

## 소아의 흉수 치료에 있어서 유로키나제 효과

부산대학교 의과대학 소아과학교실

남 가 연 · 박 희 주

### The effectiveness of urokinase in treatment of pleural effusion in children

Ga-yeon Nam, M.D. and Hee-ju Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

**Purpose :** Pleural effusion is a common complications of pediatric bacterial pneumonia. Intrapleural administration of fibrinolytic agents such as urokinase have been used in the management of complicated parapneumonic effusions. But the safety and effectiveness of intrapleural urokinase instillations in children has not been confirmed. The aim of this study is to evaluate the safety and effectiveness of intraperitoneal urokinase in children.

**Methods :** We reviewed a total of 29 children diagnosed as parapneumonic effusion with septation by chest CT or chest ultrasonography. We divided them into two groups. Fourteen children treated with urokinase after thoracostomy (Group A) were compared with 15 children treated only with thoracostomy (Group B). The urokinase, 3,000 IU/kg/day, was injected into the pleural cavity twice a day.

**Results :** There was no statistical difference in sex and age between the two groups. Total drainage volume during thoracostomy in group A and B was 375.5 mL and 350.0 mL, respectively. It was not statistically significant. But the amounts of pleural fluid of group A on day 1, day 2 and day 3 were 102.5 mL, 100.0 mL, and 70.0 mL respectively and those of group B on day 1, day 2 and say 3 were 120.0 mL, 50.0 mL and 15.0 mL respectively. To compare group A with group B in the amounts of drainage volume on day 1 was not statistically significant, but the amounts of drainage volumes on day 2 and day 3 in group A were statistically more significant than group B (Day 1  $P=0.371$ , Day 2  $P=0.049$ , Day 3  $P=0.048$ , respectively). The duration of fever, antibiotics, thoracostomy and total hospital days. Were not statistically significant between the two groups. But the frequency of complications in Group A was statistically significantly lower than in group B.

**Conclusion :** Intrapleural instillation of urokinase facilitates the drainage of loculated pleural effusions, especially during the first 3 days, and it could reduce complications, such as pleural thickening, surgical managements, re-positioning of tube and re-thoracostomy. So intrapleural urokinase injection was and effective and safe treatment of pleural effusion in children ( $P=0.014$ ). (*Korean J Pediatr* 2007;50:660-664)

**Key Words :** Urokinase, Pleural effusion, In children

## 서 론

흉수는 소아의 세균성 폐렴에 흔히 동반되며 그 빈도는 21%

접수 : 2007년 5월 8일, 승인 : 2007년 6월 19일

본 연구는 부산대학교 의과대학, 부산대학교 병원의 지원으로 이루어 졌음.

책임저자 : 박희주, 부산대학교병원 소아과학교실

Correspondence : Hee-ju Park, M.D.

Tel : 051)240-7298 Fax : 051)248-6205

E-mail : phj7294@hanmail.net

에서 91%로 다양하게 보고되고 있다<sup>1,2)</sup>. 대부분의 흉수는 적절한 항생제를 사용함으로써 잘 치료되지만 때로는 흉관삽입술을 이용하여 치료하는 경우도 있다. 어떤 경우는 처음부터 흉막강내에 흉수와 함께 소방이 형성되어 흉관 삽입술로도 흉수가 잘 배액 되지 않는 경우도 있고 때로는 섬유소 침착이 진행되어 흉막강내에 격막이 형성되면서 소방이 형성되고 다수의 소방이 형성된 농흉으로 진행하게 된다<sup>3,4)</sup>.

1949년 Tillett과 Sherry<sup>5-7)</sup>가 흉막강내로의 streptokinase와 streptodornase 주입 치료함으로써 섬유용해제 주입치료를 시작 하였으나 흉통, 발열, 고혈압, 출혈 등과 같은 부작용으로 인해

널리 쓰이지는 못하였다.

1987년 섬유용해제인 유로키나제를 이용하여 치료를 시도하였으며, 흉막강내로의 유로키나제의 사용은 흉수와 농흉의 배액을 촉진시키고 새로운 fibrin 형성을 억제하고, 이미 만들어진 fibrin 격막을 감소시키는 작용을 하는 것으로 보고하였다<sup>8-10</sup>. 그 후 1989년 Moulton<sup>11</sup>이 유로키나제의 늑막강내 주입으로 농흉의 좋은 치료 성적을 보고하였고, 이 보고 후 유로키나제의 치료 유용성에 대한 몇몇 연구결과가 발표되었다<sup>12-17</sup>. 그러나 소아를 대상으로 하여 실시한 연구는 적어 아직 그 안정성과 효용성에 대한 보고는<sup>18-22</sup> 미미한 실정이고 국내에서는 소아를 대상으로 한 보고는 이루어지지 않았다.

따라서 본 저자는 폐렴성 흉수가 있는 환아에서 늑막강내로의 유로키나제 사용이 얼마나 효과적인지를 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

### 대상 및 방법

#### 1. 대 상

2002년 1월부터 2006년 7월까지 부산대학교 병원에서 흉수가 동반된 폐렴으로 진단받고 폐쇄식 흉관 삽입술을 시행한 환자 중 흉부 초음파 및 흉부 전산화단층촬영상 격막형성을 보이는 29명의 환아를 대상으로 하였다. 2004년 8월부터 2006년 7월까지 14명의 환아에게 폐쇄식 흉관 삽입술 시행 후 유로키나제를 사용하여 비교군(A군)으로 정하였고, 2002년 1월부터 2004년 7월까지 단순 폐쇄식 흉관 삽입술을 시행하고 유로키나제를 사용하지 않은 15명을 대조군(B군)으로 정하였다.

#### 2. 방 법

2004년 8월부터 격막이 형성된 폐렴성 흉수 환아에게 유로키나제를 사용하였으며 폐쇄식 흉관삽입술을 시행한 후 첫째 날부터 유로키나제를 사용하였다. 흉수의 배액량과 관계없이 이 기간 동안 흉관 삽입술을 시행한 모든 환자에게 유로키나제를 사용하였다.

유로키나제 사용은 유로키나제(녹십자, 경기도 용인시, 한국) 50,000 IU를 생리식염수 30 cc에 혼합하여 3,000 IU/kg 용량으로 사용하였으며 삽입된 흉관을 통해 무균적 방법으로 주입하였다. 주입 후 2시간 동안 켈리를 이용하여 흉관을 폐쇄하였고 30분 간격으로 양와위, 양측와위로 체위 변동을 하여 주입한 유로키나제가 고루 분포되도록 하였다. 2시간 후 폐쇄하였던 흉관을 열고 폐쇄식수봉배액법을 이용하여 배액하였다. 이와 같은 방법으로 하루 2차례 시행하였으며 유로키나제를 사용한 일 수는 평균 3일이었다.

유로키나제 사용군과 유로키나제 사용하지 않은 군에서 흉수의 배액량, 흉관을 삽입한 기간, 발열 일 수, 항생제 치료한 일 수, 총 입원 기간을 비교하였으며, 흉관삽관 후 흉막의 비후를

보인 경우, 외과적 수술(Video assisted thoracostomy surgery (VATS) decortication)을 필요로 한 경우, 흉관의 위치조정이 필요했던 경우, 흉관삽관술을 재시행한 경우 등을 후향적 방법으로 조사하였다.

### 3. 통계학적 방법

대상 군의 수가 적고 자료가 정규분포를 따르지 않기 때문에 흉수 배액량, 흉관 삽입 기간, 발열 일 수, 항생제 치료 일 수, 총 입원 기간의 중위수와 최소값, 최대값으로 표시하였고, Mann-Whitney test를 사용하였다. 합병증의 차이는 Fisher's exact test로 분석하여, P value <0.05인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 성별, 나이, 원인균

유로키나제를 사용한 군(A군)은 남아 8명, 여아 6명으로 평균 나이 4.4세(최소값 0.75세, 최대값 11세)였으며 유로키나제를 사용하지 않은 군(B군)은 남아 8명, 여아 7명으로 평균 나이는 3.3세(최소값 0.75세, 최대값 8세)이었다(Table 1).

총 29명 중 12명의 환아에서 혈액 또는 흉수액 배양 검사 혈청검사서 군이 확인되었고(31.4%), A군에서는 *Streptococcus pneumoniae*가 4명, *Mycoplasma pneumoniae* 1명, B군에서는 *S. pneumoniae* 4명, *M. pneumoniae* 3명으로 조사되었다. A군은 총 14명 중 5명이 원인균이 확인되었고(35.7%), B군은 총 15명 중 7명이 원인균이 확인되었다(46.6%)(Table 2).

### 2. 배액량

흉관 삽입한 기간 중 총 배액량은 A군 372.5 mL, B군 350.0

Table 1. Sex and Age Difference of Patients

	Group A	Group B
Sex (No.)		
Male	8	8
Female	6	7
Age (years)		
Mean age*	4.4±3.3	3.3±2.2
Range	0.75-1	0.75-8

\*P-value 0.29

Table 2. Causative Organisms of Pleural Effusion

	Group A (n=14)	Group B (n=15)
<i>S. pneumoniae</i>	4	4
<i>Mycoplasma</i>	1	3
Total	5 (35.7%)	7 (46.6%)

Abbreviation : *S. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*

**Table 3.** Drainage after Thoracostomy and Total Drainage

Hospital day	Group A (mL)	Group B (mL)	P-value
Day 1	102.5	120.0	0.371
Mean (rage)	(74-230)	(30-220)	
Day 2	100.0	50.0	0.049
Mean (rage)	(30-340)	(20-150)	
Day 3	70.0	15.0	0.048
Mean (rage)	(20-169)	(20-91)	

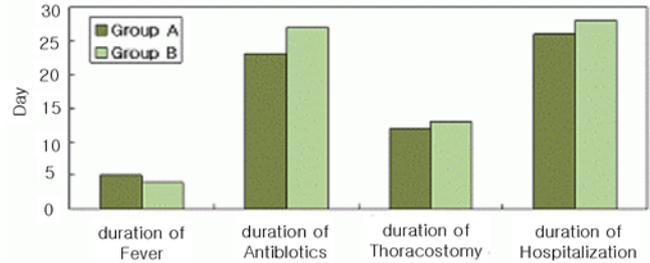
mL로 유로키나제 사용군과 사용하지 않은 군에서의 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 흉관 삽입술을 시행한 후 첫 3일간의 배액량을 비교해보면 흉관 삽관 후 첫째날 배액량은 A군 102.5 mL, B군 120.0 mL, 둘째날 배액량은 A군 100.0 mL, B군 50 mL, 셋째날은 A군 70 mL, B군 15 mL로 흉관삽관 후 유로키나제를 사용한 군에서 둘째날과 셋째날에 흉수의 배액량이 더 많았으며 첫째날은 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았지만 둘째날과 셋째날은 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ( $P=0.627$ , Day2  $P=0.049$ , Day3  $P=0.048$ )(Table 3).

**3. 발열일 수, 항생제 사용 기간, 흉관삽관 기간, 입원기간**

발열일 수는 A군은 5일(최소값 0일, 최대값 18일), B군은 4일(최소값 2일, 최대값 22일)로 유로키나제를 쓴 군과 쓰지 않은 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 항생제 사용한 기간은 A군은 23일(최소값 9일, 최대값 40일), B군은 27일(최소값 11일, 최대값 47일)로 유로키나제 사용하지 않은 군에서 항생제를 더 오랜기간 동안 사용한 것으로 조사되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $P=0.206$ ). 흉관삽관 기간은 A군은 12일(최소값 5일, 최대값 26일), B군은 13일(최소값 4일, 최대값 37일), 총 입원기간은 A군은 26일(최소값 13일, 최대값 43일), B군은 28일(최소값 12일, 최대값 19일)로 유로키나제 쓴 군과 쓰지 않은 군에서 통계적인 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

**4. 합병증**

치료 종결 후 흉부 전산화단층촬영상 흉막의 비후를 보인 환아는 A군에서는 1명, B군에서는 4명이었고, 폐쇄성 흉관 삽관과 항생제 치료에도 불구하고 증상 호전을 보이지 않고 흉부 전산화단층촬영상 호전을 보이지 않았던 환아가 B군에서 1명이 있었고 수술적 치료(VATS decortication)를 시행하였다. 또 B군의 2명의 환아에서 흉관 삽관 기간동안 효과적인 흉수 배액이 이루어지지 않아 흉관의 위치 조정이 필요하였고, 1명의 환아는 흉관삽관술을 재시행하였다. 유로키나제를 사용한 A군의 환아에서 수술적 치료가 필요하거나, 흉관의 위치조정, 흉관의 재삽입이 필요했던 경우는 없었는데, 합병증을 야기한 환자의 수는 A군에서는 1명, B군에서는 8명으로 통계적으로 유의하게 유로키나제를 사용한 군에서 적었다( $P=0.014$ )(Table 4).



**Fig. 1.** Overview of comparative result.

**Table 4.** Complicated Cases of Thoracostomy

	Group A (n=14)	Group B(n=15)
Pleural Thickening	1	4
VATS decortication	0	1
Re-positioning of tube	0	2
Re-thoracostomy	0	1
Total*	1	8

\* $P=0.014$

Abbreviation : VATS, video assisted thoracotomy surgery

**고 찰**

농흉이나 격막을 형성된 흉수를 동반하는 소아 세균성 폐렴의 치료는 많은 어려움이 따르게 된다. 잘 치료되지 못하면 섬유소가 침착되어 흉관 삽입술로도 배액이 흉막박피술이나 장기간 개방식배액을 요하는 경우도 있고, 장기적으로는 폐의 합병증을 야기할 수 있다.

1949년 Tillet과 Cherry<sup>5)</sup>가 흉강 내로 스트렙토키나제를 주사하여 성공적으로 환자를 치료할 수 있었다는 보고는 하였고 그 후에도 여러 보고에서<sup>6,7)</sup> 성공적이었다고 하였지만 부작용으로 인하여 그 안정성에 대한 의문이 계속 제기되었고 활발히 사용할 수 없었다.

그러나, 1987년 섬유용해제인 유로키나제를 이용하여 치료를 시도하였으며, 유로키나제가 흉막강 내로의 유로키나제의 사용은 흉수와 농흉의 배액을 촉진시키고 새로운 피브린 형성을 억제하고, 이미 만들어진 피브린 격막을 감소시키는 작용을 하는 것으로 보고하였다<sup>8-10)</sup>.

유로키나제는 섬유소용해제의 하나로 비활성 플라스미노겐을 활성 플라스민으로 분해하여 섬유소용해를 촉진시키고<sup>23)</sup> 스트렙토키나제와는 달리 항체 형성이 없고 발열과 같은 부작용이 적어 최근 흉수의 치료의 한 방법으로 이용되고 있다<sup>11, 12, 24)</sup>.

흉막의 염증을 일으키는 원인균은 지역사회 획득성의 경우 streptococcus가 가장 흔한 균으로 알려져 있고 다음으로 staphylococci, 그람 음성 균주들, 그리고 혐기성균이며, 원내 감염의 경우에는 약 50%가 staphylococci이고 이중 2/3는 methicillin 내성 staphylococcus(MRSA)이며 나머지 대부분은 그람음성균

이다<sup>25)</sup>. 본 연구에서는 *S. pneumoniae*가 8명의 환아에서 배양되어 가장 많이 배양되었고 다음으로 *M. pneumoniae*가 4명에서 확인되었는데 마이코플라즈마 폐렴은 진단 당시 모두 괴사성 폐렴의 형태였다. 그리고 원내 감염의 가장 흔한 원인 균으로 알려진 *Staphylococcus aureus*는 다른 균주들 보다 합병증을 잘 일으키는 균으로 알려져 있다. 본 연구에서도 임상 증상이 심하고 수술적 치료가 필요했던 환아 등은 *S. aureus* 감염이 강력히 의심되었던 경우가 있었으나 실제로 균이 배양되는 환아는 없었다.

본 연구에서 흉막의 비후를 보인 환아, 내과적 치료의 실패로 수술적인 치료가 필요했던 경우, 흉수의 배액이 원활히 이루어지지 않아 흉관의 위치조정이나 흉관의 재삽관이 필요했던 경우가 유로키나제 사용한 군에서 유로키나제를 사용하지 않은 군과 비교해서 의미있게 적었던 것과 연관 지어 볼 때, 유로키나제의 사용으로 초기에 빠른 흉수의 배액이 가능함으로써 결과적으로 치료가 종결 된 후 흉막의 비후와 같은 후유증을 남기는 경우가 더 적고 치료 실패도 적었던 것으로 추정된다.

그러나 발열일수, 항생제 사용일수, 총 흉관삽관기간, 총 입원기간 등에 있어서 유로키나제 사용한 군과 사용하지 않은 군에서의 의미 있는 차이를 보이지는 못했다. 초기에 효율적인 흉수의 배액이 가능하면 임상양상의 호전과<sup>12-15)</sup> 총 치료기간도 단축될 것으로 기대되고 실제 다른 연구에서 수술 빈도를 줄이고, 입원기간을 단축시킬 수 있었다는 보고가 있었다<sup>16, 17)</sup>. 이러한 차이는 본 연구에서 전체적인 환아의 수가 적고 2004년 8월 이후로 격막형성을 보이는 모든 흉수 환아를 대상으로 유로키나제를 사용하여 각각의 환아의 폐렴의 정도, 흉수의 량 등 병의 중등도에 대한 고려가 이루어지지 못하였기 때문으로 사료된다.

그러나 섬유소용해제인 유로키나제를 사용할 경우 부작용으로 출혈 경향 증가와 흉통이 발생할 수 있는데<sup>3, 28)</sup> 흉막강내로의 유로키나제의 사용으로 실제 출혈 부작용이 생기는 경우는 매우 드물다<sup>11, 12, 26)</sup>. 이는 흉막강내로 주입되는 유로키나제의 양은 혈관내로 직접 주입하는 유로키나제의 양에 비해 매우 적기 때문에 흉막강내로 유로키나제 사용은 안전하고 효과적인 치료 방법이라고 할 수 있다<sup>26, 27)</sup>. 본 연구에서도 유로키나제를 사용하였던 14명의 환아 중 혈액검사에서 출혈경향이 증가한 환아는 한명도 없었고, 유로키나제 사용 후 흉통을 호소하고 흉관을 통해 응고된 혈액 덩어리와 검붉은 색의 흉수가 배액된 환아는 1명 있었으나 현성 출혈은 아니었다.

그러나 불행히도 유로키나제가 흉수 치료에 효과가 있다는 연구는 있지만 아직까지 정확한 유로키나제 치료 적응증이나 유로키나제의 사용 방법, 사용 용량 등에 대한 상세한 보고는 없는 실정이다. 따라서 보다 많은 수의 환자를 대상으로 보다 더 장기간의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

**서론**: 유로키나제는 폐렴을 동반한 흉수 환아에서 흉관삽입술로도 배액이 어려운 경우 흉막강내로 주입함으로써 치료에 도움을 줄 수 있는 약제로 알려져있으나 소아를 대상으로 하여 유로키나제 사용에 대한 연구는 적고 아직 그 안정성과 효용성에 대한 보고도 미미한 실정이며, 국내에서 소아를 대상으로 한 보고는 거의 없는 실정이다.

**방법**: 2002년부터 2006년 7월까지 흉수 치료로 폐쇄식 흉관삽입술을 시행하고 흉부 초음파 및 CT상 격막형성이 관찰된 29명의 환아를 대상으로 하였다. 폐쇄식 흉관 삽입술 시행하고 유로키나제 사용한 군(A군, 14명)과 유로키나제를 사용하지 않은 대조군(B군, 15명)을 후향적으로 조사하여 Mann-Whitney test, Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다.

**결과**: 총 29명 중 A군과 B군의 성별, 연령에 있어서의 차이는 없었다. 폐쇄식 흉관 삽입 기간동안의 총 흉수 배액량은 두군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고( $P=0.776$ ), 흉관 삽관 후 첫째날의 배액량은 통계적인 유의한 차이는 없었으나 둘째날과 셋째날은 통계적으로 유의있게 A군에서 배액량이 많았다(Day 1;  $P=0.371$ , Day 2:  $P=0.049$ , Day 3:  $P=0.048$ , respectively). 발열 일수, 항생제 사용 일수, 총 흉관 삽관 기간, 총 입원일수는 양군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료 종결 후 늑막 비후를 보인 경우, 내과적 치료 실패하여 수술이 필요했던 경우, 흉관의 위치 조정이나 흉관의 재삽입이 필요했던 경우는 A 군에서 1명, B군에서는 8명으로 A 군에서 통계적으로 유의있게 합병증의 빈도가 낮았다( $P=0.014$ ).

**결론**: 유로키나제의 사용으로 초기 효율적인 흉수의 배액이 가능하였고 흉막의 비후, 수술적 치료가 필요한 경우 흉관의 재삽입 또는 위치조정이 필요한 경우 등의 빈도가 더 낮아 유로키나제가 격막 형성된 폐렴성 흉수 환아의 치료에 안전하고 유용한 방법이었다.

## References

- 1) Freij BJ, Jusziesz H, Nelson JD, Mccracken GH J. Parapneumonic effusions and empyema in hospitalized children: a retrospective review of 227 cases. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3:578-91.
- 2) Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1978;74:170-3.
- 3) Sahn SA. Use of fibrinolytic agents in the management of complicated parapneumonic effusions and empyemas. *Thorax* 1998;53(2 suppl):65S-72S.
- 4) Heffner JE. Indications for draining a parapneumonic effusion: an evidence-based approach. *Semin Respir Infect* 1999; 14:48-58.

- 5) Tillett WS, Sherry S. The effect in patients with streptococcal fibrinolysis (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949;28:173-90.
- 6) Tillett WS, Sherry S, Read CT. Use of streptokinase-streptodornase in the treatment of postpneumonic empyema. *J Thorac Surg* 1951;21:275-97.
- 7) Godley PJ, Bell RC. Major hemorrhage following administration of intrapleural streptokinase. *Chest* 1984;86:486-7.
- 8) Holden RW. Plasminogen activators: pharmacology and therapy. *Radiology* 1990;174:993-1001.
- 9) Bryant RE, Salmon CJ. Pleural empyema. *Clin Infect Dis* 1996;22:747-62.
- 10) Robert GW, Peter CP. Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children, *Radiology* 2003; 228:370-8.
- 11) Moulton JS, Moore PT, Mencini RA. Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase. *AJR* 1989;153:941-5.
- 12) Lee KS, Im JG, Kim YH, Hwang SH, Bae WK, Lee BH. Treatment of thoracic multiloculated empyema with intracavitary urokinase: a prospective study. *Radiology* 1991;179: 771-5.
- 13) Robinson LA, Moulton SL, Fleming WH, Alonso A, Galbraith TA. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyema. *Ann Thorac Surg* 1994;57:803-14.
- 14) Pllack JS, Passik CS. Intrapleural urokinase in the treatment of loculated pleural effusions. *Chest* 1994;105:868-73.
- 15) Moulton JS, Benkert RE, Wisiger KH, Chambers JA. Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest* 1995; 108:1252-9.
- 16) Sankaran K, Nikhil A, Allen JD, Gustaco S. Urokinase in the management of complicated parapneumonic effusions in children. *Chest* 1997;112:1579-83.
- 17) Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas NM. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusion and empyema. *Ann J Respir Crit Care Med* 1999;159:37-42.
- 18) De Benedictis FM, De Giorgi G, Niccoli A, Troiani S, Rizeo F, Lemmi A. Treatment of complicated pleural effusion with intracavitary UK in children. *Pediatri Pulmonol* 2000;29:438-42.
- 19) Kornecki A, Sivan Y. Treatment of loculated pleural effusion with intrapleural urokinase in children. *J pediatr surg* 1997; 32:1473-5.
- 20) Stringel G, Hartman AR. Interaural instillation of urokinase in the treatment of loculated pleural effusion in children. *J Pediatr surg* 1994;19:1539-40.
- 21) Krishnan S, Amin N, Dozor AJ, Stringel G. Urokinase in the management of complicated parapneumonic effusion in children. *Chest* 1997;112:1579-83.
- 22) Cochran JB, Tecklenburg FW, Turner RB. Intrapleural instillation of fibrinolytic agents for treatment of pleural empyema. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:39-43.
- 23) Lijnen HR, Collen D. Molecular mechanism of thrombolytic therapy. *Hemostasis* 1986;16:3.
- 24) 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.
- 25) Najib MR, Stephen JC, Rovers JO. The approach to the patient with a parapneumonic effusion. *Clin Chest Med* 2006;27:253-66.
- 26) Fraedrich G, Hofmann P, Effenhauser P. Instillation of fibrinolytic enzymes in the treatment of pleural empyema. *Thrac Cardiovasc Surg* 1982;30:36-8.
- 27) Borbato A, Panizzolo C, Moncioltti C, Marcucci C, Stefanutti G, Gamba PG. Use of urokinase in childhood pleural empyema. *Pediatr Pulmonology* 2003;35:50-5.
- 28) Rosen H, Nadkarni V, Theroux M, Padman R, Klein J. Intrapleural streptokinase as adjunctive treatment for persistent empyema in pediatric patients. *Chest* 1993;103:1190-3.