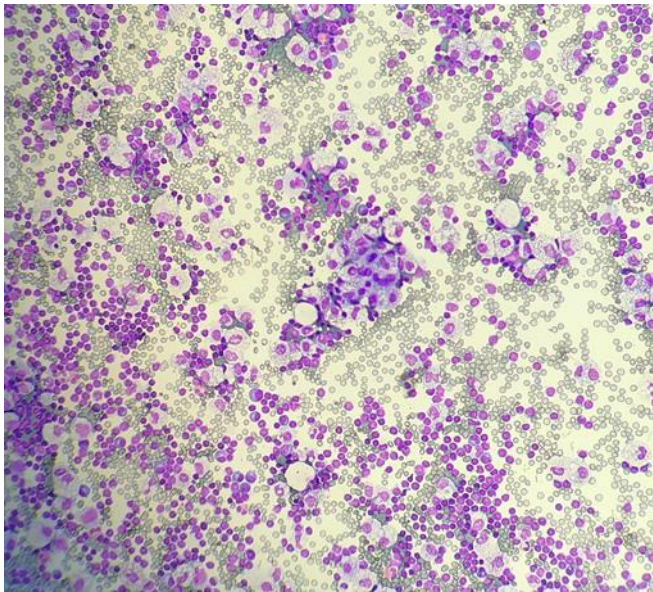
Izljevi u kojima eozinofili čine više od 10% stanica s jezgrom se definiraju kao eozinofilni izljevi. Učestalost citološki definiranih eozinofilnih izljeva se kreće između 5 i 16%. Najčešći uzroci su: pneumotoraks, hemotoraks, parazitske infekcije, reakcije na lijekove i plućna embolija. U jednoj trećini slučajeva uzrok eozinofilnog pleuralnog izljeva se ne pronađe. (1)

### 2.7.3. Miješani pleuralni izljev

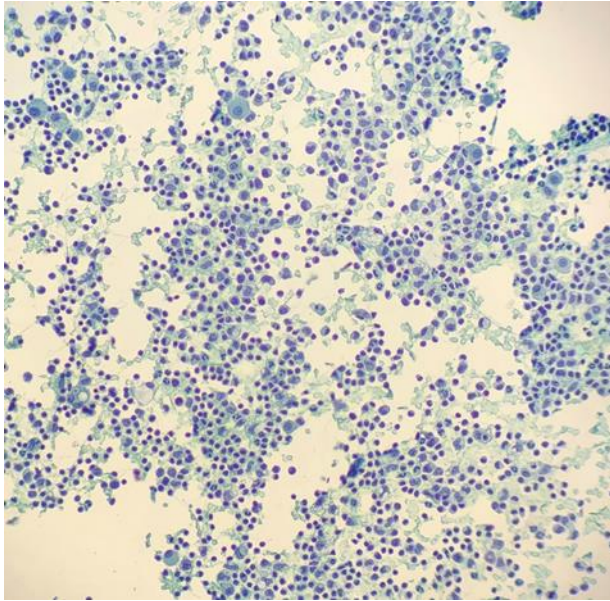
Izljev u kojem se nađu i limfociti i neutrofilni i eozinofilni granulociti u podjednakom broju se nazivaju miješanim pleuralnim izljevima i najčešće su rezultat nekog podražaja pluća i uglavnom se spontano povlače.

### 2.7.4. Limfocitni pleuralni izljevi

Limfocitni tip izljeva je čest, a njegova pojava je povezana s većim brojem patoloških stanja. Najčešći uzrok limfocitnog izljeva su maligne bolesti, a osim njih uzrok mogu biti i kronične bolesti, tuberkuloza, sarkoidoza i neke autoimune bolesti. U limfocitnom tipu izljeva limfociti čine više od 85% stanica s jezgrom. (Slika 10 i 11) (1) Kod malignih izljeva uočena je predominacija pomoćničkih T limfocita 2 (Th2). Njihova uloga je stimuliranje humoralnoga odgovora, odnosno poticanje B limfocita na proizvodnju protutijela. Kod tuberkuloznih izljeva uočena je predominacija Th1 limfocita koji sintetiziraju interleukine : IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 i IL-13 te na taj način stimuliraju stanični imunološki odgovor. (9)



Slika 10. Limfocitni tip izljeva (MGG bojanje, povećanje 20x)



Slika 11. Limfocitni tip izljeva (bojanje po PAPI, povećanje 20x)

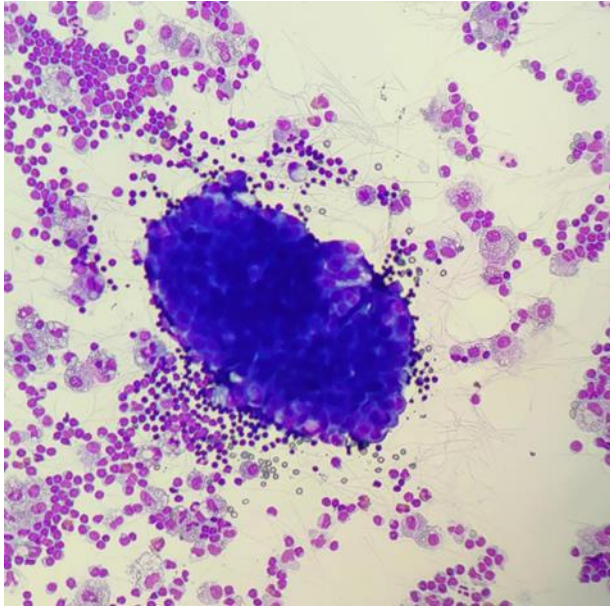
### **3. MALIGNI PLEURALNI IZLJEVI**

#### **3.1. Pleuralni izljevi s malignim stanicama ( maligni izljevi)**

Pojava pleuralnog izljeva s malignim stanicama česta je pojava u bolesnika s malignom dijagnozom u osobnoj anamnezi. Ponekad je pojava pleuralnog izljeva s malignim stanicama prvi simptom bolesti nakon čega slijedi daljnja obrada. (Slika 12) Najčešće se u pleuralnom izljevu nađu stanice adenokarcinoma pluća, dojke, ginekološkog trakta, a od ostalih malignih tumora najčešći su mezoteliomi te Hodgkin i non Hodgkin limfomi. (10) Pleuralni izljev s malignim stanicama upućuje na progresiju maligne bolesti te je loš prognostički znak. Medijan preživljenja pacijenata s malignim pleuralnim izljevom je 3- 12 mjeseci. (4)

Patogeneza pojave pleuralnih izljeva u bolesnika s malignim bolestima vezana je uz utjecaj faktora koji stimuliraju upalu pleure (interleukini, TNF), angiogenezu tumora i povećanu permeabilnost krvnih žila. (10)





Slika 12. Stanice adenokarcinoma u limfocitnom tipu izljeva (MGG bojanje povećanje 20x)

## **3.2. MALIGNI PLEURALNI IZLJEVI U POJEDINIM MALIGNIM TUMORIMA**

### *3.2.1. Karcinom pluća*

Karcinom pluća najčešća je maligna bolest. Dijeli se u dvije skupine: karcinom malih stanica i ne malih stanica. Karcinom ne malih stanica čini 85% svih karcinoma pluća, a dijeli se na adenokarcinom, karcinom pločastih stanica i karcinom velikih stanica. (11) Petogodišnje preživljenje u bolesnika s karcinomom pluća i pleuralnim izljevom je 3%. (10)

### *3.2.2. Karcinom dojke*

Karcinom dojke drugi je najčešći karcinom. Dijeli se na invazivni (duktalni, lobularni, medularni, mukozni i tubularni) i neinvazivni. Maligni pleuralni izljev se pojavljuje u 2-11% pacijenata s karcinomom dojke, najčešće je jednostran i može se pojaviti godinama nakon postavljanja dijagnoze karcinoma. Preživljenje pacijenata s karcinomom dojke i pleuralnim izljevom je 5 do 13 mjeseci. (10)

### *3.2.3. Karcinom jajnika*

Karcinom jajnika čini 2.5 % karcinoma žena s petogodišnjim preživljenjem manjim od 20% u bolesnica s uznapredovalom bolesti (ref). U 15% novodijagnosticiranih maligni je izljev prvi znak bolesti. (10)

### *3.2.4. Limfom*

Limfomi su maligni tumori porijekla limfatičnog tkiva. Dije se u Hodgkinov i non Hodgkinov limfom. Pleuralni izljev kod non Hodgkinovog limfoma se pojavljuje kod 16-20% pacijenata i često je lijevostran. Maligni pleuralni izljev se pojavljuje u 60% pacijenata sa Hodgkinovim limfomom. (10)

### *3.2.5. Maligni mezoteliom pleure*

Maligni mezoteliom agresivni je tumor mezotelnih stanica. Maligni pleuralni izljev pojavljuje se u 54-90% pacijenata s dijagnosticiranim mezoteliomom. (10)

#### **4. Ciljevi rada**

Ciljevi rada su.

1. Odrediti udio limfocitnoga tipa izljeva u ukupnome broju pleuralnih izljeva u KBC Split 2021. godine.
2. Odrediti raspodjelu limfocinog tipa pleralnoga izljeva prema dobi.
3. Odrediti raspodjelu limfocinog tipa pleralnoga izljeva prema spolu.
4. Odrediti raspodjelu limfocinog tipa pleralnoga izljeva ovisno o kliničkoj dijagnozi.
5. Odrediti udio citološki dijagnosticiranih malignih bolesti u ukupnome broju limfocitnih izljeva.

## **5. Materijali i metode**

Ispitivanje je provedeno na Odjelu za kliničku citologiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

### *5.1. Materijali*

U istraživanje je uključeno 116 uzoraka pleuralnih izljeva analiziranih na Odjelu za kliničku citologiju KBC Split od 1.siječnja do 31.prosinca 2021 godine. Od tog broja bilo je 69 uzoraka s dijagnozom limfocitnog tipa izljeva koji su dalje statistički obrađivani. Podatci o rezultatima citološke analize pleuralnih izljeva dobiveni su iz arhive medicinske dokumentacije.

### *5.2. Metode*

Uzorci su dobiveni postupkom torakocenteze na Odjelu za pulmologiju KBC Split. Citološka analiza napravljena je po standardnim citomorfološkim kriterijima za analizu pleuralnih izljeva. Svi uzorci centrifugirani su u cintrocentrifugi 3 min na 1500 okretaja, potom su obojeni po (MGG) metodi te analizirani mikroskopskim pregledom.

Postupak MGG bojanja:

1. May Grünwald otopina (metilensko modri i kiseli eozin otopljen u metanolu) se prelije preko stakalca s preparatom i na njemu ostavi 3-5 minuta.
2. Preparat se ispiri destiliranom vodom.
3. Giemsa otopina (azur II-eozin i azur II otopljen u glicerinu i metanolu) se prelije preko stakalca s preparatom i na njemu ostavi 20 -25 minuta.
4. Preparat se ispiri destiliranom vodom.
5. Preparat se suši na zraku.

Obojeni preparat se mikroskopski analizira pod imerzijom na povećanju od 1000x. (12)



## 6. Statistička analiza

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem analizirani su pomoću statističkih testova. T-test korišten je analizu dobi pacijenata s limfocitnim tipom pleuralnoga izljeva. U obradi podataka korišten je analitički softverski paket Statistica.

## 7. Rezultati

U periodu od 1.siječnja 2021. do 31. prosinca 2021. godine na Odjelu za citologiju Kliničkoga zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split ukupno je analizirano 116 pleuralnih izljeva. U ovom radu dalje su statistički analizirani uzorci sa citološkom dijagnozom limfocitnog izljeva njih 69 odnosno 59,5%.

Prosječna dob pacijenata je 72 godine (SD=11,247). Najmlađi pacijent imao je 38, a najstariji 91 godinu.

Od 69 pacijenata s dijagnozom LPI bilo je 37 osoba muškog i 32 osobe ženskog spola.

Statistički LPI su nešto su češći u muškaraca (53,6%).

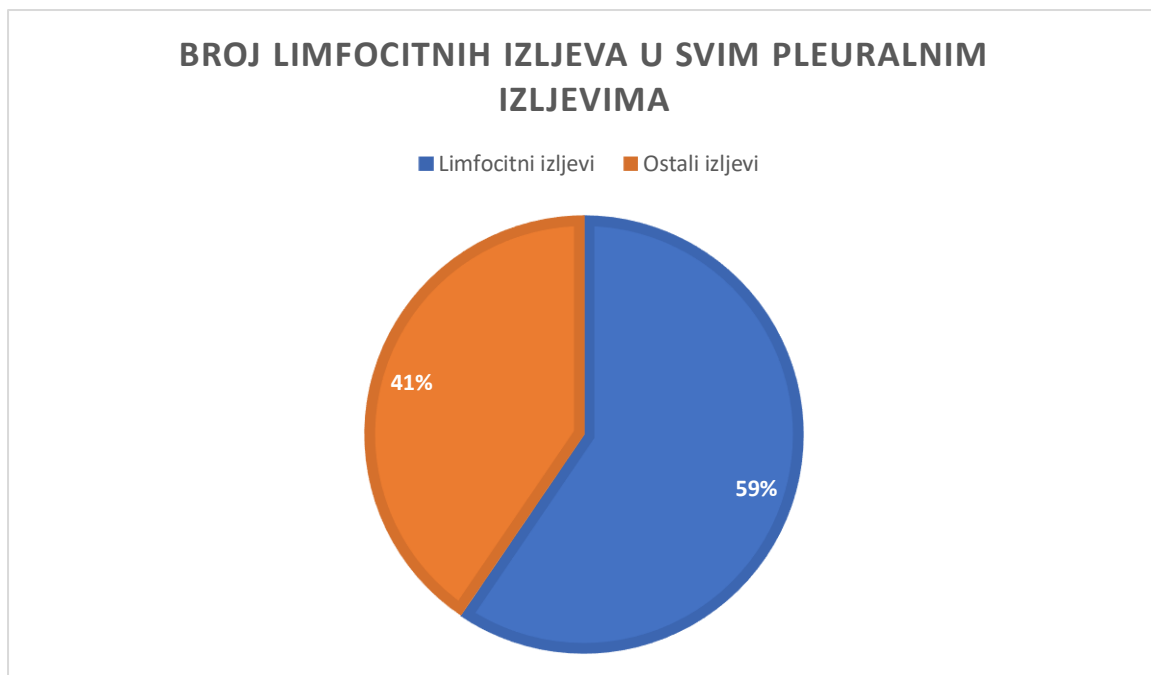
Od 69 dijagnosticiranih LPI 19 ih je bilo s citološkom dijagnozom malignog izljeva (27,54%).

Od 69 pacijenata s LPI njih 50 (72,46%) je imalo malignu dijagnozu u osobnoj anamnezi.

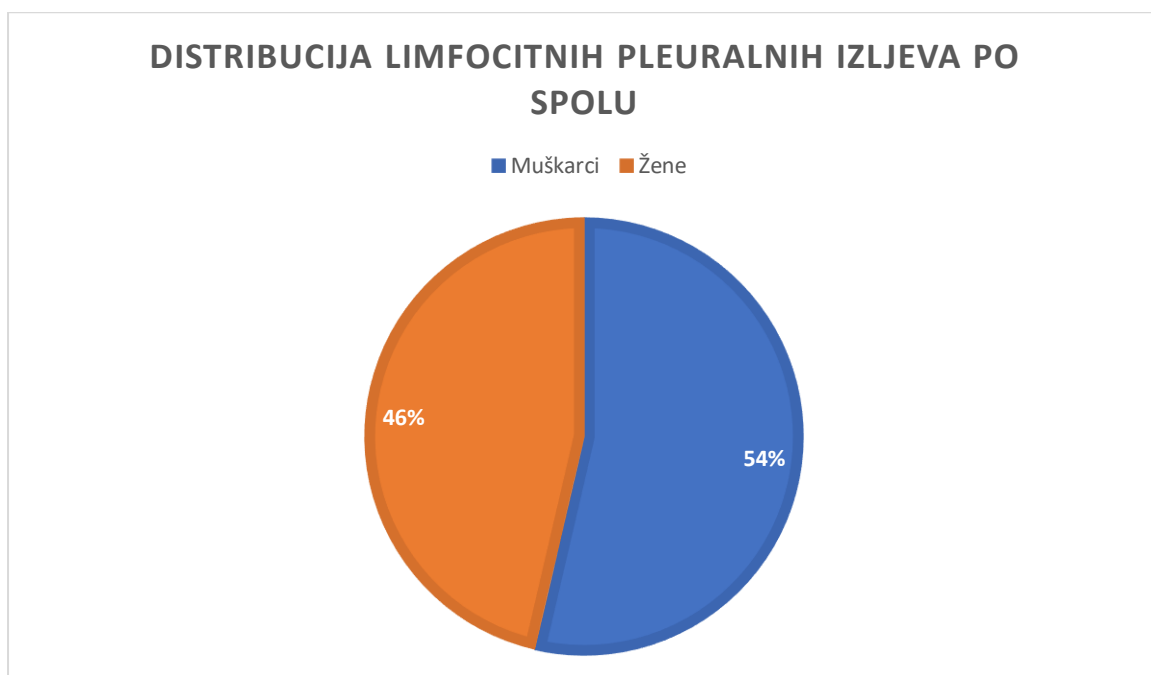
Od ukupnog broja osoba s LPI njih 7 (10,2%) je imalo prethodno dijagnosticiran Covid-19.

Od toga su 4 pacijenta ( 5,8%) uz Covid-19 imali i u anamnezi, a 3 pacijenta (34,35%) su bili bez maligne dijagnoze.

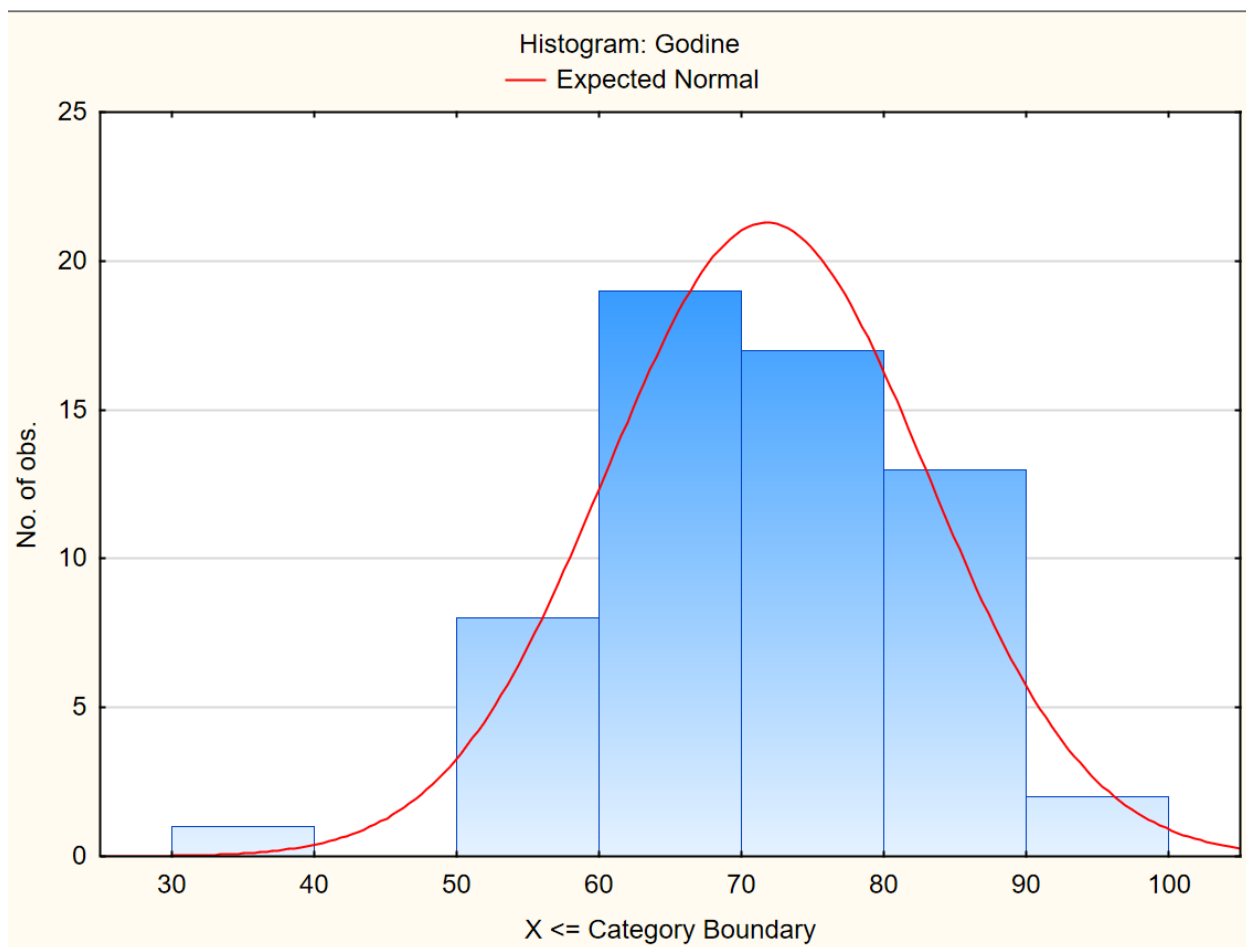
Od ostalih dijagnoza dostupnih u povijesti bolesti najčešće su kardiovaskularne bolesti (KV)-20,6%, benigne novotvorine (N)-17,5%, respiratorne bolesti (RB)-12,2%, bolesti bubrežno-mokraćnoga sustava (BM)-7,9%, bolesti probavnih organa (PO)-7,4%, diabetes mellitus (DM)-5,8%, jetrene bolesti (JB)-5,8%, hematološke bolesti (HB)-4,2% i bolesti štitnjače (Š)-3,7%.



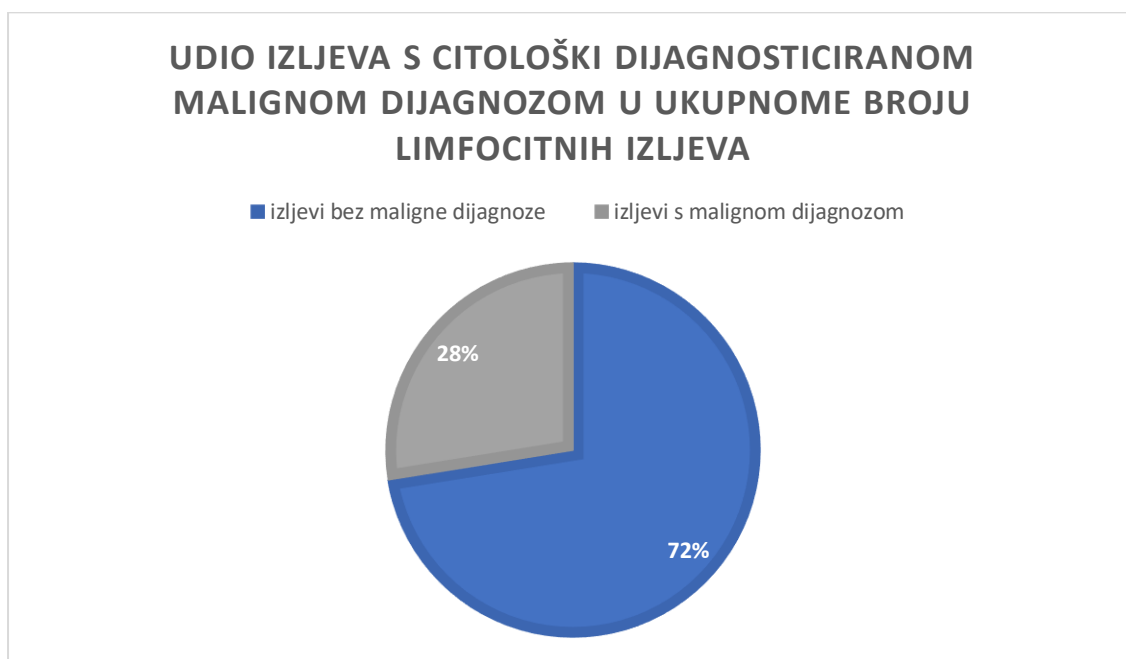
Slika 13. Broj limfocitnih izljeva u svim pleuralnim izljevima



Slika 14. Distribucija limfocitnih pleuralnih izljeva po spolu



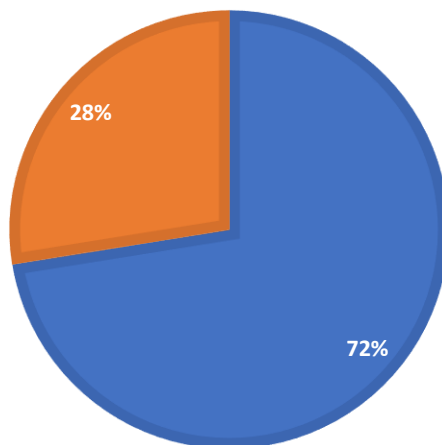
Slika 15. Distribucija po dobi pacijenata s limfocitnim tipom pleuralnog izljeva



Slika 16. Udio izljeva s citološki dijagnosticiranom malignom dijagnozom u ukupnome broju limfocitnih izljeva

### UDIO OSOBA S LIMFOCITNIM IZLJEVOM I MALIGNOM DIJAGNOZOM U OSOBNOJ ANAMNEZI

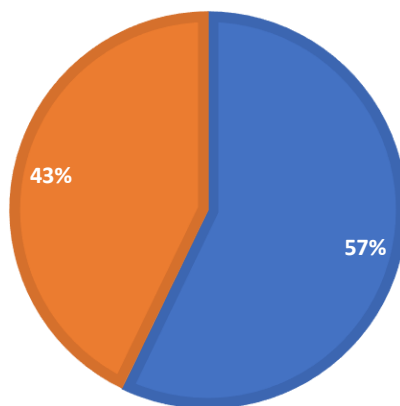
■ Izljevi s malignom anamnezom   ■ Izljevi bez maligne dijagnoze



Slika 17. Udio osoba s limfocitnim izljevom i malignom dijagnozom u osobnoj anamnezi

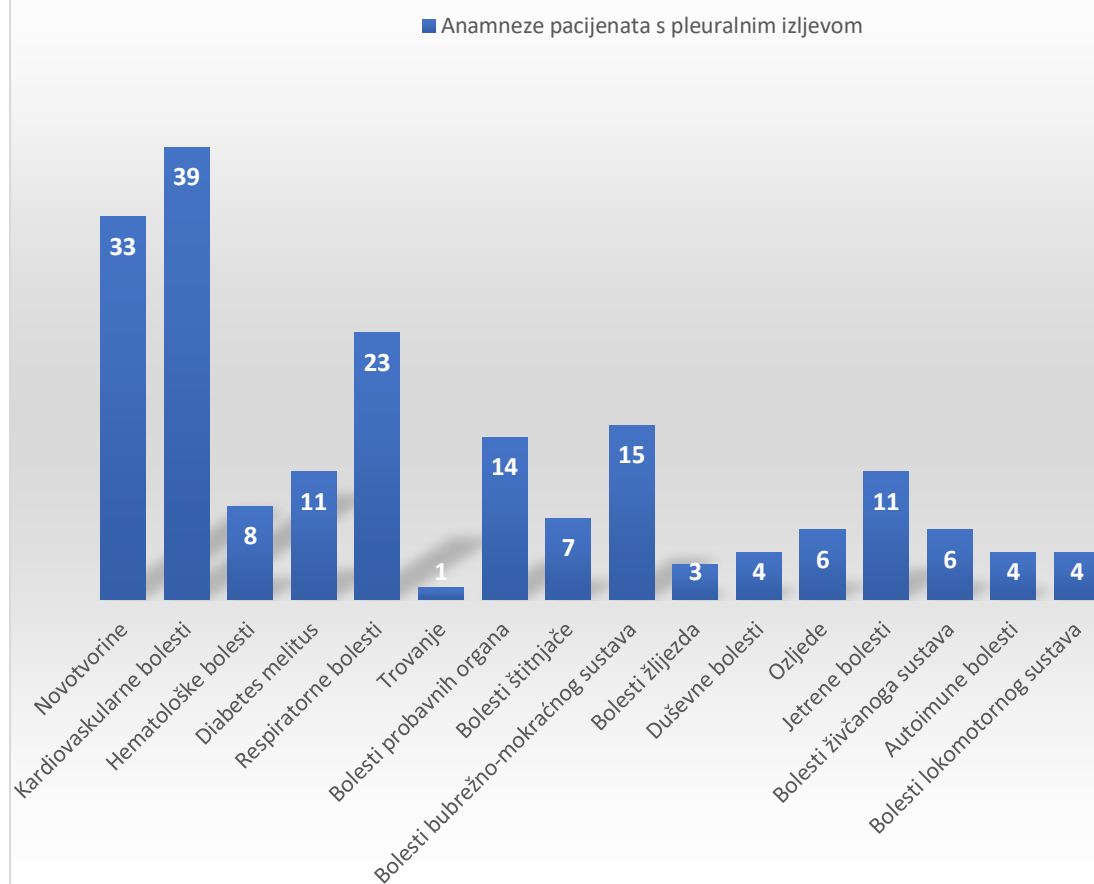
### POVEZANOST LIMFOCITNOG TIPA PLEURALNOG IZLJEVA I COVIDA-19

■ Udio pacijenata s Covidom-19 s malignom dijagnozom  
■ Udio pacijenata s Covidom-19 bez maligne dijagnoze



Slika 18. Povezanost limfocitnog tipa pleuralnog izljeva i Covida-19

## Anamneze pacijenata s pleuralnim izljevom



Slika 19. Klinički podatci pacijenata s pleuralnim izljevom

## 8. Rasprava

Pleuralni izljevi nastaju zbog prekomjernog nakupljanja tekućine u pleuralnom prostoru. Povezani su sa različitim malignim, sistemskim i upalnim bolestima. Pleuralni izljevi u odnosu na perikardijalne i peritonealne su najčešća vrsta izljeva (63%) (11). Kliničkim pregledom, anamnezom te analizom pleuralnog izljeva može se u velikom broju slučajeva doći do jasne etiologije, odnosno uzroka pojave izljeva. (13) PI može analizirati makroskopski, biokemijski, mikrobiološki i citološki. Tema ovoga rada vezana je za citološku analizu i obradu pleuralnih izljeva. Citološka analiza PI je jedna od dijagnostičkih metoda kojom se nastoji pronaći uzrok njegove pojave. Uzorak za citološku analizu dobiva se postupkom torakocenteze. Torakocenteza je postupak punkcije širokom iglom kroz tjelesnu stijenku u pleuralnu šupljinu. Dijagnostički se uzima 50 mL pleuralne tekućine. Moguće je uzeti i veći volumen tekućine u terapijske svrhe kako bi se olakšali simptomi uzrokovani PI. Dio uzorka nakon obrade i bojanja se mikroskopski analizira, a ostatak se može neko vrijeme sačuvati u hladnjaku na 4° ili uklopiti u stanični blok. Prednosti citološke analize su jednostavnost i brzina kojom se može doći do dijagnoze uz visoku specifičnost.

U pleuralnoj tekućini normalno se mogu naći različite stanice- mezotelne stanice, histiociti i stanice periferne krvi. Citološki, ovisno o stanicama koje su umnožene, izljevi se dijele na: neutrofilne, eozinofilne, limfocitne i miješane, a ako se nađu maligne stanice u izljevu definiraju se kao maligni izljevi.

Najveća prednost citologije je upravo u prepoznavanju i imenovanju malignih stanica. Na temelju citološke analize može se postaviti definitivna dijagnoza maligne bolesti. (13) U ovome istraživanju od 50 pacijenata s malignom dijagnozom i LPI u njih 19 su pronađene maligne stanice u izljevu. Iako većina pacijenata ima prethodno postavljenu dijagnozu, kod nekih je maligni izljevi prvi znak bolesti ( najčešće karcinom pluća). Uzrok MPI može biti metastatski tumor ili, rjeđe, primarni tumor pleure. Primarni tumori pleure su maligni mezoteliom pleure i rijetko limfom. Najčešći metastatski tumori koji uzrokuju MPI su karcinom pluća, dojke i jajnika. Pacijenti s MPI imaju medijan preživljenja manji od 6 mjeseci (1). Specifična morfološka obilježja malignih stanica u PI su velike nakupine stanica s visokim omjerom jezgre i citoplazme. Njihovo prepoznavanje je otežano ako su stanica u uzorku malobrojne i prekrivene upalnim stanicama. Osim morfologije u određivanju porijekla malignih stanica važnu ulogu ima imunocitokemija.

Imunocitokemijska analiza može se raditi na sedimentima uzoraka PI ili na staničnom bloku. Tom metodom se pomoću odgovarajućih antitijela određuju antigeni na staničnoj membrani maligne stanice te se na taj način pokušava odrediti njeno porijeklo.

Od brojnih mogućih uzroka nastanka PI najčešći su srčano zatajenje, plućne bolesti i novotvorine što je se potvrdilo i u ovom radu. (14) U istraživanju koje su proveli Bintcliffe i suradnici među pacijentima s pleuralnim izljevima 34,8% ih je imalo kardiovaskularne bolesti (6). U ovome radu kardiovaskularne bolesti također su najčešći uzrok nemalignih LPI (25%). Bolesti respiratornog sustava drugi su najčešći uzrok LPI. Iz navedenog se može zaključiti da su najčešći uzroci pojave pleuralnih izljeva ujedno i oni koji su najčešći uzroci pojave nemalignih LPI.

Kad je riječ o raspodjeli prema dobi u ovom radu se pokazalo da je pojava LPI nešto učestalija u osoba muškog spola (53,6%) i u starijoj životnoj dobi (prosječna dob 72 godine).

Prema prikupljenim podacima iz arhive bolesti od 69 osoba s citološkom dijagnozom LPI njih 7 imalo je pozitivan test na Covid-19 (10,15%). Od njih 7 četvero (5,8%) je imalo i malignu dijagnozu u osobnoj anamnezi. U meta analizi povezanosti Covid-19 i pleuralnoga izljeva utvrđeno je da se pleuralni izljev pojavljuje u 9,19% pacijenata kojima je dijagnosticiran Covid-19 (15). Pojava pleuralnog izljeva u bolesnika s Covidom-19 loš je prognostički znak i pacijenti razviju težu kliničku sliku. U tim izljevima također je uočena predominacija limfocita. Daljnja istraživanja potrebna su da bi se razjasnilo da li je pleuralni izljev u tih bolesnika direktno povezan s Covidom-19 ili s drugim komorbiditetima. (16)

Citologija kao jeftina, brza i pouzdana dijagnostička metoda ima važnu ulogu u algoritmu dijagnostičke obrade pleuralnih izljeva. Postavljanje dijagnoze pojedinih vrsta izljeva daje kliničarima važnu informaciju o daljnjim smjernicama u obradi bolesnika. Tako se u slučajevima granulocitnih izljeva prvenstveno treba usmjeriti na otkrivanje infektoloških bolesti, kod limfocitnih na kronične respiratorne, kardiovaskularne i maligne bolesti, a kod jasno malignih izljeva na određivanje primarnih sjela malignih bolesti.

## 9. Zaključak

1. Analizom nalaza uzoraka pleuralnih izljeva u KBC-u Split 2021. godine statistički najveći udio pripada limfocitnom tipu pleuralnog izljeva (59,5%).
2. Prosječna životna dob pacijenata s limfocitnim tipom pleuralnog izljeva bila je 72 godine.
3. Analizom raspodjele pojave limfocitnog tipa izljeva prema spolu utvrđeno je da nema statistički značajne razlike. Od 69 pacijenata bilo je 37 muškaraca i 32 žene.
4. Analizom raspodjele prema kliničkim dijagnozama od 69 pacijenata 7 ih je imalo dijagnosticiran Covid-19 od čega su 4 bolesnika imala i malignu dijagnozu, dok su 3 imala samo Covid-19.
5. Od 69 pacijenata s limfocitnim tipom izljeva bilo je 50 (72,5%) onih s malignom dijagnozom u anamnezi od čega su u njih 19 (28% od ukupnog broja, odnosno 38% od onih s malignom dijagnozom) pronađene maligne stanice u izljevu.



## 10. Literatura

1. Cibas S. E., Ducatman S.B. Cytology Diagnostic Principles and Clinical Correlates. 2014.
2. Paulsen, Friedrich; Waschke, Jens. Sobotta Atlas of Human Anatomy, Vol.1, 15th ed., English/Latin. London: Urban & Fischer; 2013.
3. Yalcin NG, Choong CK, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thorac Surg Clin.* 2013 Feb;23(1):1-10.
4. Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 May 24;116(21):377-386.
5. Feller-Kopman, D., & Light, R. (2018). Pleural Disease. *New England Journal of Medicine*, 378(8), 740–751.
6. Bintlcliffe OJ, Lee GY, Rahman NM, Maskell NA. The management of benign non-infective pleural effusions. *Eur Respir Rev.* 2016 Sep;25(141):303-16.
7. Miljuš E. Stanični blokovi u citodijagnostici. 2019
8. Naseem Khan R, Ahmed SI, Kausar SF, Saba F, Din S, Ud Deen Z, Shah A. Lymphocytic Pleural Effusion and an Enzyme Involved in Purine Metabolism: A Tertiary Care Experience in Karachi, Pakistan. *Cureus.* 2019 Feb 13;11(2):e4069.
9. Zeng Y, Wang L, Zhou H, Qi Y. A meta-analysis of Th1 and Th2 cytokine profiles differentiating tuberculous from malignant pleural effusion. *Sci Rep.* 2022 Feb 17;12(1):2743.
10. Skok K, Hladnik G, Grm A, Crnjac A. Malignant Pleural Effusion and Its Current Management: A Review. *Medicina (Kaunas).* 2019 Aug 15;55(8):490
11. Dermawan JKT, Policarpio-Nicolas ML. Malignancies in Pleural, Peritoneal, and Pericardial Effusions. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Sep 1;144(9):1086-1091.
12. Giri D. May Grunwald-Giemsa Stain: Principle, Preparation and Procedure. 2022. <https://laboratorytests.org/>
13. McGrath EE, Anderson PB. Diagnosis of Pleural efusion: a systematic approach. *american journal of Criti-cal Care.* 2011;20(2):119–28
14. Nemanicˇ, T.; Rozman, A.; Adamicˇ, K.; MarcMalovrh, M. Biomarkers in routine diagnosis of pleural effusions. *Zdr. Vestn.* 2018, 87, 15–21.

15. Wei XS, Wang X, Ye LL, Niu YR, Peng WB, Wang ZH, Zhang JC, Zhou Q. Pleural effusion as an indicator for the poor prognosis of COVID-19 patients. *Int J Clin Pract*. 2021 Jun;75(6):e14123
16. Chong WH, Saha BK, Hu K, Chopra A. The incidence, clinical characteristics, and outcomes of pneumothorax in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review. *Heart Lung*. 2021 Sep-Oct;50(5):599-608.

## 11.SAŽETAK

**Cilj rada:** Ciljevi ovoga rada bili su odrediti udio limfocitnog tipa izljeva (LPI) u ukupnome broju pleuralnih izljeva (PI), udio citološki dijagnosticiranih malignih bolesti u ukupnome broju LPI te odrediti raspodjelu LPI prema dobi, spolu i kliničkoj dijagnozi.

**Mateijali i metode:** U istraživanje je uključeno 116 uzoraka PI analiziranih na Odjelu za kliničku citologiju KBC Split od 1.siječnja do 31.prosinca 2021 godine. Od tog broja bilo je 69 uzoraka s dijagnozom LPI koji su dalje statistički obrađivani.

Klinički podatci dobiveni su iz arhive medicinske dokumentacije.

Uzorkovanje PI izvršeno je na Odjelu za pulmologiju KBC Split, a uzorci su analizirani po standardnim citomorfološkim kriterijima na Odjelu za kliničku citologiju, KBC Split.

**Rezultati:** Od 116 uzoraka PI bilo je 69 LPI (59,5%). Prosječna dob pacijenata bila je 72 godine (SD=11,247). Raspodjela LPI prema spolu bila je otprilike jednaka, muškaraca (53,6%) i žena (46,4%).

7 (10,2%) pacijenata je imalo prethodno dijagnosticiran Covid-19. Od toga su 4 pacijenta (5,8%) uz Covid-19 imali i malignu dijagnozu u anamnezi, a 3 pacijenta (34,35%) su bili bez maligne dijagnoze.

Od ostalih dijagnoza iz povijesti bolesti najčešće su bile kardiovaskularne bolesti (20,6%), benigne novotvorine (17,5%) i respiratorne bolesti (12,2%).

**Zaključak:** Citologija ima značajnu ulogu u dijagnostici uzroka pleuralnih izljeva. Citološkom analizom može se postaviti definitivna dijagnoza na brz, jednostavan i visoko specifičan način. Kod malignih izljeva može utvrditi porijeklo malignih stanica i tako odrediti osnovu bolest. Utvrđeno je da su kardiovaskularne bolesti najčešći ne maligni uzrok kako PI, tako i LPI. Covid-19 je nova bolest i stoga nema puno istraživanja o povezanosti Covid-19, pleuralnih izljeva i malignih bolesti. U ovome istraživanju 10,2% ispitanih pacijenata imalo je Covid-19. 5,8% pacijenata imalo je i malignu dijagnozu u anamnezi. Potrebna su daljnja istraživanja da bi se utvrdila moguća povezanost Covid-19 i pleuralnih izljeva.

## 11. SUMMARY

**Research objective:** The objectives of this research were to determine the proportion of lymphocyte-type effusions (LPI) in total pleural effusions (PI), the proportion of cytologically diagnosed malignancies in total LPI and to determine the distribution of LPI by age, sex and clinical diagnosis.

**Materials and methods:** The study included 116 PI samples analyzed at the Department of Clinical Cytology, University Hospital Center Split from January 1 to December 31, 2021. Of that number, there were 69 samples with a diagnosis of LPI that were further statistically processed.

Clinical data were obtained from the archives of medical records.

PI sampling was performed at the Department of Pulmonology, University Hospital Center Split, and samples were analyzed according to standard cytomorphological criteria at the Department of Clinical Cytology, University Hospital Center Split.

**Results:** Of the 116 PI samples, 69 were LPI (59.5%). The average age of the patients was 72 years (SD = 11,247). The distribution of LPI by gender was approximately equal, men (53.6%) and women (46.4%).

7 (10.2%) patients had previously been diagnosed with Covid-19. Of these, 4 patients (5.8%) had a history of malignant diagnosis in addition to Covid-19, and 3 patients (34.35%) had no malignant diagnosis.

Of the other diagnoses in the history of the disease, the most common were cardiovascular diseases (20.6%), benign neoplasms (17.5%) and respiratory diseases (12.2%).

**Conclusion:** Cytology plays a significant role in diagnosing the causes of pleural effusions. Cytological analysis can make a definitive diagnosis in a quick, simple, and highly specific way. In malignant effusions, it can determine the origin of malignant cells and thus determine the basis of the disease. Cardiovascular disease has been found to be the most common non-malignant cause of both PI and LPI. Covid-19 is a new disease and therefore there is not much research on the association of Covid-19, pleural effusions and malignancies. In this study, 10.2% of the patients examined had Covid-19. 5.8% of patients also had a history of malignancy. Further research is needed to determine the possible association of Covid-19 and pleural effusions.

## 12. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Elena Tomić

Datum rođenja: 14.5.2001.

Mjesto rođenja: Zagreb

E-mail adresa: [elenamatea.tomic@gmail.com](mailto:elenamatea.tomic@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

2007. - 2015. Osnovna škola Pojišan

2015. - 2019. IV. Gimnazija Marko Marulić

2019. – 2022. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija u Splitu, Medicinsko laboratorijska dijagnostika

### STRANI JEZICI:

Engleski jezik

Talijanski jezik

