

کاربرد نسبت بیلی روبین مایع پلور به بیلی روبین سرم برای افتراق مایع پلور اگزودا از ترانزودا

*دکتر محمد تو حیدری، *دکتر مرزده فروزان گهر، *دکتر داود عطاران، **دکتر عباسعلی امید، *دکتر فرهاد ملک

*بخش داخلی، بیمارستان قائم دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**بخش آسیب شناسی، بیمارستان قائم دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نویسنده مسئول: دکتر محمد توحیدی (E.mail: dr_mtowhidi@yahoo.com)

خلاصه

اولین اقدام تشخیصی برای بیمار مبتلا به پلورال افیوژن، افتراق مایع جنبی اگزودا از ترانزودا می‌باشد. هدف این مطالعه ارزیابی تأثیر نسبت بیلی روبین مایع پلور به بیلی روبین سرم و مقایسه آن با سه معیار پروتئین، LDH (lactic dehydrogenase) و کلاسترول مایع پلور در تشخیص اگزودا از ترانزودا می‌باشد. مطالعه به صورت آینده نگر در ۵۰ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن انجام شد. ۳۴ نفر پلورال افیوژن اگزوداتیو و ۱۶ نفر پلورال افیوژن ترانزوداتیو داشتند. ارتباط نسبت بیلی روبین مایع پلور به بیلی روبین سرم مساوی یا بیشتر از ۰/۶ با اگزودا بودن مایع که به وسیله سه معیار دیگر و در رابطه با اتیلوژی ثابت شده بیماری به دست آمد، از نظر آماری قابل ملاحظه بود. حساسیت، اختصاصی بودن و ارزش پیش بینی مثبت (positive predictive value - PPV) و منفی (negative predictive value - NPV) و کارایی به ترتیب ۷۶٪، ۸۷٪، ۹۳٪، ۶۳٪، ۸۷٪ بود. بنابراین نسبت بیلی روبین مایع پلور به بیلی روبین سرم (bilirubin ratio) می‌تواند در افتراق اگزودا از ترانزودا مؤثر باشد. علاوه بر آن اندازه گیری نسبت بیلی روبین مایع پلور به بیلی روبین سرم ارزاتر (cost effective) و بیشتر در دسترس می‌باشد. کلمات کلیدی: پلورال افیوژن، ترانزودا، اگزودا، بیلی روبین.

مقدمه

پلورال افیوژن می‌تواند به عنوان عارضه بیماریهای مختلف موضعی یا سیستمیک تظاهر نماید و اغلب برای پزشک مشکل تشخیصی ایجاد کند (۳). اولین اقدام تشخیصی برای بیمار مبتلا به پلورال افیوژن، افتراق بین مایع جنبی اگزودا و ترانزودا می‌باشد که غالباً مکانیسم فیزیوپاتولوژیک بیماری زمینه ای را نشان می‌دهد و تشخیصهای افتراقی و نیاز به اقدامات تشخیصی بعدی را مشخص می‌نماید (۸). تاکنون معیارهای تشخیصی پیشنهادی توسط لایت (Light) و همکارانش (۷) روش استاندارد برای افتراق بین مایع جنبی اگزودا از ترانزودا بوده است. میزان LDH مایع پلور مساوی یا بیشتر از ۲۰۰ واحد-میزان پروتئین مایع پلور مساوی یا بیشتر از ۳ گرم در صد میلی لیتر و نسبت LDH مایع پلور به LDH سرم مساوی یا بیشتر از ۰/۶، نسبت پروتئین مایع پلور به پروتئین سرم مساوی یا بیشتر از ۰/۵ به عنوان معیارهای مایع پلور اگزوداتیو تعریف شده است (۳، ۱۴). روشهای دیگری برای افتراق مایع جنبی اگزودا از ترانزودا پیشنهاد شده است. این روشها مشتمل بر استفاده از غلظت

کلاسترول مایع پلور (۳، ۶، ۱۴)، گرادیان آلبومین سرم و مایع جنبی (۲، ۱۱، ۱۲) و نسبت بیلی روبین مایع پلور به بیلی روبین سرم می‌باشد (۹). در مورد اینکه کدام روش صحیحتر و مؤثرتر است، اختلاف نظر وجود دارد (۲).

Meisel و همکارانش (۹) در سال ۱۹۹۰ در یک مطالعه مقدماتی به این نتیجه رسیدند که نسبت بیلی روبین کل مایع پلور به بیلی روبین سرم به عنوان یک معیار جایگزینی برای افتراق اگزودا از ترانزودا می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. بررسی این مسئله انگیزه این مطالعه قرار گرفت.

هدف مطالعه حاضر ارزیابی تأثیر و کاربرد این معیار برای افتراق مایع جنبی اگزودا از ترانزودا و مقایسه دقت تشخیصی این پارامتر با سه معیار دیگر شامل پروتئین، LDH و کلاسترول مایع پلور در تشخیص پلورال افیوژن اگزودا از ترانزودا می‌باشد.

روش کار

مطالعه به صورت آینده نگر و توصیفی در ۵۰ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن که در طول یکسال به بیمارستان قائم و درمانگاه های

به کار برده شده بین پلورال افیوژن اگزوداتیو و ترانزوداتیو وجود دارد به استثناء قند و بیلی روبین مایع پلور که در افتراق اگزودا از ترانزودا ارزشی ندارد.

جدول ۱: میزان میانگین، انحراف معیار و آزمون T در پارامترهای مطالعه شده در پلورال افیوژن اگزوداتیو و ترانزوداتیو.

پارامتر	انحراف معیار ± میانگین اگزودا	انحراف معیار ± میانگین ترانزودا	آزمون T
پروتئین مایع پلور	۳/۵۱۹ ± ۰/۹۲۵	۲/۳۹۵ ± ۰/۶۱۶	P = ۰/۰۰۰۱
مایع LDH پلور	۷۴۰/۸۵ ± ۷۳۳/۶۴	۳۴۵/۴۳ ± ۳۰۵/۴۳	P = ۰/۰۰۰۳
کلسترول مایع پلور	۲۶/۶۳ ± ۷۵/۹۱	۳۰/۷۸ ± ۴۶/۳۱	P = ۰/۰۰۰۱
گلوکز مایع پلور	۲۴/۰۷ ± ۹۴/۷۶	۶۱/۵۶ ± ۱۱۴/۵۶	P = ۰/۲۳۱
بیلی روبین مایع پلور	۰/۸۷۰ ± ۰/۸۴۱	۰/۱۹۴ ± ۰/۳۹۸	P = ۰/۰۰۵۱

در مطالعه ما ارتباط قابل ملاحظه ای بین میانگین معیارها با اتیولوژی ثابت شده پلورال افیوژن وجود نداشت. به استثناء میزان LDH مایع پلور با افیوژن ناشی از سرطان، که ارتباط معنی داری وجود داشت (P < ۰/۰۰۱). به عبارت دیگر در پلورال افیوژن به علت سرطان میزان LDH مایع پلور از سایر علل پلورال افیوژن اگزوداتیو به طور قابل ملاحظه ای بالاتر بود. در این مطالعه میزان درصد طبقه بندی شده غلط (misclassified) در هر یک از ۳ معیار پروتئین و LDH و کلسترول مایع پلور ۶٪ ولی برای نسبت بیلی روبین مایع پلور به سرم ۱۲٪ بود (جدول ۲).

جدول ۲: تعداد پلورال افیوژن در دو گروه اگزودا و ترانزودا و میزان طبقه بندی شده غلط نسبت به کل افراد مورد مطالعه.

پارامتر	ترانزودا (n = ۱۶)	اگزودا (n = ۳۴)	کل (n = ۵۰)
پروتئین مایع پلور	۱۹	۳۱	۳ (۶٪)
LDH مایع پلور	۱۳	۳۷	۳ (۶٪)
کلسترول مایع پلور	۱۳	۳۷	۳ (۶٪)
نسبت بیلی روبین	۲۲	۲۸	۳ (۶٪)

در مورد حساسیت و ویژگی هر کدام از معیارها، با استفاده از نسبت بیلی روبین (bilirubin ratio) حساسیت ۷۶٪ و ویژگی

وابسته مراجعه داشتند، انجام شد. بعد از گرفتن تاریخچه و معاینه فیزیکی و گرفتن رادیوگرافی ریه ها و تأیید وجود پلورال افیوژن، اقدام به تورااستز و کشیدن مایع پلور به میزان ۲۰ میلی لیتر شد و حدود ۰/۵ میلی لیتر (۲۵۰۰ واحد) هپارین به آن اضافه گردید و همزمان میزان ۵ میلی لیتر خون از بیمار گرفته شد. مایع پلور از نظر میزان گلوکز، پروتئین کل، LDH، کلسترول، بیلی روبین کل و نمونه خون از نظر بیلی روبین کل مورد آزمایش قرار گرفت. تمام تستها به روش آنزیماتیک انجام شد به غیر از پروتئین که به روش دستی اندازه گیری شد. تشخیص قطعی و نهایی علت پلورال افیوژن (اتیولوژی) با اقدامات و ارزیابی های کلینیکی، رادیولوژیکی، میکروبیولوژیکی و بیوشیمیایی و آسیب شناسی در این ۵۰ بیمار اثبات شد. معیارهای بیوشیمیایی زیر به عنوان مایع پلور اگزوداتیو پذیرفته شد (۴، ۷، ۹): پروتئین کل مایع پلور مساوی یا بیشتر از ۳ گرم در دسی لیتر، LDH مایع پلور مساوی یا بیشتر از ۲۰۰ واحد، کلسترول مایع پلور مساوی یا بیشتر از ۴۵ میلی گرم در دسی لیتر، نسبت بیلی روبین کل مایع پلور به بیلی روبین سرم (bilirubin ratio) مساوی یا بیشتر از ۰/۶.

تحلیل آماری: اهمیت آماری ارتباط نسبت بیلی روبین به میزان ۰/۶ یا بیشتر با مایع اگزوداتیو با مراجعه به اتیولوژی ثابت شده پلورال افیوژن با استفاده از تست T Student تأثیر کاربردی یا مفید بودن هر یک از معیارها با استفاده از روش Bayesian برای اندازه گیری حساسیت، ویژگی و ارزش پیش بینی مثبت PPV و منفی NPV و کارآیی آن تعیین گردید. اهمیت آماری اختلاف بین میانگینها توسط آزمون T اثبات گردید.

نتایج

در این مطالعه ما در پنجاه بیمار مبتلا به پلورال افیوژن، ۱۶ بیمار پلورال افیوژن ترانزودا و ۳۴ بیمار پلورال افیوژن اگزوداتیو داشتند. شایعترین علت پلورال افیوژن ترانزودا نارسائی احتقانی قلب در ۱۱ نفر از ۱۶ مورد و علل دیگر: سیروزیس در ۳ نفر و سندرم نفروتیک ۱ نفر و سندرم انسداد ورید اجوف فوقانی در ۱ نفر بود. در ۳۴ نفر با پلورال افیوژن اگزوداتیو، شایعترین علت سل در ۱۹ نفر و سایر علل ۹ نفر با علت سرطان و ۶ نفر پاراپنومونیک افیوژن داشتند. همان طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، اختلاف معنی داری در میانگین تمام معیارهای

بحث

اولین قدم در تشخیص اتیولوژیک پلورال افیوژن تعیین و مشخص کردن نوع مایع پلور اگزودا از ترانزودا می‌باشد (۷). معیارهای Light که در سال ۱۹۷۲ به چاپ رسید (۶) به صورت گذشته نگر (retrospective) تدوین شده و حساسیت و ویژگی آن در تعیین پلورال افیوژن اگزوداتیو نزدیک ۱۰۰٪ گزارش شد ولی در چند مطالعه آینده‌نگر چنین نتایجی حاصل نشد در نتیجه پیشنهادات چندی به صورت جایگزین ارائه شد (۲، ۶، ۹، ۱۱، ۱۳). نتایج مطالعه مقایسه ای به وسیله Burgess و همکارانش (۱) نشان داد که معیارهای Light حساسیت ۹۸٪ و ویژگی ۸۳٪ را دارد. این مؤلفین نتیجه گرفتند که معیارهای لایت بهترین روش افتراق اگزودا از ترانزودا است. روشهای دیگری برای این افتراق پیشنهاد شده که در مقدمه ذکر شد. Meisel و همکارانش (۸) مایع پلور اگزوداتیو را با نسبت بیلی رویین مایع پلور به بیلی رویین سرم مساوی یا بیشتر از ۰/۶ توصیف نمودند و در مطالعه ایشان حساسیت و ویژگی ۹۶٪ و ۸۳٪ به ترتیب به دست آمد، در مقایسه با معیارهای لایت که حساسیت و ویژگی ۹۰٪ و ۸۲٪ داشت. در مطالعه دیگر به وسیله Yilmaz و همکاران (۱۴) با استفاده از معیارهای Light ۹۴/۵٪ از افیوژنهای پلور به طور صحیح طبقه بندی شدند و حساسیت و ویژگی ۹۹/۳٪ و ۸۷/۶٪ به ترتیب حاصل شد. با استفاده از نسبت بیلی رویین نتایج زیر از نظر حساسیت و ویژگی و کارایی ۹۲/۹٪ و ۹۶/۲٪ به ترتیب به دست آمد (جدول ۵). در این مطالعه استفاده از کلسترول مایع پلور نتایج زیر را به ترتیب ۹۵/۷٪ و ۹۵/۳٪ و ۹۶/۲٪ داشت.

در متا آنالیز مطالعاتی که ارزش تشخیصی تستهای مختلف را در مایع پلور گزارش کرده و به وسیله Heffner و همکاران (۳) انجام شده است، در هشت مطالعه اولیه در ۱۴۴۸ بیمار یک یا چند آزمایش زیر به عمل آمد: پروتئین مایع پلور، نسبت پروتئین مایع پلور به سرم، نسبت بیلی رویین، LDH مایع پلور و نسبت LDH (مایع پلور به سرم)، کلسترول مایع پلور و نسبت کلسترول (مایع پلور به سرم) و گرادیان آلومین، در تمام این هشت تست دقت تشخیصی یکسانی با ارزیابی توسط تحلیل (ROC) Receiver operating characteristic به دست آمد، به جز برای نسبت بیلی رویین که دقت تشخیصی

۸۷/۵٪ را دارا بود. از ۳۴ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن اگزوداتیو ۲۶ بیمار (۷۶ درصد) نسبت بیلی رویین بیشتر از ۰/۶ داشته اند، در حالی که از ۱۶ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن ترانسوداتیو فقط ۲ بیمار (۱۲٪) نسبت بیلی رویین بیشتر از ۰/۶ داشتند. تست X^2 ارتباط معنی دار آماری بین نسبت بیلی رویین و نوع پلورال افیوژن نشان داد ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۳).

جدول ۳: تست X^2 (chi-square) برای نسبت بیلی رویین.

نسبت بیلی رویین	مجموع	< ۰/۶	> ۰/۶
اگزوداتیو	۳۴	۸	۲۶ (۷۶٪)
ترانزوداتیو	۱۶	۱۴	۲ (۱۲٪)
کل	۵۰	۲۲	۲۸

هنگامی که از دو معیار توام میزان پروتئین و LDH مایع پلور استفاده شد، حساسیت تا میزان ۹۷٪ و کارایی تا میزان ۹۰٪ افزایش پیدا کرد (جدول ۴). در این مطالعه استفاده از گلوکز و بیلی رویین کل مایع پلور در افتراق اگزودا از ترانزودا مفید نبود و ارتباطی بین میزان وسعت پلورال افیوژن و تشخیص اتیولوژیک آن پیدا نشد.

جدول ۴: نتایج آماری معیارهای بیوشیمی مایع پلور.

پارامتر	حساسیت %	ویژگی %	٪PPV	٪NPV	کارایی %
پروتئین	۸۵	۸۷/۵	۹۳/۵	۷۴	۷۳
LDH	۸۸	۵۷	۸۱	۶۹	۸۲
کلسترول	۹۴	۶۹	۸۶	۸۵	۸۶
نسبت بیلی رویین	۷۶	۸۷/۵	۹۳	۶۳	۸۷
پروتئین و LDH	۹۷/۱	۷۵	۸۹/۲	۹۲/۳	۹۰

کارایی: $(TP + TN) / (TP + TN + FP + FN)$

TP: مثبت حقیقی، TN: منفی حقیقی، FP: مثبت کاذب، FN: منفی کاذب

جدول ۵: مقایسه نتایج آماری معیار نسبت بیلی رویین مایع پلور به بیلی رویین سرم در ۴ مطالعه مختلف.

نوع مطالعه	تعداد	حساسیت %	ویژگی %	کارایی %
Yilmaz	۲۵۰	۹۰/۷	۹۲/۹	۹۶/۲
Burgess	۳۹۳	۶۱	۸۱	۷۵
Meisel	۵۱	۸۳	۹۶	۸۰
Present study	۵۰	۸۷/۵	۷۶	۸۷

افتراق آگزودا از ترانزودا از ارزش آماری بالایی برخوردار بوده، با این حال از آنجایی که اندازه گیری بیلی روئین مایع پلور و بیلی روئین سرم از نظر هزینه ارزاتر و از طرفی بیشتر در دسترس می‌باشد و در معیارهای لایت می‌بایستی اندازه‌گیری پروتئین و LDH در نمونه مایع پلور و سرم انجام شود و هزینه و صرف وقت بیشتری را ایجاب می‌نماید، طبق نتایج مطالعه حاضر استفاده از نسبت بیلی روئین مایع پلور به سرم بیشتر یا مساوی ۰/۶ می‌تواند برای تشخیص آگزودا از ترانزودا مؤثر باشد. در مطالعه ما اگر نتایج آماری نسبت بیلی روئین با پارامترهای بیوشیمیایی دیگر مانند پروتئین، LDH و کلسترول مایع پلور مقایسه شود می‌توان این نتیجه را گرفت که حساسیت نسبت بیلی روئین پائین تر (۰/۷۶) ولی ویژگی آن بالاتر و معادل پروتئین ۰/۸۷/۵ و کارآیی آن بالاترین رقم (۰/۸۷) را دارا می‌باشد (جدول ۴).

نتیجه اینکه نسبت بیلی روئین مایع پلور به سرم می‌تواند برای افتراق مایع پلور آگزودا از ترانزودا مفید باشد و در مقایسه با کلسترول مایع پلور از کارآیی و دقت بیشتری برخوردار است. چون قیمت آن نسبت به معیارهای لایت کمتر می‌باشد (۱/۳) بنابراین استفاده از معیار نسبت بیلی روئین را جهت افتراق آگزودا از ترانزودا به خصوص در کشور خودمان پیشنهاد می‌نمائیم که بیشتر مقرون به صرفه و به علاوه بیشتر و آسانتر در دسترس می‌باشد.

تشکر و قدردانی

به این وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که حمایت مالی این تحقیق را بر عهده داشته اند، سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Broaddus V. C., Light R. W., Disorders of the pleura, In: Murray J. F., Nadel J. A., Mason R. J., Boushey HA (eds), Textbook of respiratory medicine, 3rd edition, vol II, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000, pp.1995-2015.
2. Burgess L. J., Martiz F. J., Taljaard J. F., 1995, Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates, Chest, 107: 1504-09.
3. Hamm H., Broham U., Bohmer R., et al., 1987, Cholestrol in pleural effusion, a diagnostic

کمتری داشت. در این مطالعه تست توام دوتایی یا سه تایی دقت تشخیصی بیشتری در مقایسه با انجام یک تست به تنهایی داشت. اما امتحان odds ratio با ۰/۹۵ اطمینان آزمایش توام با برتری مشخص را نشان نداد. با احتمال زیاد محدودیت‌های مطالعات اولیه نتایج آنها را دچار انحراف bias کرده است.

در مطالعه Yilmaz (۱۴) وقتی از میزان LDH و کلسترول مایع پلور تواما استفاده شد، ویژگی و دقت بالاتری در مقایسه با استفاده از معیارهای لایت داشت. مشابه مطالعه Yilmaz (۱۴) و Heffner (۳) در مطالعه ما هم استفاده توام LDH و پروتئین مایع پلور باعث افزایش حساسیت و ویژگی و دقت تشخیصی شد. اما این افزایش آن قدر قابل ملاحظه نبود که بتوان استفاده از تست توام دوتایی را به عنوان معیار تشخیصی پلورال افیوژن آگزوداتیو توصیه نمود.

در مطالعه ما با استفاده از معیار نسبت بیلی روئین پلور به سرم حساسیت ۰/۷۶ حاصل شد ولی ویژگی و کارآیی آن به ترتیب ۰/۸۷/۵ و ۰/۸۷ بود. نسبت بیلی روئین مایع پلور به سرم در ۵۰ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن با سطح cut off ۰/۶ محاسبه شد. از ۳۴ مورد مایع پلور آگزوداتیو ۲۸ مورد به صورت صحیح طبقه بندی شدند و میزان حساسیت و ویژگی، NPV, PPV، و کارآیی به ترتیب ۰/۷۶، ۰/۸۷/۵، ۰/۹۳، ۰/۶۳ و ۰/۸۷ حاصل شد. Burgess NPV و همکارانش (۲) در ۳۱۸ بیمار نسبت بیلی روئین مایع پلور به سرم را محاسبه و حساسیت، ویژگی، NPV, PPV و کارآیی به ترتیب ۰/۸۱، ۰/۶۱، ۰/۸۱، ۰/۶۰ و ۰/۷۵ را به دست آوردند. در مطالعه ما حساسیت نسبت بیلی روئین پلور به سرم و ولی میزان ویژگی و کارآیی بالاتر از نتایج حاصله در مطالعه توسط Burgess (۲) و Meisel (۸) بود و از نتایج مطالعه توسط Yilmaz (۱۴) کمتر بود (جدول ۵).

همان طوری که در قسمت مقدمه ذکر شده است معیارهای لایت و همکاران روش استاندارد برای افتراق مایع پلور آگزودا از ترانزودا می‌باشد (۶) و همین طور در گزارشی اشاره شده است که نسبت بیلی روئین (مایع پلور به سرم) برتری نسبت به معیارهای لایت ندارد (۱). در مطالعه Burgess و همکاران نیز نشان داده شده است که معیارهای لایت و همکاران بهترین روش برای تشخیص مایع پلور آگزودا از ترانزودا می‌باشد. در مطالعه ما نیز میزان پروتئین، LDH و کلسترول مایع پلور جهت

10. Romero S., Candela A., Martin C., *et al.*, 1993, Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates, *Chest*, 104: 399-404.
11. Razi A., Mossavi G. H., 1999, Diagnostic value of serum - effusion albumin gradient in diagnosing exudative from transudative pleural effusion, *Arch. Iran. Med.*, 2: 187-190.
12. Roth B. J., O'Meara T. F., Cragun W. H., 1990, The serum effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions, *Chest*, 98: 546-49.
13. Storey D. D., Dines D. F., Coles D. T., 1976, Pleural effusion, a diagnostic dilemma, *J.A.M.A.*, 236 : 2183-86.
14. Valdes L., Pose A., Suarez J., *et al.*, 1991, Cholestrol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates, *Chest*, 99: 1097-1102.
15. Yilmaz A., Tunaboyu I. K., Akkaya E., Bayramgurler B. A., 2000, Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural exudates and transudates, *Respirology*, 5: 363-367.
- aid, *Chest*, 92: 296-300.
4. Heffner J. E., Brown L. K., Barbieri C. A., 1997, Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions, *Chest*, 111: 970-80.
5. Hull W. J., Majowski R. J., 1995, Diagnostic thoracentesis and pleural biopsy in pleural effusions, *Ann. Intern. Med.* 103: 799-802.
6. Keshmiri M., Hashemzadeh M., 1999, Use of cholestrol in the differentiation of the exudative and transudative pleural effusion, *Med. J. Islamic Rep Iran (MJIRI)*, 11: 187-190.
7. Light R. W., Mac Gregor M. I., Luchsinger P. C., *et al.*, 1972, Pleural effusion ; diagnostic separation of transudates from exudates, *Ann. Intern. Med.*, 77: 507-13.
8. Light R. W., *Pleural diseases*, 4th ed., Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.
9. Meisel J., Shumis A., Thaler M., *et al.*, 1990, Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates, *Chest*, 98 :141-144.