

Strokovni prispevek/Professional article

**INTRAPLEURALNA UPORABA STREPTOKINAZE**

## INTRAPLEURAL USE OF STREPTOKINASE

*Tomaž Štupnik, Stanko Vidmar, Janez Eržen, Mihael Sok*Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7,  
1525 Ljubljana**Izvleček**

- Izhodišča** *Intrapleuralna fibrinoliza s streptokinazo (SK) je stara in že nekoliko pozabljena metoda zdravljenja zanemarnjenih pleuralnih izlivov, ki lahko v nekaterih primerih zelo učinkovito nadomesti precej bolj agresivno kirurško zdravljenje.*
- Metode** *Retrospektivno smo obdelali podatke o bolnikih, ki smo jih na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo v letih 2004–2007 zdravili z intrapleuralnim dajanjem SK.*
- Rezultati** *V tem času smo SK uporabili pri 19 bolnikih, med njimi jih je 14 izpolnjevalo merila za vključitev v raziskavo: 7 bolnikov s parapnevmoničnim izlivom, 5 bolnikov z ostankom hemotoraksa in 2 bolnika s septiranim malignim izlivom. Pri vseh 14 bolnikih smo s trikratnim zaporednim dajanjem 500.000 IE SK dosegli opazno povečanje izločanja po drenu ter pomembno radiološko in klinično izboljšanje, zaradi katerega smo se lahko pri 9 bolnikih (64 %) izognili torakotomiji.*
- Zaključki** *Tudi naši rezultati potrjujejo v literaturi opisano visoko učinkovitost intrapleuralne fibrinolize s SK pri zdravljenju izbranih pleuralnih izlivov.*

**Ključne besede** *streptokinaza; fibrinoliza; parapnevmonični izliv; hemotoraks; dekortikacija pljuč***Abstract**

- Background** *Intrapleural application of streptokinase (SK) is an old and somewhat forgotten method of treatment of complicated pleural effusions. In a selected group of cases, SK can successfully replace more aggressive surgical procedures.*
- Methods** *A retrospective analysis of all intrapleural SK applications at our department between 2004 and 2007 was performed.*
- Results** *14 patients met the study inclusion criteria: 7 parapneumonic effusions, 5 residual hemothoraces and 2 loculated malignant effusions. Significant increase of the drained volume with notable radiological and clinical improvement followed the applications of 500,000 IU of SK in all patients and 9 patients (64 %) were spared the painful thoracotomy.*
- Conclusions** *Our data supports the evidence on high efficiency of the intrapleural fibrinolysis with SK in a selected population of complicated pleural effusions.*

**Key words** *streptokinase; parapneumonic effusion; hemothorax; lung decortication***Avtor za dopisovanje / Corresponding author:**

Tomaž Štupnik, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

## Uvod

Plevralni prostor je navidezen prostor, obdan z 1–2 mm debelo visceralno in parietalno pleвро, v katerem je navadno 5–10 ml serozne tekočine. Kadar je tekočine več, govorimo o plevralnem izlivu, o fibrotoraksu pa, kadar se v plevralnem prostoru pojavi brazgotinasto (fibrozno) tkivo, ki pljuča in prsno steno uklešči v neraztegljiv brazgotinasti oklep.

Posledica fibrotoraksa so restriktivne motnje ventilacije (zmanjšani pljučni volumen, difuzijska kapaciteta in pretok v izdihu), ki so bolj kot od debeline odvisne od površine plevralne debelike. Na frenikokostalni sinus omejena debelika zmanjša ventiliranje in perfuzijo prizadetega pljučnega krila za približno četrtino, bolj obsežne spremembe pa lahko za več kot polovico.<sup>1</sup>

Najpogostejši vzroki fibrotoraksa so:

- zanemarjeni plevralni izlivi (parapnevmonični, kardiogeni, maligni, po operacijah);
- hemotoraksi različnega izvora (po poškodbi, iatrogeni);
- kronični empiem plevre.

Parapnevmonični izlivi so zelo pogosti spremljevalci bakterijskih pljučnic. Po Lightu<sup>2</sup> ločimo štiri faze vnetja plevre:

- suhi plevritis, ko se vnetje iz pljučnega parenhima razširi na visceralno pleвро in povzroči značilno plevritično bolečino, ne pa tudi plevralnega izliva;
- eksudativno fazo, med katero vnetni proces v plevralnem prostoru sproži nabiranje bistre, običajno sterilne in z levkociti revne tekočine, ki ji pravimo enostavni parapnevmonični izliv in ga lahko s primernim antibiotikom popolnoma pozdravimo;
- fibrinopurulentno fazo, v kateri se plevralni izliv najprej zgosti v okužen moten eksudat (zapleten plevralni izliv) ali še naprej v pravi gnoj (empiem). Odlaganje fibrina in tvorba fibrinskih mren (sept) pogosto onemogočata učinkovito drenažo;
- fazo organizacije, v kateri fibroblasti prej nežne fibrinske mreže postopno spremenijo v čvrsto in neraztegljivo plevralno debeliko – fibrotoraks.

Zaradi nezanesljivih biokemičnih meril (pH < 7,0–7,1, visoka vsebnost LDH, nizka vsebnost glukoze ipd.) ter neustreznega zdravljenja še vedno marsikdaj zamudimo primerni čas za učinkovito torakalno drenažo številnih parapnevmoničnih izlivov.<sup>2</sup>

Hemotoraks najpogosteje najdemo pri poškodovanih s poškodbami prsnega koša (največkrat zlomi reber), pogosto pa tudi kot zaplet plevralne punkcije ali po operacijah v prsnem košu. Zaradi sile težnosti se večina krvnih celic zbere v najnižjih delih plevralne votline; najpogosteje v žlebu ob hrbtenici in v frenikokostalnem sinusu, ter hitro tvori želatinasti strdek, nad katerim ostane s celicami precej bolj revna plazma. Kljub pravočasni in ustrezni drenaži v približno desetini primerov v plevralnem prostoru ostane klinično pomemben ostanek (> 300 ml), ki pogosto zapusti trajne posledice v obliki kroničnega plevralnega izliva in fibrotoraksa. Manjši strdek lahko odstranimo videotorakoskopsko, večje pa največkrat le s torakotomijo.<sup>3</sup>

Fibrotoraks lahko poskušamo pozdraviti z dekortikacijo pljuč, ki je obsežna in krvava operacija, pri kateri skozi torakotomijo od pljuč, prsne stene in prepone odlučimo brazgotinasti oklep. Mnogi bolniki s fibrotoraksom so starejši in bolehajo tudi za drugimi boleznimi, zaradi katerih se za tako obsežno operacijo zelo pogosto ne odločimo. Z dekortikacijo marsikdaj ne uspemo bistveno izboljšati pljučne funkcije.<sup>4</sup>

Zato je daleč najboljše preprečevalno zdravljenje fibrotoraksa, tj. zgodnje in popolno izpraznjenje plevralnega prostora. V eni od v literaturi opisanih serij s 478 dreniranimi bolniki s hemotoraksom so morali dekortikacijo napraviti v osmih primerih, pri vseh pa so ugotovili različne napake v postopku zdravljenja, ki bi se jim lahko izognili in s tem preprečili nastanek fibrotoraksa.<sup>5</sup>

Najpogostejša napaka pri zdravljenju plevralnih izlivov je prepozno dreniranje plevralne votline, ki zaradi fibrina v fibrinopurulentni fazi ali koagulirane krvi ni več popolno. Na srečo lahko napako v določenih primerih popravimo z intraplevralno fibrinolizo, ki raztopi fibrinske mreže ter ponovno utekočini koagulirano kri.<sup>6</sup>

Intraplevralno uporabo SK za zdravljenje akutnih empiemov sta prva opisala Tillet in Sherry (1948), vendar sta zaradi nečistih pripravkov naletela na hude alergijske reakcije in krvavitve.<sup>6</sup> Kasnejše raziskave s čistejšimi pripravki so potrdile učinkovitost fibrinolize v 60–95 %, večinoma kot povečano dreniranje tekočine iz plevralnega prostora s sočasnimi radiološkimi in kliničnim izboljšanjem ter zelo redkimi stranskimi učinki. Niso pa uspeli dokazati zmanjšane tveganja za dekortikacijo ali izboljšane preživetja.<sup>3, 7–11</sup> Maskell (2003) je z ultrazvočno preiskavo (UZ) prsnega koša lepo prikazal izginotje fibrinskih mren po intraplevralni uvedbi SK.<sup>12</sup> Intraplevralno fibrinolizo v svojih smernicah (2003) za zdravljenje vnetja plevre priporoča tudi Torakalno združenje Velike Britanije (British Thoracic Society).<sup>13</sup>

Učinkoviti odmerki so bili največkrat 250.000–500.000 enot SK oziroma 100.000 enot urokinaze enkrat dnevno v 50–100 ml fiziološke raztopine; dajanje naj bi trajalo od 1 do 4 ur.

V večini raziskav<sup>7–10</sup> so fibrinolitič uporabili pri bolnikih s parapnevmoničnimi izlivi in empiemi plevre, nekateri pa tudi pri zdravljenju klinično pomembnih ostankov hemotoraksa, potem ko so od krvavitve minili vsaj 3 dnevi, saj so se bali ponovne krvavitve v plevralni prostor.<sup>3, 11</sup> Da intraplevralna uporaba fibrinolitič ne povzroči tudi sistemske fibrinolize, je za odmerke do 1.500.000 enot SK dokazal Davies (1998).<sup>14</sup>

Stranski učinki intraplevralne fibrinolize so bili redki, večinoma imunološki, vendar je bilo ocenjevanje alergijskega odgovora pri febrilnih bolnikih in ob sočasnem večtirnem antibiotičnem zdravljenju težavno. Laisaar (2003) je dokazal pomembno povečanje protistreptokinaznih protiteles 14 dni po trikratnem intraplevralnem dajanju 500.000 enot SK ter povezal dvig telesne temperature z intravensko senzibilizacijo.<sup>15</sup> Povečanje protistreptokinaznih protiteles je potrdil tudi Maskell (2005), ki je pri 202 bolnikih našel le 2 % alergijskih reakcij (vročina, srbečica, izpuščaj).<sup>16</sup>

V nobeni od serij pa niso povezali visokih titrov protistreptokinaznih protiteles z neučinkovitostjo intrapleuralne fibrinolize. Čeprav so stranski učinki intrapleuralne SK blagi, se jim lahko povsem izognemo z uporabo enako učinkovite, vendar dražje urokinaze.<sup>9</sup> Tudi na našem oddelku se pogosto srečamo z bolniki z zapletenimi plevralnimi izlivi in ostanki hemotoraksa, ki smo jih zaradi neučinkovite drenaže doslej večinoma zdravili videotorakoskopsko ali s torakotomijo.<sup>16</sup> Zanimalo nas je, ali se lahko pri nekaterih bolnikih z intrapleuralno fibrinolizo izognemo obsežnejši operaciji.

## Bolniki in metode

Zbrali smo podatke o dokaj heterogeni skupini 19 bolnikov, pri katerih smo med oktobrom 2004 in avgustom 2007 opravili intrapleuralno fibrinolizo s SK.

Pri vseh bolnikih je bil razlog za fibrinolizo plevralni izliv, ki ga z dreniranjem prsnega koša nismo uspeli zadovoljivo izprazniti. Osnovna vključitvena merila so bila:

- nekaj dni trajajoče minimalno iztekanje po drenu (< 150 ml/dan);
- z UZ ali računalniško tomografijo (CT) potrjen pomemben ostanek plevralnega izliva;
- primerno (običajno pod nadzorom UZ) nameščen torakalni dren (vsaj 8 mm/Ch24).

Merilom je zadostilo 14 bolnikov, 4 pa smo izločili zaradi neustrezno nameščenega torakalnega drena (preplitvo ali v pljučnem parenhimu), enega pa zaradi nejasne indikacije za dreniranje.

Odraslim bolnikom smo tri dni zapored po drenu vbrizgali po 500.000 enot SK v 50 ml fiziološke raztopine. Pri otroku smo uporabili odmerek 5000 enot/kg telesne teže, pri 5 bolnikih smo zaradi popolnega radiološkega izboljšanja SK dali manj kot trikrat. Po vbrizganju SK smo dren pretisnili in bolnikom naročili, naj vsake pol ure spremenijo položaj telesa (leže, na levem in desnem boku ter sede), po dveh urah pa smo nadaljevali dreniranje s podtlakom -20 cm H<sub>2</sub>O. Rezultat fibrinolize smo ocenjevali radiološko (z rentgenskim slikanjem pljuč) ter s spremljanjem dnevne količine drenirane vsebine pred dajanjem SK in po vbrizganju.

Podatke smo statistično obdelali s statističnim paketom SAS 9.0 (SAS, Carry, NC, ZDA). Pri analizi varianče smo uporabili funkcijo *glm*, v nekaterih primerih tudi podfunkcijo *repeated* za proučevanje časovnega vpliva.

## Rezultati

Razpredelnica 1 prikazuje demografske podatke bolnikov, med katerimi je bilo:

- 7 bolnikov s parapnevmoničnim izlivom v fibrinopurulentni fazi;
- 5 bolnikov z ostankom hemotoraksa (1 po poškodbi in 4 iatrogeni po punkciji kroničnega plevralnega izliva);
- 2 bolnika s septiranim malignim izlivom s karcinozo plevre.

## Razpr. 1. Demografski podatki.

Table 1. Demographic data.

Kategorija	Parapnevmonični izliv	Ostanek hemotoraksa	Septirani maligni izliv
Category	Parapneumonic effusion	Residual hemothorax	Loculated malignant effusion
n	7	5	2
Starost (leta) / Age (years)			
srednja vrednost / mean	52,2	59,3	62,5
razpon / range	10-94	42-70	58-67
Spol / Gender			
moški / male	4	3	1
ženski / female	3	2	1

Povprečna starost bolnikov je bila 56,2 leta, v skupini bolnikov s parapnevmoničnim izlivom pa je bil tudi 10-letni otrok.

Pri 9 bolnikih (64 %) smo fibrinolizo izbrali kot zadnji poskus pred invazivnim kirurškim zdravljenjem (s torakoskopijo ali s torakotomijo), pri ostalih 5 (36 %) pa se za operacijo zaradi prevelikega tveganja ob številnih pridruženih boleznih tudi po neuspehu fibrinolize najbrž ne bi odločili.

Slika 1 prikazuje dnevno sekrecijo po drenu za posamezne bolnike ter povprečja posameznih skupin, ki so navedena tudi v Razpredelnici 2. Povprečna sekrecija dan pred vbrizganjem SK je bila 175 ± 201 ml, dan po 1. dajanju 690 ± 470 ml in dan po 2. dajanju 388 ± 331 ml. Povečanje sekrecije po 1. in 2. dajanju je bilo statistično značilno ( $p < 0,05$ ) tako v celotnem vzorcu kot tudi v skupinah bolnikov s parapnevmoničnim izlivom in ostankom hemotoraksa. Skupina s septiranim malignim izlivom je bila premajhna ( $n = 2$ ) za ločeno statistično analizo.

## Razpr. 2. Količina dnevne sekrecije po drenu (ml).

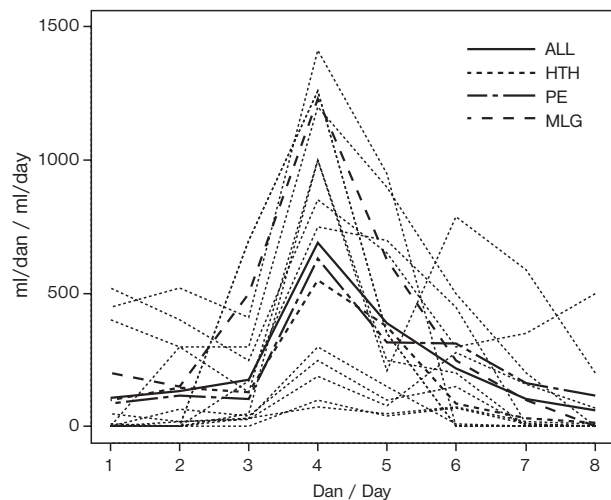
Table 2. Volume of daily drained fluid (ml).

Dan	Postopek	Vsi bolniki	Parapnevmonični izliv	Ostanek hemotoraksa	Septirani maligni izliv
Day	Procedure	All patients	Parapneumonic effusion	Residual hemothorax	Loculated malignant effusion
n		15	7	5	2
1		110 ± 200	88 ± 212	100 ± 197	200 ± 282
2		133 ± 182	116 ± 183	147 ± 212	150 ± 212
3		175 ± 201	105 ± 95	129 ± 164	500 ± 283
4	1. SK	690 ± 470*	629 ± 430*	548 ± 505*	1230 ± 389
5	2. SK	388 ± 331*	317 ± 290*	378 ± 387*	625 ± 353
6	3. SK	217 ± 242	314 ± 273	88 ± 125	250 ± 141
7		103 ± 182	163 ± 249	32 ± 72	100 ± 100
8		60 ± 144	118 ± 203	14 ± 31	

SK - Uporaba streptokinaze / Application of streptokinase

\* - Statistično značilno povečanje / Statistically significant difference ( $p < 0,05$ )

Pri vseh bolnikih smo po 1. in 2. dajanju SK ugotovili večje ali manjše, vendar pomembno klinično in radiološko izboljšanje. Največkrat smo ugotovili olajšano dihanje, zmanjšanje bolečine, padec telesne temperature ter padec vnetnih parametrov. Radiološko se je zasenčenje v plevralnem prostoru zmanjšalo ali popolnoma izginilo.



ALL – vsi bolniki / all patients, HTH – hemotoraks / hemothorax, PE – parapneumonični izliv / parapneumonic effusion, MLG – septirani maligni izliv / loculated malignant effusion

Sl. 1. Količina dnevne sekrecije po drenu (ml) pri uporabi SK 3., 4. in 5. dan.

Figure 1. Volume of daily drained fluid (ml) with SK application on days 3, 4 and 5.

Stranski učinki so bili blagi in večinoma klinično nepomembni. Nekateri bolniki so med vbrizgavanjem pripravka po drenu navajali hladen občutek, ki smo se mu izognili, ko smo raztopino ogreli na telesno temperaturo. Večina bolnikov je zaradi bolečine, ki jo običajno povzroči torakalni dren, jemala analgetike (največkrat diklofenak), vendar ob fibrinolizi nismo zaznali nikakršnega stopnjevanja bolečine. Kratkotrajni kašelj, ki se je v nekaj primerih pojavil, je najverjetneje nastal kot posledica hitre razbremenitve pleuralnega prostora in predihanja prej atelektatičnih pljuč. Alergijski odgovor v obliki srbeče urtikarije smo našli pri eni bolnici, vendar smo jo sočasno zdravili tudi s ceftriaksonom in klindamicinom, ki ju v preteklosti še ni jemala. Z antihistaminiki je urtikarija v nekaj dneh izzvenela.

## Razpravljanje

Tudi naši rezultati potrjujejo v literaturi opisano uspešnost intrapleuralne fibrinolize s SK, ki smo jo doslej v Sloveniji kljub enostavnosti in nepomembnim stranskim učinkom najbrž premalo uporabljali.

Nekateri pulmologi z njo niso imeli dobrih izkušenj, po našem mnenju najverjetneje zaradi premajhnega odmerka (100.000 enot SK), slabo umeščenega torakalnega drena ali neprimerne izbire bolnikov.

Fibrinolizi so nasprotovali tudi nekateri infektologi, predvsem zaradi ugotovitev doslej najbolj obširne multicentrične dvojno slepe raziskave intrapleuralne fibrinolize, v kateri je Maskell (2005) dokazal, da le-ta pri zdravljenju biokemično potrjenih eksudatov, kar se tiče umrljivosti, radiološkega izboljšanja, trajanja bolnišničnega zdravljenja in pogostnosti kirurških posegov nima nikakršnih prednosti pred placebom.<sup>16</sup>

Bouros (2006) je tej raziskavi očital predvsem to, da so v njej sodelovale zelo različne bolnišnice z zelo različnimi izkušnjami pri zdravljenju vnetnih bolezni plevre, da so uporabljali pretanke torakalne drene, ki jih niso uvajali pod nadzorom UZ ali CT, da so imeli sodelujoči centri pri indikacijah za kirurški poseg povsem proste roke ter se niso odločali po nikakršnem standardiziranem protokolu.<sup>18</sup> Maskell je tako v veliki meri le potrdil, da lahko vnetje plevre v eksudativni fazi največkrat popolnoma pozdravimo že z ustreznim antibiotikom in dreniranjem takrat še nezapletenega izliva.<sup>2</sup>

To pa ne velja za bolj izbrano skupino bolnikov, pri katerih je zaradi neučinkovitega antibiotika ali prepoznega dreniranja vnetje napredovalo v fibropurulentno fazo z zapletenim (septiranim) pleuralnim izlivom, ki zahteva kirurško zdravljenje ali fibrinolizo.

To je potrdil tudi Cameron (2004) v meta analizi, objavljeni v Cochranovi bazi<sup>19</sup> in zaključil, da intrapleuralna raba fibrinolitikov (urokinaze in SK) dokazano skrajša trajanje bolnišničnega zdravljenja, skrajša obdobje povečane telesne temperature in doseže radiološko izboljšanje. Število bolnikov je bilo premajhno, da bi dokazali manjšo umrljivost in manjšo pogostnost kirurških posegov, vendar ni gotovo, ali bi danes to sploh še lahko dokazovali, saj je randomizirani poskus z intrapleuralnim dajanjem placebo najbrž etično vprašljiv (ob dokazani 60- do 94-odstotni učinkovitosti SK ter zelo redkih blagih stranskih učinkih).

## Zaključki

Naše izkušnje kažejo, da ima intrapleuralna uporaba SK vsekakor svoje mesto v zdravljenju določenih pleuralnih izlivov.

Potrebna merila za uspešno intrapleuralno fibrinolizo so:

- primerna izbira bolnikov (zapleten pleuralni izliv, ostanek hemotoraksa);
- dobro umeščen torakalni dren;
- ustrezen odmerek fibrinolitika;
- pri ostankih hemotoraksa pa zaradi tveganja ponovne krvavitve tudi čas od poškodbe ali operacije, ki naj ne bi bil krajši od treh dni.

## Literatura

1. Deslauriers J, Paris F, Tarazona V. Fibrothorax and decortication. In: Pearson FG, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Heibert CA, McKnelly MF, Urschel HC, et al. Thoracic surgery. 2<sup>nd</sup> ed. Churchill and Livingstone; 2002. p. 1265-80.
2. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. Am J Med 1980; 69: 507-11.
3. Kimbrell BJ, Yamzon J, Petrone P, Asensio JA, Velmahos GC. Intrapleural thrombolysis for the management of undrained traumatic hemothorax: a prospective observational study. J Trauma 2007; 62: 1175-9.
4. Deslauriers J, Perrault LP. Fibrothorax and decortication. Ann Thorac Surg 1994; 58: 267-8.
5. Pomerantz M. Discussion of Wilson JM. Traumatic hemothorax: Is decortication necessary? J Thorax Cardiovasc Surg 1979; 77: 494.
6. Tillett WS, Sherry S. Effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal deoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguineous exudations. J Clin Invest 1949; 28: 173-86.

7. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52: 416-21.
8. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 37-42.
9. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, Chalkiadakis G, Panagou P, Siafakas NM. 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.
10. Maskell NA, Davies RJO. Effusions from parapneumonic infection and empyema. In: Light RW, Lee YCG, eds. *Textbook of pleural diseases*. London: Arnold; 2003. p. 310-28.
11. Oguzkaya F, Akcali Y, Bilgin M. Videothoracoscopy versus intrapleural streptokinase for management of post traumatic retained haemothorax: a retrospective study of 65 cases. *Injury* 2005; 36: 526-9.
12. Maskell NA, Gleeson FV. Images in clinical medicine. Effect of intrapleural streptokinase on a loculated malignant pleural effusion. *N Engl J Med* 2003; 3; 348: e4.
13. Davies CW, Gleeson FV, Davies RJ. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 2003; 58: ii18.
14. Davies CW, Lok S, Davies RJ. The systemic fibrinolytic activity of intrapleural streptokinase. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 328-30.
15. Laisaar T, Pullerits T. Effect of intrapleural streptokinase administration on antistreptokinase antibody level in patients with loculated pleural effusions. *Chest* 2003; 123: 432-5.
16. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352: 865-74.
17. Jerman J, Bitenc M. Operativno zdravljenje kroničnega empiema plevre. In: Zbornik radova 28. intersekcijjskog sastanka kirurga Slovenije i Hrvatske; Kirurške sekcije zbora liječnika Hrvatske i slovenskega zdravniškega društva. Ljubljana: Kirurška sekcija SZD; 1990. p. 53-5.
18. Bouros D, Antoniou KM, Light RW. Intrapleural streptokinase for pleural infection. *BMJ* 2006; 332: 133-4.
19. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002312.

---

Prispelo 2007-12-03, sprejeto 2008-01-10