

TÜBERKÜLOZ PLÖREZİ, PARAPNÖMONİK EFÜZYON VE AMPIYEMDE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER VE TEDAVİ ALGORİTMASINA ETKİSİ

Uzm.Dr. Mehmet Akif Özgül

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

e-mail: aozgul1970@hotmail.com

Tüberküloz enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin dünyadaki en yaygın sebebidir. 2004 yılında 9 milyondan fazla insan bu hastalığa yakalanmış ve bu insanların yaklaşık 2 milyonu bu hastalık nedeniyle kaybedilmiştir (1). Plevral tüberküloz, extapulmoner tüberküloz formlarından, tüberküloz lenfadeniitten sonraki en yaygın sebebidir. Özellikle HIV enfeksiyonunun artması ile gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı giderek artmaktadır (2, 3). Plevral tüberküloz, primer yada reaktive tüberküloz sırasında gelişebilir. Subplevral kaseöz odakların plevral boşluğa rüptürünün başlangıç olaylarını başlattığı düşünülür. Micobakterial antijenlerin plevral boşluğa girişi ve izleyen süreçte CD4-T lenfositlerin ana rolü üstlendiği gecikmeli tip aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşur. Plevra boşluğa sıvının oluşumu artan kapiller permeabiliteye ve plevral stamoların tıkanmasından kaynaklanan problemden dolayı protein ve sıvının lenfatik klirensindeki yetersizliğe bağlıdır (4).

Plevral effüzyon tespit edildiğinde, plevral boşluktaki bakterilerin yetersizliğinden dolayı konvansiyonel metodlar çoğu kez yetersizdir. Teşhis için genellikle plevral doku örneklemesine ihtiyaç duyulur. Fakat bu işlem invaziv bir işlemdir. Bu yüzden tüm dünyada ki çalışmalar plevral sıvıda ki biyokimyasal bulguların tüberküloz plörezideki tanısındaki yeri üzerine devam etmektedir.

Plevral tüberkülozu tanımak ve tedavi etmek çok önemlidir. Çünkü tedavi edilmemiş plevral tüberküloz, spontan olarak regrese olabilir ve sonrasında yüksek rekürrens oranları ve progrese hastalıkla karşımıza çıkabilir. Plevral tüberkülozun antitüberküloz ilaçlarla tedavisi sonradan gelişecek tbc oranlarını belirgin şekilde azaltır (5).

Plevral tüberkülozda, balgamda, plevral sıvıda ve plevral biopsi örneğinde tüberküloz basilinin görülmesi durumunda tanı çok kolaydır (4). Fakat mikroskopik incelemede basil saptanması için basil yoğunluğunun 10.000/ml üzerinde olması gerekmekte ve hastaların sadece %10' unda pozitif bulunmaktadır. HIV ile enfekte hastalarda bu oran %20' lere kadar çıkabilir. Plevral sıvı kültürü ise daha az 10-100 arasında basil gerektirir ve bu inceleme diğerine göre daha sensitiftir %12-70 (4).

Plevral sıvı analizi plevral tüberküloz tanısında oldukça faydalıdır. Sıvı neredeyse daima eksuda karakterindedir. Plevral sıvı pH seviyesi genellikle 7,30-7,40 arasındadır (6). Hastaların yaklaşık %20 sinde 7,00 un altında olabilir. Plevral sıvı glukoz konsantrasyonu vakaların %85' inde 60mg/dl üzerindedir. Vakaların yaklaşık %15 inde 30mg/dl altında olabilir (7). Birçok hastanın plevral sıvı analizinde %50' den fazla küçük lenfosit hakimiyeti vardır. Hastalığın ilk başlangıcında (ilk iki hafta) dominant hücre PNL olabilir (4). Fakat seri torasentezler uygulandığında hakim hücre küçük lenfositler tarafına kayar. T lenfosit ya da B lenfosit ayrımının tanıya faydası yoktur. Eski yayınlarda plevral sıvıda %5' den fazla mezotel hücre bulunmasının plevral tüberküloz ile uyuşmadığı söylenirdi. Fakat özellikle HIV ile enfekte hastalarda fazla sayıda mezotel hücrenin saptanabileceği belirtilmiştir (8).

Bahsedilen tüm invaziv ve non-invaziv yöntemlere rağmen halen %15-20 dolaylarında hastaya tanı konamamaktadır (9). Testlerin istenilen etkinlikte olmaması doku elde edilmesi için invaziv yöntemlerin kullanılması nedeni ile daha az invaziv daha hızlı testler geliştirilmiştir (9).

Adenozin deaminaz (ADA), adenozinin inozine dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. ADA₁ ve ADA₂ olarak kodlanan formları vardır. ADA₁ izoenzimi lenfosit ve monositlerde bulunurken ADA₂ izoenzimi sadece monositlerde bulunur. ADA₂ tüberküloz plöreziadaki toplam ADA düzeyinin %88' ini oluştururken, ADA₁ izoenzimi ampiyemde yüksek ve toplam ADA aktivesinin %70' ini oluşturur (10). Piras ve meslektaşları ilk 1978 yılında tüberküloz plöreziada yüksek ADA seviyelerini yayınladılar (11). Plevral sıvı ADA düzeyinin >70 IU/L olması ile oldukça yüksek oranda Tbc düşünülürken, seviyenin <40 IU/L olması tüberkülozu dışlamaktadır. 1966-1999 yıllarını kapsayan çalışmaları ele alan bir metaanalizde yaklaşık 40 yayında sensitivite ve spesifiteyi %92 olarak bulmuşlardır (12).

Plevral sıvıdaki lenfosit/nötrofil oranının 0,75' den yüksek olması, plevral sıvıdaki ADA yüksekliğiyle beraber spesifiteyi artırır (4-13). Bununla beraber yükselmiş ADA seviyesi ile seyreden romatoid artrit, karsinom, ampiyem gibi hastalıklar vardır. Bu hastalıkları tüberküloz plöreziadan, plevral sıvı lenfosit/nötrofil oranını hesaplayarak ayırmak mümkündür.

Plevral sıvı ADA düzeyinin 40 IU/L'den az olması tanı almamış plevral efüzyonlarda tüberküloz plöreziyi dışlamak için yeterli olduğu düşüncesi hakimdir (14). Ferrer ve arkadaşları ortalama plevral ADA seviyesi 43 IU/L olan 40 hastayı ortalama 5 yıl boyunca takip etmişler ve hiçbirinde tüberküloz tespit etmemişlerdir (15). Plevra sıvısı lenfositik olup, tüberküloz olmayan yaklaşık 106 hastanın plevra sıvısı ADA düzeyini inceleyen Lee ve arkadaşları (16) sadece 3 hastanın plevral ADA düzeyinin 40 IU/L üzeri bulmuşlar.

Tüberküloz plöreziada diğer bir önemli test ise plevral sıvıda Gamma interferon seviyesine bakmaktır. Gamma interferon CD4 lenfositler tarafından üretilmekte ve makrofajların mukobakterisidal aktivitesini arttırmaktadır (17). Plevral tüberkülozlu hastalarda, plevra sıvısında Gamma interferon seviyesi artma eğilimindedir. Birçok çalışmada plevral sıvıda gamma interferon seviyesinin, plevral tüberkülozun erken tanısında önemli olduğu vurgulanmıştır. Villena ve arkadaşları 595 hastanın Gamma interferon seviyesini ölçmüşler ve 892 tüberkülozlu hastanın Gamma interferon Cut off değeri 37 IU/ml hesaplandığında sensitivite ve spesifitesi %98 olarak hesaplamışlar (18). Bu çalışmada yalnızca pozitiflerin çoğu hemotolojik maligniteli hastalar idi.

Plevral sıvıda ADA mı? Yoksa Gamma interferon mu? diye sorulduğunda Greco ve arkadaşları ADA ve gamma interferon kıyaslayan metaanalizlerinde spesifite ve sensitiviteyi ADA için %93, gamma interferon için %96 olarak saptamışlar (19). Fakat genellikle önerilen, gamma interferon oldukça güvenilir bir test olmasına rağmen daha pahalı olması nedeni ile plevra sıvısı ADA düzeyidir (14). Elde edi-

len testlerin hiç birisi plevral tüberkülozda %100 spesifik olmadığından hastanın kliniği, diğer konvansiyonel testler ve doku tanısıyla, tanının desteklemesi gerekmektedir (20).

PCR da tüberküloz plörezi tanısında kullanılır fakat ne ADA ne de Gamma interferon üstündür (14). Querol ve arkadaşları 21 Tbc plörezi hastada PCR bakmış ve sensitivite ve spesifiteyi %81 ve %100 bulmuştur (21). Fakat son zamanlardaki iki çalışmada sensitivitesi %20' den daha azdı (22, 23) özellikle plevral sıvı kültürü pozitif olanlarda %100' e yakın PCR pozitifliği saptanırken, negatif olanlarda PCR pozitifliği %30-60 düzeyindedir (4). Yalancı pozitif sonuçlar cansız organizma ve DNA kontaminasyonuna bağlıdır.

C-reaktif protein (CRP), ADA ve gamma interferon kadar yüksek tanısal değere sahip değildir. Plevral tüberkülozda diğer eksudatif efüzyonlardan daha yüksektir. Chierkul ve arkadaşları Cut-off değeri 30mg/dl alındığında sensitivite %73 ve spesifitesi %93 olduğunu belirtmiştir (24).

Plevral sıvı lizozim düzeyinin diğer eksudatif sıvılardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Plevral sıvı serum düzeyinin 1,2:1 olarak alındığı durumlarda tanısal değerinin arttığı belirtilmektedir (25). Yine aynı şekilde plevral sıvıda TNF-alfa ölçümü yada plevral sıvı/serum oranlarının tanısal değerleri plevral sıvı ADA değerinden daha düşüktür ve rutin önerilmez (26). Gamma interferon haricinde en çok çalışılan sitokinlerden İL-1, İL-6 seviyesinin plevral tüberkülozda arttığı ve İL-6'nın serum/plevral sıvı oranlarının plevral tüberkülozda belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir (27). Sonuç olarak plevral efüzyonla gelen bir hastada her zaman plevral tüberküloz düşünülmelidir. Başlangıçta torasentez yapılmalı plevral sıvı ADA, hücre sayısı ve formülü analiz edilmeli ve sıvı kültüre ekilmelidir. Plevral ADA seviyesi 70IU/L üzerinde ve plevral lenfosit/nötrofil oran 0,75 üzerinde ise tbc tanısı rahatlıkla konabilir.

Plevral ADA seviyesi 40-70 arasında ise ve plevral lenfosit/nötrofil 0,75 yüksek ise tahmini tbc tanısı konabilir. Fakat bu durumlarda plevrada doku elde etmek için plevra biopsi yada torakoskopi düşünülebilir. Plevral ADA seviyesi 40' dan düşük ise tbc tanısı çok uygun olmaz. Fakat klinik tüberkülozu düşündürürse, plevral sıvı yüksek oranda lenfosit içersede plevradan doku örneği almak gerekir (14).

Antibiyotik tedavisindeki gelişmelere rağmen bakteriyel pnömoni önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (28). Mortalite ve morbidite oranları pnömoni ve parapnömonik efüzyonlu hastalarda sadece pnömoniye göre daha yüksektir. 1424 toplum kökenli pnömoniyi kapsayan bir çalışmada plevral efüzyon oluşan hastalarda tedavi yetersizliği 2,7 kat daha fazla bulunmuştur (29).

Parapnömonik plevral efüzyonun gelişimi üç aşamada incelenir. Birinci aşama eksudatif plevral efüzyon gelişimi ile ilgilidir. Bu plevral sıvının oluşumu net olarak bilinme-

Tablo 1. Parapnömonik efüzyon ve Ampiyemde Kötü prognostik faktörler (31)

Plevral boşlukta pü olması, Plevral sıvı gram boyamada pozitiflik, Plevral sıvı glukoz düzeyi 40mg/dl altında olması, Plevral sıvı kültür pozitifliği, Plevral sıvı pH<7,0 Plevral sıvı LDH >3 normal serum üst limiti Plevral sıvı loküle ise.

mesine rağmen akciğerin interstisyel bölgesi sorumlu tutulmaktadır. Pnömoniye, komşu alanlardaki viseral plevradaki kapillerin artmış permeabilite sonucu oluştuğu düşünülür. Bu evredeki plevral sıvı düşük WBC, düşük LDH ve normal glukoz seviyesi ile karakterizedir (30). Bu evredeki uygun antibiotik seçimi hastalığın progrese olmadan ve göğüs tüpüne ihtiyaç olmadan iyileşmesini sağlar. Uygun olmayan antibiotik seçimi sonrası bazı vakalarda bakteri plevral, boşluğa invaze olur ve fibropurulan evre gelişir. Tutulan bölgedeki hem viseral, hem parietal plevra üzerine fibrin depolanır. Lokulasyon oluşur ve oluşan bu lokulasyon efüzyonun yayılımını önler. Bu evrede plevral sıvı pH ve glukoz düzeyi progrese olarak düşer ve LDH düzeyi artar. Son evre organizasyon evresidir. Fibroblastlar plevral katmanlarda sıvıya doğru ilerler ve oluşan elastik membran akciğeri sarar ve akciğeri fonksiyon yapamaz hale getirir. Pnömoni olan her hastanın başlangıç değerlendirilmesinde ve tedaviye yeterli yanıtın alınamadığı durumlarda muhakkak plevral efüzyon oluşma ihtimaline karşı oldukça dikkatli olunmalıdır. Klinik ve fizik muayene bulguları ile plevral efüzyon düşünülen olgularda çok geçmeden USG,

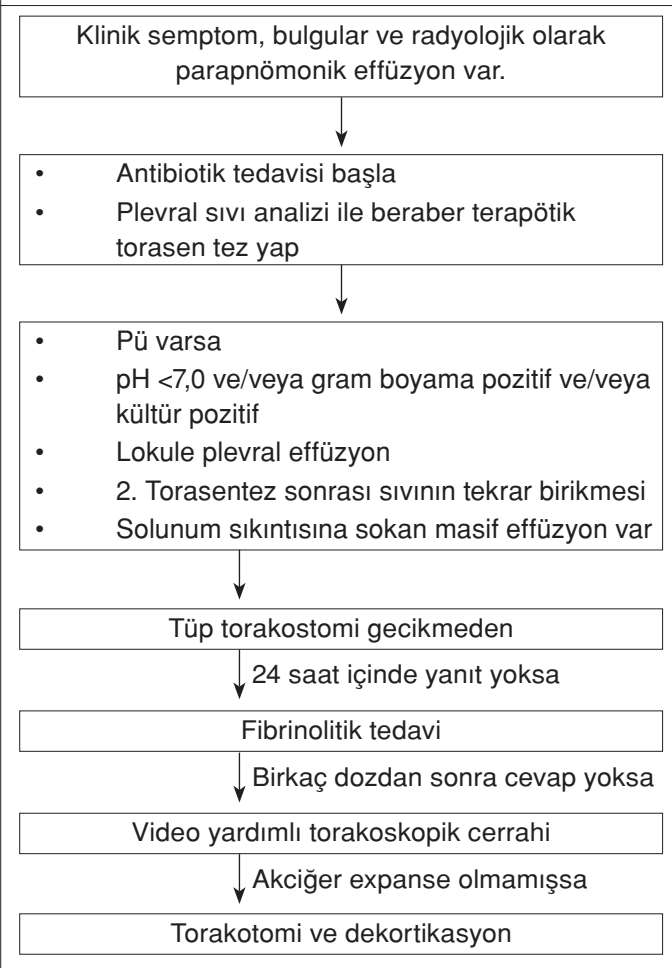
Torax BT ve lateraldekübitüs grafi gibi radyolojik yöntemlere başvurulmalıdır. Plevral efüzyon saptanan plevral sıvı kalınlığı 10mm' yi geçen hastalarda torasentez yapılmalıdır. Alınan sıvı kültüre ekilmeli, pH, glukoz, LDH gibi parametrelere bakılmalıdır. Düşük pH ve glukoz, yüksek LDH kötü prognostik faktördür (31). Tablo 1' de alınan sıvının inceleme sonuçlarına göre kötü prognostik faktör verilmiştir. Özellikle sıvının pH, LDH ve glukoz seviyesi hastalığın yönetiminde oldukça önemlidir. pH:7,2' den düşük olması komplike parapnömonik efüzyonların ayırımında çok önemlidir. Diğer parametreler olan glukoz 40mg/dl' den az ve LDH normal üst sınırın 3 katından büyük olmasının tedavi yönetiminde ki yararı daha azdır (32). PH, kan gazı aleti ile ölçülmeli, pH metre kullanılmamalıdır. pH metre veya pH indikatörler ile ölçüldüğünde doğru sonuç vermez (33).

Plevra sıvı pH 7,00 ve glukozun 40mg/dl' nin altında olması efüzyonlarda kötü prognostic faktördür. PH ve glukozu belirleme, plevral sıvının drenajına karar vermede iyi bir göstergedir. Plevral pH belirlenirken, eğer hastada tüp torakostomi endikasyonu konuyorsa, muhakkak kan gazı analizine bakılarak ve plevral pH, arterial pH dan en az 0,3 daha az olmalıdır (30).

Proteus tarafından oluşturulan komplike parapnömonik efüzyonlarda proteus tarafından amonyak üretilmesi nedeni ile plevral sıvı pH yüksek olur (30). Parapnömonik efüzyonların seyrinde sıvı pH'ı glukoz seviyesinden daha önce düşer böylelikle pH parapnömonik efüzyonlarda daha önemli bir belirteçtir. Özellikle lokule efüzyonlarda farklı pH değeri ölçülebilir. Maskell ve arkadaşları 2 veya daha fazla lokule bölgelerde pH ölçmüşler ve farklı değerleri bulmuşlar (34). Plevral sıvının pH, glukoz, LDH değer-

Tablo 2. Parapnömonik Effüzyonda Ampiyemde Tedavi Şeması ve Sınıflama (30)

Class 1 Nonspesifik plevral efüzyon	Lateral dekübitüs grafide de 10mm den küçük sıvı, Torasentez endike değildir.
Class 2 Tipik parapnömonik efüzyon	> 10 mm' den fazla kalınlık, glukoz >40mg/dl, pH>7,2, LDH <3x Normal serum değeri üst limiti, gram boyama ve kültür negative. sadece Antibiotik tedavisi.
Class 3 Sınırdaki Komplike plevral efüzyon	7,0<pH 7,2 ve/veya LDH>3, Normal serum üst limiti, glukoz >40, gram boyama ve kültür negative Antibiotik ve seri torasentez
Class 4 Basit komplike plevral efüzyon	pH <7,0 veya glukoz <40mg/dl veya gram boyama veya kültür pozitif, lokulasyon ve pü yok, Tüp torakostomi ve antibiotik
Class 5 Kompleks komplike plevral efüzyon	pH<7,0 ve/veya glukoz<40mg/dl veya gram boyama ve kültür pozitif, multilokule Tüp torakostomi ± fibrinolitik tedavi
Class 6 Basit Ampiyem	Pü, lokule yada serbest sıvı Tüp torakostomi + Dekortikasyon
Class 7 Kompleks ampiyem	Pü, multipl loküle, Tüp torakostomi ± Fibrinolitik tedavi Torakostomi veya dekortikasyon

Tablo 3. Parapnömonik efüzyonların tedavi şeması belirtilmiştir (35)

lerine göre hala dünyanın tümüyle kabul ettiği net oranlar olmamasına rağmen Tablo 2' de Light' in sınıflama ve tedavi şeması görülmektedir.

Bu tablodan da anlaşılacağı üzere plevral sıvı pH, glukoz, LDH değerleri parapnömonik efüzyonun tedavi yönteminde en önemli rolü oynamaktadır. Bu tedavi yöntemleri seri torasentez, tüp torakostomi, fibrinolitik tedavi, video asis torakoskopik cerrahi, torakotomi ve dekortikasyonu içerir (35). Tedavi şemalarında pH 7,0 ve gram boyama pozitif olduğu durumlarda tüp torakostomi önerilmesine rağmen Berger ve arkadaşları plevral sıvı pH 7,20 den az ve gram boyama ve kültürü pozitif olan 26 hastanın 16' sına sadece antibiyotik tedavisi vermiş, takiplerinde bu hastaların sadece 2' sinde tüp torakostomiye ihtiyaç duyulmuştur (36). Poe ve arkadaşları 91 parapnömonik hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada plevral sıvı pH, glukoz ve LDH ölçümlerinin, tüp torakostomi veya dekortikasyon açısından faydalarının sınırlı olduklarını söylemişler (37). Jimenez ve arkadaşları 238 tane plevral sıvı pH, glukoz, LDH değerlerine göre tüp torakostomi gerektiren hastalarda en iyi tanısal göstergenin plevral sıvı pH olduğunu söylediler ve pH 7,0 altında

olan glukoz seviyesinin 40mg/dl' den düşük olan ve gram boyama pozitif olan hastaların sadece antibiyotik tedavi ile tedavi edilebileceğini söylediler (38).

Halbuki bu tür hastalarda önerilen, sadece antibiyotik tedavi ile plevral sıvının rezolüsyonunun yetersiz olmasından dolayı, sıvının drene edilmesidir (39). En çok kullanılan plevral sıvı biyokimyasal belirteçlere karşın, başka markerlerde çalışılmıştır. Chen ve arkadaşları yaptığı çalışmada unkomplike parapnömonik efüzyonlardan, ampiyem ve komplike parapnömonik efüzyonları ayırmak için plevral sıvı C-RP kullanılmış ve komplike parapnömonik efüzyon ve ampiyemde sırayla 11,6mg/dl-12,2mg/dl bulunmuş ve bu oran unkomplike plevral efüzyonlarda 3,9mg/dl idi (40). Alema ve arkadaşları 125 parapnömonik hastayı inceleyen çalışmalarında polimorfonükleer elastase (PMN-E) seviyesini ölçmüşler. PMN-E nin 3500mg/dl olan seviyesi plevral sıvı pH ve glukoz seviyesinden daha sensitif ve spesifik olduğunu tespit etmişler (41).

Sonuç olarak tüm parapnömonik efüzyonlu hastaların yaklaşık %10' u drenaj gerektirmesine rağmen plevral sıvının tedavisinin yönteminin çok önemli olmasından dolayı, sıvı geciktirilmeden biyokimyasal ve mikrobiyolojik olarak incelenmelidir. Başlangıç torasentez sonrası sıvı birikirse tekrarlayan torasentez yapılmalı, sıvı kötü prognostik değerler taşıyorsa tüp torakostomi uygulanmalıdır. Loküle ise fibrinolitik tedavi uygulanmalı, başarısız sonuçlarda cerrahi işlemlere başvurulmalı ve bu işlemlere en geç 10 gün içinde karar verilmelidir. Tablo 3 parapnömonik efüzyonların tedavi şeması belirtilmiştir (35).

KAYNAKLAR

1. *Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financy, Genova, Switazarland. WHO 2006: 242.*
2. *Lababidi HMS, Gubta K, Neuma T et al. Retrospektif analysis of plevral effusion in human immunodeficiency virus infected patients. Chest 1994; 106: 865.*
3. *Batungmanaya J, Taelman H, Allen S et al. Plevral effusion, TB and HIV – I infection in Kigali Rwanda. AIDS 1993; 7: 73-9.*
4. *Gobi A, Madhavan SM, Sharma S. Prognosis and treatment of tuberculosis plevral effusion in 2006. Chest 2007; 131: 880-9.*
5. *Patiala J, Mattila M. Effect of Chemotherapy of Exudative tuberculous pleurisy on the incidence of post pleuritic tbc Acta Tuberc. Scand 1964; 44: 290-6.*
6. *Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonay tuberculosis. Indian J med Res 2004; 120: 316-53.*
7. *Valdes L, Aivares S, San Jose E et al. Tuberculous pleurisy; a study of 254 patients. Arch Intern med 1998; 158: 2017-21.*
8. *Jones D, Lieb T, Narita M et al. Mesothelial cellis in tuberculoans plevral effusion of HIV infected patients. Chest 2000; 117: 289-91.*

9. A Trajman, M Pai, K Dheda et al. Novel tools for diagnosing tuberculous pleural effusion. What Works and what does not?. *Eur Respir J* 2008; 31: 1098-06.
10. Vash P, Kataria and İmtiaz Khurshid. Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *Chest* 2001; 120: 334-6.
11. Piras MA, Gakis C, Badroni M et al. Adenosine deaminase activity in pleural effusion an aid to differential diagnosis. *BMJ* 1978; 4: 1751-2.
12. Goto M, Noguchi Y, Kayama H. Diagnosis value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion a meta-analysis *Ann. Clin Biochem* 2003; 40: 374-81.
13. Diacon AH, Vande Nall BW, Wyser C et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy. A direct comparative study. *Eur. Respir J* 2003; 22: 589-91.
14. Light RW. Tuberculous Pleural effusion in Light RW ed *Pleural disease Philadelphia PA William V and Wilkoms* 2007; 211-24.
15. Ferrer JS, Munoz XG, Orriols RM et al. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective, longterm follow-up study. *Chest* 1996;109: 1508-13.
16. Lee YC, Rogers ST, Rodriges RM et al. Adenosine deaminase activity in non-tuberculous lymphocytic pleural effusion. *Chest* 2001; 120: 356-61.
17. Çiledağ A, Çelik G. Tüberküloz plevral efüzyonlar tanısal belirteçler. *T.T.D. plevra bülteni* 70-8.
18. Villena V, Lopez Gcuenta A, Poza F et al. İnterferon Gamma levels in pleural fluid for diagnosis of tuberculosis. *Am J Med* 2003; 115: 365-70.
19. Greco SR, Grandi E, Masciangelo R et al. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy a meta-analysis *Inf J. Tuberc. Lung Dis* 2003; 7: 777-786.
20. Jiang J Shi, Huan Zhong, Liang Li. Diagnostic value of interferon - gamma in tuberculous pleurisy. *Chest* 2007; 13: 1133-41.
21. Querol J.M, Minguez J, Goraa – Schez E. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by PCR *Am J Respir. Crit Care Med* 1995;152:1977-81.
22. McHugn TD, Pope CF. Prospective evaluation of BD Probe Tec stant displacement amplification (SPA) system for diagnosis of tuberculosis in non respiratory and respiratory samples. *J. Med Microbial* 2004;53:1215-9.
23. Moon J.W, Chang Y.S. The clinical utility of PCR for diagnosis of pleural tuberculosis. *Clin. Infect Dis* 2005;41:660-6.
24. Chierakul N, Kanitsag A, Chaiprasert A. A simple C-reactive protein measurement for the differentiation between tuberculosis and malignant pleural effusion. *Respirology* 2004;9:66-9.
25. Vereza H. HR, Masa Jimenez J.F, Dominguen Juncai L et al. Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid. *Chest* 1987;91:342-5.
26. Uğurman F, Gozu A, Kalyoncu B. Tumör nekrosis faktörü alfa in comparison to adenosine deaminase in tuberculous pleuritis. *Respiration* 2003; 70: 270-4.
27. Shimokata K, Saka H, Musate T. Cytokine content in pleural effusion. *Chest* 1991; 99: 1103-7.
28. Halim EA, Terstein AS, Management of community acquired pneumonia. *N. Engl. J. med* 2002; 347: 2039-45
29. Menendez R, Torres A, Zalacain R et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia; implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960-5.
30. Light RW. *Parapneumonic Effusions and Empyema in Light RW ed pleural disease Philadelphia PA Williams and Wilkins* 2007: 170-210
31. Light RW, Rodriguez RM. Management of parapneumonic effusion *Clin. Chest Med* 1998; 19: 373-82.
32. Maskell N.A, Douzi RJO. Effusion from parapneumonic infection and empyema in Light RW, Lee YCG et. *Textbook of pleural disease ed London. Arnold* 2003; 310: 28.
33. Cheg D-S, Rodrigues RM, Rogers R. Comparison of pleural fluid PH values obtained using blood gas machine PH meter and PH indicator strip. *Chest* 1998; 114: 1368-72.
34. Maskell NA, Gleeson FV, Daby M et al. Prognostically significant variations in pleural Fluid PH in loculated parapneumonic effusions. *Chest* 2004; 126: 2022-4.
35. Moon N.A, Dikensoy Ö, Light RW. New trends in the diagnosis and treatment in parapneumonic effusion and empyema. *Tüberküloz ve Torax Dergisi* 2008; 5(1): 113-20.
36. Berger H.A, Mergonrotin ML. Immediate drainage is not required for all patient with complicated parapneumonic effusions. *Chest* 1990; 97: 731-5.
37. Poe RH, Mathew GM, Israel RH. Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy/decortication in parapneumonic effusion. *Chest* 1991; 100: 963-7.
38. Jimenez Castro D, Diaz Nuara G, Suero A et al. Pleural fluid parameters identifying complicated parapneumonic effusions. *Respiration* 2005; 72: 357-64.
39. Kalomenidis I, Douran D. Pleural fluid PH in parapneumonic pleural effusion drawing the line. *Respiration* 2005; 72: 343-5.
40. Chen S.C, Chev W, Hsu W.H et al. Role of Pleural fluid C. Reactive Protein Concentration in discrimination of Uncomplicated parapneumonic effusion and Empyema
41. Aleman C, Aleje J, Soqua RM et al. Polymorphonuclear elastase in early diagnosis of complicated pyogenic pleural effusions. *Respiration* 2003;70:462-467 institution experience in 861 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131: 322-8.