

TÜBERKÜLOZ PLÖREZİ

Serir AKTOĞU

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR.

Türkiye’de 1999 yılına ait tüberküloz (tbc) insidansı yüzbinde 34 dür. Ekstrapulmoner tbc formları, tüm tbc li olguların yaklaşık olarak %16 sını oluşturabilmektedir. Tbc plörezi ise, ekstrapulmoner formlar arasında lenf bezi tutulumundan sonra ikinci sıklıkta (%23 oranında) görülebilmektedir (1,2).

İMMUNPATOGENEZ

Primer tbc plözünün etyopatogenezindeki temel hipotez, primer infeksiyondan 6-12 hafta sonra, akciğerdeki subplevral kazeöz odağın plevraya açılmasıdır. Bu sırada plevral aralığa geçen mikobakteriyel antijenlerin başlattığı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu da temel immunolojik mekanizmadır. Bu hipotezi destekleyen çeşitli bulgular vardır. Plevral sıvının mikobakteriyel kültürleri çoğunlukla negatiftir. Canlı olmayan basiller ile immünize edilmiş deney hayvanlarına “purified protein derivative” (tüberkülin) (PPD) ya da bacillus Calmette-Guerin (BCG) intraplevral olarak verildiği zaman lenfositik plörezi meydana gelir. Hayvanlara antilenfosit serum verildiği zaman ise plevral effüzyonun gelişimi önlenmektedir. Yukarıda belirtilen temel hipotezin yanısıra, tbc plörezi klasik reaktivasyon tbc’u formuna eşlik edebilir. Reaktivasyon tbc’unda plörezi tbc sıktır. Ayrıca komşu kostal ya da spinal odakların, peribronşial ya da mediastinal nodların plevraya açılması, lenfohematojen yayılım gibi etkenler de etyopatogenezde rol oynayabilir (2-4). Erişkin tipi tbc plörezi olgularında subplöral kazeöz odaklar ve akciğer parankimindeki aktif odaklar da sorumlu olabilir (3). Deneysel tbc plözünün oluşmasında nötrofillerin anahtar rol oynadıkları bilinmektedir. Plevral sıvıda, ilk 24 saat içerisindeki dominant hücre grubu nötrofillerdir. Bu hücreler monosit kemotaksin sentezleyerek kan monositlerinin plevral aralıkta toplanmasını sağlarlar ve granuloma formasyonuna katkıda bulunurlar. Üçüncü gündün sonra, lenfositler

efüzyonda dominant hücre durumuna geçerler. Lenfositlerin büyük çoğunluğu T lenfositlerdir. CD4/CD8 (helper/suppressor) oranı plevra sıvısında ortalama 4.3, periferik kanda ise 1.6 dır (3,4). Tüberküloz proteinlerinin plevral aralığa geçerek başlattığı gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunun, serum proteinlerine karşı plevral kapillerlerin geçirgenliğini arttırdığı ve böylece plevral sıvının onkotik basıncının artmasına ve sıvının birikmesine neden olduğu düşünülmektedir. Bunun yanısıra tbc plözide, plevradan protein klirensinin azaldığı bilinmektedir. Plevradan sıvı ve protein klirensi parietal plevradaki lenfatikler yoluyla olmaktadır. Fazla miktardaki sıvı parietal plevradaki stomatalar yoluyla lenfatiklere geçer. Tbc plözide parietal plevranın diffüz bir şekilde tutulmasına bağlı olarak meydana gelen stomataların hasarı ya da obstruksiyonu, plevral sıvının birikmesinde rol oynayan önemli mekanizmalardan biri olabilir (3,4).

DOĞAL SEYİR

Tüberküloz plözide basil sayısı azdır ve tedavi edilmeyen olgular genellikle 2 ile 4 hafta içinde spontan bir şekilde rezolüsyona uğrarlar. Bu tür hastaların yaklaşık %65 inde, 5 yıllık süre içerisinde aktif akciğer tüberkülozu ya da akciğer dışı tüberküloz formlarının geliştiği belirlenmiştir. Antitüberküloz tedavi ile bu formların gelişimi önlediği için, tbc plörezi tanısının konulması ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi çok önemlidir (3-6).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Tüberküloz plözili hastalar, genellikle parankim tüberkülozlu hastalardan daha gençtirler. Ancak son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde reaktivasyon tüberküloz formunda meydana gelmekte ve buna bağlı

olarak hastaların yaş ortalamaları giderek artmaktadır. Reaktivasyona sekonder plörezi olgular primer tbc plörezi hastalardan daha yaşlılardır (3,4). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda tbc plörezi olguların yaş ortalamaları 30-35 arasında değişmektedir (7-12). Tüberküloz kronik bir hastalık olarak bilinmekle beraber, tbc plörezi akut bir hastalık olarak gelişebilmektedir. Bir araştırmada 71 hastanın 25 (%31) inde semptomların başlangıcı bir haftadan kısa süreli bulunmuştur. Bir başka araştırmada, 49 hastadan 31 (%62) inde akut bakteriyel pnömoniye taklit eden semptomlar saptanmıştır. Hastaların önemli bölümünde nonproduktif öksürük, plevral göğüs ağrısı, ateş ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar bulunmaktadır (3).

Plevral effüzyon genellikle tek taraflıdır ve değişik miktarlarda biriktiği görülebilmektedir. İkiyüzedört hastanın yer aldığı bir çalışmada, yalnızca 4 (%1.6) olguda bilateral effüzyon saptanmıştır. Plevral sıvı, kırkyedi (%18.5) hastada bir hemitoraksın üçte ikisinden fazla, 120 (%47.2) hastada bir hemitoraksın üçte ikisi ile üçte biri arasında, ve 87 (% 18.9) hastada bir hemitoraksın üçte birinden az miktardadır (13).

TANI YÖNTEMLERİ

Tüberkülin deri testi

Negatif tüberkülin deri testi tbc plörezi tanısını ekarte etmez. İmmüsupresyonu olmayan hastaların yaklaşık %30 unda negatif deri testi saptanmaktadır (3,4,8). Tüberkülin deri testinin negatif olduğu hastalarda, semptomların başlangıcından 8 hafta sonra, test pozitifleşebilir. Bununla birlikte HIV enfeksiyonu ya da şiddetli malnütrisyon varsa bu süre sonunda da test negatifliği devam edebilir (3).

Tüberküloz plörezi de negatif tüberkülin deri testi saptanmasının başlıca iki nedeni olabilir. Birincisi, bazı hastalarda periferik kandaki mononükleer hücreler spesifik bir şekilde duyarlı T lenfositleri baskılamaktadır. İkincisi, plevral aralıkta PPD-reaktif T lenfositlerinin sekestrasyonudur (3,4).

Plevra sıvısının analizi

Plevra sıvısı eksüda özelliğindedir. Genellikle lenfosit hakimiyeti yanısıra, %5 den daha az oranda mezotelial hücreler saptanmaktadır. Semptom süresi iki haftadan daha az olan hastalardaki plevra sıvısında polimorfonüveli lökosit hakimiyeti olabilir. Ancak seri torasentezlerin yapılması durumunda, lenfositlerin dominant hücre durumuna geçtikleri görülebilmektedir (3,4).

Bakteriyolojik yöntemler ve plevra biyopsisi

Plevra tüberkülozunun kesin tanısı plevral örneklerde ya da balgamda Mycobacterium tuberculosis'in identifikasyonu ya da plevra biyopsisinde kazeöz granülomların varlığına dayanır. Tbc ampiyem hariç tutulacak olursa, tbc plörezi de plevra sıvısının direkt mikroskopik incelemesi ile basilin görülebilmesi nadirdir. Bu yöntem ile basil identifikasyon oranının düşük olması nedeniyle sıvının direkt mikroskopisi rutin olarak önerilmemektedir (3,4). Bununla birlikte tbc plörezi düşünülen hastaların plevral sıvı ve biyopsi örneklerinde mikobakteri kültür ve dokuda tüberküloz basili için uygun boya incelemeleri gereklidir. Plevra sıvısı kültür pozitiflik değeri %40 a yaklaşabilmektedir (13). Sıvının yatak başı kültür inokülasyonu ve BACTEC sisteminin kullanılması halinde tanısız verimlilik %50 ye ulaşmaktadır. BACTEC yöntemi ile ortalama 18 günde kültür pozitifliği saptanabilmekte, buna karşılık konvansiyonel solid kültür yöntemi ile 33 günde (ortalama 4-6 hafta) üreme meydana gelmektedir (14). Plevra tüberkülozuna radyolojik parankimal infiltrasyonların eşlik ettiği durumlarda balgam yayma ve kültür yöntemleri ihmal edilmemelidir.

Yaklaşık olarak 40 yıldan beri, plevra biyopsisi tanıda çok önemli bir yer tutmaktadır. Parietal plevrada granülomların varlığı öncelikle tbc plöreziyi akla getirmektedir. Kazeöz nekrozun ya da basilin görülmesi şart değildir. Sarkoidozis, fungal hastalıklar, tularemi ve romatoid plörezi granümatöz plörite sebep olmaksızın da, bu tarz plöritin saptandığı hastaların %95 den fazlasında sorumlu hastalık tüberkülozdur (3). Plevra biyopsisinde granülomların saptanma olasılığı %85 e ulaşabilmektedir. Plevral dokunun direkt mikroskopik bakışında %30 oranında basil pozitifliği saptanabilmekte ve kültüründe %65 oranında Mycobacterium tuberculosis üretilebilmektedir (13,15). Ülkemizde Asan ve ark. (10) plevra biyopsisi kültür pozitiflik oranını %54.5 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada, Löwenstein-Jensen besiyerinde ortalama 27.8, BACTEC Tbc kültür sisteminde ise 12.5 günde üreme olmuştur (10). Gök ve ark. (16) nın yaptıkları bir çalışmada; plevra biyopsi örneklerinin %68 inde granülom yapıları belirlenmiş ve doku kültüründe %41 oranında basil üretilmiştir. Tahaoğlu ve ark. (17) doku kültür yönteminin tanısız verimliliğini %37, Ece ve ark. (18) da %39 olarak saptamışlardır.

Plevral dokunun bakteriyolojik ve histolojik yöntemlerle kombine incelenmesi sonucunda tanısız verimlilik %91'e ulaşabilmektedir (13). Ülkemizde yapılan bir araştırmada bu oranı %88 olarak saptanmıştır (10).

Diğer tanısal yöntemler

Tüberküloz plörezi, plevra dokusunun bakteriyolojik ve histolojik incelemesi her zaman tanı koydurucu özellikte olmayabilir. Biyopsinin histolojik incelemesinin olumsuz sonuçlandığı kimi durumlarda basilin bakteriyolojik idantifikasyonu mümkündür. Ancak bu da uzun zaman gerektiren bir işlemdir. Bu yüzden erken tanı için plevra sıvısında çeşitli laboratuvar testleri gündeme gelmiştir.

Son yıllarda adenozin deaminaz (ADA) en çok araştırılan ve ilgi duyulan testdir. ADA, adenozinin inozine, ve deoksiadenozinin deoksiinozine dönüşümünü sağlayan bir enzimdir. Tbc plörezi de diğer eksüdalara oranla çok daha yüksek ADA düzeyi saptanmaktadır ve çalışmalarda genellikle rapor edilen cut-off düzeyi 47 ile 60 U/L dir. Bununla birlikte paraprömonik effüzyon, ampiyem, romatoid plörezi, sistemik lupus eritamatozis ve özellikle hemopoetik orjinli neoplazmlarda da yüksek ADA düzeyi görülebilir (19). Son yıllarda ADA1 ve ADA2 olmak üzere iki izoenzimi belirlenmiştir. ADA1 tüm hücrelerde mevcuttur ve ADA1m ve ADA1c olmak üzere iki dimere ayrılmaktadır. ADA2 esas olarak monosit/makrofaj aktivasyonunu gösterir ve özellikle tbc plörezi de yüksek düzeyde saptanmaktadır. Buna karşılık diğer eksüdalardaki predominant form ADA1 dir (4).

Tüberküloz plörezi tanısında ADA'nın yararlılığı toplumdaki tbc prevalansı ile yakın ilişkilidir. Tbc plözünün yüksek prevalansta olduğu bir toplumda testin sensitivite ve spesifisite değerleri yüksektir. Buna, tbc prevalansının yüksek olduğu bir bölgede yapılan şu araştırma örnek gösterilebilir. Bu çalışmada 35 yaş ve altındaki plözili olguların %63 ünde, etyoloji tbc plörezi, %7 sinde malignitedir. Tüm tbc plözili hastaların plevra ADA düzeyi 47 U/L nin üzerindedir. Oysa, nontbc grubunda 47 U/L cut-off değerinin üzerine çıkan ADA seviyeleri sadece ampiyemli olgularda belirlenmiştir. (20). Buna karşılık tbc plörezi prevalansının düşük olduğu toplumlarda yalancı pozitiflik oranı yükselmekte, testin spesifisitesi ve pozitif prediktif değeri düşmektedir. Bu durum malignite gibi gerçek etyolojilerin tanınmasını geciktirmekte ve gereksiz antitüberküloz tedavilerin verilmesine yol açmaktadır (4,6,19,21). ADA izoenzimlerinin tayini bu problemin (yalancı pozitif ve negatif) üstesinden gelebilir (4). Tbc plörezi de yüksek ADA düzeyinin esas kaynağı ADA2 formudur. ADA1 / total ADA aktivitesinin ve ADA2 düzeyinin, tbc plöreziyi paraprömonik effüzyonlardan ve malign plözilerden ayırabileceğini gösteren çalışmalar vardır (15,22,23). Ancak, izoenzim tayini pahalı bir yöntemdir

ve olguların büyük çoğunluğunda ADA izoenzimlerinin ayırımına gitmeye gerek kalmamaktadır (3). Bununla birlikte ADA düzeyi tayininin biyopsi ve kültür yöntemlerine alternatif olarak tercih edilmemesi ve konvensiyonel yöntemlerin tanı açısından olumsuz kaldığı bir grup hastada uygulanması daha akılcı gözükmektedir (19,21).

Tüberküloz plözünün tanısında yararlı olan bir diğer laboratuvar testi gamma interferon (IFN) dur. Çeşitli çalışmalarda, tbc plözili hastalarda nontbc plöreziye göre çok yüksek IFN düzeyi saptanmıştır (24-27). Bu testin paraprömonik effüzyon, pulmoner emboli, malign effüzyon ve otoimmün hastalıklara bağlı plözilerde de yüksek bulunması spesifisiteyi düşürmektedir. Bundan başka SLE ve diğer bazı otoimmün hastalıklarda serumda da yüksek IFN düzeyi saptanmıştır. Tbc plözili hastaların serum IFN düzeyinin yok denecek kadar düşük olduğuda da iyi bilinmektedir. Buradan yola çıkarak, ülkemizde Köktürk ve ark. (27) plevra sıvısı/serum IFN oranının tbc plözilerin ayırıcı tanısındaki değerini araştırmışlardır. Bu çalışmada plevra sıvısı/serum IFN oranının, plevral sıvı IFN düzeylerine kıyasla daha düşük sensitiviteye ancak daha yüksek spesifisiteye sahip olduğu, her iki parametrenin birlikte kullanılması halinde ise sensitivite ve spesifisitenin %100 lere ulaştığı, net bir şekilde tbc ve nontbc plörezi ayırımının yapılabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte ADA dan çok daha pahalı bir yöntem olduğu için rutin kullanımı tercih edilmemekte ve önerilmemektedir (3,4).

Tüberküloz plörezi de diğer eksüdatif effüzyonlardan daha yüksek saptanan bir diğer parametre lizozimdir. Plevra sıvısı/serum lizozim oranının yararlı bir test olduğu ancak ADA ve IFN ile karşılaştırıldığında daha az tanısal değere sahip olduğu belirtilmekte ve bu yüzden rutin kullanımı önerilmemektedir (3,4) Son yıllarda, plevra sıvısında mikobakteriyel antijenlerin ve antikorların tanısal değeri araştırılmıştır. Tbc plörezi de antimikobakteriyel antikorların düzeyi diğer eksüdatif effüzyonlara oranla daha yüksek bulunmakla birlikte, sensitivite ve spesifisitenin yeterli olmaması nedeniyle klinik kullanımı önerilmemektedir (3,4).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) mikobakteriyel DNA'nın amplifikasyonuna dayanan ve hızlı sonuçlanan bir yöntemdir. Tbc plözideki PCR sensitivitesi %20-80, spesifisitesi %78-100 arasında değişmektedir. Yukarıda sayılan yöntemlere kıyasla daha pahalıdır. Günümüzde bu yöntemin de rutin kullanımı önerilmemekte ve ancak araştırmalar için düşünülebileceği belirtilmektedir (3,4).

TEDAVİ

Tüberküloz plörezinin tedavisinin üç temel amacı vardır: a) izleyen süreç içerisinde aktif tüberküloz formunun gelişimini önlemek, b) hastanın semptomlarını düzeltmek, c) fibrotoraksın gelişimini engellemektir (3).

Ülkemizde tbc plörezi için önerilen tedavi rejimi aktif akciğer tbc deki gibi standart bir rejimdir. İlk 2 ay süre ile izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol (ya da streptomisin), ve devam (=idame) fazında 4 ay süre ile izoniazid ve rifampisin den oluşmaktadır. 2HRZE (S) / 4HR şeklinde özetlenebilir.

Hastaların çok az bir bölümünde tedavi sürmekte iken paradoksik bir şekilde effüzyon miktarı artabilir. Nadiren tedavinin 4 ile 6. haftasında karşı tarafta da (kontrilateral) plörezi meydana gelebilir. Fakat bunlar tedavi başarısızlığının göstergeleri değildir ve tedavi değişikliğini gerektirmemektedir (3-5,28). Yapılan bir çalışmada tedavinin başlangıcından sonraki 6.-12. aylarda olguların %50 sinde plevra kalınlaşması saptanmıştır. Niçin bazı olgularda plevrada kalınlaşmanın meydana geldiği bilinmemektedir. Plevra kalınlaşmasının, plevral sıvının çeşitli özellikleri (düşük glikoz, yüksek LDH düzeyi), sıvının boşaltılması ve fizyoterapinin uygulanışı gibi faktörler ile bir ilişkisi de saptanmamıştır. Bundan başka, oral kortikosteroidlerin, plevral kalınlaşmanın gelişimini engellediğine dair bir kanıt da bulunamamıştır. Şayet hastada şiddetli sistemik semptomlar (ateş, halsizlik, göğüs ağrısı) varsa terapatik torasentez, yeterli olmazsa da kortikosteroid tedavi önerilmektedir (3-5). Özetle tbc plörezi için izlenebilecek temel strateji; tanı amaçlı torasentez, aşırı miktarda sıvı varsa tedavi amaçlı torasentez, mümkün olduğu kadar sıvının boşaltımı ve antitüberküloz tedavidir (3-5).

TÜBERKÜLOZ AMPIYEM

Tüberküloz ampiyem, tüberkülozun nadir komplikasyonlarından birisidir. Hastalığa genellikle pulmoner tbc ve bronkoplevral fistül de eşlik eder ve pürülan plevral sıvının direkt mikroskopisinde mikobakteriler saptanır. Artifiyel pnömotoraks ve torakoplasti yapılan hastalarda biraz daha sık görülür. Standart antitüberküloz tedavinin yanısıra, pürülan sıvının boşaltılması gereklidir. Bazı olgularda dekortikasyon, ekstraplevral pnömonektomi ve torakoplasti gibi işlemler gerekebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. Switzerland WHO/CDC/TB/2001. 287.
2. Catena E, De Simone G, Caramori G, Ciaccia A. Extrapulmonary tuberculosis. In: Wilson R. ed. Tuberculosis. Sheffield, ERS Journals Ltd 1997: 175-194.
3. Light RW. Tuberculous pleural effusions. In: Light RW, ed. Pleural Diseases. Philadelphia, Williams Wilkins, 2001;182-195.
4. Ferrer J. Pleural tuberculosis Eur Respir J 1997; 10:942-947.
5. Cohen M, Sahn SA. Resolution of pleural effusions Chest 2001;119:1547-1562.
6. Light RW. Establishing the diagnosis of tuberculous pleuritis. Arch Intern Med 1998;158:1967-1968.
7. Çobanlı B, Akkoca Ö, Çelik G, ve ark. Tüberküloz plörezi. Tüberküloz ve Toraks 1994; 42: 164-169.
8. Aktoğu S, Yorgancıoğlu A, Çırak K, ve ark. Plevra tüberkülozunun epidemiyolojik, klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikler (673 olgu analizi). 20. Yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı. Uludağ Üniversitesi Yayınları, 1995.
9. Ulubaş BB, Mutlu AG, Ökten F, Başer Y. 164 tüberküloz plözili olgunun retrospektif incelenmesi. Solunum Hastalıkları 2000;11:401-405.
10. Asan E, Kırbas G, Özekinci T ve ark. Tüberküloz plözide plevral doku kültürünün tanı değeri. Solunum Hastalıkları 2001;12:279-283.
11. Metintaş M, Özdemir N, Ekici M, ve ark. Tüberküloz plözili kırk olgunun genel değerlendirmesi. Tüberküloz ve Toraks 1994;42:91-97.
12. Asan E, Şenyiğit A, Topçu F, ve ark. Tüberküloz plözili 108 olgunun analizi. Solunum Hastalıkları 2000;11:282-288.
13. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. Arch Intern Med 1998;158:2017-2021.
14. Maaertens G, Bateman ED. Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. Thorax 1991;46: 96-99.
15. Perez-Rodriguez E, Perez Walton IJ, Sanchez Hernandez JJ, et al. ADA1/ADA2 ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. Respir Med 1999;93:816-821.
16. Gök M, Özer F, İmecik O. Tüberküloz plözilerde biyopsi kültürünün tanısal değeri. Tüberküloz ve Toraks 1994;42:47-50.

17. Tahaoglu K, Kizkin Ö, Hatipoğlu T, et al. Alarming drug resistance rates for tuberculosis in Süreyyapaşa Hospital, Turkey. In *J Antimicrob Agents* 1996;7:261-263.
18. Ece T, Arseven O, Kılıçaslan Z, ve ark. Plevra tüberkülozunda doku kültürünün tanıya katkısı. *Solunum* 1996;20:551-554.
19. Roth BJ. Searching for tuberculosis in the pleural space. *Chest* 1999;116:3-5.
20. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995;50:600-603.
21. Kataria YP, Khurshid I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2001;120:334-336.
22. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996;9:747-751.
23. Görgüner M, Cerci M, Görgüner İ. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. *Respirology* 2000;5:321-324.
24. Wongtim S, Silachamroon U, Ruxrungtham K, et al. Interferon gamma for diagnosis tuberculous pleural effusions. *Thorax* 1999;54:921-924.
25. Karalezli A, Gündoğdu C, Samurkaşoğlu B, ve ark. Tüberküloz plörezi tanısında gamma interferonun rolü. Adenozin deaminaz ile karşılaştırılması. *Solunum Hastalıkları* 1994;5:233-241.
26. Aktoğu S, Yorgancıoğlu A, Topçuoğlu R. Tüberküloz plörezide gamma interferonun tanısal değeri. *Tüberküloz ve Toraks* 1997;45:178-181.
27. Köktürk O, Ekim N, Fırat H, Nadirler F. Tüberküloz plörezilerinde plevra sıvısı/serum gamma interferon oranının tanısal değeri. *Toraks Dergisi* 2000;1: 30-34.
28. Al-Ali MA, Almasri NM. Development of contrlateral pleural effusion during chemotherapy for tuberculous pleurisy. *Saudi Med J*.2000;21:574-576