

KOMBINIMI I ADENOSINE DEAMINAZES (ADA) DHE PROTEINES C-REAKTIVE (PCR) NE DIAGNOZEN E LIKIDEVE PLURALE

DHIMITRAQ ARGJIRI, PERLAT KAPISYZI, ANILA MITRE, JETA BELI, ELENKA SHEHU, YLLI VAKEFLIU, ANILA ALIKO, ROLAND KORE, HOLTA TAFI, REGINA HASA, MEHDI ALIMEHMETI, ORNELA NUREDINI, RICHAT LIGHT*

Summary

COMBINED ADENOSINE DEAMINASE (ADA) AND C-REAKTIVE PROTEIN (PCR) IN DIAGNOSIS OF PLEURAL EFFUSIONS

Background: Pleural effusion is common complication of various diseases. Malignant diseases and tuberculous pleurisy are two most common in developing country like our country. The diagnosis of pleural effusions remains challenge for clinician. A variety of biological markers have been proposed to facilitate noninvasive differential diagnosis including concentration of adenosine deaminase (ADA), C-reactive Protein (CRP), INF gamma TB recently. CRP concentration has been studied in pleural fluid and been found to be higher in benign exudates and lower in malignant exudates. Usefulness of adenosine deaminase (ADA) estimation in pleural fluid has been shown as a reliable chemical biomarker specially when there is suspicion of tuberculosis in endemic areas. But in countries with low incidence of TB the diagnostic value of ADA have to be discussed because of high falls positivity. The combination of adenosine deaminase and C - reactive protein levels might be helpful for discrimination between sub groups of exudative pleural effusion: malignant effusion, tuberculous pleurisy and par pneumonic effusion.

The Aim: The aim of this study was to explore the value of combined biomarkers (ADA and C - reactive protein) on discrimination between different pleural effusions groups.

Materials and methods: In this study, prospective one, were enrolled 123 patients with pleural effusion at the University Hospital for Lung Disease "Sh. Ndroqi", Tirana, Albania between May 2009 and June 2011. Samples were obtained from the first successful thoracentesis and before any treatment were initiated. In all the cases pleural fluid tested for glucose, proteins, LDH, cholesterol-reactive Protein, total ADA, microscopy, cytology and microbial testing (Grams staining, Z N Staining, cultures). Pleural biopsy was done in selected cases of tuberculosis and malignancy. Concentrations of CRP in the pleural fluid were measured using an immunoturbidometric assay with COBAST INTEREGA 400+ Roche device. Adenosine deaminase estimation was done by photometric method. A comparison of serum and pleural effusion C-reactive protein and ADA levels in different subgroups of patients with effusion was made.

Statistical analysis: Results are expressed as Mean \pm SD. We assessed sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, Positive Likelihood ratio, Negative Likelihood ratio, Youden index and accuracy of the test separately and in combination of two markers. We used Student's paired t-Test with a two-tailed distribution and chi square (r-value) to evaluate differences in means and distributions. P values <0.05 were considered significant. Cut-off points of parameter values for discriminating between the three exudative groups were based on the area under the ROC-curve.

Results: The study group included 86 (70 %) males and 37 (30%) females with a mean age of 61.7 ± 17 years. In transudative effusions the level of ADA was very low. The range of ADA was 55.7 (28.5-166) and mean \pm SD was 61.4 ± 42.3 U/L. In tuberculous group the range of ADA was 163 (39.2-495) and mean \pm SD was 189 ± 124 while collectively in non-tuberculous group it was $64.17(26.8 - 206)$ and 70.6 ± 39.69 ($p=0.00031$). CRP level in malignant effusion was lower 14.3 ± 11.8 mg/L with the range of CRP 9.9 (0.7-43) comparing with parapneumonic effusion 123.8 ± 80.1 , with a range of 111.7(23-293) and tuberculous effusion 36.4 ± 18.5 mg/L with a range of 28.9 (16-77.4). CRP values were compared between different exudative groups and difference in these values was statistically significant, ($p < 0001$, $p=0.00033$ respectively). The sensitivity of CRP for diagnosis of malignant effusions at cut-off < 20 mg/L was 71% and specificity 85.7%, positive predictive value 88%. The sensitivity of ADA for diagnosis of TB effusions at cut-off > 90 U/L was 85.7% and specificity of 80.5%. The negative predictive value of ADA for the diagnosis of non-tuberculous etiology was 92.3%. Sensitivity for malignant effusions at ADA level cut-off < 70 U/L was 71.4%, specificity 91.3%, Positive Likelihood ratio of 8.2 and Negative likelihood ratio of 0.31. Sensitivity for parapneumonic effusions at cut-off level of > 70 U/L was 100%, specificity 48.5% with NPV of 100%. When we estimated accuracy of various

combinations of ADA and CRP level we show that for combination of ADA > 90 U/L and CRP between 20-40 mg/L both sensitivity and specificity reaches at 89% and 85.7% respectively. Combination of ADA < 70 U/L and CRP < 20 mg/L for diagnoses of malignant effusion reaches the sensitivity at 85.7%, specificity 94.4%, PPV at 92.3, with accuracy of 93.7%.

Conclusion: The reported cutoff value for ADA increased > 90 U/L in diagnosis of tuberculous pleurisy. Diagnostic accuracy increased when the value of C-Reactive Protein (CRP) is considered together with an ADA concentration in pleural effusion.

Versamentet pleurale janë komplikacione të shpeshta të shumë sëmundjeve pulmonare dhe jo pulmonare. Likidet malinje dhe tuberkulare janë patologjitë më të shpeshta në vëndet në zhvillim sic është vëndi ynë [1]. Diagnoza etiologjike e pleuriteve vazhdon të jetë një sfidë për klinikistin. Konfirmimi i diagnozës tuberkulare të likidit pleural bazohet në zbulimin e bacilit të tuberkulozit në likid ose në materialin biptik. Të dhëna të studimeve të ndryshme tregojnë se një të tretat e pacientëve me likid plural rezultojnë Mantoux negative, ndërsa rreth 5% e rasteve mund të jenë pozitive me ngjyrimin Ziehl-Neelsen dhe vetëm 25-27% e rasteve rezultojnë kulturë pozitive në likid. Pozitiviteti i biopsisë pleurale është rreth 80%, ndërsa torakoskopia e rrit atë deri në 90%. Kombinimi i ekzaminimit histologjik me atë mikrobial rrit më tej shkallën diagnostike [2,3]. Diagnoza e likideve malinje bazohet në zbulimin e qelizave malinje në likid ose në materialin biptik. Ekzaminimet invazive, përveç se janë të kushtueshme, mund të shoqërohen edhe me komplikacione të padëshiruara për pacientin [4]. Për këtë arsye një sërë studimesh janë kryer mbi markuesit biologjik si: adenosine deaminaza (ADA), protein C-reaktive (PCR) interferon gamma (c-INF), proBNP etj., me qëllim ndihmesën në diagnozën e likideve pleurale duke përcaktuar indikacionet e procedurave invazive.

Qëllimi

Qëllimi i këtij studimi është të zbulojë vlerën e kombinimit të biomarkuesve (ADA dhe PCR) në diagnozën e likideve pleurale.

Materiali dhe metoda

Studimi është i tipit prospektiv; në studim janë përfshirë 123 pacientë me diagnozë likid pleural për

periudhën Maj 2009-Qershor 2011 të shtruar në Spitalin Universitar "Sh. Ndroqi" Tiranë. Analiza e likidit është marrë menjëherë nga punkcioni i parë dhe përpara fillimit të cfarëdo lloj mjekimi. Në të gjitha rastet likidi është analizuar për glukozen në likid, proteinat, LDH, kolesterolin, PCR, ADA, ekzaminimi mikroskopik, citologjik, ekzaminimi mikrobial (ngjyrimi sipas gramit, BK drejtpërdrejtë me ngjyrimin Ziehl Neelsen, kultura BK. Biopsia pleurale është realizuar në mënyrë selektive për rastet me likide eksudative limfocitare. Koncentrimi i PCR në likidin pleural është matur me metodën imunoturbidometrike me aparatën COBAST INTEGRA 400+ Roche (Gjermani). ADA është matur me metodën fotometrike. Vlera e ADA më pak se 70 U/L është marrë si Cut-off për likidet malinje, ndërsa vlera e ADA-s më e madhe se 90 U/L është marrë si cut-off për likidet tuberkulare. Matja e vlerave të ADA dhe PCR në gjak është bërë në të njetën kohë me matjet në likid. Është bërë krahasimi i vlerave të PCR dhe ADA në likidin pleural dhe në gjak midis nëngrupeve të likideve pleurale vec e vec për secilin markues si dhe kombinimi i vlerave të ndryshme të ADA dhe PCR.

Analiza statistikore

Rezultatet janë shprehur në mesatare \pm SD (Deviacioni Standard). Ne kemi vlerësuar sensitivitetin, specificitetin, PPV, NPV, saktësinë e testit, pozitiv dhe negativ Likelihood ratio si dhe indexin YODEN në mënyrë të vecantë për secilin biomarker dhe të kombinuar. Kemi përdorur testin e Studentit dhe testin e χ^2 (i katrori) për të vlerësuar diferencat midis mesatareve dhe shpërndarjen. Ndryshimi është quajtur domethënës për vlerat e $p < 0.05$. Vlerat cut-off të ADA dhe PCR në diagnozën e

likdeve pleurale është bazuar në ROC-kurbat e realizuara për cdo nëngrup.

Rezultatet

Grupi i studimit përbëhej nga 86 meshkuj (70%) dhe 37 femra (30%), me moshë mesatare 61.7 ± 17 vjec. Bazuar në kriteret e përdorura (kriteret e Light, kolesterolit, gradienti proteinik), likidet pleurale u

ndanë në dy grupe: likide transudative 31 raste (25%) dhe likide exudative 123 raste (75%). Likidet exudative sipas etiologjisë rezultuan: likide malinje 36 raste (39%), likide tuberkulare 38 raste (41.3%), likide parapneumonike (empiema) 18 raste (19.5%). Të dhënat demografike si dhe vlerat e ADA dhe PCR në likidet eksudative dhe gjak si dhe raporti i vlerës likid/gjak pasqyrohen në tabelën nr.1.

Tabela nr.1 Karakteristikat demografike dhe biokimike të likideve exudative

	Raste gjithsej	Malinje	Parapneumonike	TBC
Raste; Nr. (%)	92 (100%)	36 (39%)	18 (19.5%)	38 (41.3%)
Seksi M/ F	68/24	25/11	12/6	22/ 16
Mosha \pm SD	58.9 ± 16.7	65.6 ± 7.75	51.7 ± 16	53.5 ± 23.1
PCR në likid (md/L)	43.7 ± 56.1	14.3 ± 11.8	123.8 ± 80.1	36.4 ± 18.5
PCR në gjak (mg/L)	95.4 ± 110	39.4 ± 40.8	243.2 ± 156	84.3 ± 47.5
Raporti PCR likid/gjak	0.49 ± 0.20	0.52 ± 0.20	0.55 ± 0.22	0.49 ± 0.20
në likid (U/L)	110.1 ± 93	58.8 ± 27.2	107.4 ± 43	189 ± 124
në gjak (U/L)	77.4 ± 43.3	59.2 ± 22.9	86 ± 44.5	99.1 ± 55.5
Raporti ADA likid/gjak	1.44 ± 1.06	1.02 ± 0.44	1.49 ± 0.75	2.02 ± 1.55

Mosha mesatare e të sëmurëve me likid malinj 65.6 ± 7.7 vjec, rezulton më e lartë në mënyrë domethënëse sesa nëngrupet e tjera (parapneumonike 51.7 ± 16 vjec dhe tuberkulare 53.5 ± 23.1 vjec) [$p < 0.05$]. PCR në likidet malinje 14.3 ± 11.8 mg/dl është më e ulta në mënyrë domethënëse krahasuar me likidet parapneumonike 123.8 ± 80.1 mg/dl dhe likidet tuberkulare 36.4 ± 18.5 mg/d, ($p < 0.0001$ dhe $p = 0.00033$ respektivisht). Raporti PCR likid/ gjak gjithashtu rezulton më i ulët në likidet malinje por pa ndryshim domethënës me nëngrupet e tjera.

Vlera mesatare e ADA në likidet tuberkulare rezultoi më e lartë se në të gjithë grupet e tjera jo tuberkulare në mënyrë domethënëse: (189 ± 124 U/L kundrejt 64.17 ± 39.69 U/L respektivisht); [$p = 0.00031$].

Gjithashtu ndryshim domethënës përse i përket vlerave të ADA vihet re edhe midis nëngrupeve jotuberkulare. Kështu në likidet malinje vlera mesatare e ADA rezulton 58.8 ± 27.2 U/L, ndërsa në likidet parapneumonike rezulton 107.4 ± 43 U/L, [$p = 0.0035$]. Nga tabela vihet re gjithashtu se vlera e ADA në likidet tuberkulare është më e lartë se gjithë nëngrupet e tjera, gjithashtu dhe raporti ADA likid/ gjak rezulton 2.02 kundrejt 1.02 për likidet malinje dhe 1.49 për likidet parapneumonike.

Në tabelën nr.2 pasqyrohen sensitiviteti, specificiteti, PPV, NPV, siguria diagnostike positive dhe negative likelihood ratio, indeksi YUDEN sipas vlerave cut-off të likideve pleurale për secilen patologji bazuar në kurbën ROC.

Tabela nr.2 Sensitiviteti, specificiteti, PPV, NPV, siguria diagnostike positive dhe negative Likelihood ratio, indeksi YUDEN sipas vlerave cut-off të likideve pleurale për secilën patologji

	Likide Malinje < 70 U/L	Likide Parapneumonike > 70 U/L	Likide Tuberkulare > 90 U/L
Sensitiviteti	71.4%	100%	85.7%
Specificiteti	91.3%	48.5%	80%
Positive Predictive Value	88.2%	33.3%	66.6%
Negative Predictive Value	77.7%	100%	92.3%
Accuracy	81.8%	59%	81.8%
Positive Likelihood ratio	8.2	1.94	4.28
Negative Likelihood ratio	0.31	0	0.17
Youden index	0.627	0.485	0.657

Vlerat cut-off të ADA në likidet malinje dhe parapneumonike rezultojnë e njëjtë (70 U/L) për të cilët hapsira nën kurbën ROC është më e larta (0.816), ndërsa për likidet tuberkulare kjo vlerë është më e lartë (90 U/L) për të cilën hapsira nën kurbën ROC rezultojnë 0.845.

Për vlerën cut-off të ADA < 70 U/L në likidet malinje, specificiteti rezultojnë më i lartë në vlerën 91.3%, ndërsa Lhr+, 8.2 që do të thotë se për këto vlera mundësia që likidi të jetë malinj është tetë herë më e madhe se sa një etiologji tjetër me saktësi diagnostike 81.8%. Për vlerën cut-off të ADA > 70U/

L sensitiviteti për likidet parapneumonike rezultojnë 100%, po ashtu edhe NPV, ndërsa Negative Likelihood ratio (-Lhr) rezultojnë zero (0). Sensitiviteti i ADA në diagnozën e likideve TBC për vlerën cut-off > 90U/L ishte 85.7% dhe specificiteti 80.5%. NPV e ADA për diagnozën e likideve exudative me etiologji jo tuberkulare ishte 92.3%. Vlera e ADA në 48 / 55 raste me likid TB rezultoi mbi vlerën diagnostike cut-off (40U/L); vetëm në 7 dy raste vlera e ADA ishte < 40U/L. Ndërsa në grupin e likideve jo tuberkulare 14/68 raste rezultuan në vlera mbi cut-offin > 90U/L; tete prej tyre likide parapneumonike dhe gjashte raste likide malinje.

Tabela 3: Sensitiviteti, specificiteti, PPV, NPV, saktësia e testit, Positive Likelihood ratio, Negative Likelihood ratio dhe Youden index në bazë të vlerave cut-off të ADA dhe PCR vec e vec si dhe të kombinuar për likidet malinje

	Sensitiviteti	Specificiteti	PPV	NPV	PLh-r	NLh-r	Accuracy
< 70 U/L	71.4%	91.3%	88.2%	77.7%	8.2	0.31	81.8
CRP < 20 mg/L	71.0%	85.7%	88.0%	66.6%	8	0.3	81%
< 70U/L; ose CRP < 20 mg/L	85.7%	94.4%	92.3%	89.4%	15.7	0.06	93.7

Duke i marrë markuesit vec e vec vëme re se gjithë parametrat janë në vlera të krahasueshme përveç se specificitetit i ADA <70U/L për likidet malinje është më i lartë 91.3%.

Sensitiviteti i ADA për kete vlerë cut-off (70U/L) për likidet malinje ishte 71.4%, Positive Likelihood ratio 8.2 dhe negative Likelihood ratio 0.31. Kombinimi i të dy markuesve (ADA < 70U/L dhe

PCR <20 mg/dl), për diagnozën e likideve malinje bën që të rriten gjithë parametrat si dhe siguria diagnostike.

Keshtu kombinimi rrit sensitivitetin në 85.7%, specificitetin në 94.4% dhe NPV në 89.4%. Pozitive likelihood ratio arrin dyfishin e vlerës (15.7,) negative likelihood tenton drejt zeros (0.06), ndërsa siguria diagnostike arin 93.7%.

Tabela nr.4 Sensitiviteti, specificiteti, PPV, NPV, saktësia e testit, Positive Likelihood ratio, Negative Likelihood ratio dhe Youden index në bazë të vlerave cut-off të ADA dhe PCR vec e vec si dhe të kombinuar për likidet tuberkulare

	sensitivity	specificity	PPV	NPV	Lhr+	Lhr-	accuracy
> 90 U/L	85.70%	80%	66.60%	92.30%	4.28	0.17	82
CRP 20-40 mg/L	71.40%	70%	52.30%	84%	2.3	0.4	70.4
> 90 U/L; ose CRP 20-40 mg/L	89%	85.70%	75%	87%	5.9	0.12	88%

Parametrat e ADA për vlerën cut-off 90 U/L duket se janë më të larta krahasuar me PCR në vlerat 20-40 mg/L. Duke vlerësuar kombinimet e ndryshme të vlerave cut-off të ADA dhe PCR shohim se për vlerat e ADA > 90 U/L dhe PCR midis 20-40 mg/dl për likidet TB rriten si sensitiviteti dhe specificiteti në 89% dhe 85.7% respektivisht, NPV arin në 87%, ndërsa dhe siguria diagnostike në 88%.

Diskutim

Ashtu sic u tha dhe në fillim, likidet pleurale vazhdojnë të jenë akoma një sfidë për klinikistin. Meqënëse me metoda konvencionale diagnoza etiologjike është e vështirë, ekzaminimet invazive si biopsia pleurale janë të nevojshme në saktësimin e diagnozës [2,3,4].

Këto ekzaminime, vërtetë risin saktësinë diagnostike, por mund ta ekspozojnë të semurin ndaj komplikacioneve të ndryshme dhe risin koston diagnostike.

Për këtë arsye një sërë studimesh janë kryer mbi markuesit biologjik me qëllim ndihmesën në diagnozën e likideve pleurale duke lehtësuar procedurat invazive.

Disa biomarkues si ADA, proBNP janë përfshirë në udhërfyesit diagnostikë të likideve pleurale (ATS, BTS, ERS). Vlerësimi i biomarkuesve në diagnozën e likideve pleurale megjithatë vazhdon të jetë i diskutueshëm (8,9).

Adenozin deaminaza (ADA) është një cytokinë që kontribon në diferencimin dhe maturimin e limfociteve T (CD4+) dhe makrofageve [5]. Që prej vitit 1978 kur Piras me bashkëautor raportuan përdorimin e ADA si ndihmëse në diagnozën e likideve tuberkulare, mjaft studime kanë investiguar këtë biomarkues. Studimet e tanishme origjinale kanë zbuluar nivele të larta të sensitivitetit (81-100%) dhe specificitetit 83-100% të ADA në diagnozën e likideve TB [6]. ADA duket se është një biomarker ndihmës dhe i përdorshëm sidomos në rastet kur dyshohet për likide tuberkulare në zona endemike. Gjithashtu është sugjeruar se biopsia nuk është e nevojshme në rastet e likideve limfocitare me vlera të larta të ADA (>40U/L) në këto vënde. Megjithatë vlera e ADA është për tu diskutuar në vëndet me incidencë të ulët për shkak të falls pozitivitetit të lartë. Një markues tjetër i rëndësishëm në diagnozën e TB është gamma Interferoni, por kostoja e lartë e bën atë më pak të përdorshëm në vëndet me të ardhura të pakta si vendi ynë. Duhet thënë se gamma-Interferoni ka sensitivitet të lartë në zbulimin e TB latent.

Proteina C-reaktive (PCR) është markues i fazës së hershme të inflamacionit dhe sekretohet nga hepatocitet [8]. Studimet mbi PCR në likidet pleurale kanë zbuluar një nivel të lartë të PCR në likidet exudative beninje dhe vlera të ulta në likidet malinje [9,10,11]. Vlerat e PCR në likid duket se mund të jetë një medode praktike, e sigurt, e lire dhe e shpejtë për

diferencimin e likideve exudative dhe transudative. Në diagnozën diferenciale të likideve pleurale exudative vlera të larta të PCR mund të ndihmojnë në diferencimin e likideve parapneumonike nga likidet e tjera. Vlera të ulta të PCR në likidet exudative limfocitare është sugjerues i fortë për likid malinj se sa likid tuberkular.

Në këtë studim vëmë re se vlerat e PCR në likid janë më të ulta në likidet malinje (14.3 ± 11.8 mg/L) dhe me të larta në likidet parapneumonike (123.8 ± 80.1 ng/L), ndërsa në likidet tuberkulare rezultojnë 36.4 ± 18.5 mg/L, cka përputhet edhe me studimet e autoreve të huaj. Ndërsa vlera mesatare e ADA rezultoi mjaft e lartë në likidet tuberkulare 189 ± 124 U/L krahasuar me exudatet e tjera (64.17 ± 39.4 U/L).

Në 93% të rasteve me likid tuberkular vlera e ADA rezultoi mbi vlerën cut-off 40 U/L të pranuar si vlera me sensitivitet dhe specificitet më të lartë në diagnozën e pleuritit tuberkular. Në studimin tonë për vlerën cut-off 40 U/L ne gjetëm një specificitet të ulët (69.2%), ndërsa sensitiviteti 92.8% dhe PPV 52%. Në këtë rezultat mund të kenë ndikuar vlerat e larta të ADA në likidet parapneumonike.

Bazuar në vlerën më të lartë të kurbës ROC ne zbuluam se vlerat cut-off të ADA në likidin pleural rezultuan më të larta se 40 U/L në diagnozën e pleuritit TB. Vlera cut-off për diagnozën e likideve tuberkulare bazuar në kurben ROC na rezultoi 90 U/L.

Për këtë vlerë cut-off (90 U/L) sensitiviteti i ADA në likidin TB rezultoi 85% dhe specificiteti 80.5% me NPV 92.3%. Vlera predictive negative e ADA në diagnozën e tuberkulozitet ishte 96.5%. Kështu vlera e ADA mund të luaj një rol të rëndësishëm në diagnozën diferenciale të likideve exudative tuberkulare nga likidet jotuberkulare.

Në literaturën bashkëkohore ka studime që trajtojnë vlerën e kombinimit të disa markuesve biokimik në diferencimin e likideve pleurale [12,13].

Kështu në studimin e tyre Daniil dhe bashkeautorë [14] onkludojnë se kombinimi i ADA dhe PCR në likidin pleural mund të jetë sufficient në diferencimin midis nëngrupeve të likideve pleurale exudative. Në studimin tonë ne zbuluam se kombinimi i PCR midis 20-40 mg/L dhe ADA >90 U/L rrit sensitivitetin dhe specificitetin në diagnozën e tuberkulozitet në 89% dhe 85.7% respektivisht.

Ndërsa kombinimi PCR <20 mg/L dhe ADA <70 U/L rrit sensitivitetin e likideve malinje në 85.7% dhe specificitetin në 94.4% me siguri diagnostike 93.7%.

Nisur nga të dhënat tona rezultoi se probabiliteti që tek një individ likidi të jetë me nature malinje është maksimal për vlera të PCR < 20 mg/dl dhe ADA <70 U/L, ndërsa për PCR >40 mg/L natyra malinje e likidit pothuajse përjashtohet. Probabiliteti që një individ të ketë likid pleural tuberkular është maximale kur ADA në likid është > 90 U/L dhe PCR midis 20-40 mg/dl.

Përfundime

Në studimin tonë vlerat e ADA në likidet pleurale exudative ishin në mënyrë sinjifikative më të larta në likidet tuberkulare krahasuar me ato jotuberkulare. Vlerësimi i ADA duke qënë një test i thjeshtë i lire i shpejtë dhe joinvaziv, mund të bëhet pjesë integrale e punës për diagnozën diferenciale të likideve pleurale exudative, në rastet e dyshuara si likide tuberkulare.

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

BIBLIOGRAFIA

1. **Light RW, Lee YCG**, eds. Textbook of pleural diseases. 2nd ed. London UK . Arnold press; 2008:209-26.
2. **Nance KV, Shermer RW, Askin FB**. Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. Mod Pathol 1991; 4:320-324.
3. **Prakash UB, Reiman HM**. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60:158-164.
4. **Tomlinson JR**. Invasive procedures in the diagnosis of pleural disease. Semin Respir Med 1987;9:30-60.
5. **Roth, BJ** Searching for tuberculosis in the pleural space. Chest 1999;116,3-5
6. **Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW**. Adenosine deaminase levels in

- nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2001;120(2):356-361.
7. **Bharat Kumar Gupta, c, Vinay Bharath, Debapriya Bandyopadhyaya** Role of Adenosine Deaminase Estimation in Differentiation of Tuberculous and Non-tuberculous Exudative Pleural Effusions *J Clin Med Res* • 2010;2(2):79-84 .
8. **Okino AM, Bürger C, Cardoso JR, et al.** The acute-phase proteins serum amyloid A and C reactive protein in transudates and exudates. *Mediators Inflamm* 2006; 47297:1-6.
9. **Ü U. Yilmaz Turay, Z Yildirim, Y Türköz, Ç C. Biber, Y Erdođan, A.I Keyf, F Uđurman, A Ayaz, P Ergün, M Harputluođlu** "Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions" *Respiratory Medicine* July 2003 (Vol. 97, Issue 7, Page 860) .
10. **Eduardo Garcia-Pachon, Maria J. Soler, Isabel Padilla-Navas, Victor Romero, Conrado Shum** C-Reactive Protein in Lymphocytic Pleural Effusions: A Diagnostic Aid in Tuberculous Pleuritis Section of Pneumology, Hospital General Universitario, Elche, Spain Copyright © 2 0 0 5 , S.KargerAG, Basel *Respiration* 2005;72:486-489 (DOI:10. 1159 / 000087672).
11. **Perlat Kapisyzi, Dhimiter Argjiri, Gene Byrazeri, Anila Mitre, Jeta Beli, Ylli Vakefliu, Roland Kore, Elenka Shehu, and Richard Light**, " Use of pleural fluid C-reactive Protein level as a diagnostic marker for pleural effusions" *Chest Meeting Abstracts* 2009 136: 30S-f
12. **Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ.** Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996;109(2):414-419. 15.
13. **P. Kapisyzi, D. Argjiri, A. Mitre, J. Beli, E. Shehu, Y. Vakefliu, A. Aliko, R. Kore, H. Tafa, R. Light** "Combined ADA and CRP liquid level in diagnose of pleural effusions " *ERS Annual Congress, Barcelona 2010*, poster presentation
14. **Daniil ZD, Zintzaras E, Kiropoulos T, Papaioannou AI, Koutsokera A, Kastanis A, Gourgoulisanis KI.** Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J* 2007;30(5):957-964.