

# ERİŞKİNLERDE PLEVRAL ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ: BRİTANYA TORAKS DERNEĞİ PLEVRAL HASTALIKLAR REHBERİ 2010

Helen E. Davies<sup>1,2</sup>, Robert J. O. Davies<sup>1</sup>, Christopher W. H. Davies<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oxford Centre for Respiratory Medicine, Churchill Hospital Site, Oxford Radcliffe Hospital, Oxford, UK

<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Royal Berkshire Hospital, Reading, UK

e-posta: chris.davies@royalberkshire.nhs.uk

doi:10.5152/pb.2011.05

## Giriş

Plevral enfeksiyonlar BK ve ABD’de toplam yıllık 80 000 olguya dek ulaşan bir insidans ile sık görülen bir klinik sorundur. Bununla ilişkili mortalite ve morbidite yüksektir; BK’da ampiyemli hastaların %20’si ölmekte ve yaklaşık %20’si de enfeksiyonlarının 12 ayı içerisinde iyileşmek için bir cerrahi girişim uygulanmasını gerektirmektedir (1, 2). Hızlı değerlendirme ve tedavi girişimlerinin morbidite ve mortaliteyi ve aynı zamanda sağlık harcamalarını azalttığı gözlemlenmektedir (3). Bu makale erişkinlerdeki plevral enfeksiyonların tedavisine ilişkin hakemli dergilerde yayınlanan sistematik literatür derlemelerinin sonuçlarını ve BK klinisyenlerinin tercih ettikleri tedavilere ilişkin uzman görüşlerini sunmaktadır. Bu süreçlerden doğan klinik kılavuzlar Şekil 1’de sunulmaktadır. Kılavuzlar esas olarak erişkin genel tıbbi ve solunum hastalıklarıyla ilgili hekimleri hedeflemektedir ve tüberküloz ampiyemi, pediatrik ampiyem ya da pnömonektomi sonrası kavite enfeksiyonlarının cerrahi tedavisi gibi karmaşık alanları özel olarak ayrıntılı bir şekilde kapsamamaktadır.

## Tarihsel Bakış Açısı, Plevral Enfeksiyonların Fizyopatolojisi ve Bakteriyolojisi

Bu bölüm başvuru ve tedavi kılavuzlarını bağlamına oturtmak için gereken temel bilgileri, görüşleri sunacaktır.

## Tarihsel bakış açısı

Mısırlı hekim İmhotep MÖ. 3000 yıllarında ilk olarak plevral enfeksiyonu tanımlamıştır, ancak Hipokrat MÖ. 500’deki tanımlamasıyla daha ünlüdür. 19.uncu yüzyıla dek bu hastalığın tedavisi için açık toraks drenajı önerildi, ama mortalitesi %70'lere varmaktaydı (4, 5). Bu yüksek mortalite olasılıkla drenajın bıraktığı büyük açık pnömotoraks nedeniyle oluşan solunum yetmezliğine bağlıydı (5). Bu özellikle streptokinaz ve yapışıklıkların bulunmadığı loküler olmayan büyük efüzyonlar oluşturmuştu *Streptococcus pyogenes* enfeksiyonları için doğrudu (5). Kapalı tüp drenajı ilk kez 1876’da tanımlandı ama 1917-19 yılları arasındaki büyük influenza epidemisine kadar yaygın olarak benimsenmedi. Bunu takiben Ampiyem Komisyonu bugün uygulanan tedavinin de temelini oluşturan önerileri hazırladı. Kapalı bir göğüs tüpü ile yeterli pü drenajını, erken açık drenajdan kaçınılmasını, plevra boşluğunun obliterasyonunu ve doğru beslenme desteğini savunmaktaydılar. Bu değişiklikler bu epideminin daha sonraki aşamalarında mortaliteyi %4.3’e indirdi.

Antibiyotiklerin devreye girmesi hem ampiyem insidansını azalttı hem de bakteriyolojisini değiştirdi. Antibiyotiklerden önce olguların %60-70’i *Streptococcus pneumonia*’ya bağlıydı, oysa bugün kültür-pozitif olguların yalnızca yaklaşık %10’undan sorumludur (6). *Staphylococcus aureus*’un prevalansı yükseldi ve 1950’lerde stafilokok direncinin gelişmesi

komplikasyon ve mortaliteyi arttırdı (7, 8). Daha yakın zamanlarda ise, anaerobik enfeksiyonların (7, 9, 10) ve Gram-negatif organizmaların (9, 10) bildirilen prevalansları artmıştır. İntraplevral fibrinolitik tedavinin kullanılması ilk kez 1949 yılında önerilmiştir (11) ama elde bulunan ajanların saf olmaması advers reaksiyonlara neden olmuştur. En son olarak da, video-yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) tekniklerinin erken dönemde uygulanması gündeme getirilmiştir (12).

### Plevral enfeksiyonun epidemiyolojisi

Plevral enfeksiyonların genel insidansı artmaktadır (3, 13). Plevral enfeksiyonların daha sık olarak çocuk ve yaşlı hastalarda meydana geldiği gayet iyi bilinmektedir ve yakın zamanda yapılan büyük ölçekli kohort çalışmaları bu bulguyu desteklemektedir. Fariah ve arkadaşları (13) plevral enfeksiyonlu 4424 hastayı incelediler ve her yıl insidanda %2.8'lik (%95 CI %2.2-%3.4) bir artış olduğunu gözlemlediler. Benzer bir şekilde, Finley ve arkadaşları (3) 1995 ile 2003 yılları arasında 11 294 kişilik bir çalışma popülasyonunda <19 yaşındaki hastalarda plevral enfeksiyon insidansı oranında 2.2 (%95 CI 1.56-3.10) ve >19 yaşındaki hastalarda 1.23 (%95 CI 1.14-1.34) bir artış saptadılar. Kohortlarındaki yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları da 8 yıllık süre esnasında yaklaşık %13 artmıştı (3).

Plevral enfeksiyon için risk faktörleri pnömoni için olanları yansıtmaktadır, ancak ampiyem gelişimi için bağımsız etkenler diabetes mellitusu, kortikosteroid kullanımı dahil bağışıklık sisteminin baskılanmasını, gastro-özofajiyal reflüyü, alkol bağımlılığını ve intravenöz ilaç bağımlılığını kapsamaktadır (2). Anaerobik enfeksiyonlarda sıklıkla aspirasyon öyküsü veya kötü ağız hijyeninin var olduğu ortaya çıkarılmıştır. Geri kalan olguların büyük bir çoğunluğunu plevra girişimlerini ve toraks veya özofagus ameliyatlarını takiben ortaya çıkan iyatrojenik enfeksiyonlar, travma ve özofagus perforasyonlarına bağlı enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Pek çok hastada belirgin bir risk faktörü bulunmamaktadır.

### Normal plevral sıvı fizyolojisi

Sağlıklı insanlarda plevral sıvının hacmi düşüktür (<1ml), visceral ve parietal plevra yüzeyleri arasında 10µm kalınlığında ince bir tabaka oluşturur (14). Plevra sıvısı interstisyel sıvıyla aynı konsantrasyonlarda protein, az sayıda hücre (özellikle mezotelyal hücreler, makrofajlar ve lenfositler) ve laktat dehidrogenaz (LDH) gibi bazı büyük molekül ağırlıklı proteinleri içerir. Sağlıklı kişilerdeki plevra sıvısı, serum ile kıyaslandığında daha yüksek düzeylerde bikorbanat, daha düşük düzeylerde

sodyum ve aynı düzeyde glukoz da içerir (15). Normal plevra sıvısının pH'ı 7.6 civarındadır. Komşu akciğeri veya vasküler dokuları tutan bir hastalık süreci bir bağışıklık yanıtını aktive ettiğinde bu parametreler değişir. Su ve küçük moleküllü maddeler mezotelyal hücreler arasında serbestçe geçerken, daha büyük partiküller sitoplazmik transport (taşıma) mekanizmaları ile veya plörolenfatik bağlantılarla taşınabilir. Plörolenfatik bağlantılar pek anlaşılammıştır, ama olasılıkla parietal, mediastinal ve diyafragmatik plevranın seçilmiş alanlarını üstteki bağ dokusu ve bir dizi genişlemiş lenf kanalı ile bağlayan bir grup ağızdan (stomadan) oluşmaktadır (14).

### Plevral enfeksiyonun fizyopatolojisi

Pnömoni BK'da her yıl 110 000 acil hastane yatışına yol açmaktadır ve hastane yatışlarının standardize edilmiş insidansı giderek artmaktadır (2004-2005'de binde 1.98) (16). Pnömonili hastaların %57'ye dek ulaşan bir bölümünde plevral efüzyon gelişebilir, (17, 18) ama uygun antimikrobiyal tedaviye erkenden başlanmışsa sıvı genellikle rezolüsyona uğrar. Plevral enfeksiyon formlarından çoğu "basit" kendiliğinde rezolüsyon gösteren parapnömonik plevral efüzyonların klinik ve/veya biyokimyasal sepsis bulguları ile birlikte "komplike" çok loküllü, fibrinopürülan sıvı toplanmalarına ilerlemesini yansıtmaktadır. Bu solunum rezervlerini belirgin bir şekilde bozulabilir ve cerrahi olarak drene edilmesi gerekir. Ampiyem plevral boşluk içerisinde cerrah (pü) bulunmasıdır.

Pnömoni ile ilişkili ampiyemin gelişmesi ilerleyici bir süreçtir ve üç aşamaya ayrılmıştır: (1) basit eksüda, (2) fibrinopürülan aşama ve (3) skar dokusu oluşumu (plevra kabuğu-plevral peel) ile birlikte daha sonraki organize olma aşaması (19) Erken eksüdatif aşamada artmış kapiller vasküler permeabiliteye bağlı olarak plevra boşluğuna doğru sıvı akımı vardır. Buna interlökin 8 (İL-8) ve tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi proenflamatuar sitokinlerin üretimi eşlik etmektedir (20, 21). Bunlar plevral kaviteye sıvı girişini kolaylaştırmak üzere plevral mezotelyal hücrelerde aktif değişiklikler oluştururlar. İlk önceleri, sıvı serbest olarak akan bir eksüda şeklindedir ve düşük lökosit sayısı, serumdakinin yarısından az bir LDH düzeyi, normal pH ve glukoz düzeyleri ile karakterizedir ve bakteriyel organizmalar içermez (17, 22-26). Plevral sıvının açıkça steril eksüda formunda olduğu bu evreye genellikle "basit parapnömonik efüzyon" adı verilmektedir. Bu evrede antibiyotiklerle tedavi olasılıkla yeterli olacaktır ve bu tip efüzyonların çoğu göğüs tüpü drenajı gerektirmemektedir (17, 23, 24). Eğer uygun tedavi uygulanmazsa basit parapnömonik

efüzyon giderek artan sıvı toplanması ve hasar görmüş endotelden geçen bakterilerin istilası ile fibrinopürülan aşamaya doğru ilerleyebilir. Bakteri istilası bağışıklık yanıtını hızlandırır, daha fazla nötrofil göçünü tetikler ve prokoagülan aktivitenin artmasına ve fibrinolitik aktivitenin azalmasına yol açan koagülasyon kaskadını aktive eder (20, 21, 27) Plazminojen aktivatör inhibitörlerinin düzeyinin arttığı ve doku tipi plazminojen aktivatörlerinin (tPA) azaldığı görülür, ki bunlar fibrin birikimini desteklemekte ve sıvı içerisinde septasyonların oluşmasını teşvik etmektedir (20). Nötrofil fagositozu ve bakteri ölümü, bakteri hücresi duvarı kaynaklı parçacıkların ve proteazların daha fazla salınması ile enflamatuar süreçleri körükler (21). Bu olaylar kombinasyonu plevral sıvı pH'ının düşmesine neden olan artmış laktik asit ve karbondioksit üretimine yol açar, (28) artmış glukoz metabolizması ve LDH'da lökosit ölümüne bağlı yükselme buna eşlik eder. Bunlar, fibrinopürülan olan ama açık bir şekilde pürülan olmayan bir sıvı birikiminin "komplike parapnömonik efüzyon" ile uyumlu, karakteristik biyokimyasal özelliklerine yol açarlar: pH<7.20, glukoz <2.2 mmol/l ve LDH >1000 İU/l. (17) Açık cerahat "ampiyem" adını alır.

Son evre fibroblast proliferasyonunun görüldüğü organize olma aşamasıdır (21). Çoğunlukla akciğeri sarmalayan ve re-ekspansiyonu engelleyen, akciğer fonksiyonlarını bozan ve enfeksiyonun devam etmesine olanak sağlayacak kalıcı bir plevral boşluk yaratan, katı bir fibröz plevra kabuğu oluşmaya başlar. Plevral enfeksiyon pnömoni kanıtı olmadan da gelişebilir-buna "primer ampüyem" adı verilmektedir.

### Plevral enfeksiyonun bakteriyolojisi

Plevral enfeksiyonların mikrobiyolojik özellikleri modern zamanlarda, özellikle de 1940'larda antibiyotik tedavisinin kullanılmaya başlanması ile büyük ölçüde değişmiştir.

Toplumsal veya hastane kökenli plevra enfeksiyonlarında (Tablo 1) ve iyatrojenik özelliklere sahip olan enfeksiyonlarda, örneğin toraks ameliyatlarını takiben meydana gelenlerde izole edilen patojenler farklılık göstermektedir. Ayırt edici bakteriyoloji bilgisi ampirik antibiyotik tedavilerinin yönlendirilmesine yardım edecektir.

### Toplum kökenli plevral enfeksiyon

BK'da, 40'ı aşkın merkezde, plevral enfeksiyonlu 434 hastayı kapsayan yakın zamanda yapılmış büyük bir çalışmada, toplum kökenli plevral enfeksiyonlarda en sık saptanan organizma Gram-pozitif aerobik orga-

nizmalardı (2). *S. milleri* grubu organizmalar ve *S. aureus* dahil olmak üzere streptokok suşları olguların yaklaşık %65'inden sorumluydu (2, 9, 29-44). Gram-negatif organizmalar-örneğin *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli* ve *Haemophilus influenzae*- daha az kültüre edilmiştir ve daha çok komorbiditesi olan hastalarda görülmektedir (45).

Anaerobik izolatların görülme sıklığı artmaktadır ve pozitif plevra kültürü saptanan pek çok seride anaeroblar %12-34 oranında bildirilmektedir (19, 29, 33, 35-38, 40, 42). Ancak, DNA amplifikasyonu gibi farklı yöntemler kullanılarak belirlendiğinde anaeroblar olguların %76'ya varan bir bölümünde görülebilir (7, 31, 32, 46) ve kültür-pozitif olguların %14'ünde belki de tek patojen olabilirler (7, 9, 29, 36, 38)

Anaerobların bulunduğu enfeksiyonlar olasılıkla daha az ateş, daha fazla kilo kaybının görüldüğü daha sinsi bir başlangıca sahiptirler (31), aspirasyon pnömonilerini takiben ve kötü ağız hijyeni olanlarda daha sık ortaya çıkmaktadır (31).

**Tablo 1.** Toplum kökenli ve hastane kökenli plevral enfeksiyonların bakteriyolojisi (2)

	<b>Sık görülen organizmalar</b>
Toplum kökenli	Streptococcus suşları. (~%52) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. milleri</i></li> <li>• <i>S. pneumoniae</i></li> <li>• <i>S. intermedius</i></li> </ul> <i>Staphylococcus aureus</i> (%11) Gram-negatif aeroblar (%9) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i></li> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> </ul> Anaeroblar (%20) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Fusobacterium</i> suşları.</li> <li>• <i>Bacteroides</i> suşları.</li> <li>• <i>Peptostreptococcus</i> suşları.</li> </ul>
Hastane kökenli	Karışık Stafilokoklar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metisiline dirençli <i>S aureus</i> (MRSA) (%25)</li> <li>• <i>S. aureus</i> (%10)</li> </ul> Gram-negatif aeroblar (%17) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• <i>Klebsiella</i> suşları.</li> </ul> Anaeroblar (%8)

### Hastane kökenli plevral enfeksiyonlar

Hastane kökenli enfeksiyonu olan hastalarda, pozitif plevra sıvısı olan hastaların %50'ye varan bölümünde *S. aureus* izole edilmektedir (2). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) olguların üçte ikisinden sorumlu olabilir, ancak son yıllarda MRSA enfeksiyonlarını azaltmaya yönelik daha fazla önlemin alındığı için, bu enfeksiyonların prevalansı azalma gösterebilir. Gram-negatif organizmalar, en sık olarak da *E. coli*, *Enterobacter suşları* ve *Pseudomonas suşları* geri kalanın büyük bir kısmından sorumludur ve yoğun bakım ünitelerine yatırılması gereken hastalarda belirgin bir şekilde daha yüksek Gram-negatif aerob oranları bildirilmiştir (47, 48). Gram-negatif organizmalar ve nadiren tek başına görülen anaeroblar ile polimikrobiyal enfeksiyonlar yaygındır ve bunlar yaşlı kişilerde ve komorbid hastalığı olanlarda daha sık görülür (47, 49).

Fungal ampiyem nadir bir olgudur (plevral enfeksiyonların <%1'i) (50). Çoğunluğundan *Candida* türleri sorumludur (51) ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülürler. Mortalite oranları yüksektir (%73'e dek ulaşabilir) (51).

Plevral enfeksiyonların mikrobiyolojik profilleri ülkerler arasında da farklılık göstermektedir ve en uygun tedavi için yerel antibiyotik direnci modelleri ile birlikte bunun saptanması gereklidir. Tayland gibi endemik alanlarda akciğer melioidozis (gram-negatif bakteri *Burkholderia pseudomallei* nin neden olduğu) olgularının %22'ye varan bölümünde plevra enfeksiyonları bildirilmiştir (52). Plöropulmoner amebiazis olgularında (*Entamoeba histolytica*) bir karaciğer kistinini yırtılmasını ve transdiyafragmatik yayılımı takiben plevra enfeksiyonu ortaya çıkabilir (53). Biyokimyasal yolla doğrulanan plevral enfeksiyon klinik tablosuna rağmen aspire edilen materyallerin yaklaşık %40'ında plevral sıvı kültürü negatiftir (2, 54) ve her ne kadar PCR neden olan organizmaları geleneksel kültür yöntemlerine kıyasla daha duyarlı bir şekilde saptayabilirse de, PCR henüz BK'daki merkezlerin çoğunda rutin klinik uygulamanın bir parçası haline gelmemiştir (2, 55)

### Bu Rehberin Arkasındaki Literatür Kanıtları ve Uzman Görüşleri

#### Göğüs hastalıkları uzmanı tedavisi

**\*\* Plevra enfeksiyonu nedeniyle göğüs tüpü drenajı uygulanması gereken bütün hastaların tedavisi ile bir göğüs hastalıkları uzmanı yada göğüs cerrahisi ile yapılmalıdır (C).**

Plevral enfeksiyonlarla ilgili mortalitenin yüksek olması, tek bir merkezde görülen yıllık hasta sayısının

düşük olması ve hızlı ve etkin bir tedavi gerekliliği nedeniyle hastaların tedavisinin uzman ellere bırakılması uygun olur. Plevral drenajın gecikmesi olasılıkla morbiditenin ve hastanede yatış süresinin artması ile ilişkilidir (30, 33, 36, 56-59) ve mortalitenin artmasına da neden olabilir (30). Plevral enfeksiyonların yetersiz tedavisine katkıda bulunan en önemli faktörler olarak yanlış tanı, uygun olmayan antibiyotikler ve göğüs tüpünün yanlış yerleştirilmesi gösterilmiştir (56).

Uygun deneyime sahip bir hekimin, cerrahiye gidecek hastaları belirleme ve göğüs cerrahisi risklerini değerlendirme yeteneğinin yanı sıra çoğunlukla birlikte bulunan komorbiditeleri tedavi edecek uzmanlığa da sahip olması gereklidir. Bu becerileri en iyi şekilde bir göğüs hastalıkları uzmanı bir araya getirir, aynı zamanda göğüs cerrahisi meslektaşları ile de yerleşik bir bağlantı avantajına sahiptir. Göğüs cerrahisinin derhal uygulanabildiği merkezlerde, drenaj ve antibiyotiklerle halledilemeyen hastalarda her aşamada cerrahin düşüncesinin alınması kaydıyla, tedavi bir hekim tarafından yürütülebilir.

#### Beslenme

**\*\* Klinisyenler plevral enfeksiyonlu hastaların yeterince beslenmediğinden emin olmalıdır (C).**

Birinci Dünya Savaşı sırasında kötü beslenmenin plevral ampiyem sonuçları için olumsuz bir belirleyici olduğu saptanmıştır ama sıklıkla gözden kaçırılmaktadır. Plevral enfeksiyonlu hastalar katabolik bir duruma maruz kalırlar ve bu da bağışıklık yetmezliğini daha da artırır ve iyileşmenin yavaş olmasına neden olur. Hipoalbuminemi plevral enfeksiyonların sonuçlarının kötü olmasına neden olur (1) ve klinisyenler tanı konulduğu andan itibaren yeterli besin desteğini sağlamalıdır ve enteral yolla ek beslenmeyi de (yani nazogastrik ile beslenme) düşünmelidirler.

#### Plevral enfeksiyonlarda tromboz profilaksisi

**\*\* Plevral enfeksiyonlu bütün hastalarda venöz tromboembolizm gelişme riski yüksektir ve kontrendike olmadığı sürece heparin ile yeterli tromboz profilaksisi alınmalıdır (A).**

Akut pnömoni ve/yada plevral enfeksiyon geçiren ve hastaneye yatırılmış olan bütün hastalara kontrendike olmadığı sürece (örneğin kanama, trombositopeni, belirgin böbrek yetmezliği, düşük molekül ağırlıklı heparine karşı alerji) profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmalıdır (60-65). Böbrek yetmezliği olan hastalarda fraksiyone olmayan heparin kullanılmalıdır (günde iki kez subkutan olarak 5000

ünite). Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu hastalarda mekanik profilaksi ve tromboemboliyi önleyici çoraplar kullanılmalıdır.

#### **Teşhis: kliniksel**

- \*\* **Pnömonili hastalarda  $\geq 3$  gün sonra sürmekte olan sepsis bulguları ve yükselmiş C reaktif protein plevral enfeksiyona doğru bir gidişi gösterebilir (C).**
- \*\* **Plevral enfeksiyon kuşkusu olan bütün hastalara aerobik ve anaerobik bakteriler için kan kültürü yapılmalıdır (C).**

Toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastanede olan hastalar için kalp hızı ve kan basıncında düzelme için medyan süre 2 gün ve ateş, solunum hızı ve oksijen saturasyonunda düzelme için medyan süre 3 gündür (66). İlk tedaviye yanıt alınamaması pnömoni komplikasyonu olarak parapnömonik efüzyonun yada ampiyem varlığını gösterebilir. Pnömoninin olasılıkla plevral enfeksiyona doğru ilerlediğini gösteren işaretler ateşin devam etmesini ve sepsis semptom ve bulgularını - örneğin artmış beyaz küre sayısı ve/yada C reaktif protein (CRP) gibi enflamatuvar belirteçler- içermektedir. CRP pnömonideki ilerlemeyi gösteren duyarlı bir belirteçtir (67, 68). CRP düzeyinin %50 oranında düşmemesi kötü bir sonuçla ve artmış ampiyem insidansı ile ilişkilidir (69) ve göğüs grafisinin tekrarı dahil olmak üzere daha ileri incelemeler hızla yapılmalıdır.

Yeni bir çalışma (70) toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda komplike parapnömonik efüzyon ve ampiyem gelişimi olasılığını önceden belirleyebilmek için bir grup pnömoni şiddeti skoru ve klinik değişken kullanılmıştır. Şiddet skorlarından hiç birisinin prediktif bir değeri yoktu ama plevral enfeksiyon gelişiminin önceden belirlenmesini sağlayabilecek yedi klinik değişken saptandı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının varlığı plevral enfeksiyona ilerleme riskinde azalma ile ilişkiliydi, ama aşağıdaki değişkenler pozitif olarak prediktif idi: 1) albumin <30 g/l; (2) CRP >100 mg/l; (3) trombosit sayısı >400x10<sup>9</sup>/l; (4) sodyum <130 mmol/l; (5) intravenöz ilaç bağımlılığı; ve (6) kronik alkol bağımlılığı. Eşik değer olarak iki veya daha fazla hususun kullanılması ile duyarlılık %87, özgüllük %68.3, pozitif prediktif değer %17.7 ve negatif prediktif değer %98.5 idi. Bu skorlama sisteminin bağımsız prospektif bir değerlendirilmeye ihtiyacı vardır.

Bakteri için kan kültürleri plevral enfeksiyonlu hastaların yaklaşık %14'ünde pozitifdir (2) ve pozitif olduğunda da çoğunlukla tek pozitif mikrobiyoloji kaynağıdır. Bu nedenle plevral enfeksiyondan kuşku edilen bütün hastalara kan kültürü yapılmalıdır.

#### **Teşhis: görüntüleme**

##### **Başlangıç görüntülemeler**

Uygun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen bütün hastalarda ampiyemden kuşku kullanılmalıdır. Göğüs grafisinde bir plevral efüzyon görülebilir (71) ve bununla birlikte akciğer infiltrasyonlarının ve sıvısının varlığı klinisyeni bir parapnömonik efüzyon olasılığı konusunda uyarmalıdır. Lateral göğüs grafisi posteroanterior grafide kuşku kullanılmayan sıvıyı doğrulayabilir (17), ancak plevral ultrason artık yaygın olarak kullanılmaktadır ve tercih edilen inceleme yöntemidir. Ultrason sıvı birikiminin yerinin tam olarak belirlenmesini sağlar ve eğer gerekiyorsa ultrason kılavuzluğunda tanısal aspirasyon yapılabilir (71, 72). Giderek artan bir şekilde plevral enfeksiyondan kuşku edilen hastalara göğüs grafisinin yanı sıra toraks ultrasonu uygulanmaktadır. Ancak, göğüs radyografisinden farklı olarak, ultrason ayaktan hasta takip yerlerinde ve mesai saatleri dışında rutin olarak yapılamamaktadır, bu nedenle takip/izleme amacı ile göğüs grafileri seçilecek ilk görüntüleme tetkiki olmaya devam etmektedir.

Plevral sepsisin nedeni bazen özofagus rüptürü olabilir ve şiddetli öğürme veya kusmadan hemen sonra plevral efüzyon gelişen hastalarda bu tanıdan da kuşku kullanılmalıdır. Bu önemli sorunu belirlemeye yönelik tanı stratejileri özofagusun görüntülenmesi (örneğin yüksek-contrastlı yutma tetkikleri) ve plevral sıvının amilaz düzeylerinin ölçülmesidir (73, 74). Plevral sıvının amilaz düzeyleri yutulan tükrük amilazının özofagus perforasyonundan geçerek plevral boşluğa girmesinden dolayı yükselir. Bir özofagus kaçağının saptanması durumunda hasta derhal özofagus rüptürlerini tedavi uzmanlaşmış bir cerraha gönderilmelidir.

#### **Daha ileri radyolojik değerlendirme**

##### **Ultrason**

Plevral ultrasonografi plevral enfeksiyonun saptanmasına yardımcı olabilir. 320 plevral efüzyon olgusunu kapsayan bir çalışmada (75) bütün ekojenik efüzyonlar eksüda idi ve homojen ekojenik efüzyonlar ya ampiyeme ya da hemorajiye bağlıydı.

Loküle plevral sıvının varlığı ile belirgin şekilde daha düşük plevral sıvı pH'ı ve glukozu ve yüksek LDH konsantrasyonları arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir, (76, 77) ancak bu bulgu diğer çalışmalar tarafından desteklenmemiştir.

##### **BT taraması**

Tanı belirsiz olduğunda veya altta yatan anormaliğin ampiyem ile ilişkili olduğu ya da onun nedeni olduğu düşünüldüğünde (örneğin özofagus perforasyonu veya bronkojenik karsinoma) doku fazında tarama yapılan yüksek-contrastlı BT taramasının bir değeri olabilir. BT

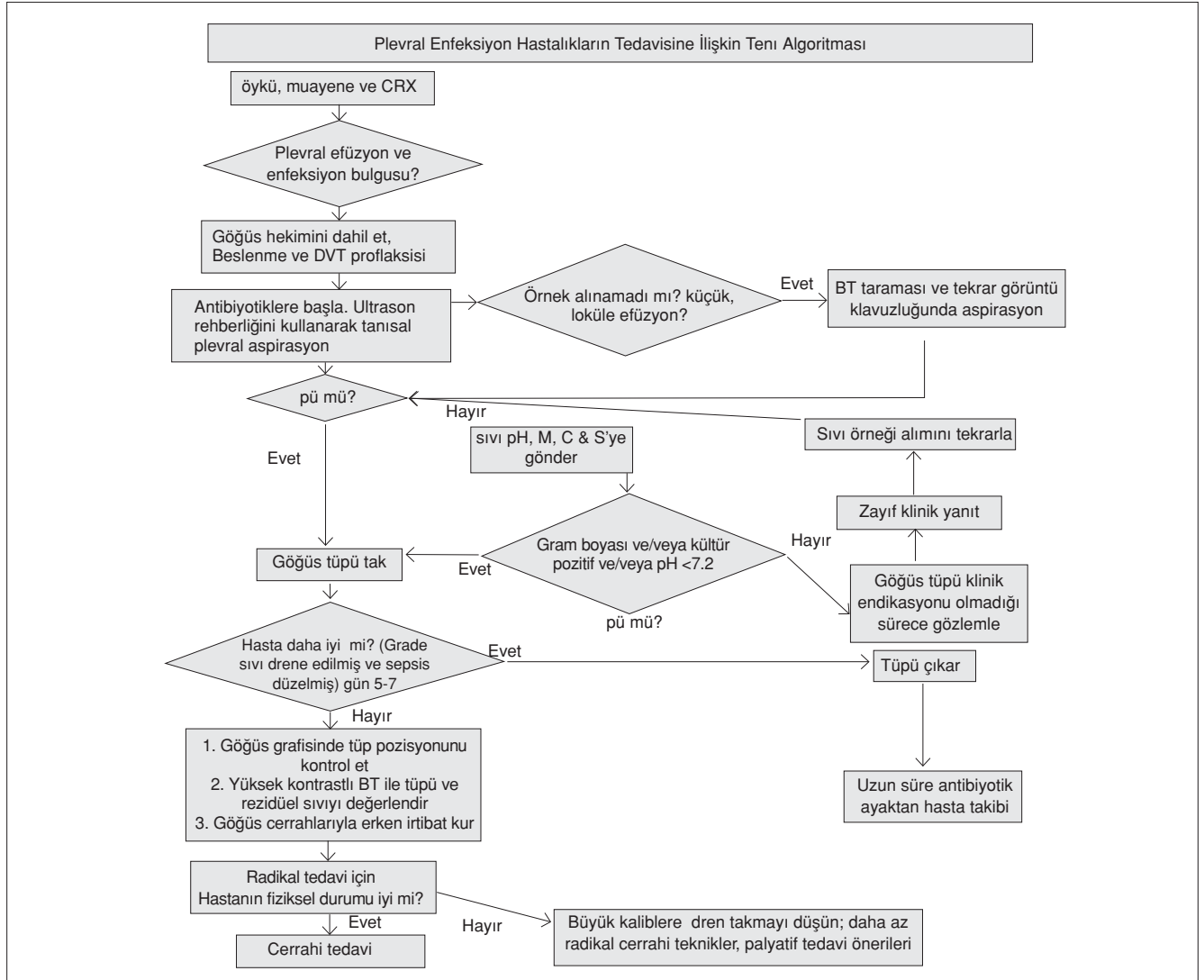
taraması plevral ampiyemin parankimal akciğer apsesinde ayırt edilmesine yardımcı olabilir ve aynı zamanda, drenin yerleştirilmesi ve bunu takiben tüp pozisyonunun belirlenmesi için, drenaj girişimlerinin başarısını arttırmak için cerrahi girişim gerekliliğini göstermek için kılavuzluk sunarak, drenaja ilişkin tedavi kararlarının oluşturulmasına da yardımcı olabilir.

Ampiyemler genellikle lentiküler şekildedir ve akciğer parankimine bası yaparlar, oysa akciğer apsesinde akciğer parankimi ile sıvı birikim arasındaki sınır genellikle belli belirsizdir (78, 79). Hem parietal hem de visseral plevra yüzeylerinde kontrast artışının neden olduğu "Split pleura sign" (Şekil 2) ve bunların birbirinde ayrılması ampiyemde plevral sıvı toplanmasının karakteristik bulgusudur. Plevra kalınlaşması ampiyemlerin %86-100'ünde (80-82) ve eksüdatif parapnömonik efüzyonların %56'sında (80) görülmektedir. Yüksek kontrastlı BT

taramalarında görülen plevra kalınlaşmaları açıkça pürülan efüzyonu olanlardan daha fazladır (83), plevral kalınlaşmanın olmaması da basit bir parapnömonik efüzyonu düşündürür (80). Plevral enfeksiyon ilerlediğinde plevral kontrast tutulumunda artış yüksek kontrastlı BT ile gösterilebilir (82) ve ekstraplevral subkostal yağ dokusunun daha fazla incelendiği de sıklıkla görülür (70, 80-82). Bu bulgular transüda efüzyonlarında yoktur (81). Plevral enfeksiyonlu hastaların üçte birinden fazlasında orta derecede büyüklükte mediastinal lenfadenopati (<2 cm) görülmektedir (83).

### MRI

Rutin MRI endikasyonu yoktur ve plevral enfeksiyonlarda BT taramasına bir üstünlüğü bulunmamaktadır; ancak, kontrast maddelere karşı alerji olduğunda veya genç/gebe hastalarda maruz kalınan iyonizan



Şekil 1. Plevral enfeksiyon tedavisi akış şeması

radyasyon düzeyini en aza indirgemenin gerekli olduğu özel durumlarda yapılması düşünülebilir. Ayrıca MRI enfeksiyonun göğüs duvarını tutup tutmadığının belirlenmesine de yardım eder (örneğin empiyema necessitatis veya tüberküloz ampiyemi).

### **Teşhis: plevra sıvı aspirasyonu**

**\*\* Sepsis veya pnömoni ile bağlantılı olarak plevral efüzyon gelişen bütün hastalardan tanı amaçlı plevral sıvı örneği alınmalıdır (C).**

Plevral enfeksiyon olasılığı bulunan bir hastada göğüs grafisinde plevral efüzyon saptandığında, göğüs tüpü drenajı uygulanmasını gerektirecek komplike parapnömonik efüzyonu, yalnızca antibiyotiklerle iyileşebilecek basit bir efüzyondan ayırmak klinik olarak olanaklı değildir. Ayrıca, parapnömonik efüzyonu olan hangi hastaların tanı amaçlı plevral sıvı örneği alınmadan tedavi edilebileceğine ilişkin spesifik veriler de bulunmamaktadır. Bazen başlangıçta toplum içerisinde kendi aile hekimleri tarafından görülen hastaların plevral efüzyonları göğüs hastalıkları uzmanına gittiklerinde tanı için her hangi bir örnek alınmadan antibiyotikler ile spontan olarak iyileşmiş olabilir. Bu kohort çoğunlukla daha sonra tanı konulamamış plevral efüzyon ile ayaktan tedavi merkezlerine başvurur ve tekrarlayan görüntüleme tetkikleri radyolojik düzelmeyi doğrular.

Her ne kadar ampiyemler kadınlara kıyasla erkeklerde daha sık görülüyorsa da (1, 9, 33, 57, 84), semptomların geçmesi için göğüs tüpü drenajı gerektiren hastalar ile yalnızca antibiyotikler ile düzelen hastalar arasında yaşları, beyaz küre sayısı, ateşin doruk noktası, göğüs ağrısının varlığı ve radyolojik infiltrasyonun yaygınlığı açısından bir farklılık bulunmamaktadır (17).

Plevral sıvının özellikleri tedaviyi yönlendirecek en güvenilir tanı testi olmaya devam etmektedir (11, 22-24, 77, 85-87) ve bu nedenle pnömoni veya yeni bir göğüs travması ve ameliyatı geçirmiş olan ve sepsis bulguları devam eden ve >10mm derinlikten daha fazla sıvısı olan bütün hastalardan tanı amaçlı plevra sıvısı örneği alınması önerilmektedir.

Organ perforasyonu riskini en aza indirdiği (88) ve plevral sıvının iyileşme hızını arttırdığı için (89) görüntüleme kılavuzluğundan yararlanılmalıdır. Toraks ultrasonu kullanılarak yapılan örnek alımı basit ve daha güvenlidir ve hastanın rahatsızlığını azaltacaktır (plevral incelemeler kılavuzuna bakınız) (71, 89, 90). Örnek alımı gerekiyorsa lokal anestezi kullanılarak iğne ve enjektör kullanılarak steril bir şekilde yapılabilir. Küçük efüzyonlar (yani, kalınlığı <10 mm olanlar) genellikle

yalnızca antibiyotik tedavi ile düzelecektir (17, 25). Bu hastalar için gözlemek uygun olabilir, ancak efüzyonun boyutunda artış olması ya da sürmekte olan sepsis hastanın yeniden değerlendirilmesini ve tanı amaçlı plevra sıvısı örneği alınmasını gerektirir.

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda sıklıkla plevral enfeksiyonun neden olmadığı plevral efüzyonlar gelişir (91). Hipoalbuminemi, kalp yetmezliği veya ateletazileri olan ve enfeksiyon riski düşük olan bu tür hastaların altta yatan hastalık tedavi edilirken gözlenmesi güvenli olabilir (91). Eğer sepsis bulguları varsa, özellikle de hastaya pozitif basınçlı mekanik ventilasyon uygulanıyorsa, ultrason kılavuzluğunda plevral sıvı örneği alınmalıdır.

**\*\* Plevral enfeksiyondan kuşkulandığında pürülan olmayan bütün plevral sıvıların pH'ına bakılmalıdır (B).**

**\*\* Eğer plevral sıvının pH'ı ölçülemiyorsa, plevral enfeksiyonun olası olduğu durumlarda plevral sıvı glukozuna bakılmalıdır (B).**

Açık bir şekilde cerahatin görülmesi ampiyem için tanı koydurucudur ve bu nedenle aspirasyonu takiben plevral sıvının görünümü kaydedilmelidir. Pürülan olmayan bütün plevral sıvıların pH'ı derhal ölçülmelidir. Alınan ilk örneklerin hepsinde protein konsantrasyonları ve mikrobiyolojik kültür incelemeleri rutin olarak istenmelidir. Eğer klinik endikasyon varsa plevral sıvı sitolojisi ve mikobakteriler için aside/alkole dirençli basil tetkikleri yapılmalıdır. Daha ayrıntılı bilgiler BTS plevral sıvı incelemeleri kılavuzunda verilmektedir.

Parapnömonik efüzyonlardan veya ampiyemden alınan plevral sıvı enflamatuar bir eksüdadır ve mutlak plevral sıvı protein değerlerinin efüzyonun spontan rezolüsyonu veya göğüs tüpü drenajı gerektirmesi olasılıklarını belirlemede hiçbir değeri yoktur (17, 23, 24, 87). Polimorfonükleer (PMN) lökositler hakimdir, ama plevra sıvısı toplam lökosit sayısı basit efüzyonlar ile ampiyemler arasında çok farklılık gösterir (24). Bir eksüda da lenfositlerin hakim olması malignite veya tüberküloz olasılığını artırır.

pH analizleri için plevral sıvı heparinli bir kan gazı enjektörüne anaerobik olarak alınmalıdır (çünkü havanın varlığı plevral sıvı pH değerini yanlış olarak yükseltebilir (92)) ve daha sonra da bir kan gazı analizöründe ölçülmelidir. Hekimler lidokainin asidik olduğunu ve ölçülen pH değerini düşürebileceğini akılda bulundurulmalıdır (92) ve bu nedenle plevra sıvısı örneği almak için farklı bir enjektör kullanılmalıdır (lokal anestezi verilmesinden sonra lidokain artıklarından kaçınmak

için) (92, 93). Belirgin cerahat bulunması durumunda, bu efüzyon için göğüs tüpü drenajı gerektiğini zaten gösterdiği için, cerahatli örneğin kan gazı analizörüne konulması tavsiye edilmemektedir ve gerekli de değildir. Ancak, bulanık/puslu bir sıvının enfekte olup olmadığından kuşkulandığında pH bir kan gazı analizörü kullanılarak güvenli bir şekilde ölçülebilir. Özellikle ABD’de bu tekniğin klinikte yaygın olarak kullanılması onun kan gazı analizörünü bozmadığını göstermiştir. Plevral sıvı pH’ının ölçümü pH turnusol kağıdı veya pH metre ile ölçüldüğünde güvenilmezdir ve bunların kan gazı analizörüne kabul edilebilir bir alternatif olduğu düşünülmemelidir (94, 95).

Drenaj gerektiren plevral enfeksiyonlu hastalarda LDH düzeyinde yükselme ve glukoz düzeyinde azalma ile birlikte plevral sıvıda asidoz gelişecektir (17, 24, 85). Bu kriterleri gözden geçiren sistemik bir meta-analizden elde edilen veriler bunların kullanımını haklı çıkarmıştır (85). Bu rapor plevral sıvı pH’ının <7.2 olmasının göğüs tüpü drenajı gereksinimini belirlemede en güçlü tek gösterge olduğunu ve plevral sıvı LDH’ının (>1000 İÜ/l) ve glukoz düzeyinin (<3.4 mmol/l) tanı keskinliğini arttırmadığını göstermiştir. Plevra sıvı pH’ının ölçülmediği durumlarda glukoz ve LDH ölçülmelidir; plevra sıvısı glukoz düzeyinin <3.4 mmol/l olması göğüs dreni yerleştirilmesi gereksinimini gösteren alternatif bir belirteç olarak kullanılabilir. Ancak, plevral sıvı glukoz düzeyi plevral enfeksiyondan başka nedenlerle de azalmış olabilir; örneğin romatoid efüzyonlarda da azalır ve sonuçlar yorumlanırken bu akılda tutulmalıdır.

Çalışmalar pürülan olmayan ama biyokimyasal olarak enfeksiyon kanıtları bulunan sıvıların sepsisin yeterli düzeyde iyileşmesi için göğüs tüpü drenajı gerektirebileceğini göstermiştir (17, 21, 22, 24, 25, 28, 59, 77, 85, 86).

Bazen, *Proteus* suşları ile enfeksiyonun bir sonucu olarak komplike bir plevral efüzyonda plevral sıvı pH’ı >7.6 olarak ölçülebilir. Üreyi ayrıştırarak amonyak üretme yeteneği alkali bir plevra sıvısı oluşmasına neden olabilir (96).

Eğer alınan tek plevra sıvısı örneği hastanın klinik durumu ve ultrason görünümü ile uyumsuzluk gösteriyorsa aspirasyonun tekrarlanması kıymetli olabilir. Pek çok lokülden örnek alınan küçük bir seride ve biyokimyanın farklı loküllerde farklı olabildiği gösterilmiştir (97).

Plevral sıvı sitokin ve/yada enflamatuar mediatörlerinin düzeyleri (örneğin İL-8, TNF $\alpha$ , vasküler endotelial büyüme faktör yada CRP) komplike parapnömonik efüzyonlar ile diğer eksüdatif sıvı birikimlerini birbirinden ayırmada yararlı olabilir (98-101). Onların kesin rollerini ortaya çıkarabilmek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

### **Plevral enfeksiyonlarda plevra sıvısı drenajı endikasyonları**

**\*\* Açıkça cerahat içeren veya bulanık/puslu görünümde plevral sıvı örneği alınan hastalara hızla plevral boşluğa göğüs tüpü drenajı uygulanmalıdır (B).**

Plevral aspirasyonda açıkça cerahat içeren veya bulanık/puslu görünümde bir plevral sıvının varlığı hızla göğüs tüpü drenajı yapılması gerektiğini gösterir (17, 24, 85, 86). Göğüs tüpü drenajının başarısız olduğu ve ameliyat gerektiren hastalarda veya ölenlerde pürülan sıvıya daha sık rastlanır (57).

**\*\* Pürülan olmayan bir plevra sıvısında Gram boyaması ve/yada kültür ile organizmaların varlığının saptanması plevral enfeksiyonun var olduğunu gösterir ve hızla göğüs tüpü drenajına gidilmelidir (B).**

Pozitif Gram boyama ile organizmaların varlığının saptanması bakteri istilasını gösterir ve basit bir efüzyondan komplike parapnömonik efüzyona doğru bir ilerleme olduğunu ve bu nedenle göğüs tüpü drenajının gerektiğini ima eder (17, 24, 85, 86). Ancak, *S. pneumoniae*’ya bağlı açıkça pürülan olan veya kültürleri pozitif olan bazı parapnömonik efüzyonlar, göğüs tüpü drenajından kaçınılabilir, yalnızca antibiyotik tedavisi ile düzelebilirler (18, 87) Plevra drenajına ilişkin kararlar bireysel bazda verilmelidir.

**\*\* Plevral enfeksiyondan kuşkulanan hastalarda plevra sıvısı pH’ının <7.2 olması göğüs tüpü drenajı gerektiğini gösterir (B).**

**\*\* Göğüs tüpü drenajı kriterlerinden her hangi birine uymayan parapnömonik efüzyonlar klinik iyileşmenin iyi olması koşuluyla yalnızca antibiyotik ile tedavi edilebilir (B).**

**\*\* Tek başına antibiyotik tedavisi uygulanırken klinik iyileşmenin olmaması hastanın hızla yeniden değerlendirilmesine, tekrar plevra sıvısı örneği alınmasına ve olasılıkla göğüs tüpü drenajı yapılmasına yol açacaktır (B).**

Başlangıçtaki plevral pH’ları >7.2 olan bazı hastalarda sepsis sendromları iyileşmeyecek ve bu hastalar göğüs tüpü drenajı ve hatta bunu takiben cerrahi müdahale gerektireceklerdir (57). Nadiren görülen bu olgular pH’ın plevra drenajının gerekliliğini göstermede yeterince spesifik olmasına karşın, duyarlılığının %100 den az olduğunu (57) ve bu nedenle mortaliteyi ve hatta cerrahi

girişim gereksinimini doğru bir şekilde öngöremeyeceğini doğrulamaktadır (17, 57). Bunun nedenlerinden biri çok loküllü efüzyonlarda biyokimyasal özelliklerin heterojen olmasıdır, bunun sonucunda farklı enfekte loküllerden alınan örnekler hastalığın şiddeti konusunda önemli farklılıklar gösterebilirler (97). Bu nedenle yetersiz klinik düzelme tekrar plevral örnek alınmasının gerektiğini ve göğüs tüpü drenajı olasılığını gösterir.

- \*\* **Loküle plevral sıvı toplanması olan hastalara erkenden göğüs tüpü drenajı uygulanmalıdır. (C)**
- \*\* **Büyük miktardaki pürülan olmayan efüzyonlar, semptomatik yarar sağlamak amacıyla, eğer gerekiyorsa aspirasyon ve/yada göğüs tüpü ile drene edilebilirler. (C)**

İğne aspirasyonu doğru bir seçenek olduğunda, bazen ilk plevra aspirasyonunda sıvının tamamını boşaltmak mümkün olabilir. Bazı olgularda sıvı yeniden toplanmaz ve başka bir girişim gerekmez. Göğüs grafisinde veya ultrasonda lokülasyonun varlığı (24, 77, 102) sonuçların daha kötü olması ile bağlantılıdır ve erken göğüs tüpü drenajı için ek bir endikasyon olabilir. Daha büyük plevral sıvıların (> hemitoraksın %40'ı) cerrahi gerektirme olasılıkları daha fazla olabilir (1, 102).

#### **Göğüs tüpü drenajı**

- \*\* **Plevral enfeksiyonların çoğunda 10-14 F gibi küçük kalibreli bir kateter yeterli olacaktır. Bununla birlikte, drenaj için ideal göğüs tüpü boyutları üzerinde bir konsensüs bulunmamaktadır. (C)**
- \*\* **Eğer küçük kalibreli fleksibl bir kateter kullanılıyorsa kateterin tıkanmasını önlemek için düzenli yıkama yapılması önerilmektedir. (C)**
- \*\* **Göğüs tüpü takılması olanaklı olduğunda görüntü kılavuzluğunda yapılmalıdır. (D)**

Göğüs tüpü yerleştirilmesi BTS plevral prosedürler kılavuzuna (103) (sayfa ii61'e bakınız) ve yeni Ulusal Hasta Güvenliği Ajansı (National Patient Safety Agency) önerilerine (88) göre yapılmalıdır. Olanaklı olduğunda, özellikle çok sayıda enfekte efüzyon lokülleri bulunduğu, görüntü kılavuzluğu kullanılmalıdır. Farklı boyutlarda göğüs drenleri ile tedavi edilen plevral enfeksiyonlu hastaların klinik sonuçları randomize kontrollü bir çalışmada araştırılmamıştır ve seçilecek ideal boyuta ilişkin bir konsensüs bulunmamaktadır, tıbbi ve cerrahi uzmanlar arasında çok farklı görüşler ortaya çıkmaktadır. Geleneksel olarak, plevral kaviteden cerahatin kapalı göğüs tüpü ile drenajı, radyolojik kılavuzluk olmadan büyük kalibreli (>28 F) göğüs tüp-

leri takılarak yapılmıştır. Daha yakın zamanda, takılması daha kolay ve daha az travmatik olan ve hasta için daha rahat olabilecek fleksibl küçük kalibreli (10-14 F) kateterler kullanılmıştır.

Intraplevral fibrinolitik ajanları değerlendiren büyük bir randomize çalışmada, alt grup analizleri büyük kalibreli tüplerin etkililiğinin küçük kalibreli olanlara kıyasla daha fazla olmadığı ortaya çıkarmıştır (84). Daha önceden yayınlanmış veriler, görüntü-kılavuzluğunda takılan küçük kalibreli kateterlerin hem ilk drenaj işlemi olarak (104-108) hem de büyük tüpler başarısız olduğunda kurtarıcı tedavi olarak (104-111) iyi sonuçlara sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu serilerde 10-14 F kateterlerin kullanılması popülerdir ve komplikasyon oranları düşüktür (71, 105, 107, 111, 112). Ancak yinede, anekdotal klinik deneyimlere dayanan ve yoğun cerahatin boşaltılmasında büyük kalibreli tüplerin daha etkili olduğunu kabul eden önemli miktarda görüş bulunmaktadır. Öyle görünüyor ki, optimum göğüs tüpü boyutunu netleştirmek için klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Yıkama ve drenin aspiratör ile aspire edilmesi gibi optimum dren tedavisi konularını değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Küçük kalibreli kateterleri değerlendiren çalışmaların çoğunda, kateterin fibrin döküntüleri ile tıkanmasını azaltarak drenajın etkinliğini arttırabilecek yıkama ve aspiratör ile aspire etme yöntemlerinin ikisi de kullanılmıştır (71, 104, 105, 107, 108, 111, 113). Bu nedenle küçük kateterlerde, tercihen eğitilmiş hemşireler tarafından, düzenli aralıklarla yıkama yapılması önerilmektedir (örneğin üçlü musluk aracılığıyla her 6 saatte bir 20-30 ml salin verilerek). Daha büyük kalibreli drenlerin yıkanması, bunlar rutin olarak üçlü musluğa sahip olmadıklarından ve irrigasyon için bağlantının ayrılması sekonder enfeksiyon girişine neden olabileceğinden teknik olarak daha zordur. Drenajı arttırabileceği inancı ile aspiratör ile aspire etme uygulanmıştır (-20 cm H<sub>2</sub>O), ancak bu alanda spesifik kılavuzun dayandırılacağı yeterli çalışma bulgusu veya klinik konsensüs bulunmamaktadır (114, 115).

İnterkostal göğüs drenlerinin takılmasına ilişkin daha ayrıntılı bilgiler için okuyucular BTS plevral prosedürler kılavuzuna (103) ve bu belgedeki plevral prosedürler ve toraks ultrasonu bölümlerine başvurmalıdır.

#### **Antibiyotikler**

- \*\* **Bütün hastalar, yerel antibiyotik politikalarını ve direnç modellerini esas alarak, modern plevral enfeksiyonların bakteriyel profilini tedavi etmeyi hedefleyen antibiyotik tedavisi almalıdır. (B)**

- \*\* **Kültür ile pnömokok enfeksiyonu olduğu kanıtlananlar dışındaki bütün hastalarda anaerobik enfeksiyonları kapsayacak antibiyotikler kullanılmalıdır. (B)**
- \*\* **“Atipik” patojenlere ilişkin yüksek düzeyde bir klinik kuşkuyu doğrulayacak nesnel kanıtlar olmadığı sürece makrolid antibiyotikler endike değildir. (B)**
- \*\* **Olanaklı olduğunda antibiyotik seçimini bakteri kültürü sonuçları ve bir mikrobiyoloğun tavsiyeleri yönlendirmelidir (B).**
- \*\* **Penisilinler,  $\beta$  laktamaz inhibitörleri ile kombine penisilinler, metronidazol ve sefalosporinler plevral boşluğa iyi penetre olurlar. Aminoglikozidlerin kullanılmasından kaçınılmalıdır (B).**
- \*\* **Bakteri kültürleri negatif olduğunda antibiyotikler hem sık görülen toplum kökenli bakteriyel patojenleri hem de anaerobik organizmaları kapsamalıdır (B).**
- \*\* **Hastane kökenli ampiyemlerde ampirik tedavi MRSA ve anaerobik bakteriler için tedaviyi de içermelidir (B).**
- \*\* **Sepsiste klinik ve objektif düzelme bulguları ortaya çıktığında intravenöz antibiyotikler oral tedavi ile değiştirilmelidir (D).**
- \*\* **İntraplevral olarak antibiyotik verilmesi önerilmemektedir (D).**
- \*\* **Uzun süreli antibiyotik kullanımı gerekebilir ve genellikle hasta taburcu edildikten sonra ayakta tedavide verilebilir (D).**

Plevral enfeksiyon saptanır saptanmaz bütün hastalar antibiyotik tedavisi almalı ve olanaklı olduğunda bu antibiyotikler plevral sıvı veya kan kültürünün sonuçlarına ve duyarlılıklarına dayanarak seçilmelidir. Plevral enfeksiyonlu hastaların çoğu zaten antibiyotik almaktadır. Ancak, buna rağmen yakın zamanda yapılan bir randomize çalışmada plevral enfeksiyonu olan hastaların %54'ü pozitif plevra sıvısı kültürlerine ve %12'si pozitif kan kültürü sonuçlarına sahipti (84). Pozitif kan kültürü olanlar çoğunlukla başka pozitif bir mikrobiyoloji sonucuna sahip değildi, bu da plevral enfeksiyon kuşkuşu olan bütün hastalardan kan kültürü alınmasının önemini vurgulamaktadır (84).

Plöropulmoner enfeksiyonlarda bulunan aerob ve anaerob organizmaların önemli bir bölümü penisiline direnç gösterebilirler (7, 116, 117), ama  $\beta$ -laktamlar hala *S. pneumoniae* (118) ve *S. milleri* enfeksiyonları için seçilecek ajan olmaya devam etmektedir (119, 120). Aminopenisilinler,  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri ile

kombine edilmiş penisilinler (örneğin ko-amoksiklav, piperasilin-tazobaktam) ve sefalosporinler plevral boşluğa iyi penetrasyon göstermektedir (34, 121-124). Plevral boşluğuna penetrasyonları iyi olmadığı ve plevral sıvı asidozunun varlığında inaktive olabileceği için aminoglikozidlerden kaçınılmalıdır (34, 125-128). Antibiyotikler doğrudan plevral boşluğa verilmesinin bir avantaj sağladığına ilişkin kanıt bulunmamaktadır.

Pozitif kültür sonuçları bulunmadığında, ampirik antibiyotikler olası patojen organizmaları kapsayacak şekilde seçilmelidir. Önemli miktarda mantıklı ilaç kombinasyonu bulunmaktadır ve seçilecek rejim enfeksiyonun toplum kökenli mi hastane kökenli mi olduğunu, yerel hastane politikalarını ve antibiyotik direnç modellerini yansıtmalıdır.

Toplum kökenli enfeksiyonlarda, bir aminopenisilin (örneğin amoksisilin) ile tedavi *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* gibi organizmaları kapsayacaktır<sup>129</sup> ama sıklıkla *S. aureus* gibi penisiline dirençli aerobların ve anaerob bakterilerin de birlikte bulunması nedeniyle ko-amoksiklav gibi bir  $\beta$ -laktamaz inhibitörü ya da metronidazol de verilmelidir (7, 117, 130). Anaerobların *S. milleri* grubu organizmalarla sinerjistik rolü olduğu var sayılmaktadır (131, 132).

Klindamisin enfekte plevral boşluğa iyi penetrasyon gösterir (126, 133, 134) ve bu hastalar için yeterli antimikrobiyal kapsamı sunar. Bu nedenle penisilin alerjisi olan hastalar klindamisin tek başına kullanılarak (7, 129) veya siprofloksasin veya bir sefalosporin ile kombine edilerek tedavi edilebilir (135). Kloramfenikol, meropenem gibi karbapenemler, üçüncü jenerasyon sefalosporinler ve piperasilin gibi geniş spektrumlu anti-pseudomonal penisilinler de iyi bir anti-anaerobik aktiviteye sahiptir ve alternatif ajanlardır (116, 136).

Plevral efüzyonlar *Legionella* pnömonisi olan hastalarda da oluşabilir ama genellikle kendi kendine geçerler (137), Her ne kadar BK'da erişkin plevral enfeksiyonlarına ilişkin en son büyük serilerde *Legionella* saptanmamış olsa da (2), nadiren bir ampiyem nedeni olarak bildirilmiştir (138) ve kanıtlanmış/kuşkuşulanılan olgularda tedaviye bir makrolid antibiyotik eklenmelidir, ancak bu antibiyotiklerin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Benzer şekilde, Mikoplazma pnömonisi olan hastaların %5-20'sinde de plevral efüzyon ortaya çıkabilir (139, 140) Bunlar genellikle uygun antibiyotik kullanımı ile rezolüsyon gösteren küçük reaktif efüzyonlardır, ama komplike bir parapnömonik pnömoniyi veya ampiyemi dışlayabilmek için tanı amaçlı plevra sıvısı örneklerinin alınması gerekebilir. Bütün olgularda, antibiyotik rejimleri kültür sonuçlarına göre ayarlanmalıdır (anaerobik patojenlerin üremesinin zor

olduğu hatırlanmalı ve anti-anaerobik kapsamın eşiği düşük tutulmalıdır).

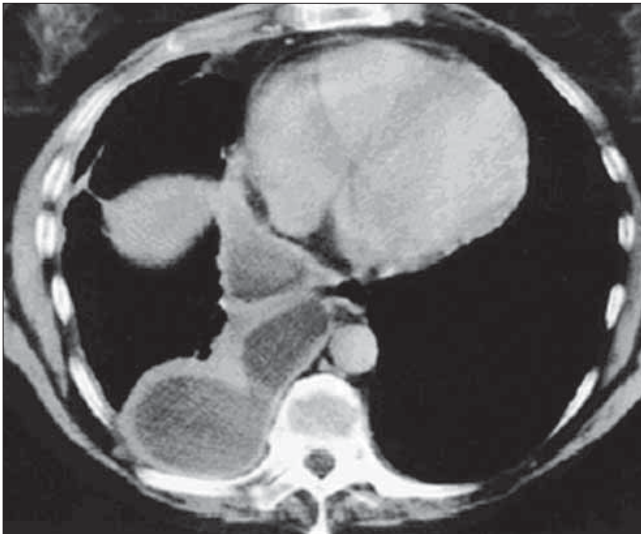
Genellikle nozokomial pnömoniye, travmaya veya ameliyatlara sekonder olarak gelişen hastane kökenli ampiyemde antibiyotikler hem Gram-pozitif ve Gram-negatif aerobları hem de anaerobik organizmaları tedavi edecek şekilde seçilmelidir (Tablo 1'e bakınız). Son çalışmalar hastane kökenli pnömonilere ve ampiyeme neden olan MRSA enfeksiyonlarında belirgin bir artış olduğunu göstermektedir, bu nedenle ampiyem için, mikrobiyolojik sonuçlar gelene kadar ampirik olarak seçilecek antibiyotikler başlangıçtan itibaren MRSA'yı kapsayacak bir spektruma sahip olmalıdır (2, 141-144).

Antibiyotiklerin intravenöz yolla verilmesi çoğunlukla başlangıç dönemi için uygundur, ama objektif klinik ve biyokimyasal düzelme bulguları görüldüğünde oral yola çevrilebilir. Plevral enfeksiyonlarda tedavi süresi ayrıntılı klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir, ancak yine klinik, biyokimyasal (örneğin CRP) ve radyolojik yanıtı bakılarak antibiyotiklere genellikle en azından 3 hafta devam edilmektedir.

### **Intraplevral fibrinolitikler**

**\*\* Intraplevral fibrinolitikler plevral enfeksiyon hastalarında rutin olarak kullanılma endikasyonuna sahip değildir (A).**

Intraplevral fibrinolitik tedavi ilk kez 1949'da kullanılmıştır (11). Daha yakın bir zamanda, gözlemsel seri-



**Şekil 2.** Plevral ampiyemin tipik yüksek kontrastlı BT görüntüsü. Görüntü ayrı lentiküler plevral opasiteler oluşturan çok loklü plevral sıvı toplanmasını göstermektedir. Plevral doku kontrastının arttığı 'split plevra 2 bulgusu hem viseral hem de parietal plevra yüzeylerinde görülmektedir

ler (11, 145-169) ve küçük randomize çalışmalar (149, 170-178) bu ajanların plevral drenajı iyileştirdiğini göstermiştir ve bu nedenle onların uzun dönemli hasta sonuçlarını iyileştirebileceği yaygın olarak kabul edilmiştir. Ancak, büyük ölçekli yeni bir randomize çalışma bu kısa-dönemli drenaj yararlarının azalmış mortalite, ameliyat sıklığı, hastanede kalış süresinin uzunluğu veya uzun-dönemli radyolojik ve solunum fonksiyonları sonuçları ile bir ilişkisinin olmadığını göstermiştir (84). Bu çalışmada intraplevral streptokinaz kullanılmıştır; bu ateş, lökositoz ve halsizlik gibi immünolojik yan etkilerde artma ile ilişkilidir (148, 156, 165, 179, 180) ama streptokinaz kullanılmasına ilişkin (151) daha önce bildirilen lokal plevra hemorajisi, (156, 163, 168) sistemik kanama (153) ve epistaksis (156) izole raporlarının aksine, sistemik veya intraplevral kanamada artma veya fibrinolitik kaskadın sistemik aktivasyonu görülmemiştir. Bu nedenle, güncel bulgular intraplevral fibrinolitik ajanların rutin kullanımını desteklememektedir. Bazen, çok loküle (bu nedenle tüp drenajına dirençli) ve dispne ya da solunum yetmezliğine neden olan plevral sıvı toplanmalarının tedavisinde, cerrah ile yapılan tartışmalarda hastanın birlikte bulunan diğer hastalıkları, yapılabirlik, veya cerrahi bir üniteye sevk veya diğer klinik ve lojistik sorunlar nedeniyle hemen ameliyata alnamıyorsa bu tür bir tedavi uygulanabilir.

Ürokinaz antijenik değildir, ama yine de ateş (150) ve kardiyak aritmi (181) ile birlikte olan (erken aşırı duyarlılık ve histamin salınımına bağlı) akut reaksiyonlara neden olabilir. Ampiyem drenajı için hem streptokinaz hem de ürokinaz verilen bir hastada erişkin solunum zorluğu sendromu bildirilmiştir (182). Çalışmalarda kullanılan fibrinolitik dozları çeşitlilik göstermektedir, ama plevral boşlukta 2-4 saat kalmak üzere günde 250 000 İÜ (11, 145, 147-149, 151-157, 160, 163, 165, 167, 169, 170, 173-176, 179) veya 12 saatte bir 250 000 İÜ84 151 streptokinazı veya günde 100.000 İÜ ürokinazı (170, 171, 178) kapsamaktaydı.

Halen fibrinolitikler ve streptodornaz ve deoksiribonükleaz (DNase) gibi sıvı viskozitesizi ve biyofilm oluşumunu bozan ilaçlarla yapılan kombine tedaviler de dahil olmak üzere başka intraplevral ajanlara olan ilgi devam etmektedir (183, 184). Deneysel/dönüşümsel çalışmalarda, bu kombinasyon enfekte pü viskozitesini tek başına fibrinolitiklere (streptokinaz) kıyasla azalttı ve enfekte biyofilmi parçalayabildi (183-187). Bu tür kombinasyon tedavilerinin şu anda insanlardaki klinik çalışmaları yürütülmektedir. Bu çalışmalardan birinden elde edilen ilk sonuçlar intraplevral tPA ve DNase kombinasyonunun tek başına bir fibrinolitikten daha iyi bir drenaj sağlayabileceğini düşündürmektedir, ancak bu sonuçların tam olarak yayınlanması beklenmelidir.

### **Plevral enfeksiyonlarda göğüs dreninin çıkarılma zamanının belirlenmesi**

Başarılı bir plevra drenajının radyolojik olarak doğrulanmasından - yani, göğüs grafisinde veya toraks ultrasonunda plevral sıvının boyutunun azalmasından - ve sepsisin gerilediğine ilişkin objektif bulguların - yani, ateşin ve klinik durumun düzelmesi ve enflamatuar belirteçlerin örneğin CRP'nin düşmesi) - görülmesinden sonra göğüs dreninin çıkarılması uygun olur. Dren çıkarıldıktan sonra genellikle 24 saat hastanede gözlemlenir, ancak hastaların çoğu kendini iyi hissetmeyeceği ve daha uzun bir süre hastanede kalacağı için daha uzun bir rehabilitasyon süresi gerekebilir.

### **İnatçı sepsis ve plevral sıvı toplanması**

**\*\* İnatçı sepsisi ve rezidüel bir plevra sıvısı olan hastalara daha ileri radyolojik görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır (C).**

**\*\* İnatçı sepsisi ve rezidüel bir plevra sıvısı olan hastalar bütün olası cerrahi seçenekleri değerlendirmek için bir göğüs cerrahisi ile tartışılmalıdır (D).**

Antibiyotik tedavisine ve göğüs drenajına yanıt vermeyen ve inatçı bir plevral sıvı toplanması ile birlikte sepsis bulguları devam eden hastalarda tanı yeniden gözden geçirilmeli ve tekrar göğüs grafisi ve BT taraması ya da toraks ultrasonu yapılmalıdır. Yüksek kontrastlı toraks BT taraması göğüs tüpünün pozisyonunu, efüzyonun anatomisini, plevral kalınlaşmanın varlığını daha doğru bir şekilde saptar ve aynı zamanda endobronşiyal obstrüksiyon veya mediastinal patoloji olup olmadığını da belirleyebilir (188-193). Plevral kalınlaşma, akciğerlerin re-ekspansiyonunu ve böylece sıvı drenajının yeterli olup olmamasından bağımsız olarak plevra yapraklarının karşı karşıya gelmesini engelleyebilecek bir fibrin "kabuğun" geliştiğini gösterebilir (188, 192, 194-196). BT taraması erken fibropürülan hastalığı geç olanından kesin bir şekilde ayırt edemez, (82) ve BT'deki plevral kalınlaşma tüp drenajının uzun-dönemdeki sonuçlarını öngörememektedir (57). Plevral 'kabuk' haftalar sonra gerileyebilir ve bu dönemde stabil hastaların medikal tedavisinde ısrar etmek cerrahi gereksinimini ortadan kaldıracaktır (196). Ampiyemin rezolüsyonundan uzun süre sonra görüntülerde rezidüel kalsifikasyonlar (82), ekstraplevral dokuların kalınlaşması (82) ve plevra skarları (196) görülebilir.

### **İnatçı sepsisi olan hastalar**

**\*\* Göğüs tüpü drenajına ve antibiyotiklere rağmen inatçı plevral sıvıları ve inatçı sepsisleri olan hastalara cerrahi tedavi uygulanmalıdır (C).**

**\*\* Göğüs tüpü drenajının ve antibiyotiklerin başarısızlığa uğraması bir göğüs cerrahisi ile erkenden tartışılmasını gerektirir (C).**

Plevral enfeksiyonun kontrol altına alınması için cerrahi girişimin ne zaman yapılması gerektiğini belirleyecek objektif bir kriter bulunmamaktadır ve bir hastanın ameliyat edilmesi kararı hala subjektif olarak verilmektedir. Her ne kadar daha önceki gözlemsel çalışmalar başvuru sırasında pürülan sıvısı (57) ve/veya lokülasyonları (102) olan hastaların cerrahi gerektirme olasılıklarının daha fazla olduğunu göstermekteyse de, bu hastaların pek çoğu ameliyat gerekmeden düzelecektir ve yeni veriler bu özelliklerin prediktif olmadığını göstermektedir (84, 197). Drenaja ve antibiyotiklere rağmen inatçı plevral sıvı ile birlikte sepsis bulguları devam etmekte olan hastalara cerrahi tedavi uygulanması düşünülmelidir. 5-7 gün içerisinde sepsisin iyileşmemesinin (39, 198) cerrahi bir görüşün alınması gereken uygun bir süre olduğu düşünülmektedir. Yanıt vermeyen tüm olgularda bir göğüs cerrahisinin görüşü alınmalıdır.

VATS giderek aratan bir şekilde ilk-seçenek tedavi olarak kullanılmaktadır, ancak açık toraks drenajı veya torakotomi ve dekortikasyon alternatif teknikler olmaya devam etmektedir. Uygulanacak prosedürün tipi hastanın yaşı ve komorbiditesi, cerrahin tercihi ve yerel olarak mevcut ekipmanlar gibi pek çok faktöre bağlıdır. Cerrahi prosedürün seçimi bu rehber alanının dışında kalmaktadır ve buna daha fazla değinilmeyecektir.

İki küçük "kör olmayan" randomize çalışma cerrahi ve tıbbi tedavileri doğrudan kıyaslamıştır. Wait ve arkadaşları (112) genel anesteziye uygun olan ve plevral enfeksiyonu bulunan 20 hastayı incelemiş ve bunları ya acilen VATS uygulanması için ya da göğüs tüpü yerleştirilmesi (yeni tıbbi asistan ekibi tarafından) ve ek olarak 3 gün süreyle intraplevral streptokinaz verilmesi için iki gruba randomize etmiştir. Cerrahi grubun primer tedavi başarısı (10/11 hasta) daha yüksekti ve streptokinaz tedavisi başarısız olan tüm hastalar (5/9 hasta) torakotomi gerekmeden cerrahi ile düzeltildi (12). Cerrahi uygulanan hastalar ayrıca daha kısa bir drenaj (5.8'e karşı 9.8 gün) ve daha kısa hastane yatış süresine (8.7'ye karşı 12.8 gün) sahiptiler. Bu çalışmanın sonuçlarının gücü çalışma çok küçük olduğundan, kontrol grubunda alışılmadık derecede yüksek bir başarısızlık oranı (%55) görüldüğünden ve kör çalışma olmadığına kuşkuludur ve bu nedenle tartışmaya açıktır.

Bilgin ve arkadaşları (199) plevral enfeksiyonlu 70 hastayı sedasyon ile lokal anestezi altında acil VATS uygulanmasına (n=29) veya bunu tolere edemeyecek-

se genel anestezi altında VATS uygulanmasına (n=6) ya da göğüs tüpü drenajı grubuna (n=35) randomize ettiler. Her iki grupta antibiyotik tedavisi aldı. VATS grubunda ilk tedavi başarısı %82.8'e ulaştı (yani bunu takiben açık torakotomi ve dekortikasyon endikasyonu gerekmemesi), buna karşın tüp drenajı grubunda %62.9 idi. Ortalama hastanede yatış süresi VATS grubunda 8.3 gün ve tüp drenajı kolunda 12.8 gündü ( $p<0.05$ ) (199). Bununla birlikte, yazarlar primer sonuç ölçütlerini açıkça belirtmedikleri ve daha sonraki cerrahi girişimleri teşvik eden endikasyonlar oldukça subjektif olduğu için bu sonuçlar yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Bu alanda yeterince güçlü ve kör çalışmaların yapılması gerekmektedir.

- \*\* **Antibiyotik seçimi tekrar gözden geçirilmeli ve uygun olduğunda uzun süreli verilmelidir (D).**
- \*\* **Anestezi için uygun olup olmadığının değerlendirilmesine bir göğüs cerrahı da katılmalıdır. Cerrahi deneyime ve erişime bağlı olarak düşükün hastalarda kaburga rezeksiyonu ve geniş kalibreli bir drenin yerleştirilmesi gibi daha az radikal cerrahi girişimlerin uygulanması düşünülebilir ve bazı olgularda lokal anestezi veya epidural anestezi altında uygulanabilir (C).**
- \*\* **Efüzyon drenajının etkisiz olduğu, sepsisin inat ettiği ve genel anesteziyi kaldıramayacak durumda olan hastalarda, bir göğüs cerrahı ile tartışıldıktan sonra toraksın yeniden görüntülenmesine ve tekrar görüntü kılavuzluğunda küçük kalibreli kateter, büyük kalibreli bir göğüs tüpü yerleştirilmesine veya intraplevral fibrinolitik verilmesine karar verilebilir (D).**
- \*\* **Bazı hastalar için, palyatif tedavi ve aktif semptom kontrolü önlemleri yeterli olabilir (D).**

Radikal tedavi için uygun olmayan hastalarda etkisiz göğüs tüpü drenajı ve inatçı sepsise bir dizi "daha az invaziv" tedavi seçeneği ile yaklaşılabilir. Toraksın yeniden görüntülenmesi ve tekrar görüntü kılavuzluğunda küçük kalibreli kateterlerin konulması loküle sıvı birikimlerini drene edebilir (105-109, 111) ve "yoğun" cerahat için büyük kalibreli göğüs tüpleri denenebilir (112). alternatif olarak, genel veya lokal anestezi altında hastalara kaburga rezeksiyonu ve açık drenaj uygulanabilir; optimum bir tedavi elde etmek için göğüs cerrahı ile sürekli bir bağlantı sürdürülmelidir. Bu işlemi takiben uzun (sıklıkla aylar) süren iyileşme dönemi hasta morbiditesinin artmasına katkıda bulunabilir ve bu işleme ilişkin onam alınırken hastalarla mutlaka tartışılmalıdır. Radikal tedavi için yeterince güçlü olmayan bazı ampiyem hastaları için, daha fazla drenaj kabul

edilebilir bir durum olmayabilir ve bu olgularda sürmekte olan sepsis ve bozulmuş solunum fonksiyonları sürekli bir çöküşe ve bunu izleyerek de ölüme kadar gidebilir. Böyle hastalar saptandığında multidisipliner bir ekip tarafından palyatif semptom kontrolü uygulanması uygun olabilir.

### **Bronkoskopi**

#### **\*\* Bronkoskopi yalnızca bronş obstrüksiyonu kuşkusunun yüksek olduğu hastalara uygulanmalıdır (C).**

Ampiyemli hastalarda bronkoskopinin rolü her hangi bir çalışmada spesifik olarak soruşturulmamıştır. Bir seride ampiyemli hastaların 43/119'una (%36) bronkoskopi yapılmış ve yalnızca beş hastada tümör bulunmuştur (1). Göğüs cerrahlarının çoğu tarafından genellikle ameliyat sırasında bronkoskopi yapılır, fakat, yine bu hastaların çok küçük bir bölümünde ampiyemlerini predispoze eden bronşu tıkayan bir tümör saptanmıştır (40). Bu nedenle, bronkoskopi yalnızca bronşiyal obstrüksiyon açısından yüksek kuşku olduğunda, örneğin radyolojik görüntülerde bir kitle veya hacim kaybı belirlendiğinde, ya da plevral enfeksiyonun kendisini tetikleyebilecek bir yabancı cisim aspirasyonu öyküsü olduğunda yapılması önerilmektedir.

### **İzlem**

#### **\*\* Ampiyem ve plevral enfeksiyonu olan bütün hastaların ayaktan izlenmesi gereklidir (D).**

Bütün hastalar için, genellikle taburculuktan sonraki 4 hafta içerisinde, göğüs grafilerinin ve enflamatuvar belirteçlerin tekrarlanması ile yapılacak bir ayaktan takip ayarlanmalıdır ve hastanın gösterdiği gelişime göre ayaktan takiplerin aylarca sürmesi gerekebilir. Hastanın enflamatuvar belirteçlerinin yüksek kalmada ısrar etmesi durumunda daha ileri görüntülemeler yapılması ve klinik durumu ile birlikte yorumlanması gerekir. Plevral enfeksiyon geç nükslerinin olabileceği gayet iyi bilindiği için hastalara semptomlarının tekrarlaması halinde derhal tıbbi yardım almak için başvurularını öğütlenmelidir.

### **Plevral enfeksiyonun prognozu**

Eğer tedaviye hızla başlanırsa, plevral enfeksiyonlu hastaların uzun dönemli sağ kalımları iyidir. 4 yıla dek izlenen 85 hastalık bir seride, mortalite %14 idi ve bütün ölümler drenajdan sonraki ilk 400 gün içerisinde olmuştu (57). Ölümler genellikle birlikte bulunan diğer hastalıklara bağlıydı ve ampiyemden kaynaklanan sepsise doğrudan bağlı değildi.

İlk başvurduğu anda hastanın prognozunu doğru bir şekilde belirleyen hiçbir güvenilir klinik, radyolojik

bulgu veya plevral sıvı özelliği bulunmamaktadır. Hipoalbüminemi, loküle sıvıların varlığı ve anaerobik enfeksiyonlar daha önceki çalışmalarda kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiş (1, 76, 77), ancak yeni raporlarda bu ilişki bildirilmemiştir (2, 57).

Plevral ampiyemin uzun dönemdeki sekelleri rezidüel plevra kalınlaşmasını (hastaların %13'e dek varan bölümünde) kapsayabilir (200). Bu genellikle fonksiyonel bozulma ile birlikte değildir, ama nadiren yaygın, kapasiteyi azaltıcı plevral fibrozis (fibrotoraks) de meydana gelebilir (135, 200, 201). Fibrotorakslı hastalarda cerrahi dekortikasyon bazen semptomatik bir yarar sağlayabilir. Plevral kalsifikasyon, brokoplevral fistül oluşumu ve ampiyem neşesitatis gelişmesi (parietal plevranın yırtılması ve plevral içeriğin göğüs duvarı altındaki dokulara geçmesi) diğer nadir görülen komplikasyonlardır.

### Piyotoraks ile bağlantılı lenfoma

Plevral lenfoma nadirdir. Uzun süre devam eden (>20 yıl) piyotoraksı olan hastaların yaklaşık %2'sinde, genellikle tüberküloz için artifisyel bir pnömotoraks oluşturulmasını takiben ortaya çıkabilir (202-211). En yaygın olarak Japon popülasyonunda oluşmaktadır, Batı dünyasından çok az sayıda olgu bildirilmiştir (202, 210). Histolojik olarak belirgin B hücre fenotipine sahip olan bir non-Hodgkin lenfomadır. Gerçek patogenezi bilinmemektedir, ancak Epstein-Barr virüs enfeksiyonları ile bir bağlantısı olduğu bilinmektedir (203, 207, 208, 211, 212).

### Çıkar çatışması

Rehber Grubunun hiçbir üyesi bilinçli olarak her hangi bir çıkar çatışmasında değildir

### Kaynaklar ve yayın öncesi gözden geçirme

Taslak kılavuz online olarak kamuoyu görüşlerine açılmıştır (Temmuz/Ağustos 2009) ve BTS kış toplantısında sunulmuştur (Aralık 2009). Çeşitli hak sahibi kurumlardan geri bildirim istenmiştir (giriş bölümüne bakınız). Taslak kılavuz BTA Tedavi Standartları Komitesi tarafından gözden geçirilmiştir (Eylül 2009)

### Kaynaklar

- Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, et al. The clinical course and management of thoracic empyema. *Q J Med* 1996;89:285-9. (3).
- Maskell NA, Batt S, Hedley EL, et al. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:817-23. (1++).
- Finley C, Clifton J, Fitzgerald JM, et al. Empyema: an increasing concern in Canada. *Can Respir J* 2008;15:85-9. (2+).
- Meyer JA. Gotthard Bulau and closed water-seal drainage for empyema, 1875e1891. *Ann Thorac Surg* 1989;48:597-9. (4).
- Peters RM. Empyema thoracis: historical perspective. *Ann Thorac Surg* 1989;48:306-8. (4).
- Heffner JE. Diagnosis and management of thoracic empyemas. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:198-205. (4).
- Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis* 1993;16(Suppl 4):S248-55. (4).
- Stiles QR, Lindesmith GG, Tucker BL, et al. Pleural empyema in children. *Ann Thorac Surg* 1970;10:37-44. (3).
- Alfageme I, Munoz F, Pena N, et al. Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management. *Chest* 1993;103:839-43. (3).
- Wallenhaupt SL. Surgical management of thoracic empyema. *J Thorac Imaging* 1991;6:80-8. (3).
- Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin and streptococcal deoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949;28:173-90. (3).
- Wait MA, Sharma S, Hohn J, et al. A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 1997;111:1548-51. (1L).
- Farjah F, Symons RG, Krishnadasan B, et al. Management of pleural space infections: a population-based analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:346-51. (2+).
- Wang NS. Anatomy of the pleura. *Clin Chest Med* 1998;19:229-40. (4).
- Agostoni E, Zocchi L. Mechanical coupling and liquid exchanges in the pleural space. *Clin Chest Med* 1998;19:241,60. (4).
- Trotter CL, Stuart JM, George R, et al. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis* 2008;14:727-33. (3).
- Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980;69:507-12. (2+).
- Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1978;74:170-3. (3).
- American Thoracic Society. Management of nontuberculous empyema: a statement of the subcommittee on surgery. *Am Rev Respir Dis* 1962;93:5,6. (4).
- Aleman C, Alegre J, Monasterio J, et al. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:6017. (3).
- Kroegel C, Antony VB. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J* 1997;10:2411,18. (4).
- Good JT Jr, Taryle DA, Maulitz RM, et al. The diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest* 1980;78:55-,9. (3).
- Light RW, MacGregor MI, Ball WC Jr, et al. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO2. *Chest* 1973;64:591-6. (2+).
- Potts DE, Levin DC, Sahn SA. Pleural fluid pH in parapneumonic effusions. *Chest* 1976;70:328-31. (2+).
- Potts DE, Taryle DA, Sahn SA. The glucose-pH relationship in parapneumonic effusions. *Arch Intern Med* 1978;138:1378-80. (2+).
- Sasse SA, Causing LA, Mulligan ME, et al. Serial pleural fluid analysis in a new experimental model of empyema. *Chest* 1996;109:1043-8. (2+).

27. Idell S, Girard W, Koenig KB, et al. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:187-94. (2+).
28. Sahn SA, Reller LB, Taryle DA, et al. The contribution of leukocytes and bacteria to the low pH of empyema fluid. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:811-15. (2+).
29. Ali I, Unruh H. Management of empyema thoracis. *Ann Thorac Surg* 1990;50:355-9. (3).
30. Ashbaugh DG. Empyema thoracis. Factors influencing morbidity and mortality. *Chest* 1991;99:1162-5. (3).
31. Bartlett JG, Gorbach SL, Thadepalli H, et al. Bacteriology of empyema. *Lancet* 1974;1:338-40. (3).
32. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospitals. *Chest* 1993;103:1502-7. (3).
33. Galea JL, De Souza A, Beggs D, et al. The surgical management of empyema thoracis. *J R Coll Surg Edinb* 1997;42:15-18. (3).
34. Hughes CE, Van Scoy RE. Antibiotic therapy of pleural empyema. *Semin Respir Infect* 1991;6:94-102. (4).
35. Landreneau RJ, Keenan RJ, Hazelrigg SR, et al. Thoracoscopy for empyema and hemothorax. *Chest* 1996;109:18-24. (3).
36. LeMense GP, Strange C, Sahn SA. Empyema thoracis. Therapeutic management and outcome. *Chest* 1995;107:1532-7. (3).
37. Lemmer JH, Botham MJ, Orringer MB. Modern management of adult thoracic empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:849-55. (3).
38. Mandal AK, Thadepalli H. Treatment of spontaneous bacterial empyema thoracis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:414-18. (3).
39. Mavroudis C, Symmonds JB, Minagi H, et al. Improved survival in management of empyema thoracis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:49-57. (3).
40. Sherman MM, Subramanian V, Berger RL. Management of thoracic empyema. *Am J Surg* 1977;133:474-9. (3).
41. Smith JA, Mullerworth MH, Westlake GW, et al. Empyema thoracis: 14-year experience in a teaching center. *Ann Thorac Surg* 1991;51:39-42. (3).
42. Storm HK, Krasnik M, Bang K, et al. Treatment of pleural empyema secondary to pneumonia: thoracocentesis regimen versus tube drainage. *Thorax* 1992;47:821-4. (3).
43. Van WC III, Narrod J, Hopeman A. The role of early limited thoracotomy in the treatment of empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:436-9. (3).
44. Varkey B, Rose HD, Kutty CP, et al. Empyema thoracis during a ten-year period. Analysis of 72 cases and comparison to a previous study (1952 to 1967) *Arch Intern Med* 1981;141:1771-6. (3).
45. Chen KY, Hsueh PR, Liaw YS, et al. A 10-year experience with bacteriology of acute thoracic empyema: emphasis on *Klebsiella pneumoniae* in patients with diabetes mellitus. *Chest* 2000;117:1685-9. (3).
46. Civen R, Jousimies-Somer H, Marina M, et al. A retrospective review of cases of anaerobic empyema and update of bacteriology. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 2):S224-9. (3).
47. Lin YC, Chen HJ, Liu YH, et al. A 30-month experience of thoracic empyema in a tertiary hospital: emphasis on differing bacteriology and outcome between the medical intensive care unit (MICU) and medical ward. *South Med J* 2008;101:484-9. (3).
48. Tu CY, Hsu WH, Hsia TC, et al. The changing pathogens of complicated parapneumonic effusions or empyemas in a medical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2006;32:570-6. (3).
49. Mandal AK, Thadepalli H, Mandal AK, et al. Outcome of primary empyema thoracis: therapeutic and microbiologic aspects. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1782-6. (3).
50. Rahman NM, Chapman SJ, Davies RJ. The approach to the patient with a parapneumonic effusion. *Clin Chest Med* 2006;27:253-66. (4).
51. Ko SC, Chen KY, Hsueh PR, et al. Fungal empyema thoracis: an emerging clinical entity. *Chest* 2000;117:1672-8. (3).
52. Dhiensiri T, Puapairoj S, Susaengrat W. Pulmonary melioidosis: clinical-radiologic correlation in 183 cases in north-eastern Thailand. *Radiology* 1988;166:711-15. (3).
53. Lyche KD, Jensen WA. Pleuropulmonary amebiasis. *Semin Respir Infect* 1997;12:106-12. (4).
54. Prasad R, Verma SK. A study of anaerobic infection in patients with empyema thoracis. *J Int Med India* 2005;8:75-9. (3).
55. Saglani S, Harris KA, Wallis C, et al. Empyema: the use of broad range 16S rDNA PCR for pathogen detection. *Arch Dis Child* 2005;90:70-3. (2+).
56. Cham CW, Haq SM, Rahamim J. Empyema thoracis: a problem with late referral? *Thorax* 1993;48:925-7. (3).
57. Davies CW, Kearney SE, Gleeson FV, et al. Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1682-7. (3).
58. Heffner JE, McDonald J, Barbieri C, et al. Management of parapneumonic effusions. An analysis of physician practice patterns. *Arch Surg* 1995;130:433-8. (3).
59. Sasse S, Nguyen TK, Mulligan M, et al. The effects of early chest tube placement on empyema resolution. *Chest* 1997;111:1679-83. (1+).
60. Blosser SA, Zimmerman HE, Stauffer JL. Do autopsies of critically ill patients reveal important findings that were clinically undetected? *Crit Care Med* 1998;26:13326. (3).
61. Davidson BL. Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in acutely and/or critically ill patients. *Haemostasis* 2000;30(Suppl 2):77-81. (4).
62. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anti-coagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-88. (1+).
63. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003;124:357S-63. (1+).
64. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338-400S. (1L).
65. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9. (1++).
66. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64(Suppl 3):iii-55. (1++).
67. Hansson LO, Hedlund JU, Ortqvist AB. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:111-18. (3).

68. Ortqvist A, Hedlund J, Wretling B, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1995;27:457-62. (3).
69. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:219-25. (2+).
70. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, et al. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:556-8. (3).
71. Stavas J, vanSonnenberg E, Casola G, et al. Percutaneous drainage of infected and noninfected thoracic fluid collections. *J Thorac Imaging* 1987;2:80-7. (4).
72. Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, et al. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology* 1994;191:681-4. (2+).
73. Sahn SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:184-234. (4).
74. Strange C. Effusions caused by gastrointestinal disease. In: Light RW, Lee YCG, eds. *Textbook of pleural diseases*. London: Hodder Arnold, 2008:465-70. (4).
75. Yang PC, Luh KT, Chang DB, et al. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:29-33. (3).
76. Chen KY, Liaw YS, Wang HC, et al. Sonographic septation: a useful prognostic indicator of acute thoracic empyema. *J Ultrasound Med* 2000;19:837-43. (2+).
77. Himelman RB, Callen PW. The prognostic value of loculations in parapneumonic pleural effusions. *Chest* 1986;90:852-6. (3).
78. Muller NL. Imaging of the pleura. *Radiology* 1993;186:297-309. (4).
79. Stark DD, Federle MP, Goodman PC, et al. Differentiating lung abscess and empyema: radiography and computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:163-7. (3).
80. Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ. Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology* 1994;192:803-8. (3).
81. Takasugi JE, Godwin JD, Teefey SA. The extrapleural fat in empyema: CT appearance. *Br J Radiol* 1991;64:580-3. (3).
82. Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP, et al. Parietal pleural changes in empyema: appearances at CT. *Radiology* 1990;175:145-50. (3).
83. Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, et al. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* 2000;55:542-7. (3).
84. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005;352:865-74. (1+++).
85. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, et al. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1700-8. (1+).
86. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1995;108:299-301. (4).
87. Poe RH, Marin MG, Israel RH, et al. Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy/decortication in parapneumonic effusions. *Chest* 1991;100:963-7. (3).
88. National Patient Safety Agency (NPSA). Rapid Response Report: Risks of chest drain insertion (Reference NPSA/2008/RRR03). 2008:1-10. (4).
89. Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest* 2003;123:436-41. (2+).
90. Jones PW, Moyers JP, Rogers JT, et al. Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method? *Chest* 2003;123:418-23. (2+).
91. Mattison LE, Coppage L, Alderman DF, et al. Pleural effusions in the medical ICU: prevalence, causes, and clinical implications. *Chest* 1997;111:1018-23. (3).
92. Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, et al. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:483-90. (2+).
93. Jimenez CD, Diaz G, Perez-Rodriguez E, et al. Modification of pleural fluid pH by local anesthesia. *Chest* 1999;116:399-402. (2+).
94. Cheng DS, Rodriguez RM, Rogers J, et al. Comparison of pleural fluid pH values obtained using blood gas machine, pH meter, and pH indicator strip. *Chest* 1998;114:1368-72. (2+).
95. Lesho EP, Roth BJ. Is pH paper an acceptable, low-cost alternative to the blood gas analyzer for determining pleural fluid pH? *Chest* 1997;112:1291-2. (2+).
96. Pine JR, Hollman JL. Elevated pleural fluid pH in *Proteus mirabilis* empyema. *Chest* 1983;84:109-11. (3).
97. Maskell NA, Gleeson FV, Darby M, et al. Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in loculated parapneumonic effusions. *Chest* 2004;126:2022-4. (3).
98. Akarsu S, Kurt AN, Dogan Y, et al. The differential diagnostic values of cytokine levels in pleural effusions. *Mediat Inflamm* 2005;2005:2-8. (3).
99. Chen SC, Chen W, Hsu WH, et al. Role of pleural fluid C-reactive protein concentration in discriminating uncomplicated parapneumonic pleural effusions from complicated parapneumonic effusion and empyema. *Lung* 2006;184:141-5. (2+).
100. Porcel JM, Vives M, Esquerda A. Tumor necrosis factor-alpha in pleural fluid: a marker of complicated parapneumonic effusions. *Chest* 2004;125:160-4. (2+).
101. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax* 1999;54:707-10. (2+).
102. Huang HC, Chang HY, Chen CW, et al. Predicting factors for outcome of tube thoracostomy in complicated parapneumonic effusion for empyema. *Chest* 1999;115:751-6. (3).
103. British Thoracic Society. Guidance for the local implementation of local trust policies for the safe insertion of chest drains for pleural effusions in adults, following the NPSA Rapid Response Report. <http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Clinical%20Information/Pleural%20Disease/chestdrain-adults.pdf> (accessed 2009). (4).
104. Merriam MA, Cronan JJ, Dorfman GS, et al. Radiographically guided percutaneous catheter drainage of pleural fluid collections. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:1113-16. (3).
105. Silverman SG, Mueller PR, Saini S, et al. Thoracic empyema: management with image-guided catheter drainage. *Radiology* 1988;169:5-9. (3).
106. Stavas J, vanSonnenberg E, Casola G, et al. Percutaneous drainage of infected and noninfected thoracic fluid collections. *J Thorac Imaging* 1987;2:80-7. (3).

107. Ulmer JL, Choplin RH, Reed JC. Image-guided catheter drainage of the infected pleural space. *J Thorac Imaging* 1991;6:65-73. (4).
108. Westcott JL. Percutaneous catheter drainage of pleural effusion and empyema. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:1189-93. (3).
109. Crouch JD, Keagy BA, Delany DJ. "Pigtail" catheter drainage in thoracic surgery. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:174-5. (3).
110. Hunnam GR, Flower CD. Radiologically-guided percutaneous catheter drainage of empyemas. *Clin Radiol* 1988;39:121-6. (3).
111. vanSonnenberg E, Nakamoto SK, Mueller PR, et al. CT- and ultrasound-guided catheter drainage of empyemas after chest-tube failure. *Radiology* 1984;151:349-53. (3).
112. Klein JS, Schultz S, Heffner JE. Interventional radiology of the chest: image-guided percutaneous drainage of pleural effusions, lung abscess, and pneumothorax. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:581-8. (4).
113. Lee KS, Im JG, Kim YH, et al. Treatment of thoracic multiloculated empyemas with intracavitary urokinase: a prospective study. *Radiology* 1991;179:771-5. (3).
114. Miller KS, Sahn SA. Chest tubes. Indications, technique, management and complications. *Chest* 1987;91:258-64. (4).
115. Munnell ER. Thoracic drainage. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1497-502. (4).
116. Bartlett JG. Antibiotics in lung abscess. *Semin Respir Infect* 1991;6:103-11. (4).
117. Neild JE, Eykyn SJ, Phillips I. Lung abscess and empyema. *Q J Med* 1985;57:875-82. (3).
118. Minton EJ, Macfarlane JT. Antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Thorax* 1996;51(Suppl 2):S45-S50. (4).
119. Jerng JS, Hsueh PR, Teng LJ, et al. Empyema thoracis and lung abscess caused by viridans streptococci. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1508-14. (3).
120. Wong CA, Donald F, Macfarlane JT. *Streptococcus milleri* pulmonary disease: a review and clinical description of 25 patients. *Thorax* 1995;50:1093-6. (3).
121. Nathwani D, Wood MJ. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1993;45:866-94. (4).
122. Scaglione F, Raichi M, Frascini F. Serum protein binding and extravascular diffusion of methoxyimino cephalosporins. Time courses of free and total concentrations of cefotaxime and ceftriaxone in serum and pleural exudate. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(Suppl A):1-10. (2+).
123. Taryle DA, Good JT Jr, Morgan EJ III, et al. Antibiotic concentrations in human parapneumonic effusions. *J Antimicrob Chemother* 1981;7:171-7. (2+).
124. Teixeira LR, Villarino MA. Antibiotic treatment of patients with pneumonia and pleural effusion. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:230-4. (4).
125. Shohet I, Yellin A, Meyerovitch J, et al. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of gentamicin in an experimental pleural empyema rabbit model. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:982-5. (2+).
126. Teixeira LR, Sasse SA, Villarino MA, et al. Antibiotic levels in empyemic pleural fluid. *Chest* 2000;117:1734-9. (4).
127. Thys JP, Serruys-Schoutens E, Rocmans P, et al. Amikacin concentrations in uninfected postthoracotomy pleural fluid and in serum after intravenous and intrapleural injection. *Chest* 1984;85:502-5. (3).
128. Thys JP, Vanderhoeft P, Herchuelz A, et al. Penetration of aminoglycosides in uninfected pleural exudates and in pleural empyemas. *Chest* 1988;93:530-2. (3).
129. Huchon G, Woodhead M. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study on Community Acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee. *Eur Respir J* 1998;11:986-91. (4).
130. Hammond JM, Potgieter PD, Hanslo D, et al. The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community-acquired lung abscess. *Chest* 1995;108:937-41. (3).
131. Shinzato T, Saito A. A mechanism of pathogenicity of "Streptococcus milleri group" in pulmonary infection: synergy with an anaerobe. *J Med Microbiol* 1994;40:118-23. (2+).
132. Shinzato T, Saito A. The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections. *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl 3):S238-43. (3). *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii41-ii53. doi:10.1136/thx.2010.137000 ii51
133. Liapakis IE, Kottakis I, Tzatzarakis MN, et al. Penetration of newer quinolones in the empyema fluid. *Eur Respir J* 2004;24:466-70. (2+).
134. Liapakis IE, Light RW, Pitiakoudis MS, et al. Penetration of clarithromycin in experimental pleural empyema model fluid. *Respiration* 2005;72:296-300. (2+).
135. Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:813-17. (4).
136. Finegold SM, Wexler HM. Present studies of therapy for anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 1996;23(Suppl 1):S9-14. (4).
137. Kroboth FJ, Yu VL, Reddy SC, et al. Clinicoradiographic correlation with the extent of Legionnaire disease. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:263-8. (2+).
138. Randolph KA, Beekman JF. Legionnaires' disease presenting with empyema. *Chest* 1979;75:404-6. (3).
139. Fine NL, Smith LR, Sheedy PF. Frequency of pleural effusions in mycoplasma and viral pneumonias. *N Engl J Med* 1970;283:790-3. (3).
140. Mansel JK, Rosenow EC III, Smith TF, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest* 1989;95:639-46. (3).
141. Department of Health. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonisation. A strategy for NHS Trusts: a summary of best practice. <http://www.dh.gov.uk/reducingmrsa> (accessed 2006). (4).
142. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:3854-62. (2+).
143. Maclayton DO, Hall RG. Pharmacologic treatment options for nosocomial pneumonia involving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Pharmacother* 2007;41:235-44. (2+).
144. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003;290:2976-84. (2+).
145. Aye RW, Froese DP, Hill LD. Use of purified streptokinase in empyema and hemothorax. *Am J Surg* 1991;161:560-2. (3).
146. Bergh NP, Ekroth R, Larsson S, et al. Intrapleural streptokinase in the treatment of haemothorax and empyema. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;11:265-8. (3).

147. Berglin E, Ekroth R, Teger-Nilsson AC, et al. Intrapleural instillation of streptokinase. Effects on systemic fibrinolysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1981;29:124-6. (3).
148. Bouros D, Schiza S, Panagou P, et al. Role of streptokinase in the treatment of acute loculated parapneumonic pleural effusions and empyema. *Thorax* 1994;49:852-5. (3).
149. Chin NK, Lim TK. Controlled trial of intrapleural streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusions. *Chest* 1997;111:275-9. (2L).
150. Cohen ML, Finch IJ. Transcatheter intrapleural urokinase for loculated pleural effusion. *Chest* 1994;105:1874-6. (3).
151. Davies CW, Lok S, Davies RJ. The systemic fibrinolytic activity of intrapleural streptokinase. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:328-30. (2+).
152. Fraedrich G, Hofmann D, Effenhauser P, et al. Instillation of fibrinolytic enzymes in the treatment of pleural empyema. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982;30:36-8. (3).
153. Godley PJ, Bell RC. Major hemorrhage following administration of intrapleural streptokinase. *Chest* 1984;86:486-7. (3).
154. Henke CA, Leatherman JW. Intrapleurally administered streptokinase in the treatment of acute loculated nonpurulent parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:680-4. (3).
155. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Elizalde JJ, et al. Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema: a multicenter trial. *Chest* 1996;109:1514-19. (3).
156. Laisaar T, Puttsepp E, Laisaar V. Early administration of intrapleural streptokinase in the treatment of multiloculated pleural effusions and pleural empyemas. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:252-6. (3).
157. Mitchell ME, Alberts WM, Chandler KW, et al. Intrapleural streptokinase in management of parapneumonic effusions. Report of series and review of literature. *J Fla Med Assoc* 1989;76:1019-22. (3).
158. Moulton JS, Moore PT, Mencini RA. Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:941-5. (3).
159. Moulton JS, Benkert RE, Weisiger KH, et al. Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest* 1995;108:1252-9. (3).
160. Ogirala RG, Williams MH Jr. Streptokinase in a loculated pleural effusion. Effectiveness determined by site of instillation. *Chest* 1988;94:884-6. (3).
161. Park CS, Chung WM, Lim MK, et al. Transcatheter instillation of urokinase into loculated pleural effusion: analysis of treatment effect. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:649-52. (3).
162. Pollak JS, Passik CS. Intrapleural urokinase in the treatment of loculated pleural effusions. *Chest* 1994;105:868-73. (3).
163. Porter J, Banning AP. Intrapleural streptokinase. *Thorax* 1998;53:720. (3).
164. Robinson LA, Moulton AL, Fleming WH, et al. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas. *Ann Thorac Surg* 1994;57:803-13. (3).
165. Roupie E, Bouabdallah K, Delclaux C, et al. Intrapleural administration of streptokinase in complicated purulent pleural effusion: a CT-guided strategy. *Intensive Care Med* 1996;22:1351-3. (3).
166. Ryan JM, Boland GW, Lee MJ, et al. Intracavitary urokinase therapy as an adjunct to percutaneous drainage in a patient with a multiloculated empyema. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:643-7. (3).
167. Taylor RF, Rubens MB, Pearson MC, et al. Intrapleural streptokinase in the management of empyema. *Thorax* 1994;49:856-9. (3).
168. Temes RT, Follis F, Kessler RM, et al. Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracis. *Chest* 1996;110:102-6. (3).
169. Willsie-Ediger SK, Salzman G, Reisz G, et al. Use of intrapleural streptokinase in the treatment of thoracic empyema. *Am J Med Sci* 1990;300:296-300. (3).
170. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, et al. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions: a prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:291-5. (1+).
171. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, et al. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:37-42. (1+).
172. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002312. (1++).
173. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997;52:416-21. (1+).
174. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, et al. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:49-53. (1++).
175. Misthos P, Sepsas E, Konstantinou M, et al. Early use of intrapleural fibrinolytics in the management of postpneumonic empyema. A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:599-603. (1L).
176. Talib SH, Verma GR, Arshad M, et al. Utility of intrapleural streptokinase in management of chronic empyemas. *J Assoc Physicians India* 2003;51:464-8. (1+).
177. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, et al. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax* 2002;57:343-7. (1+).
178. Tuncozgun B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2001;55:658-60. (1+).
179. Bilaceroglu S, Cagerici U, Cakan A. Management of complicated parapneumonic effusions with image-guided drainage and intrapleural urokinase or streptokinase: a controlled randomized trial. *Eur Respir J* 1997;10:325S. (1L).
180. Strange C, Allen ML, Harley R, et al. Intrapleural streptokinase in experimental empyema. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:962-6. (2+).
181. Alfageme I, Vazquez R. Ventricular fibrillation after intrapleural urokinase. *Intensive Care Med* 1997;23:352. (3).
182. Frye MD, Jarratt M, Sahn SA. Acute hypoxemic respiratory failure following intrapleural thrombolytic therapy for hemothorax. *Chest* 1994;105:1595-6. (3).

183. Light RW, Nguyen T, Mulligan ME, et al. The in vitro efficacy of varidase versus streptokinase or urokinase for liquefying thick purulent exudative material from loculated empyema. *Lung* 2000;178:13-8. (2+).
184. Simpson G, Roomes D, Heron M. Effects of streptokinase and deoxyribonuclease on viscosity of human surgical and empyema pus. *Chest* 2000;117:1728-33. (2+).
185. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, et al. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2006;95:1070-4. (1+).
186. Parks QM, Young RL, Poch KR, et al. Neutrophil enhancement of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development: human F-actin and DNA as targets for therapy. *J Med Microbiol* 2009;58:492-502. (2+).
187. Whitchurch CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PC, et al. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science* 2002;295:1487. (2+).
188. Evans AL, Gleeson FV. Radiology in pleural disease: state of the art. *Respirology* 2004;9:300-12. (4).
189. Millar AB, Boothroyd AE, Edwards D, et al. The role of computed tomography (CT) in the investigation of unexplained haemoptysis. *Respir Med* 1992;86:39-44. (3).
190. Naidich DP, Lee JJ, Garay SM, et al. Comparison of CT and fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of bronchial disease. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:1-7. (3).
191. Naidich DP, Harkin TJ. Airways and lung: correlation of CT with fiberoptic bronchoscopy. *Radiology* 1995;197:1-12. (4).
192. Qureshi NR, Gleeson FV. Imaging of pleural disease. *Clin Chest Med* 2006;27:193-213. (4).
193. Woodring JH. Determining the cause of pulmonary atelectasis: a comparison of plain radiography and CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:757-63. (3).
194. McCloud TC. CT and MR in pleural disease. *Clin Chest Med* 1998;19:261-76. (4).
195. Moulton AL. Surgical definition of pleural peel. *Radiology* 1991;178:889-90. (4).
196. Neff CC, vanSonnenberg E, Lawson DW, et al. CT follow-up of empyemas: pleural peels resolve after percutaneous catheter drainage. *Radiology* 1990;176:195-7. (3).
197. Kearney SE, Davies CW, Tattersall DJ, et al. The characteristics and significance of thoracic lymphadenopathy in parapneumonic effusion and empyema. *Br J Radiol* 2000;73:583-7. (3).
198. Pothula V, Krellenstein DJ. Early aggressive surgical management of parapneumonic empyemas. *Chest* 1994;105:832-6.
199. Bilgin M, Akcali Y, Oguzkaya F. Benefits of early aggressive management of empyema thoracis. *Aust NZ J Surg* 2006;76:120-2. (1L).
200. Jimenez CD, Diaz G, Perez-Rodriguez E, et al. Prognostic features of residual pleural thickening in parapneumonic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003;21:952-5. (2+).
201. Martinez MA, Cordero PJ, Cases E, et al. Prognostic features of residual pleural thickening in metapneumonic pleural effusion. *Arch Bronconeumol* 1999;35:108-12. (2).
202. Amin R. Non-Hodgkin's lymphoma complicating chronic pyothorax. *J R Soc Med* 1999;92:89-90. (3).
203. Aozasa K, Takakuwa T, Nakatsuka S. Pyothorax-associated lymphoma: a lymphoma developing in chronic inflammation. *Adv Anat Pathol* 2005;12:324-31. (4).
204. Aozasa K. Pyothorax-associated lymphoma. *J Clin Exp Hematol* 2006;46:5-10. (3).
205. Iuchi K, Aozasa K, Yamamoto S, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. Summary of clinical and pathological findings in thirty-seven cases. *Jpn J Clin Oncol* 1989;19:249-57. (3).
206. Iuchi K, Ohsawa M, Tomita Y, et al. Angiomatous lesions in the wall of chronic pyothorax. *Mod Pathol* 1995;8:417-20. (3).
207. Kanno H, Aozasa K. Mechanism for the development of pyothorax-associated lymphoma. *Pathol Int* 1998;48:653-64. (4).
208. Nakatsuka S, Nishiu M, Tomita Y, et al. Enhanced expression of neuron-specific enolase (NSE) in pyothorax-associated lymphoma (PAL). *Jpn J Cancer Res* 2002;93:411-16. (3).
209. Narimatsu H, Ota Y, Kami M, et al. Clinicopathological features of pyothorax-associated lymphoma; a retrospective survey involving 98 patients. *Ann Oncol* 2007;18:122-8. (3).
210. O'Donovan M, Silva I, Uhlmann V, et al. Expression profile of human herpesvirus 8 (HHV-8) in pyothorax associated lymphoma and in effusion lymphoma. *Mol Pathol* 2001;54:80-5. (3).
211. Sasajima Y, Yamabe H, Kobashi Y, et al. High expression of the Epstein-Barr virus latent protein EB nuclear antigen-2 on pyothorax-associated lymphomas. *Am J Pathol* 1993;143:1280-5. (2L).
212. Johnson PH, Macfarlane JT. Commentary: pleural empyema and malignancy: another dimension. *Thorax* 1996;51:107-8.