

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**SCOR DIAGNOSTIC NON-INVAZIV ÎN PLEUREZIA TUBERCULOASĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. MIRON ALEXANDRU BOGDAN**

**Student-doctorand:
ADELINA PETRIA ROȘCA (DINUȚ)**

2021

CUPRINS

I. PARTEA GENERALĂ	
1. PLEUREZIA TUBERCULOASĂ-CONSIDERAȚII GENERALE	1
1.1. DEFINIȚIE	1
1.2. EPIDEMIOLOGIA ȘI INCIDENȚA PLEUREZIEI TUBERCULOASE	1
1.3. ETIOPATOGENIA PLEUREZIEI TUBERCULOASE	1
1.4. IMUNOLOGIE	1
1.5. FORME CLINICE DE PREZENTARE	2
2. DIAGNOSTIC	3
2.1. PREZENTAREA CLINICĂ ȘI SIMPTOMATOLOGIE	3
2.2. EXAMENUL FIZIC	3
2.3. EVALUAREA IMAGISTICĂ	3
2.3.1. Examenul radiologic standard	3
2.3.2. Tomografia computerizată (TC)	4
2.3.3. Ecografia transtoracică	4
2.4. EXAMINAREA BACTERIOLOGICĂ A SPUTEI	5
2.5. TESTE IMUNOLOGICE	5
2.6. EXAMENUL LICHIDULUI PLEURAL	5
2.6.1. Analiza biochimică	6
2.6.2. Citologia pleureziei tuberculoase	6
2.7. BIOPSIA PLEURALĂ	6
2.7.1. Biopsia pleurală pe ac	7
2.7.2. Toracosopia	7
2.8. BIOMARKERI ÎN LICHIDUL PLEURAL	8
2.8.1. Adenozin deaminaza	8
2.8.2. Interferon gamma (IFN- γ)	9
2.8.3. Interleukina-27 (IL-27)	10
2.8.4. Factorul de necroză tumorală- α (TNF- α)	10
3. SISTEME DE SCORARE DIAGNOSTICE COMPOZITE	11
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	
4. OBIECTIVELE GENERALE	12
5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	14

6. REZULTATE	17
7. DISCUȚII	24
8. CONCLUZII	32

BIBLIOGRAFIE

LISTĂ LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

I. PARTEA GENERALĂ

1. PLEUREZIA TUBERCULOASĂ-CONSIDERAȚII GENERALE

1.1. DEFINIȚIE

Pleurezia tuberculoasă este o afecțiune pleurală benignă, caracterizată de acumularea unei cantități de revărsat lichidian la nivel pleural cauzată de infecția cu Mycobacterium tuberculosis(MTB)[1].

1.2. EPIDEMIOLOGIA ȘI INCIDENȚA PLEUREZIEI TUBERCULOASE

Reprezentând una dintre cele mai răspândite forme de TEP, pleurezia tuberculoasă (PT) este o afecțiune cu o răspândire globală, incidența acesteia fiind variată de la o regiune la alta. Se presupune că în regiunile cu o incidență ridicată a tuberculozei și incidența pleureziei tuberculoase va fi direct proporțională..

În 2017, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a raportat 6.3 milioane de cazuri noi descoperite de tuberculoză dintre care 16% fiind reprezentate de localizările extrapulmonare [5].

PT reprezintă cea mai frecventă cauză de revărsat pleural, răspândirea la nivel global fiind între 30-60%. În Statele Unite ale Americii, un procent de 2-5% din totalul pleureziilor este reprezentat de PT, aproximativ 1000 de cazuri de PT sunt diagnosticate anual[6]. În Brazilia 4% din cazurile de tuberculoză sunt reprezentate de afectarea pleurală, un procent de 5 ori mai mare (20%) este raportat pentru teritoriul Africii de Sud[7].

România se numără printre țările cu prevalență ridicată a cazurilor de pleurezie tuberculoasă, în ultimii ani raportându-se o scădere ușoară a numărului de cazuri [9][10][11].

1.3. ETIOPATOGENIA PLEUREZIEI TUBERCULOASE

Pleurezia tuberculoasă a fost considerată până de curând rezultatul unei reacții de hipersensibilitate întârziată

Încercarea eșuată de a cultiva micobateria tuberculoasă, a lansat ideea patogenezei bazată pe o reacție de hipersensibilitate întârziată, astfel ipoteza infecției directe a spațiului pleural trecând pe planul secund[4].

1.4. IMUNOLOGIE

Răspunsul inflamator variază de la pacient la pacient, răspunsul imun organizându-se în mai multe faze. Într-o primă etapă, se observă un influx rapid de limfocite polimorfonucleare,

predominant neutrofile, urmează influxul macrofagelor, apoi o reacție prelungită condusă de limfocite și eliberarea adenozin deaminazei (ADA), ultima etapă fiind constituită de formarea granulomului pleural [12][13].

Mecanismul exact de constituire a pleureziei tuberculoase nu este descris încă cu precizie în literatura de specialitate. Cercetările efectuate până în prezent în acest domeniu nu au reușit să clarifice acest mecanism. Totuși, cea mai susținută este ideea inoculării agentului micobacterian prin ruptura unui focar lezional subpleural. Diseminarea hematogenă sau limfatică a infecției este insuficient studiată, argumente susținătoare pentru acest mecanism de contaminare nefiind încă suficiente [24].

1.5. FORME CLINICE DE PREZENTARE

În cele mai multe cazuri pleurezia tuberculoasă afectează adultul tânăr, pacienții cu PT fiind mai tineri decât cei cu tuberculoză pulmonară. Nu sunt precizate date referitoare la afectarea cu preponderență a unuia dintre sexe.

Prezentarea clinică a pacientului cu pleurezie tuberculoasă este mai frecvent una acută.

Afectarea pleurală este de regulă unilaterală. Cantitatea de lichid pleural acumulată poate varia de la o cantitate minimă de exsudat pleural la un exsudat pleural masiv.

Făcând parte din categoria bolilor infecțioase, cea mai frecvent întâlnită formă clinică de prezentare este reprezentată de starea febrilă.

Tabloul clinic poate fi completat de transpirații nocturne, inapetență, scădere ponderală, astenie, fatigabilitate. Tusea este unul dintre simptomele frecvent întâlnite și este de obicei neproductivă, uscată.

Pacienții cu PT pot prezenta forme clinice oligosimptomatice.

2. DIAGNOSTIC

2.1. PREZENTAREA CLINICĂ ȘI SIMPTOMATOLOGIE

Pleurezia tuberculoasă se prezintă cel mai frecvent ca o patologie cu debut adesea acut. Este o patologie care afectează în majoritatea cazurilor adultul tânăr. Febra, tusea, durerea toracică, dispneea reprezintă principalele simptome întâlnite (vezi detaliat în subcapitolul forme clinice de prezentare).

2.2. EXAMENUL FIZIC

Examenul fizic reprezintă următorul pas pe care orice clinician îl face după obținerea unei anamneze minuțioase. În pleureziile tuberculoase acesta nu are o specificitate aparte. Auscultația și percuția hemitoracelui afectat evidențiază abolirea murmurului vezicular și matitate în aria de proiecție a revărsatului pleural, în unele cazuri se pot ausculta fine cracmente pleurale, examenul obiectiv fiind superpozabil cu cel al oricărei etiologii de revărsat pleural.

Examinarea fizică în cazul pleureziilor oferă acuratețe diagnostică în funcție de cantitatea de lichid pleural. Un volum de minim 300ml de lichid pleural este necesar pentru ca examenul fizic să ofere informații diagnostice[29].

2.3. EVALUAREA IMAGISTICĂ

Revărsatele pleurale din PT sunt cel mai frecvent unilaterale, neexistând o localizare preferențială pentru una din părți [20].

2.3.1. Examenul radiologic standard

Radiografia cardio-pulmonară este investigația radiologică de primă intenție atunci când se ridică suspiciunea clinică a unei pleurezii. Este necesar un volum de cel puțin 150ml de lichid pleural pentru evidențierea acestuia utilizând radiografia toracică standard[3]. Efectuarea radiografiei toracice în incidență laterală poate detecta lichidul pleural de la un volum de minim 50ml[32].

Pleureziile închistate necesită o analiză radiologică mai minuțioasă, examenul radiologic standard putând evidenția prezența aderențelor pleurale. Unele revărsate pleurale nu pot fi diagnosticate prin efectuarea radiografiei toracice în incidență postero-anterioară, prezența concomitentă a unor opacități parenchimotoase contribuie la imposibilitatea vizualizării corecte

a revarsatelor[33].

Pe lângă aspectul și cantitatea de lichid pleural, radiografia pulmonară standard poate evidenția infiltrate pulmonare concomitente la nivelul parenchimului pulmonar, noduli pulmonari sau chiar imagini cavitare[3]. Examenul computer tomograf efectuat pentru etajul toracic va aduce informații imagistice superioare în aceste cazuri.

2.3.2. Tomografia computerizată (TC)

Tomografia computerizată, ca metodă de investigație imagistică, este considerată un standard al diagnosticului imagistic modern al pleureziilor. Examinarea radiologică prin efectuarea CT-ului de torace pe lângă aportul de necontestat al informațiilor diagnostice aduse, supune pacientul examinat la doze de radiații ionizante net mai mari comparativ cu radiografia toracică, dozele de iradiere reprezentând echivalentul efectuării a 350 de radiografii toracice standard[34].

Examenul computer tomograf aduce beneficii diagnostice în cazul pleureziilor tuberculoase, contribuind și la diferențierea altor etiologii de pleurezii. Prezența leziunilor la nivelul parenchimului pulmonar în cazul pleureziilor masive nu poate fi evaluată prin efectuarea radiografiei toracice standard. Astfel, prevalența leziunilor tuberculoase pulmonare crește utilizând examenul CT comparativ cu prevalența acestor leziuni utilizând ca metodă de diagnostic radiografia toracică standard.

2.3.3. Ecografia transtoracică

Ecografia transtoracică, validată ca o metodă de investigație imagistică non-iradiantă, nu este utilizată încă de clinicieni la potențialul maxim pe care îl are în contribuția diagnostică [40].

Bazată pe ahiziții ce utilizează frecvențe înalte (5-7.5 MHz), ecografia transtoracică oferă clinicianului date despre localizare, cantitate și calitatea pleureziei [40]. De asemenea, poate fi folosită în ghidajul puncției-biopsiei pleurale prin identificarea modificărilor pleurale de evitat (îngroșări pleurale sau alte anomalii pleurale) atunci când se încearcă stabilirea locului de puncție[2][7].

Prezența lichidului pleural poate fi detectată ecografic de la acumularea unor cantități fiziologice de lichid pleural de aproximativ 5ml [41], această manevră diagnostică oferind acuratețe diagnostică ridicată când cantitatea de lichid depășește 100ml, această valoare prag a volumului de lichid având o sensibilitate de 100% conform datelor raportate de un studiu[42].

2.4. EXAMINAREA BACTERIOLOGICĂ A SPUTEI

Evaluarea bacteriologică a sputei este destul de rar efectuată în cazul unei suspiciuni diagnostice de pleurezie tuberculoasă. Absența acestei examinări de rutină din cadrul panelului diagnostic al PT este explicată de corelarea formei de prezentare clinică (absența tusei și a expectorației) cu imaginea radiologică (lipsa infiltratelor pulmonare evidențiabile pe examinarea radiologică cardio-pulmonară standard)[46].

Examinarea repetată a minimum 3 probe de spută la pacienții cu suspiciune înaltă de pleurezie tuberculoasă crește rata de pozitivare cu până la 50% indiferent de metodă de prelevare folosită (spută indusă sau spută recoltată spontan)[47].

2.5. TESTE IMUNOLOGICE

Testul reacției intradermice la tuberculină (IDR-PPD) reprezintă unul dintre testele indispensabile în diagnosticul tuberculozei în general. Utilitatea sa în diagnosticul pleureziei tuberculoase nu a fost încă stabilită. Testele de eliberare a interferonului- γ (IGRA) sunt utilizate pentru determinarea infecției tuberculoase latente. Conform datelor existente până în prezent rezultatul acestor teste nu este influențat de vaccinarea BCG (Bacil Calmette-Guerin)[49].

În Europa sunt folosite 2 astfel de teste cunoscute sub denumirea comercială de Testul Quantiferon TB Gold și Testul T Spot-TB. [48].

Contribuția testelor imunologice în diagnosticul pleureziilor tuberculoase este încă incertă. Utilizarea testelor imunologice în populațiile cu prevalență scăzută a tuberculozei ar putea aduce un beneficiu în diagnosticul acestora, conform cercetărilor efectuate până în prezent[50].

2.6. EXAMENUL LICHIDULUI PLEURAL

Evaluarea și analiza caracteristicilor lichidului pleural în vederea confirmării etiologiei tuberculoase a revărsatului pleural presupune prelevarea unei cantități de aproximativ 20-40ml de lichid pleural prin efectuarea unei toracocenteze. Lichidul prelevat este în majoritatea

cazurilor un lichid cu caracteristicile unui exsudat, clar (excepție empiemul pleural), serocitrin[48].

2.6.1. Analiza biochimică

Din punct de vedere biochimic, revărsatul pleural din pleurezia tuberculoasă este un exsudat bogat în proteine, intens populat limfocitar, în general cu un nivel scăzut de glucoză.

Reprezentând un marker nespecific de inflamație pleurală, lactat dehidrogenaza (LDH) din lichidul pleural este crescută[48].

Adenozin deaminaza (ADA) reprezintă biomarkerul cel mai intens evaluat din lichidul pleural, numeroasele studii efectuate până în prezent au susținut importanța acestuia în diagnosticul pleureziei tuberculoase.

2.6.2. Citologia pleureziei tuberculoase

Acumularea lichidului de etiologie tuberculoasă la nivelul spațiului pleural este rezultatul unui proces imunologic, astfel citologia este predominant limfocitară.

Predominanța unui anumit tip de celule variază în funcție de faza evolutivă a bolii, dar și de prezența complicațiilor. Predomină astfel celulele albe, 90-95% limfocite T, limfocite B și celule mezoteliale activate. În fazele incipiente ale bolii se observă un raport între limfocite și neutrofile de peste 0.75. Extrem de rar, procentul de limfocite din lichidul pleural este sub 50%. În fazele tardive ale bolii, când lichidul pleural începe să se închisteze, în cazul empiemelor tuberculoase se observă o predominanță a neutrofilelor[4][51][52].

Prezența eozinofilelor într-un procent de peste 10% în lichidul pleural, dar și un procent mai mare de 5% de celule mezoteliale, impune reconsiderarea unei alte etiologii a revărsatului pleural, etiologia tuberculoasă fiind puțin probabilă[52].

2.7. BIOPSIA PLEURALĂ

Obținerea specimenului pleural pentru examinarea histopatologică se realizează prin biopsie pleurală. În funcție de accesibilitatea și dotările centrului de diagnostic biopsia pleurală se poate efectua fie prin simpla puncție biopsie pe ac în orb, mergând până la toracoscopie cu biopsie în cazurile în care biopsia simplă pe ac nu oferă rezultate concludente[53].

2.7.1. Biopsia pleurală pe ac

Biopsia pleurală pe ac reprezintă prima opțiune pentru majoritatea clinicienilor.

.Efectuarea puncției-biopsiei directe utilizând acul de biopsie se realizează cu anestezierea zonei în prealabil, pentru a evita durerea locală la locul de puncție, metoda fiind astfel practic nedureroasă. Principala complicație a procedurii este reprezentată de pneumotorax. Pneumotoraxul post-procedural este observat la un procent de aproximativ 15% din pacienții supuși biopsiei pe ac, majoritatea pacienților însă nu necesită intervenție de drenaj al pneumotoraxului, acesta resorbindu-se spontan. Durerea la locul de puncție (1-15%), răspuns vaso-vagal cu sincopă în timpul sau post-procedural (1-5%), hemotoraxul(<2%) reprezintă câteva dintre principalele complicații ce pot apărea în urma biopsiei pleurale pe ac închis[56].

2.7.2. Toracosopia

Toracosopia diagnostică este o procedură invazivă ce se poate practica sub anestezie locală, ce presupune explorarea directă a spațiului pleural în vederea prelevării de țesut pleural, oferind o acuratețe diagnostică superioară puncției biopsiei pe ac oarbe. Acuratețea diagnostică este de aproximativ 91-95% în patologiile maligne și ajunge până la 100% în cazul pleureziilor tuberculoase. Loddenkemper a constatat că acuratețea diagnostică este crescută cu 1% doar în patologiile maligne atunci când sunt evaluate împreună rezultatele citologiei pleurale, al biopsiei și al pleuroscopiei [59][56][60].

Chirurgia toracică video-asistată (VATS)

Încă de la introducerea ei în practică, în anul 1990, chirurgia toracică video-asistată (VATS) a început să înlocuiască cu succes practica clasică, toracotomia în diagnosticul dar și tratamentul chirurgical al unei multitudini de patologii. Principalul avantaj îl reprezintă reducerea semnificativă a morbidității și a mortalității comparativ cu toracotomia clasică. Abordul se realizează sub anestezie generală, prin intermediul a 3 incizii, care facilitează pătrunderea instrumentarului[65][66].

VATS oferă o acuratețe diagnostică de peste 90%. Există însă multiple discuții în ceea ce privește invazivitatea acestei noi tehnici în diagnosticul pleureziilor tuberculoase, toracosopia fiind considerată mai puțin invazivă, o alternativă diagnostică mai ieftină, și cu mai puține complicații post intervenționale, cu acuratețe diagnostică comparabilă[68][69].

2.8. BIOMARKERI ÎN LICHIDUL PLEURAL

Rata scăzută de izolare a bacilului Koch prin examinarea bacteriologică și cultivarea specimenului de lichid pleural din pleureziile tuberculoase, dar și invazivitatea procedurilor de biopsie pleurală a încurajat cercetătorii să studieze acuratețea diagnostică a mai multor biomarkeri izolați din lichidul pleural[70].

2.8.1. Adenozin deaminaza

Adenozin deaminaza (ADA) este o enzimă purinică, rezultată în urma activării limfocitelor. Aceasta catalizează reacția de conversie a adenozinei și deoxiadenozinei în inozină, respectiv deoxiinozină, reacție ce are loc în cadrul metabolismului purinic[73].

Activitatea ADA este intensă la nivelul țesuturilor limfoide, în mod deosebit la nivelul limfocitelor T. În prezența patogenilor intracelulari, limfocitele T activate eliberează ADA [57]. ADA se remarcă prin rolul ei important în favorizarea diferențierii celulelor limfatice dar și în

Nivelul ridicat al ADA în revărsatele pleurale nu este caracteristică însă pleureziilor tuberculoase, activitatea ADA putând fi crescută și în cadrul altor patologii ce asociază pleurezii, precum pneumoniile, empiemele pleurale, limfoamele, neoplaziile, lupusul eritematos sistemic, infecția HIV[78][79].

La om, ADA deține 2 principale izoenzime, ADA1 și ADA2, acestea având pH-uri și proprietăți specifice diferite. Fiecare izoenzimă este codată de o genă locus diferită. Activitatea izoenzimei ADA1 este realizată la un nivel ridicat la nivelul limfocitelor și monocitelor, în timp ce izoenzima ADA2 activează specific doar la nivelul monocitelor[81].

Dintre cele două izoenzime ale ADA, nivelurile crescute ale ADA2 în lichidul pleural au arătat o specificitate mai mare pentru susținerea diagnosticului de pleurezie tuberculoasă. Deși oferă o acuratețe diagnostică mai mare, costurile determinării ADA2 în lichidul pleural mențin utilizarea acesteia doar în scopul cercetării. Determinarea ADA din lichidul pleural se realizează de regulă rapid, utilizând metoda colorimetrică[52].

Rolul diagnostic al ADA în diagnosticul pleureziilor tuberculoase a fost și rămâne un subiect de interes pentru cercetători. Accesibilitatea lui, costul relativ scăzut comparativ cu alți biomarkeri, acuratețea diagnostică pe de o parte deja dovedită de multitudinea de studii efectuate

până în prezent, susțin continuitatea în utilizarea și cercetarea acestuia.

La pacienții vârstnici, în cazul co-infecției HIV și în cazul pleureziilor tuberculoase diagnosticate la pacienții fumători activi, pot fi determinate valori fals-scazute ale ADA în lichidul pleural. Sunt raportate opinii controversate în ceea ce privește nivelul fals-scazut al ADA la pacienții cu infecție HIV, cu toate aceste aspecte ADA rămâne biomarkerul cu cea mai înaltă specificitate și la această categorie de pacienți[84].

Valoarea nivelului ADA în lichidul pleural contribuie cu succes și la diferențierea diferitelor cauze de exsudate pleurale.

Superioritatea în acuratețea diagnostică oferită de determinarea izoenzimei ADA2 din lichidul pleural a fost raportată de numeroase cercetări efectuate, însă utilizarea acestei valori în rutina diagnostică a pleureziilor tuberculoase comportă anumite limite ce sunt asociate costurilor de prelucrare. Pentru susținerea acurateții acestui biomarker extrem de util, se depun eforturi continue în domeniul cercetării.

2.8.2. Interferon gamma (IFN- γ)

Datorită implicării sale intense în răspunsul imun în cadrul infecției tuberculoase, IFN- γ reprezintă una dintre cele mai cercetate citokine din lichidul pleural[2][7].

IFN- γ face parte din categoria citokinelor pro-inflamatorii, fiind produs de celulele T ajutătoare de tip 1 (Th1), celulele T citotoxice și celulele natural killer , ajutând totodată macrofagele în sporirea activității lor bactericide[70][99].

Niveluri ridicate ale acestui biomarker au fost determinate în cazul exudatelor de etiologie tuberculoasă, cercetările efectuate până în prezent, dar și viitoare urmând a îi valida acuratețea diagnostică în cazul PT.

Cercetătorii au constatat că nivelul IFN- γ a fost semnificativ mai mare în PT comparativ cu pleureziile neoplazice, cele paraneumonice și în cazul transudatelor[102].

Deși utilitatea și acuratețea diagnostică a IFN- γ în diagnosticarea PT a fost demonstrată de numeroasele cercetări efectuate până în prezent, costul ridicat de prelucrare al acestui biomarker îl face inaccesibil pentru practica curentă, deocamdată, acesta fiind evaluat de unii autori cu echivalentul costului tratamentului necesar unui număr de 6 pacienți[2].

2.8.3. Interleukina-27 (IL-27)

Interleukina-27 (IL-27) a atras atenția prin concentrația sa crescută în cazul PT comparativ cu alte cauze de pleurezii. Astfel, ultimele studii au evaluat potențialul rol diagnostic al acesteia în PT[109][110].

Cercetătorii au evaluat rolul acestui biomarker în diferențierea PT de pleureziile non-tuberculoase, rezultatele nefiind în totalitate suportive și concludente pentru a valida acest rol diagnostic.

La fel ca și în cazul IFN- γ , acest biomarker este utilizat momentan doar în scopul cercetării, costurile de prelucrare și disponibilitatea la scară largă urmând a fi evaluate.

S-au efectuat și sunt în desfășurare studii care urmăresc rolul diagnostic în PT și al altor biomarkeri, însă, cea mai mare acuratețe diagnostică a fost raportată pentru ADA pleural, IFN- γ și IL-10[114]. Dintre aceștia, fiind și cel mai intens studiat, nivelul ADA în lichidul pleural rămâne biomarkerul preferat datorită costului scăzut și accesibilității larg răspândite.

2.8.4. Factorul de necroză tumorală- α (TNF- α)

Factorul de necroză tumorală- α (TNF- α) reprezintă un factor frecvent implicat în procesele inflamatorii de cauză infecțioasă. Reglarea expresiei TNF- α la nivelul monocitelor din lichidul pleural se realizează printr-un mecanism de reglare mediat de complexul peptidoglican proteic și lipoarabinoman[114].

S-a observat de asemenea că nivelul TNF- α este mult mai crescut în PT comparativ cu nivelul acestuia în cadrul pleureziilor neoplazice și transudatelor [116].

De la primele date publicate cu privire la potențialul diagnostic al TNF- α în PT, au fost continuate cercetările în această direcție, nivelul ridicat în lichidul pleural al acestui biomarker fiind comparat cu biomarkeri de încredere precum ADA pleural, IFN- γ [117][118][119].

Concluziile acestor cercetări susțin acuratețea diagnostică ridicată în PT atunci când nivelul TNF- α în lichidul pleural este analizat împreună cu nivelul altor parametri din lichidul pleural. Demonstrarea unei acurateți diagnostice individuale ridicate a TNF- α necesită continuarea studiilor în acest scop.

3. SISTEME DE SCORARE DIAGNOSTICE COMPOZITE

Luând în considerare resursele diagnostice actuale, diagnosticul PT rămâne în unele cazuri o provocare pentru clinicieni. Perspectiva modernă diagnostică a ultimilor ani încearcă să faciliteze diagnosticul acestei patologii prin limitarea invazivității metodelor și procedurilor diagnostice cât și prin scăderea timpului de obținere al acestuia, dar și prin limitarea costurilor.

Deși standardul de aur diagnostic rămâne confirmarea histopatologică prin biopsie pleurală și/sau pozitivarea culturilor din lichidul pleural pentru MTB, procedura de biopsie pleurală mai mult sau mai puțin invazivă în funcție de metoda de prelevare abordată și timpul îndelungat de pozitivare a culturilor încurajează clinicienii să folosească o abordare diagnostică combinată. Astfel au fost și sunt analizate posibile sisteme diagnostice de scorare bazate pe parametri clinici și biomarkeri din lichidul pleural, facilitând astfel un diagnostic mai rapid și non-invaziv.

Sunt publicate în literatura de specialitate o serie de studii cu acest obiectiv, însă până în prezent nu există un astfel de scor diagnostic compozit validat pentru utilizarea în practică clinică.

I. CONTRIBUȚII PERSONALE

4. OBIECTIVELE GENERALE

Pleurezia tuberculoasă, una dintre cele mai frecvente forme de tuberculoză extrapulmonară face parte din patologia pleurală benignă. Provocarea diagnostică pentru specialiștii pneumologi rămâne diferențierea acestei patologii pleurale de celelalte cauze de revărsat lichidian pleural, în special excluderea etiologiei neoplazice.

Confirmarea histopatologică prin biopsie pleurală și pozitivarea culturilor pentru micobacteria tuberculoasă rămân considerate standardul de aur în diagnosticul acestei patologii.

Diagnosticarea cât mai rapidă a pleureziei tuberculoase are ca scop inițierea precoce a tratamentului antituberculos. Rezorbția incompletă și lentă a lichidului pleural favorizează închistarea acestuia în spațiul pleural, îngroșarea pleurală și vindecarea cu sechele, unele cazuri necesitând implicarea chirurgului toracic pentru drenajul și debridarea/decorticarea spațiului pleural. Cresc astfel, durata și costul spitalizării.

Biopsia pleurală pe ac, așa numita “biopsie în orb” reprezintă o procedură relativ simplă pentru clinician cu complicații peri- și post-procedurale într-un procent redus. Timpul de analiză și obținere al unui rezultat histopatologic variază în funcție de departament între 7 și 21 de zile. În aceste situații pentru confirmare pacientul trebuie îndrumat către o secție de chirurgie toracică pentru efectuarea biopsiei prin toracoscopie. Ambele sunt proceduri diagnostice invazive.

Este binecunoscut timpul îndelungat de pozitivare a culturilor de până la 8 săptămâni, dar și rata de pozitivare destul de scăzută a acestora, lichidul pleural din pleureziile tuberculoase fiind paucibacilar.

Tendința cercetărilor ultimelor decade a fost descoperirea unor metode de diagnostic simple, rapide, ieftine și cu o acuratețe comparabilă cu standardul diagnostic.

Numeroși biomarkeri din lichidul pleural au fost evaluați, sensibilitatea și specificitatea lor ridicată în diagnosticarea pleureziilor tuberculoase întreținând un interes continuu pentru continuarea cercetării lor. Dintre aceștia, nivelul ridicat al adenzin deaminazei (ADA) în lichidul pleural aduce un important aport pentru susținerea diagnosticului.

Analiza însumată a mai multor parametri clinici și biologici ar putea aduce beneficii clare atât în diagnosticul pozitiv al pleureziei tuberculoase cât și în diferențierea acesteia de celelalte etiologii de revărsat lichidian pleural.

Pornind de la aceste aspecte mai sus prezentate, am stabilit următoarele obiective pentru studiul acestei teze de doctorat:

- Evaluarea și analiza parametrilor clinici și de laborator la pacienții cu pleurezie tuberculoasă și obținerea unor posibile corelații statistice pozitive între aceștia și nivelul ADA în lichidul pleural
- Analiza statistică a potențialilor parametri clinici sau de laborator ce pot fi incluși într-un sistem de scorare diagnostic
- Stabilirea unei valori prag pentru nivelul ADA în lichidul pleural
- Evaluarea posibilității obținerii unui scor diagnostic non-invaziv, compozit, pe baza unor elemente clinice și parametri de laborator, util în diagnosticarea pleureziilor tuberculoase și în diferențierea acestora de pleureziile neoplazice

5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Pentru obținerea obiectivelor propuse am desfășurat un studiu retrospectiv, transversal, non-interventional pe un lot de 114 pacienți consecutivi internați în Institutul de Pneumoftiziologie Marius Nasta din București în perioada 2011-2018, din care 77 de cazuri de pleurezie tuberculoasă confirmate histopatologic sau bacteriologic și 37 de cazuri de pleurezie neoplazică (confirmate histopatologic sau citologic).

Culegerea datelor și definirea parametrilor

Datele prezentate în acest studiu au fost obținute în urma analizei foilor de observație ale pacienților diagnosticați cu pleurezie tuberculoasă și neoplazică având confirmare histopatologică, bacteriologică sau citologică. Pacienții au fost diagnosticați și tratați în cadrul Institutului de Pneumoftiziologie “Marius Nasta” din București, în perioada ianuarie 2011-decembrie 2018.

Accesul la foile de observație s-a realizat cu acordul managerului spitalului, al șefilor de secție, al comisiei de etică a unității (24284/16.11.2018) și s-a bazat pe consimțământul semnat de fiecare pacient la internare. Acesta menționează acordul pacientului de a permite folosirea informațiilor medicale cu condiția păstrării confidențialității/anonimatului în scopuri didactice, de publicare în reviste de specialitate sau prezentare în cadrul unor manifestări științifice medicale.

Criteriile de includere:

- Acordul informat al pacientului de a participa la studiu
- Vârsta – au fost incluși în studiu pacienți cu vârsta peste 18 ani
- Etiologia pleureziei- pleurezii tuberculoase și pleurezii neoplazice cu confirmare histologică, bacteriologică sau citologică

Criterii de excludere:

- Lipsa acordului informat al pacientului
- Lipsa unor date din foile de observație necesare completării bazei de date

Obținerea probelor de lichid pleural pentru analiza biochimică, citologică și bacteriologică a acestuia s-au obținut prin practicarea toracocentezei diagnostice.

Din biochimia prelucrată din probele de lichidid pleural am utilizat pentru efectuarea studiului date ale următorilor parametri: nivelul de proteine din lichidul pleural (g/dl), nivelul LDH (UI/l), nivelul glucozei (mg/dl), nivelul ADA (UI/l)

S-a analizat profilul citologic al lichidului pleural cu menționarea citologiei diferențiale: limfocite, neutrofile.

Măsurarea concentrației ADA în lichidul pleural s-a realizat cu ajutorul kiturilor de reactivi produși de BioSystems, analiza probelor fiind efectuată prin utilizarea analizorului automat, spectrofotometric, prelucrarea și furnizarea rezultatelor fiind efectuată în cadrul laboratorului de biochimie al Institutului de Pneumologie “Marius Nasta”.

Principiul metodei este descris conform protocolului oferit de prospectul ce însoțește kiturile de reactivi furnizate de Biosystems.

Valoare de referință pentru valoarea ADA în lichidul pleural: 33U/L.

Confirmarea histopatologică a tipului de pleurezie s-a efectuat fie prin biopsie pleurală pe ac, așa-numita “biopsie în orb”, fie prin practicarea toracoscopiei cu biopsie în cazurile complicate cu închistarea lichidului pleural sau în absența obținerii confirmării histopatologice obținute în urma efectuării biopsiei pleurale pe ac

Confirmarea bacteriologică a pleureziilor tuberculoase s-a obținut prin colorația Ziehl Neelsen și astfel identificarea bacililor acid-alcool-rezistenți (BAAR).

Datele colectate au fost introduse într-o bază de date Excel versiunea 2007, parte a Microsoft Office 365, (c) Microsoft Corporation.

Pentru analiza statistică s-a folosit programul R, versiunea 4.0.

Pentru analiza descriptivă a variabilelor urmărite datele au fost prezentate sub forma medie \pm deviație standard (D.S) pentru variabilele continue, și sub forma frecvențelor absolute și a frecvențelor relative (procente) pentru variabilele categoricale. Toate testele folosite au fost considerate cu semnificație statistică la un nivel $\alpha = 0.05$, ceea ce corespunde unei valori p mai mici de 0.05.

Pentru analiza comparativă a variabilelor urmărite în cele două loturi de pleurezii, metodologia folosită a fost următoarea: în cazul variabilelor continue au fost folosite teste Welch T bidirecționale, în timp ce în cazul variabilelor categoricale au fost folosite teste de tip χ^2 (chi-square) bidirecțional pentru două proporții independente sau teste de tip Fisher exact bidirecțional. Pentru analiza varianței a două variabile independente și una dependentă am folosit metoda two-way ANOVA.

Regresia logistică binominală univariată simplă a fost utilizată pentru identificarea predictorilor pentru etiologia tuberculoasă a pleureziilor și pentru determinarea valorilor prag optimale pentru acești predictorii.

6. REZULTATE

Analiza descriptivă a lotului

Lotul de pacienți evaluat în acest studiu este compus dintr-un număr de 114 pacienți, 77 de pacienți cu pleurezii de etiologie tuberculoasă și un lot comparativ de 37 de pacienți cu pleurezie de etiologie neoplazică.

În lotul de pleurezii de etiologie tuberculoasă se observă o predominanță ușoară a sexului feminin, din cei 77 de pacienți, 41(53.2%) au fost femei și 36 (46.8%) bărbați.

Lotul de pacienți cu pleurezii de etiologie neoplazică este alcătuit dintr-un număr aproape egal de pacienți din ambele sexe, cu predominanță nesemnificativă a sexului feminin. Din cei 37 de pacienți, 19(51.3%) au fost femei și 18 (48.7%) bărbați.

În ceea ce privește distribuția pe grupe de vârstă a pacienților cu pleurezii tuberculoase, cele mai multe cazuri au fost confirmate la pacienții cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani, un număr de 35 de pacienți reprezentând 45.44% din numărul total cazuri. Cu vârste cuprinse între 40 și 60 ani au fost diagnosticați un număr de 16 pacienți, reprezentând un procent de 20.77%, iar între 60 și 80 de ani au fost un număr de 14 pacienți (18.18%). Extremele de vârstă, pacienți cu vârsta între 18 și 20 de ani și pacienții cu vârsta peste 80 de ani au fost în număr de 11 (14.28%), respectiv 1 pacient (1.29%).

În lotul de pleurezii de etiologie neoplazică nu a fost diagnosticat nici un pacient cu vârsta sub 40 de ani, 22 de pacienți însemnând un procent de 59.45% au avut vârsta cuprinsă între 60 și 80 de ani, un număr de 10 pacienți (27.02%) au avut vârsta la diagnostic cuprinsă între 40 și 60 de ani, 5 pacienți având peste 80 de ani, reprezentând 13.51% din totalul pacienților cu pleurezii neoplazice.

Cel mai tânăr pacient diagnosticat cu pleurezie de etiologie neoplazică a avut vârsta de 46 de ani, iar cel mai în vârstă a avut vârsta de 92 de ani.

În cazul ambelor tipuri de etiologii simptomele s-au instalat lent, diagnosticarea acestora efectuându-se la peste 1 lună de la debutul acestora. În cazul pleureziilor tuberculoase un număr de 23 (29.87%) de pacienți au prezentat simptomatologie de tip acut în timp de doar 9 pacienți (24.32%) ce au prezentat un debut acut al simptomelor au fost diagnosticați cu pleurezie de etiologie neoplazică. Spre deosebire de pacienții cu pleurezie tuberculoasă care au prezentat un

debut subacut al simptomelor, aceștia fiind în număr de 17 (22.07%), nici un pacient diagnosticat cu pleurezie neoplazică nu a prezentat acest tip de debut.

Tabloul clinic în cazul pleureziilor tuberculoase nu prezintă un simptom dominant, peste 50% din pacienți au prezentat febră, tuse, dispnee, junghi toracic, transpirații, dispnee.

În lotul de pleurezii neoplazice nici un pacient nu a prezentat febră și transpirații, toți pacienții au prezentat dispnee, în timp ce junghiul toracic și astenia fizică au fost cele mai frecvente simptome în cazul acestora.

Confirmarea prin pozitivarea culturilor s-a obținut la un număr de 6 pacienți din cele 77 de cazuri, reprezentând 4.62%. Din acest motiv datele nu au putut fi utilizate în studiul actual.

Testarea IDR-PPD a fost efectuată unui număr de 4 pacienți (5.19%) din totalul de 77 pacienți cu pleurezie tuberculoasă, astfel valoarea predictivă diagnostică a acestei testări nu a putut fi evaluată.

Analiza statistică și rezultatele obținute

Unul dintre obiectivele tezei este acela de a decela eventuale asocieri între valoarea ADA în lichidul pleural și alți parametri clinici/paraclinici/demografici urmăriți în această teză.

Dintre parametri demografici se observă că vârsta medie a pacienților cu pleurezie tuberculoasă este de 41.17 ani. Cel mai tânăr pacient din lotul de pleurezii tuberculoase a avut vârsta de 18 ani, iar cel mai în vârstă pacient a avut vârsta de 84 de ani.

Din analiza descriptivă a datelor clinice și paraclinice am notat următoarele aspecte pentru lotul de pacienți cu pleurezie tuberculoasă studiat: din cei 77 de pacienți, 40 de pacienți reprezentând 51.94% au prezentat febră; 9 pacienți, reprezentând 11.68% au prezentat leucocitoză; valoarea medie a VSH a fost de 46.72mm/h; valoare medie a concentrației de limfocite din lichidul pleural a fost de 91.06%.; Valoarea medie a glucozei în lichidul pleural a fost de 76.26mg/dl; valoarea medie a nivelului de proteine din lichidul pleural a fost de 5.11g/dl; valoarea medie a LDH în lichidul pleural a fost de 660.09UI/l; valoarea medie a ADA în lichidul pleural a fost de 67.10 UI/l.

Tabel 6.2. Valoarea medie a datelor clinice și de laborator cu semnificație statistică în lotul de pacienți cu pleurezie tuberculoasă

Variabilă	Lot de Pacienți (N = 77)
Vârsta – Medie ± D.S	41.17 ± 19.26
Febră Da – Nr (%)	40/77 (51.94)
Nu – Nr (%)	37/77 (48.06)
Leucocitoză Da – Nr (%)	9/77 (11.68)
Nu – Nr (%)	68/77 (88.32)
VSH – Medie ± D.S	46.72 ± 31.13
Limfocite LP – Medie ± D.S	91.06 ± 9.11
Proteine LP – Medie ± D.S	5.11 ± 0.89
Glucoză LP – Medie ± D.S	76.26 ± 27.60
LDH LP – Medie ± D.S	660.09 ± 456.74
ADA LP – Medie ± D.S	67.10 ± 23.85

Tabel 6.3. Corelații r Pearson ADA vs alte variabile continue

Variabila	ADA LP r Pearson [IC95%] valoare p
Vârsta	-0.10 [-0.32 la 0.12] 0.3593
Limfocite LP	-0.01 [-0.25 la 0.21] 0.8860
Proteine LP	0.38 [0.16 la 0.56] 0.0007
VSH	0.14 [-0.08 la 0.35] 0.2086
Glucoza LP	-0.17 [-0.39 la 0.06] 0.1569
LDH LP	0.47 [0.26 la 0.63] < 0.0001

A fost decelată o corelație slaba-medie, pozitivă (r Pearson = 0.38), cu semnificație statistică ($p < 0.01$) între valoarea ADA din lichidul pleural și valoarea proteinelor din lichidul pleural (Tabel 6.3, Figura 6.17) ; de asemenea a fost evidențiată o corelație medie, pozitivă (r Pearson = 0.47), cu semnificație statistică ($p < 0.01$) între valoarea ADA din lichidul pleural și valoarea LDH din lichidul pleural (Tabel 6.3).

Pentru evaluarea unei eventuale diferențe în ceea ce privește nivelului ADA la cele 2 sexe a fost aplicat testul Welch T. Se observă o valoare medie a ADA la femei de 65.30 U/L. La sexul masculin valoarea medie a ADA a fost de 69.14 UI/L. Nu au fost evidențiate diferențe cu semnificație statistică ($p > 0.05$).

Evaluând variația nivelului ADA la pacienții care au prezentat febră la diagnostic comparativ cu cei afebrili s-a observat că valoarea medie a ADA este crescută la pacienții febrili, diferența fiind cu semnificație statistică ($p < 0.05$). Pentru această analiză s-a aplicat testul Welch T. Valoarea medie a nivelului ADA în lichidul pleural la pacienții care au prezentat febră la diagnostic a fost de 73.08U/L, iar valoarea medie a ADA la pacienții care nu au prezentat febră a fost de 60.63 U/L.

Tabel 6.18. Evaluarea comparativă a datelor la pacienții cu pleurezie tuberculoasă vs pacienții cu pleurezie neoplazică

Variabilă	Lot pleurezii tuberculoase	Lot pleurezii neoplazice	Diferență [IC95%] valoare p
Vârsta – Medie ± D.S	41.17 ± 19.26	66.68 ± 10.57	-25.51 [-31.05 la -19.95] < 0.0001 ¹
Sex F – Nr (%)	41 / 77 (53.24)	19 / 37 (51.35)	1.89 [-] 0.8494 ²
Febră Da – Nr (%)	40 / 77 (51.94)	0 / 37 (0.00)	51.94 [-]< 0.0001 ³
Transpirații Da – Nr (%)	40 / 77 (51.94)	0 / 37 (0.00)	51.94 [-] < 0.0001 ³
Inapetență Da – Nr (%)	33 / 77 (42.85)	21 / 37 (56.75)	-13.90 [-] 0.1640 ²
Scădere ponderală Da – Nr (%)	32 / 77 (41.55)	21 / 37 (56.75)	-15.20 [-] 0.1276 ²
Leucocitoză Da – Nr (%)	9 / 77 (11.68)	6 / 37 (16.21)	-4.53 [-] 0.5030 ²

VSH – Medie ± D.S	46.72 ± 31.13	47.86 ± 31.79	-1.14 [-13.76 la 11.48] 0.8574
Limfocite LP – Medie ± D.S	91.06 ± 9.11	64.15 ± 11.84	26.91 [22.22 la 64.15] < 0.0001 ¹
Neutrofile LP – Medie ± D.S	5.51 ± 6.41	4.61 ± 5.08	0.90 [-1.69 la 4.60]0.4900 ¹
Proteine LP – Medie ± D.S	5.11 ± 0.89	4.40 ± 0.80	0.71 [0.37 la 1.04]< 0.0001 ¹
Glucoză LP – Medie ± D.S	76.26 ± 27.60	109.14 ± 42.81	-32.88 [-48.50 la -17.23]< 0.0001 ¹
LDH LP – Medie ± D.S	660.09 ± 456.74	444.11 ± 506.71	215.98 [17.18 la 414.76] 0.0336 ¹
ADA LP – Medie ± D.S	67.10 ± 23.85	25.28 ± 6.24	41.82 [36.04 la 47.59] < 0.0001 ¹

În urma acestei analize se observă că vârsta medie este mai mare la pacienții cu pleurezie de etiologie neoplazică. În lotul studiat vârsta medie a fost de 66.68 ani comparativ cu vârsta medie la pacienții cu pleurezie tuberculoasă care a fost de 41.17 ani.

Nici unul dintre pacienții cu pleurezie neoplazică nu a prezentat febră la diagnostic, în timp ce mai mult de jumătate din pacienții cu pleurezie tuberculoasă au avut ca simptomatologie febră la diagnostic.

Cantitatea de limfocite din lichidul pleural a fost semnificativ statistic mai mare în cazul pacienților cu pleurezie tuberculoasă, media fiind de 91.06% comparativ cu valoarea medie a limfocitelor de 64.15% în cazul pleureziilor neoplazice.

În cadrul aceleași analize statistice se observă că nivelul glucozei este mai scăzut în cazul pleureziilor tuberculoase, valoare medie fiind de 76.26 UI/l comparativ cu valoarea medie a glucozei de 109.14 UI/l în lichidul neoplazic.

Valorile medii ale LDH și ADA în pleureziile tuberculoase sunt mai mari comparativ cu valorile medii ale acestor parametri în pleureziile neoplazice din loturile studiate. Astfel pentru LDH, valoarea medie în cazul pleureziilor tuberculoase a fost de 660.09 UI/l, iar în cazul pleureziilor neoplazice a fost de 444.11 UI/l. Valoarea medie a ADA în lichidul pleural al pleureziilor tuberculoase a fost de 67.10 UI/l, iar în cazul pleureziilor neoplazice a fost de 25.28UI/l.

Analiza nu a relevat diferențe cu semnificație statistică pentru variabilele: sex, inapetentă, scădere ponderală, prezența leucocitozei, valoarea VSH, procentul de neutrofile în lichidul pleural, în toate aceste cazuri valoarea $p > 0.05$.

O valoare prag optimă pentru nivelul ADA în lichidul pleural este de 44.965 UI/l, cu o specificitate de 1.00 și o sensibilitate de 0.87, de asemenea valoarea AUC a fost de 0.93, una foarte ridicată.

Tabel 6.22. Prezentarea coeficienților modelului în funcție de predictor

Predictor	Coefficient Standardizat
Vârsta < 45 ani	0.96
Prezența febrei	-0.19
Limfocite > 79%	2.90
Proteine > 4.35 g/dl	0.10
Glucoza < 92.00mg/dl	0.46
LDH > 346.50UI/L	-0.37
ADA > 44.965UI/L	2.23

Observăm că în cazul prezenței febrei și al nivelului LDH în lichidul pleural peste 346.50 U/l, coeficienții sunt negativi și acești doi predictorii nu pot fi folosiți în scor.

De asemenea coeficientul pentru cantitatea de proteine în lichidul pleural este apropiat de zero, și considerăm că nu este important pentru utilizarea sa în scor.

Remarcăm de asemenea, că variabilele care au fost eliminate din model au valorile cele mai mici ale AUC la analiza ROC, și că între ADA pe de o parte și LDH, nivelul de proteine pe de altă parte există corelații importante.

Propunerea de scor este redată în Tabelul 6.23.

Tabel 6.23. Model de scor diagnostic compozit pentru pleureziile tuberculoase

Predictor	Coeficient Standardizat
Vârsta < 45 ani	+1
Limfocite > 79%	+1
Glucoza < 92.00mg/dl	+1
ADA > 44.965UI/L	+1

Performanța modelului a fost verificată cu o analiză ROC. Valoarea AUC a fost foarte mare, de 0.992, o valoare prag fiind 1 (un scor de 1.5 nu este posibil) cu o specificitate de 1 și o sensibilitate de 0.93.

Etiologiile pentru fiecare scor sunt redate în Tabelul 6.24.

Tabelul 6.24. Scor versus etiologie pleurezie

Scor	Procent TBC	Procent Neoplazii
0	0.00	100.00
1	33.33	66.67
2	100.00	0.00
3	100.00	0.00
4	100.00	0.00

7. DISCUȚII

Afectarea pleurală ca urmare a infecției cu *Micobacterium tuberculosis* reprezintă una dintre cele mai comune cauze de pleurezie, în unele regiuni, pleurezia tuberculoasă fiind și cea mai frecventă formă de tuberculoză extrapulmonară.

România este una dintre țările cu incidență crescută a tuberculozei și implicit a localizării pleurale a infecției. Deși raportările ultimei decade în ceea ce privește incidența tuberculozei pe teritoriul României arată o scădere a acesteia, pleureziile tuberculoase ocupă încă un loc important în etiologia celor mai frecvente cauze de pleurezii, alături de pleureziile neoplazice[127].

Diagnosticul de certitudine implică confirmare histopatologică prin biopsierea pleurei și/sau pozitivarea culturilor lichidului pleural pentru MTB/ identificarea ADN micobacterian la testul PCR. Excluderea unei cauze neoplazice a revărsatului pleural reprezintă unul dintre obiectivele oricărui clinician.

În țările cu endemie mare a tuberculozei pleurezia tuberculoasă afectează în special adultul tânăr, neexistând o afectare cu preponderență a unuia dintre sexe. Spre deosebire de pleureziile tuberculoase, cele de etiologie neoplazică afectează o categorie de vârstă mai înaintată[128].

Analiza pe grupe de vârstă a pacienților cu pleurezie tuberculoasă în studiul efectuat confirmă datele existente în literatură. În studiul acestei teze diagnosticarea etiologiei tuberculoase a pleureziei a fost cu predominanță netă la adultul tânăr, vârsta medie fiind de 41.17 ani. Pleureziile neoplazice au fost diagnosticate cu predominanță netă a vârstei cuprinse între 60 și 80 de ani, media de vârstă fiind 66.68 ani. Nu au fost notate diferențe semnificative privind sexul pacientului în nici una din cele două etiologii ale pleureziilor studiate.

Pornind de la ideea că pleurezia tuberculoasă și cea neoplazică pot avea caracteristici similare în ceea ce privește biochimia lichidului pleural, o echipă de cercetători din Kuwait a efectuat un studiu comparativ al acestor etiologii de revărsat pleural. Autorii studiului au dorit să evalueze dacă există diferențe semnificative pe lotul de pacienți studiat în funcție de vârstă și sex. Studiul a inclus 127 de pacienți, 89 de pleurezii și 38 de cazuri de ascită carcinomatoasă, de la care s-au prelevat în total 161 de probe. Acestea au fost împărțite în 3 grupuri de etiologii:

neoplazice, tuberculoase și non-tuberculoase. În urma analizei 76.6% din pacienții cu pleurezie tuberculoasă au avut vârsta sub 40 de ani în comparație cu cei cu etiologie neoplazică în cazul cărora doar 17% au avut vârsta sub 40 de ani. Autorii au concluzionat că revărsatele de etiologie neoplazică afectează cu preponderență pacienții cu vârstă medie și înaintată[129].

Un alt studiu desfășurat de o echipă de cercetători din Liban a evaluat principalele cauze de exsudat pleural la pacienții adulți. În studiu au fost incluși 165 de pacienți cu vârsta peste 21 de ani, dintre care 114 au fost bărbați și 51 de femei. Diagnosticul a fost confirmat prin examen histopatologic și culturi din lichidul pleural. Cea mai frecventă cauză de exsudat pleural a fost etiologia tuberculoasă 43.7% urmată de etiologia neoplazică 32.1%. Pleureziile tuberculoase au fost mai frecvent întâlnite în primele decade de viață, 68.6% din cazurile de pleurezie tuberculoasă fiind diagnosticate la pacienți cu vârsta sub 50 de ani. Pleureziile neoplazice au fost întâlnite la pacienți cu vârste înaintate, 73.6% din pleureziile neoplazice fiind diagnosticate la pacienți cu vârsta de peste 50 de ani[128].

Nu există un tablou clinic patognomonic în cazul pleureziilor tuberculoase, simptomele prezentate de pacienții evaluați în studiul acestei teze fiind prezente în ambele cazuri de pleurezii, singura diferență a fost absența febrei la pacienții cu pleurezie neoplazică. Peste 50% din cazuri au prezentat tuse, febră, dispnee, junghi toracic, astenie, cele mai frecvente simptome au fost junghiul toracic (68.83%), astenia fizică (62.33%) și tusea (57.14%). Aspectele întâlnite în cadrul lotului de pacienți studiat au fost similare datelor din literatură.

Astfel, într-un studiu retrospectiv ce a evaluat 105 cazuri de pleurezii tuberculoase, autorii au evaluat aspecte comune clinice, biologice și imagistice. În cazul simptomelor cele mai frecvente au fost durerea toracică în 75.2% din cazuri, tusea în 54.3% din cazuri și dispneea prezentă la 47.6% din cazuri. S-a observat de asemenea predominanța limfocitară în cazul evaluării citologice a lichidului pleural la 81% din cazuri. De notat este faptul că nivelul LDH din lichidul pleural a fost mai crescut la pacienții la care s-a decelat îngroșare pleurală imagistic, comparativ cu restul pacienților[130].

Analiza citologică și biochimică a lichidului pleural este esențială în orientarea diagnostică către una dintre posibilele etiologii de revărsat pleural. Datele clinice obținute în urma unei anamneze minuțioase, istoricul medical al pacientului conturează cu succes alături de analiza lichidului pleural și evaluarea imagistică un diagnostic prezumptiv [131][132].

Lichidul pleural în cazul pleureziilor tuberculoase este un exsudat cu nivel ridicat de proteine, intens limfocitar, nivelul glucozei fiind similar sau mai scăzut comparativ cu nivelul seric, nivelul LDH fiind în majoritatea cazurilor ridicat. Aceste caracteristici ale lichidului pleural nu sunt specifice pleureziilor tuberculoase, caracteristici similare putând fi întâlnite și în alte etiologii, inclusiv în revărsatele neoplazice[133].

Nivelul ADA în lichidul pleural a fost semnificativ crescut în pleureziile tuberculoase comparativ cu pleureziile neoplazice. Pacienții cu pleurezie de etiologie tuberculoasă, au avut un nivel ADA în lichidul pleural cu aproximativ 150% mai mare, față de pacienții cu pleurezie de etiologie neoplazică. În lotul de pleurezii tuberculoase valoarea medie a ADA a fost de 67.10U/l, în timp ce în lotul de pleurezii neoplazice valoarea medie a ADA a fost de 25.28U/l. Rolul ADA în diferențierea pleureziilor tuberculoase de cele neoplazice a fost și este intens cercetat.

Evaluarea acestui rol a fost și obiectivul autorilor unui studiu ce a inclus 121 de pacienți, dintre care 54 de PT și 67 de pleurezii neoplazice. Pleureziile tuberculoase au fost confirmate fie prin pozitivarea culturilor din lichidul pleural, fie prin examen histopatologic obținut prin biopsie pleurală. Pleureziile neoplazice au fost confirmate prin citologie sau biopsie. Valoarea prag a nivelului ADA în cazul pleureziilor tuberculoase a fost de 49U/l, sensibilitate 89.2% și specificitate de 70.4%. Valoarea ADA sub 16U/l a demonstrat o valoare predictivă negativă ridicată cu sensibilitate de 38.5% și specificitate de 100%[134].

Un studiu similar desfășurat retrospectiv a inclus 196 de pacienți cu pleurezii tuberculoase (114) și pleurezii neoplazice (82). Valoarea optimă prag a ADA a fost determinată prin evaluarea curbei ROC. A fost obținută o diferență semnificativă statistic ($p < 0.0001$) a nivelului ADA între cele două etiologii ale pleureziilor. Valoarea prag a ADA $> 55U/L$ a demonstrat sensibilitate 86.8% și specificitate 86.6% în diagnosticarea PT, VPP de 90% și VPN de 82.6%. O valoare a ADA $< 31U/l$ a arătat o sensibilitate de 43.9% și specificitate de 100% în infirmarea diagnosticului de PT cu acuratețe de 76.6%, VPP de 100% și VPN de 71.3%. Analizând valoarea nivelului ADA și vârsta, cercetătorii studiului au concluzionat că analiza însumată a valorii ADA și a vârstei poate reprezenta un parametru util în facilitarea diagnosticului PT. Astfel vârsta < 50 ani a pacienților, cumulate cu un nivel al ADA $> 55U/l$

poate diferenția pleureziile cu etiologie tuberculoasă cu o specificitate de 95.7% și VPP de 98.8%[135].

Utilizarea valorilor mai multor parametri în scopul diagnosticării noninvazive a pleureziilor tuberculoase, reprezintă un obiectiv important pentru cercetările actuale.

Există puține rezultate publicate până în prezent cu privire la valoarea predictivă diagnostică a raportului LDH/ADA în lichidul pleural. Astfel, în urma analizei datelor din lotul de studiu al acestei teze se observă valori apropiate pentru acest raport în cele 2 grupe de pacienți (etiologie tuberculoasă/malignă), diferența este la limita semnificației statistice. Acest raport nu poate fi folosit în modelul predictiv de scor.

Valoarea acestui raport ar putea fi utilizată însă într-un model de scor care să diferențieze pleureziile tuberculoase de pleureziile parapneumonice. Rezultate promițătoare în acest sens au fost raportate într-un studiu desfășurat de o echipă de cercetători chinezi. Ei au desfășurat un studiu retrospectiv ce a inclus 72 de cazuri de pleurezii tuberculoase confirmate histopatologic și 47 de cazuri de pleurezii parapneumonice. Nivelul LDH/ADA în lichidul pleural a fost comparat între cele două loturi. Valoarea medie a LDH a fost de 364.5UI/L în cazul PT comparativ cu valoarea medie în cazul pleureziilor parapneumonice ($p < 0.001$). Valoarea medie a ADA în lotul de PT a fost de 33.5UI/L, comparativ cu valoarea ADA în cazul pleureziilor parapneumonice care a fost de 43.3UI/L ($p < 0.001$). Valoarea raportului LDH/ADA a fost de 10.88 în cazul PT și de 66.91 în cazul celor parapneumonice ($p < 0.0001$). Pentru evaluarea rolului predictiv al raportului LDH/ADA în diagnosticul pleureziilor tuberculoase a fost utilizată analiza ROC, valoare AUC a fost de 0.966, sensibilitatea, specificitatea, VPP și VPN au fost de respectiv, 93.62%, 93.06%, 13.48, și 0.068. Valoarea prag a raportului LDH/ADA a fost de 16.20[136].

În studiul actual au fost evaluate comparativ cele două loturi de pleurezii, scopul a fost identificarea unor diferențe cu semnificație statistică, ulterior a fost testată valoarea predictivă a acestor parametri și posibilitatea includerii lor în modelul predictiv de scor diagnostic.

Unul dintre parametri cu diferență cu semnificație statistică a fost vârsta ($p < 0.01$), o scădere a vârstei la diagnostic cu 1 an fiind asociată cu o creștere cu aproximativ 8% a probabilității ca etiologia pleureziei să fie tuberculoasă. Valoarea AUC de 0.847 a fost optimă,

valoarea prag obținută este asociată cu o specificitate de 100%, în timp ce sensibilitatea este de 67%.

Procentul de limfocite din lichidul pleural este un alt parametru pentru care am obținut diferență cu semnificație statistică, prin compararea valorilor între cele două loturi de pleurezii. O creștere cu o unitate a procentului de limfocite din lichidul pleural, este asociată cu o creștere cu 23% a probabilității pentru etiologia tuberculoasă a pleureziei.

Valoarea prag optimă pentru procentul de limfocite din lichidul pleural determinată de analiza ROC a fost de 79%, cu o specificitate de 94% și o sensibilitate de 91%, în timp ce AUC a avut o valoare foarte mare de aproximativ 0.96. Obținerea acestei valori ne-a permis împărțirea procentului de limfocite din lichidul pleural în două categorii: nivel al limfocitelor $\leq 79\%$ și nivel al limfocitelor $< 79\%$. Analiza statistică folosind regresia logistică simplă a arătat că un procent mai mare de 79% de limfocite în lichidul pleural, este asociat cu o creștere de 165 de ori a probabilității ca etiologia pleureziei să fie tuberculoasă.

Diferență cu semnificație statistică a fost obținută și pentru valoarea nivelului de proteine din lichidul pleural. Astfel o creștere cu 0.1 g/dl a nivelului de proteine din lichidul pleural, este asociată cu o creștere de 2.6 ori a probabilității ca etiologia pleureziei să fie tuberculoasă. Analiza ROC a arătat o valoare prag de 4.35 g/dl, cu o specificitate de doar 54% și o sensibilitate de 85%, valoarea AUC fiind una moderată de 0.73. Împărțirea nivelului de proteine în LP în două categorii pe baza valorii prag și analiza regresiei logistice simple ne arată că o cantitate de proteine mai mare de 4.35 g/dl, este asociată cu o creștere a probabilității pentru etiologia tuberculoasă de 6.63 ori.

În cazul nivelului de glucoză din lichidul pleural o creștere cu 1 mg/dl a acestuia este asociată cu o scădere a probabilității ca etiologia pleureziei să fie tuberculoasă cu 4%. Valoarea prag optimă determinată de algoritm, a fost de 92 mg/dl, cu o specificitate de 76% și o sensibilitate de 76% , valoarea AUC fiind una moderată de 0.78. Împărțirea pe categorii a nivelului de glucoză în lichidul pleural pe baza valorii prag obținute ne arată că un nivel de glucoză mai mic de 92 mg/dl în lichidul pleural, este asociat cu o creștere a probabilității ca etiologia pleureziei să fie tuberculoasă de 10 ori.

O creștere cu 1 U a LDH, este asociată cu o creștere a probabilității ca etiologia pleureziei să fie tuberculoasă de 0.1%. Valoarea prag pentru nivelul LDH a fost de 346.50 UI/L, cu o specificitate 73% și o sensibilitate de 73%. Valoarea AUC a fost suboptimă, de 0.69. Regresia logistică simplă arată că o valoare a LDH în lichidul pleural mai mare de 346.50UI/l, este asociată cu o creștere de 7.24 ori a probabilității ca etiologia pleureziei să fie tuberculoasă.

Nivelul ADA în lichidul pleural a prezentat diferențe semnificativ statistic în cele două loturi de pleurezii, astfel o creștere a nivelului ADA în lichidul pleural cu 1 U/l, este asociată cu o creștere a probabilității ca etiologia pleureziei să fie tuberculoasă de 14%.

Valoarea prag optimă obținută este 44.965 UI/l, cu o specificitate de 100% și o sensibilitate de 87%, de asemenea valoarea AUC a fost de 0.93, una foarte ridicată. Datorită faptului că în lotul de pleurezii de etiologie neoplazică nu au existat valori ale nivelului ADA în lichidul pleural peste valoarea prag obținută și specificitatea obținută este de 100% nu a fost aplicată regresia logistică simplă.

Informații despre importanța predictorilor în modelul de scorare diagnostic propus și calcularea coeficienților standardizați ai acestora am obținut utilizând analiza liniară a discriminantului (ALD). Aceasta este un tip de analiză statistică similară regresiei logistice simple binnominale, fără a ne oferi însă informații despre valoarea p sau OD.

Valorile negative și apropiate de valoarea 0 ale coeficienților standardizați obținute corespunzătoare predictorilor pentru scor au fost eliminate. Predictorii pentru scor astfel obținuți sunt reprezentați de vârsta <45 de ani, limfocitele în LP>79%, glucoza în LP<92 mg/dl și valoarea ADA>44.965 UI/l. Fiecare parametru predictiv pentru scor este notat cu 1 punct.

Performanța modelului de scor diagnostic a fost verificată utilizându-se analiza ROC. Valoarea AUC a fost foarte mare, de 0.992, o valoare prag fiind 1 (un scor de 1.5 nu este posibil) cu o specificitate de 100% și o sensibilitate de 93%. Simulând utilitatea scorului în practica clinică o valoare a scorului de 0 puncte ne indică o suspiciune ridicată pentru etiologia neoplazică a pleureziei, o valoare a scorului de 1 punct semnifică o probabilitate de 33.33% pentru etiologia tuberculoasă și de 66,67% pentru etiologia neoplazică. Conform modelului de scor propus un punctaj însumat ≥ 2 puncte ar infirma etiologia neoplazică a pleureziei.

Deoarece același lot a fost folosit atât pentru elaborarea scorului, cât și pentru evaluarea acestuia, performanța scorului este supraevaluată, scorul trebuind reevaluat pe un eșantion suficient de mare de pacienți care nu au fost utilizați la construcția scorului.

Performanța și utilitatea acestui model de scor diagnostic ar putea fi crescută prin analiza unui lot mai mare de pleurezii. Un astfel de model de scor diagnostic ar putea fi testat pentru diferențierea mai multor tipuri de etiologii de pleurezii, implicând astfel și analiza altor biomarkeri și parametri cu valoare predictivă diagnostică ridicată.

Deși se cunoaște necesitatea validării unui astfel de scor diagnostic compozit, în literatura de specialitate nu sunt date publicate până în prezent despre existența unui astfel de scor validat.

Propuneri de scor diagnostic similare sunt raportate în literatură, însă, similar scorului propus în această lucrare, este necesară extinderea și continuarea cercetării în vederea obținerii unor date valide și acurate, dar și unanim acceptate.

Este dificil de implementat un scor diagnostic care să diferențieze pleureziile tuberculoase de alte tipuri de pleurezii având în vedere răspândirea neuniformă a tuberculozei la nivel global. Acest aspect afectează direct imposibilitatea stabilirii unei valori de prag pentru ADA spre exemplu, această valoare crescând direct proporțional cu incidența pleureziei tuberculoase pe regiuni.

Pentru că cele mai frecvente cauze de etiologii ale pleureziilor în țările cu endemie ridicată a tuberculozei sunt pleureziile tuberculoase și cele neoplazice majoritatea cercetărilor și-au orientat atenția în vederea obținerii unui diagnostic diferențial între cele două etiologii.

Un prim model de scor diagnostic a fost propus de o echipă de cercetători din Spania, Porcel și Vives, al căror studiu a fost publicat în 2003. Un număr de 392 pacienți au fost incluși într-un studiu retrospectiv, pe o durată de 9 ani, dintre care 106 cazuri de pleurezii tuberculoase și 286 de cazuri de pleurezii neoplazice. Autorii studiului au creat 2 sisteme diagnostice de scorare utilizând aceeași parametri, cu o singură excepție, modelul 2 fiind creat fără parametrul ADA. Pentru modelul 1 de sistem diagnostic de scorare au fost utilizați ca și parametri nivelul ADA din lichidul pleural cu o valoare ≥ 40 UI/L, vârsta, temperatura și numărul de leucocite din sânge. Pentru modelul 2 de scorare au fost adăugate în plus față de modelul 1 alte 3 variabile precum: absența istoricului de neoplazie, nivelul de proteine din lichidul pleural, nivelul LDH

din lichidul pleural. După cum am precizat anterior, pentru modelul 2 nu a fost utilizat nivelul ADA din lichidul pleural. Fiecare parametru a fost notat cu un număr de puncte. Un scor final >5 pentru modelul 1 și o valoare însumată a punctelor pentru modelul 2 >6 au arătat sensibilitate ridicată, respectiv 95% și 97% și specificitate similară de respectiv 94% și 91% în diferențierea pleureziilor tuberculoase de cele neoplazice. Analiza ROC a celor două modele se scorează a evidențiat valori ale AUC de 0.982 pentru modelul 1 și 0.987 pentru modelul 2[124].

În Argentina o echipă de cercetători și-au propus să evalueze posibilitatea de a diferenția cele 2 etiologii ale pleureziilor utilizând date uzuale obținute din analiza lichidului pleural. Au fost incluse în studiu 138 de cazuri de revărsat pleural. Au fost excluse transudatele, pleureziile parapneumonice și empiemele pleurale. Un număr de 4 pacienți au fost urmăriți timp de 1 an fără a se confirma etiologia pleureziei. Lotul final de pacienți a fost constituit din 82 de cazuri, dintre care 47 de cazuri de pleurezii tuberculoase și 35 de cazuri de pleurezii neoplazice. În urma analizei statistice între cele 2 loturi, diferențe semnificative statistice au fost obținute pentru vârsta, sex, acidul lactic, valoarea pH, nivelul LDH, nivelul proteinelor dar și al glucozei în lichidul pleural.

Modelul de scor propus are ca și variabile vârsta, nivelul acidului lactic, nivelul glucozei și nivelul de proteine. Acestea au fost împărțite în trei categorii, fiecare categorie primind între 1-3 puncte. O valoare prag de 8 puncte a demonstrat o specificitate de 78% și o sensibilitate de 93.5%. Valoarea AUC a fost de 0.915. Nivelul ADA nu a fost introdus în modelul de scor propus de această echipă de cercetători datorită insisponibilității evaluării acesteia în centrul respectiv[137].

Limitele studiului efectuat:

- Caracterul restrospectiv al studiului
- Numărul mic de pacienți
- Lipsa datelor referitoare la izoenzimele adenzin deaminazei (ADA1/ADA2)
- Lipsa evaluării performanței scorului diagnostic pe un lot suficient de mare de pacienți, lot diferit de cel pe care s-a constituit scorul în practica clinică curentă

8. CONCLUZII

Principalele rezultate ale acestei cercetări, prin prisma obiectivelor propuse au fost următoarele:

1. Pleurezia tuberculoasă afectează cu precădere pacienții adulți tineri, media de vârstă în cazul acestora este scăzută comparativ cu media de vârstă a pacienților diagnosticați cu pleurezii neoplazice
2. Nu există o afectare cu preponderență a unuia dintre sexe
3. Nivelul adenzin deaminazei în lichidul pleural este un parametru cu o valoare predictivă diagnostică ridicată în cazul pleureziilor tuberculoase; valoarea prag de la care probabilitatea etiologiei tuberculoase este semnificativă fiind de 44.9 UI/l (sensibilitate de 87%). Cu cât valoarea ADA din lichidul pleural este cât mai crescută cu atât probabilitatea etiologiei tuberculoase este mai mare.
4. Valoarea adenzin deaminazei din lichidul pleural se corelează semnificativ statistic cu o serie de parametri demografici, clinici și de laborator. În studiul actual cele mai importante corelații statistice pozitive s-au stabilit între nivelul adenzin deaminazei și respectiv vârsta, prezența febrei, nivelul de proteine din lichidul pleural, nivelul lactat dehidrogenazei din lichidul pleural, nivelul glucozei din lichidul pleural, procentul de limfocite din lichidul pleural.
5. Vârsta pacientului sub 45 de ani, procentul de limfocite din lichidul pleural >79%, nivelul glucozei în lichidul pleural cu o valoare <92mg/dl și nivelul adenzin deaminazei din lichidul pleural >44.9 UI/l sunt predictorii modelului de scor propus pentru diagnosticul pleureziilor tuberculoase atunci când se dorește diferențierea de etiologia neoplazică.

Acest modelul de scor diagnostic a demonstrat sensibilitate de 93% și specificitate de 100% (valoarea AUC fiind de 0.992) în diferențierea etiologiei tuberculoase versus cea malignă a pleureziilor.

BIBLIOGRAFIE

- [1] W. Ketata, W. K. Rekik, H. Ayadi, and S. Kammoun, “Extrapulmonary tuberculosis,” *Revue de Pneumologie Clinique*, vol. 71, no. 2–3. Elsevier Masson SAS, pp. 83–92, Apr. 01, 2015.
- [2] AP. Creanga; DC Zaharia; S Dumitrache- Rujinschi; AA Muntean; MA Bogdan, “Up to date with diagnostic tools in tuberculous pleurisy- a narrative review,” *Pneumologia*, vol. 4, no. 66, pp. 199–202, 2017.
- [3] R. W. Light, “Tuberculous pleural effusion,” *Turk Toraks Derg.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–9, 2015.
- [4] M. J. Vorster, B. W. Allwood, A. H. Diacon, and C. F. N. Koegelenberg, “Tuberculous pleural effusions: advances and controversies,” *J. Thorac. Dis.*, vol. 7, no. 6, pp. 981–91, Jun. 2015.
- [5] L. Antonangelo, C. S. Faria, and R. K. Sales, “Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management,” *Expert Review of Respiratory Medicine*, vol. 13, no. 8. Taylor and Francis Ltd, pp. 747–759, Aug. 03, 2019.
- [6] A. A. Lazarus, S. McKay, and R. Gilbert, “Pleural Tuberculosis,” *Disease-a-Month*, vol. 53, no. 1, pp. 16–21, Jan. 2007.
- [7] D. Jeon, “Tuberculous pleurisy: An update,” *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, vol. 76, no. 4, pp. 153–159, 2014.
- [8] W. Kang *et al.*, “The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multicenter observational study,” *PLoS One*, vol. 15, no. 8 August 2020, Aug. 2020.
- [9] A. L. Golli, M. F. Nitxu, F. Turcu, M. Popescu, L. Ciobanu-Mitrache, and M. Olteanu, “Tuberculosis remains a public health problem in Romania,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 23, no. 2, pp. 226–231, 2019.
- [10] F. M. Nițu *et al.*, “Tuberculosis and its particularities in Romania and worldwide,” *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, vol. 58, no. 2. Editura Academiei Romane, pp. 385–392, 2017.
- [11] A. L. Golli, M. F. Nitxu, F. Turcu, M. Popescu, L. Ciobanu-Mitrache, and M. Olteanu, “Tuberculosis remains a public health problem in Romania,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 23, no. 2, pp. 226–231, 2019.
- [12] A. Aljohaney, K. Amjadi, and G. G. Alvarez, “A systematic review of the epidemiology, immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of pleural TB in HIV- infected patients,” *Clinical and Developmental Immunology*, vol. 2012. Clin Dev Immunol, 2012.
- [13] P. Riantawan, P. Chaowalit, M. Wongsangiem, and P. Rojanarawee Wong, “Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis,” *Chest*, vol. 116, no. 1, pp. 97–103, 1999.
- [14] J. Batungwanayo, H. Taelman, S. Allen, J. Bogaerts, A. Kagame, and P. Van De Perre,

- “Pleural effusion, tuberculosis and HIV-1 infection in Kigali, Rwanda,” *AIDS*, vol. 7, no. 1, pp. 73–79, 1993.
- [15] A. A. Lazarus, S. McKay, and R. Gilbert, “Pleural Tuberculosis,” *Disease-a-Month*, vol. 53, no. 1, pp. 16–21, 2007.
- [16] B. E. Jones, S. M. M. Young, D. Antoniskis, P. T. Davidson, F. Kramer, and P. F. Barnes, “Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection,” *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 148, no. 5, pp. 1292–1297, Dec. 1993.
- [17] N. Mlika-Cabanne *et al.*, “Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting human immunodeficiency virus infection: Results from Dar-es-Salaam, Tanzania, and scoring system,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 152, no. 2, pp. 786–793, 1995.
- [18] J. A. Queipo, E. Broseta, M. Santos, J. Sánchez-Plumed, A. Budía, and F. Jiménez-Cruz, “original article Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients,” 2003.
- [19] E. Cambau and M. Drancourt, “Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882,” *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 20, no. 3. Blackwell Publishing Ltd, pp. 196–201, 2014.
- [20] J. A. Shaw, A. H. Diacon, and C. F. N. Koegelenberg, “Tuberculous pleural effusion.,” *Respirology*, Aug. 2019.
- [21] J. A. Shaw, A. H. Diacon, and C. F. N. Koegelenberg, “Tuberculous pleural effusion,” *Respirology*, vol. 24, no. 10, pp. 962–971, Oct. 2019.
- [22] D. K. Mitra, S. K. Sharma, A. K. Dinda, M. S. Bindra, B. Madan, and B. Ghosh, “Polarized helper T cells in tubercular pleural effusion: Phenotypic identity and selective recruitment,” *Eur. J. Immunol.*, vol. 35, no. 8, pp. 2367–2375, Aug. 2005.
- [23] W. J. Koh, “Progression of tuberculous pleurisy: From a lymphocyte-predominant free-flowing effusion to a neutrophil-predominant loculated effusion,” *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, vol. 80, no. 1. Korean National Tuberculosis Association, pp. 90–92, Jan. 01, 2017.
- [24] W. Frank, “Tuberculous Pleural Effusion,” in *Tuberculosis - Current Issues in Diagnosis and Management*, InTech, 2013.
- [25] Y. Q. Chen *et al.*, “CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes in malignant pleural effusion,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 172, no. 11, pp. 1434–1439, Dec. 2005.
- [26] M. H. Baumann, R. Nolan, M. Petrini, Y. C. G. Lee, R. W. Light, and E. Schneider, “Pleural tuberculosis in the United States: Incidence and drug resistance,” *Chest*, vol. 131, no. 4, pp. 1125–1132, 2007.
- [27] R. W. Light, “Update on tuberculous pleural effusion,” *Respirology*, vol. 15, no. 3, pp. 451–458, 2010.
- [28] L. Valdés *et al.*, “Tuberculous pleurisy: A study of 254 patients,” *Arch. Intern. Med.*, vol.

158, no. 18, pp. 2017–2021, Oct. 1998.

- [29] N. J. Soni *et al.*, “Ultrasound in the diagnosis and management of pleural effusions,” *Journal of Hospital Medicine*, vol. 10, no. 12. John Wiley and Sons Inc., pp. 811–816, Dec. 01, 2015.
- [30] C. L. Wong, J. Holroyd-Leduc, and S. E. Straus, “Does this patient have a pleural effusion?,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 301, no. 3, pp. 309–317, Jan. 2009.
- [31] E. Diaz-Guzman and M. M. Budev, “Accuracy of the physical examination in evaluating pleural effusion,” *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 75, no. 4, pp. 297–303, 2008, doi: 10.3949/ccjm.75.4.297.
- [32] C. C. Blackmore, W. C. Black, R. V. Dallas, and H. C. Crow, “Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule.,” *Acad. Radiol.*, vol. 3, no. 2, pp. 103–109, 1996.
- [33] M. T. Kitazono, C. T. Lau, A. N. Parada, P. Renjen, and W. T. Miller, “Differentiation of pleural effusions from parenchymal opacities: Accuracy of bedside chest radiography,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 194, no. 2, pp. 407–412, Feb. 2010.
- [34] R. Fazel *et al.*, “Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation from Medical Imaging Procedures,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 9, pp. 849–857, Aug. 2009.
- [35] H. J. Kim *et al.*, “The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis,” *Chest*, vol. 129, no. 5, pp. 1253–1258, 2006.
- [36] J. M. Ko, H. J. Park, D. G. Cho, and C. H. Kim, “CT differentiation of tuberculous and non-tuberculous pleural infection, with emphasis on pulmonary changes,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 19, no. 11, pp. 1361–1368, Nov. 2015.
- [37] J. M. Ko, H. J. Park, and C. H. Kim, “Pulmonary Changes of Pleural TB: Up-to-Date CT Imaging,” *Chest*, vol. 146, no. 6, pp. 1604–1611, Dec. 2014.
- [38] M. Esmadi, N. Lone, D. S. Ahmad, J. Onofrio, and R. G. Brush, “Multiloculated pleural effusion detected by ultrasound only in a critically-ill patient,” *Am. J. Case Rep.*, vol. 14, pp. 63–66, Mar. 2013.
- [39] N. Çullu *et al.*, “Efficacy of CT in diagnosis of transudates and exudates in patients with pleural effusion,” *Diagnostic Interv. Radiol.*, vol. 20, no. 2, pp. 116–120, 2014.
- [40] C. F. N. Koegelenberg, F. Von Groote-Bidlingmaier, and C. T. Bolliger, “Transthoracic ultrasonography for the respiratory physician,” *Respiration*, vol. 84, no. 4. Respiration, pp. 337–350, Sep. 2012.
- [41] J. Grymiski, P. Krakowka, and G. Lypacewicz, “The diagnosis of pleural effusion by ultrasonic and radiologic techniques,” *Chest*, vol. 70, no. 1, pp. 33–37, 1976.
- [42] “Application of color Doppler ultrasound in the study of small pleural effusion - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21165448/> (accessed Jun. 11, 2021).
- [43] R. G. Wu, P. C. Yang, S. H. Kuo, and K. T. Luh, “‘Fluid color’ sign: A useful indicator for discrimination between pleural thickening and pleural effusion,” *J. Ultrasound Med.*,

vol. 14, no. 10, pp. 767–769, 1995.

- [44] T. Havelock, R. Teoh, D. Laws, and F. Gleeson, “Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010,” *Thorax*, vol. 65, no. SUPPL. 2, 2010.
- [45] S. Shojaee and A. C. Argento, “Ultrasound-guided pleural access,” *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 35, no. 6, pp. 693–705, 2014.
- [46] A. D. Chaudhuri, S. Bhuniya, S. Pandit, A. Dey, S. Mukherjee, and P. Bhanja, “Role of sputum examination for acid fast bacilli in tuberculous pleural effusion,” *Lung India*, vol. 28, no. 1, pp. 21–24, Jan. 2011.
- [47] S. Keshishyan, V. Kaul, A. Gupta, C. Ahn, W. Aronow, and O. Epelbaum, “Sputum culture for the diagnosis of tuberculous pleural effusion: Analysis of absolute and incremental yields,” *Adv. Respir. Med.*, vol. 87, no. 5, pp. 281–288, 2019.
- [48] W. Frank, “Tuberculous Pleural Effusion,” in *Tuberculosis - Current Issues in Diagnosis and Management*, InTech, 2013.
- [49] J. H. Chung, C. H. Han, C. J. Kim, and S. M. Lee, “Clinical utility of QuantiFERON-TB GOLD In-Tube and tuberculin skin test in patients with tuberculous pleural effusions,” *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 71, no. 3, pp. 263–266, Nov. 2011.
- [50] F. Liu *et al.*, “Interferon-gamma release assay performance of pleural fluid and peripheral blood in pleural tuberculosis,” *PLoS One*, vol. 8, no. 12, Dec. 2013.
- [51] J. Lee *et al.*, “Neutrophilic loculated tuberculous pleural effusion: Incidence, characteristics and differentiation from complicated parapneumonic effusion,” *Am. J. Med. Sci.*, vol. 351, no. 2, pp. 153–159, 2016.
- [52] J. A. Shaw, E. M. Irusen, A. H. Diacon, and C. F. Koegelenberg, “Pleural tuberculosis: A concise clinical review,” *Clin. Respir. J.*, vol. 12, no. 5, pp. 1779–1786, May 2018.
- [53] C. F. N. Koegelenberg *et al.*, “Direct comparison of the diagnostic yield of ultrasound-assisted Abrams and Tru-Cut needle biopsies for pleural tuberculosis,” *Thorax*, vol. 65, no. 10, pp. 857–862, Oct. 2010.
- [54] D. N, K. E, and A. E, “Needle biopsy of the parietal pleura; a preliminary report,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 252, no. 22, 1955.
- [55] B. S. Sison and W. Weiss, “Needle Biopsy Of The Parietal Pleura In Patients With Pleural Effusion,” *Br. Med. J.*, vol. 2, no. 5300, pp. 298–300, Aug. 1962.
- [56] C. F. N. Koegelenberg and A. H. Diacon, “Pleural controversy: Close needle pleural biopsy or thoracoscopy - Which first?,” *Respirology*, vol. 16, no. 5. Respirology, pp. 738–746, Jul. 2011.
- [57] D. T. McLeod, I. Ternouth, and N. Nkanza, “Comparison of the Tru-cut biopsy needle with the Abrams punch for pleural biopsy,” *Thorax*, vol. 44, no. 10, pp. 794–796, 1989.
- [58] J. A. Shaw, E. M. Irusen, A. H. Diacon, and C. F. Koegelenberg, “Pleural tuberculosis: A concise clinical review,” *Clin. Respir. J.*, vol. 12, no. 5, pp. 1779–1786, May 2018.

- [59] M. Sakuraba, K. Masuda, A. Hebisawa, Y. Sagara, and H. Komatsu, "Diagnostic value of thoracoscopic pleural biopsy for pleurisy under local anaesthesia," *ANZ J. Surg.*, vol. 76, no. 8, pp. 722–724, Aug. 2006.
- [60] P. Lee, A. Hsu, C. Lo, and H. G. Colt, "Prospective evaluation of flex-rigid pleuroscopy for indeterminate pleural effusion: Accuracy, safety and outcome," *Respirology*, vol. 12, no. 6, pp. 881–886, Nov. 2007.
- [61] R. Loddenkemper, "Thoracoscopy - State of the art," *European Respiratory Journal*, vol. 11, no. 1. European Respiratory Society, pp. 213–221, 1998.
- [62] M. Sakuraba, K. Masuda, A. Hebisawa, Y. Sagara, and H. Komatsu, "Thoracoscopic pleural biopsy for tuberculous pleurisy under local anesthesia.," *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 12, no. 4, pp. 245–248, 2006.
- [63] S. Anevlavis *et al.*, "Is there any role for thoracoscopy in the diagnosis of benign pleural effusions," *Clinical Respiratory Journal*, vol. 13, no. 2. Blackwell Publishing Ltd, pp. 73–81, Feb. 01, 2019.
- [64] H. Suzuki *et al.*, "Clinical study of tuberculous pleuritis, diagnosed by thoracoscopy using flexible fiberoptic bronchoscope," *Japanese J. Thorac. Dis.*, vol. 31, no. 2, pp. 139–145, 1993.
- [65] N. A. Ismail, M. Elsaegh, and J. Dunning, "Novel Techniques in Video-assisted Thoracic Surgery (VATS) Lobectomy," *Surg. Technol. Int.*, vol. 26, pp. 206–209, May 2015.
- [66] A. Dosbaev, D. Dilmagambetov, E. Illyasov, G. Tanzharykova, and B. Baisalbayev, "EFFECTIVENESS OF EARLY VIDEO-ASSISTED MINI-ACCESS SURGERY IN TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF TUBERCULOUS PLEURISY," *Georgian Med. News*, no. 306, pp. 23–27, Sep. 2020.
- [67] M. Ohta and O. Kakazu, "[Three-dimensional (3D)-Video-assisted Thoracic Surgery (VATS) and Robot-assisted Thoracic Surgery(RATS)].," *Kyobu Geka.*, vol. 73, no. 4, pp. 258–263.
- [68] M. S. Ali, R. W. Light, and F. Maldonado, "Pleuroscopy or video-assisted thoracoscopic surgery for exudative pleural effusion: A comparative overview," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 11, no. 7. AME Publishing Company, pp. 3207–3216, Jul. 01, 2019.
- [69] G. Dixon, D. De Fonseka, and N. Maskell, "Pleural controversies: Image guided biopsy vs. thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions?," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 7, no. 6. Pioneer Bioscience Publishing, pp. 1041–1051, 2015.
- [70] M. J. Vorster, B. W. Allwood, A. H. Diacon, and C. F. N. Koegelenberg, "Tuberculous pleural effusions: Advances and controversies," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 7, no. 6. Pioneer Bioscience Publishing, pp. 981–991, 2015.
- [71] R. W. Light, "Update on tuberculous pleural effusion," *Respirology*, vol. 15, no. 3. pp. 451–458, Apr. 2010.
- [72] A. P. Dinut, D. C. Zaharia, S. Dumitrache-Rujinski, C. L. Toma, and M. A. Bogdan, "Clinical features and biochemical pleural fluid analysis – valuable tools for the diagnosis

- of tuberculous pleurisy,” *Arch. Balk. Med. Union*, vol. 55, no. 4, pp. 608–615, Dec. 2020.
- [73] J. A. Shaw, E. M. Irusen, and C. F. N. Koegelenberg, “Pleural Effusion: Tuberculous Effusion,” in *Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier, 2019.
- [74] “Isoenzymes of adenosine deaminase in pleural effusions: a diagnostic tool? - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9783531/> (accessed Feb. 28, 2021).
- [75] V. C. Broaddus and R. W. Light, “Pleural Effusion,” in *Murray and Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine*, Elsevier, 2016, pp. 1396-1424.e10.
- [76] L. Valdés, D. Alvarez, J. M. Valle, A. Pose, and E. San José, “The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis,” *Chest*, vol. 109, no. 1, pp. 158–162, 1996.
- [77] M. A. Piras, C. Gakis, M. Budroni, and G. Andreoni, “Adenosine deaminase activity in pleural effusions: An aid to differential diagnosis,” *Br. Med. J.*, vol. 2, no. 6154, pp. 1751–1752, Dec. 1978.
- [78] L. Valdés, E. San José, D. Alvarez, and J. M. Valle, “Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: Diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy,” *Eur. Respir. J.*, vol. 9, no. 4, pp. 747–751, 1996.
- [79] C. Gakis, “Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: Diagnostic and biological role,” *Eur. Respir. J.*, vol. 9, no. 4, pp. 632–633, 1996.
- [80] S. J. Lee *et al.*, “Factors influencing pleural adenosine deaminase level in patients with tuberculous pleurisy,” *Am. J. Med. Sci.*, vol. 348, no. 5, pp. 362–365, 2014.
- [81] J. P. J. Ungerer and S. M. Grobler, “Molecular forms of adenosine deaminase in pleural effusions,” *Enzyme*, vol. 40, no. 1, pp. 7–13, 1988.
- [82] “Significance of adenosine deaminase in diagnosing tuberculous pleural effusion - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671968/> (accessed Feb. 28, 2021).
- [83] Q. L. Liang, H. Z. Shi, K. Wang, S. M. Qin, and X. J. Qin, “Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis,” *Respir. Med.*, vol. 102, no. 5, pp. 744–754, 2008.
- [84] C. G. Jiang *et al.*, “Influence of age on the diagnostic accuracy of soluble biomarkers for tuberculous pleural effusion: a post hoc analysis,” *BMC Pulm. Med.*, vol. 20, no. 1, p. 178, Jun. 2020.
- [85] X. Gui and H. Xiao, “Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): A systematic review and meta-analysis,” *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 7, no. 10, pp. 3126–3135, 2014.
- [86] N. Saiphoklang, A. Kanitsap, and A. Nambunchu, “Differences in clinical manifestations and pleural fluid characteristics between tuberculous and malignant pleural effusions,” *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, vol. 46, no. 3, pp. 496–503, May 2015.
- [87] W. Reechaipichitkul, T. Kawamatawong, Y. Teerajetgul, and B. Patjanasontorn, “Diagnostic role of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion,”

Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, vol. 32, no. 2, pp. 383–389, Jun. 2001.

- [88] A. A. Mehta, A. S. Gupta, S. Ahmed, and V. Rajesh, “Diagnostic utility of adenosine deaminase in exudative pleural effusions,” *Lung India*, vol. 31, no. 2, pp. 142–144, 2014.
- [89] R. M. Palma, S. Bielsa, A. Esquerda, M. Martínez-Alonso, and J. M. Porcel, “Diagnostic Accuracy of Pleural Fluid Adenosine Deaminase for Diagnosing Tuberculosis. Meta-analysis of Spanish Studies,” *Arch. Bronconeumol.*, vol. 55, no. 1, pp. 23–30, Jan. 2019.
- [90] A. N. Aggarwal, R. Agarwal, I. S. Sehgal, and S. Dhooria, “Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 14, no. 3, Mar. 2019.
- [91] V. S. Skouras and I. Kalomenidis, “Pleural fluid tests to diagnose tuberculous pleuritis,” *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, vol. 22, no. 4. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 367–377, Jul. 01, 2016.
- [92] A. Trajman *et al.*, “Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: What works and what does not?,” *Eur. Respir. J.*, vol. 31, no. 5, pp. 1098–1106, 2008.
- [93] B. Arpinar Yigitbas, C. Satici, and A. F. Kosar, “Adenosine deaminase cutoff value when diagnosing tuberculous pleurisy in patients aged 40 years and older,” *Clin. Respir. J.*, vol. 15, no. 1, pp. 109–115, Jan. 2021.
- [94] L. Valdés, E. San José, D. Alvarez, and J. M. Valle, “Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: Diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy,” *Eur. Respir. J.*, vol. 9, no. 4, pp. 747–751, Apr. 1996.
- [95] J. Wang, J. Liu, X. Xie, P. Shen, J. He, and Y. Zeng, “The pleural fluid lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio differentiates between tuberculous and parapneumonic pleural effusions,” *BMC Pulm. Med.*, vol. 17, no. 1, Dec. 2017.
- [96] M. Blakiston, W. Chiu, C. Wong, S. Morpeth, and S. Taylor, “Diagnostic performance of pleural fluid adenosine deaminase for tuberculous pleural effusion in a low-incidence setting,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 56, no. 8, Aug. 2018.
- [97] A. E. Zemlin, L. J. Burgess, and M. E. Carstens, “The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 13, no. 2, pp. 214–220, Feb. 2009 .
- [98] “[Adenosine deaminase 2 in the diagnosis of tuberculous pleuritis] - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16447785/> (accessed Mar. 07, 2021).
- [99] K. Ogawa, H. Koga, Y. Hirakata, K. Tomono, T. Tashiro, and S. Kohno, “Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural effusion,” *Tuber. Lung Dis.*, vol. 78, no. 1, pp. 29–34, 1997.
- [100] “Type 1 Cytokines and the Pathogenesis of Tuberculosis.” Accessed: Mar. 07, 2021. [Online]. Available: www.atsjournals.org.
- [101] S. K. Sharma and A. Banga, “Diagnostic utility of pleural fluid IFN- γ in tuberculosis pleural effusion,” *J. Interf. Cytokine Res.*, vol. 24, no. 4, pp. 213–217, Apr. 2004.

- [102] E. Ribera, I. Ocana, J. M. Martinez-Vazquez, M. Rossell, T. Espanol, and A. Ruibal, "High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion," *Chest*, vol. 93, no. 2, pp. 308–311, Feb. 1988.
- [103] "Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12921155/> (accessed Mar. 07, 2021).
- [104] M. Zhang, D. Li, Z.-D. Hu, and Y.-L. Huang, "The diagnostic utility of pleural markers for tuberculosis pleural effusion," *Ann. Transl. Med.*, vol. 8, no. 9, pp. 607–607, May 2020.
- [105] "[Pleural fluid interferon-gamma (IFN-gamma) measurement as a diagnostic tool in tuberculous pleurisy] - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18785128/> (accessed Mar. 07, 2021).
- [106] S. Wongtim *et al.*, "Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusions," *Thorax*, vol. 54, no. 10, pp. 921–924, 1999.
- [107] T. Naito, M. Ohtsuka, H. Ishikawa, H. Satoh, and S. Hasegawa, "Clinical significance of cytokine measurement in pleural effusion," *Kekkaku*, vol. 72, no. 10, pp. 565–572, Oct. 1997.
- [108] G. Dai and D. N. McMurray, "Altered cytokine production and impaired antimycobacterial immunity in protein-malnourished guinea pigs," *Infect. Immun.*, vol. 66, no. 8, pp. 3562–3568, Aug. 1998.
- [109] M. Zhang, D. Xiong, H. Li, Z. Wang, and R. Li, "Diagnostic value of T-spot TB combined with INF- γ and IL-27 in tuberculous pleurisy," *Exp. Ther. Med.*, vol. 15, no. 2, pp. 1871–1874, Feb. 2018.
- [110] Q. Liu, Y. X. Yu, X. J. Wang, and Z. Wang, "Diagnostic Accuracy of Interleukin-27 between Tuberculous Pleural Effusion and Malignant Pleural Effusion: A Meta-Analysis," *Respiration*, vol. 95, no. 6. S. Karger AG, Jul. 01, 2018.
- [111] Q. Zhang, Y. Ma, M. Zhang, Y. Wang, and W. Wu, "Diagnostic accuracy of interleukin-27 in tuberculous pleurisy: a systematic review and meta-analysis," *QJM An Int. J. Med.*, Jul. 2020.
- [112] M. C. Kim *et al.*, "A diagnostic algorithm for tuberculous pleurisy using the ELISPOT assay on peripheral blood and pleural effusion," *Infect. Dis. (Auckl)*, vol. 48, no. 9, pp. 688–694, Jun. 2016.
- [113] M. Li *et al.*, "Accuracy of interleukin-27 assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy: A PRISMA-compliant meta-analysis," *Medicine (United States)*, vol. 96, no. 50. Lippincott Williams and Wilkins, Dec. 01, 2017.
- [114] M. Zhang, D. Li, Z.-D. Hu, and Y.-L. Huang, "The diagnostic utility of pleural markers for tuberculosis pleural effusion," *Ann. Transl. Med.*, vol. 8, no. 9, pp. 607–607, May 2020.
- [115] D. Orphanidou *et al.*, "Tumour necrosis factor, interleukin-1 and adenosine deaminase in

tuberculous pleural effusion,” *Respir. Med.*, vol. 90, no. 2, pp. 95–98, 1996.

- [116] G. Gürsel, N. Gökçora, Ş. Elbeg, B. Samurkaşoğlu, and N. Ekim, “Tumor necrosis factor- α (TNF- α) in pleural fluids,” *Tuber. Lung Dis.*, vol. 76, no. 4, pp. 370–371, 1995.
- [117] K. Ogawa, H. Koga, Y. Hirakata, K. Tomono, T. Tashiro, and S. Kohno, “Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural effusion,” *Tuber. Lung Dis.*, vol. 78, no. 1, pp. 29–34, 1997.
- [118] M. Tahhan, F. Ugurman, A. Gozu, B. Akkalyoncu, and B. Samurkasoglu, “Tumour necrosis factor- α in comparison to adenosine deaminase in tuberculous pleuritis,” *Respiration*, vol. 70, no. 3, pp. 270–274, 2003.
- [119] C. F. Wong *et al.*, “Assay of pleural fluid interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in the diagnosis and outcome correlation of tuberculous effusion,” *Respir. Med.*, vol. 97, no. 12, pp. 1289–1295, 2003.
- [120] Z. Li, W. Qin, L. Li, Q. Wu, and X. Chen, “Diagnostic accuracy of pleural fluid tumor necrosis factor- α in tuberculous pleurisy: A meta-analysis,” *Journal of Research in Medical Sciences*, vol. 20, no. 7. Isfahan University of Medical Sciences(IUMS), pp. 702–706, Jul. 01, 2015.
- [121] M. Li, Z. Luo, W. Zhu, R. S. U. Khan, S. U. Ummair, and S. Shi, “Diagnostic accuracy of tumor necrosis factor-alpha assay for tuberculous pleurisy: A PRISMA-compliant meta-analysis,” *Med. (United States)*, vol. 95, no. 48, p. e5510, 2016.
- [122] P. Chomej *et al.*, “Differential diagnosis of pleural effusions by fuzzy-logic-based analysis of cytokines,” *Respir. Med.*, vol. 98, no. 4, pp. 308–317, 2004.
- [123] N. Xirouchaki *et al.*, “Diagnostic value of interleukin-1 α , interleukin-6, and tumor necrosis factor in pleural effusions,” *Chest*, vol. 121, no. 3, pp. 815–820, 2002.
- [124] J. M. Porcel and M. Vives, “Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: A scoring model,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 9, no. 5, May 2003.
- [125] M. V. Villegas, L. A. Labrada, and N. G. Saravia, “Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon- γ in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis,” *Chest*, vol. 118, no. 5, pp. 1355–1364, 2000.
- [126] A. González, M. Fielli, A. Ceccato, and C. Luna, “Score for Differentiating Pleural Tuberculosis from Malignant Effusion,” *Med. Sci.*, vol. 7, no. 3, p. 36, Feb. 2019.
- [127] A. L. Golli, M. F. Nitxu, F. Turcu, M. Popescu, L. Ciobanu-Mitrache, and M. Olteanu, “Tuberculosis remains a public health problem in Romania,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 23, no. 2, pp. 226–231, 2019.
- [128] W. K. Kalaajieh, “Etiology of exudative pleural effusions in adults in North Lebanon,” *Can. Respir. J.*, vol. 8, no. 2, pp. 93–97, 2001.
- [129] D. DK, “Age and sex distribution in malignant and tuberculous serous effusions: A study of 127 patients and review of the literature,” *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 15, no. 9, pp. 1143–1150, Sep. 2015.

- [130] A. Mihmanli, F. Ozşeker, A. Baran, F. Küçüker, S. Atik, and E. Akkaya, "Evaluation of 105 cases with tuberculous pleurisy," *Tuberk. Toraks*, vol. 52, no. 2, pp. 137–144, 2004.
- [131] J. M. Porcel, "Pearls and myths in pleural fluid analysis," *Respirology*, vol. 16, no. 1. *Respirology*, pp. 44–52, Jan. 2011.
- [132] L. Ferreiro, M. E. Toubes, and L. Valdés, "Contribución del análisis del líquido pleural al diagnóstico de los derrames pleurales," *Medicina Clinica*, vol. 145, no. 4. Ediciones Doyma, S.L., pp. 171–177, Aug. 21, 2015.
- [133] B. Chavalittamrong, K. Angsusingha, M. Tuchinda, S. Habanananda, P. Pidatcha, and C. Tuchinda, "Diagnostic significance of ph, lactic acid dehydrogenase, lactate and glucose in pleural fluid," *Respiration*, vol. 38, no. 2, pp. 112–120, 1979.
- [134] B. Zarić *et al.*, "Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleural effusions: What is the role of adenosine deaminase?," *Lung*, vol. 186, no. 4, pp. 233–240, Aug. 2008.
- [135] "Predictive role of adenosine deaminase for differential diagnosis of tuberculosis and malignant pleural effusion in Turkey - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21545206/> (accessed Jun. 06, 2021).
- [136] J. Wang, J. Liu, X. Xie, P. Shen, J. He, and Y. Zeng, "The pleural fluid lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio differentiates between tuberculous and parapneumonic pleural effusions," *BMC Pulm. Med.*, vol. 17, no. 1, Dec. 2017.
- [137] A. González, M. Fielli, A. Ceccato, and C. Luna, "Score for Differentiating Pleural Tuberculosis from Malignant Effusion.," *Med. Sci. (Basel, Switzerland)*, vol. 7, no. 3, Feb. 2019.

LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Adelina Petria Creangă**, Dragoș Cosmin Zaharia, Ștefan Dumitrache-Rujinski, Alexandru Andrei Muntean, Miron Alexandru Bogdan, “*Up to date with diagnostic tools in tuberculous pleurisy- a narrative review,*” *Pneumologia*, vol. 4, no. 66, pp. 199–202, 2017.
2. **Adelina Petria Dinuț**, Dragoș Cosmin Zaharia, Ștefan Dumitrache-Rujinski, Claudia Lucia Toma, Miron Alexandru Bogdan, “*Clinical features and biochemical pleural fluid analysis – valuable tools for the diagnosis of tuberculous pleurisy,*” *Arch. Balk. Med. Union*, vol. 55, no. 4, pp. 608–615, Dec. 2020.