

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΤΟΥ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ
ΥΓΡΟΥ»**

**ΝΕΚΤΑΡΙΑ Ι. ΞΗΡΟΥΧΑΚΗ
ΙΑΤΡΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2001

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Σιαφάκας Νικόλαος, Καθηγητής Πνευμονολογίας**
- 2. Ηλιόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αιματολογίας**
- 3. Μπούρος Δημοσθένης, Αν. Καθηγητής Πνευμονολογίας**

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Σιαφάκας Νικόλαος, Καθηγητής Πνευμονολογίας**
- 2. Ηλιόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αιματολογίας**
- 3. Ασκητοπούλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας**
- 4. Καφάτος Αντώνιος, Καθηγητής Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής**
- 5. Μπούρος Δημοσθένης, Αν. Καθηγητής Πνευμονολογίας**
- 6. Γεωργόπουλος Δήμήτριος, Αν. Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας**
- 7. Καρκαβίτσας Νικόλαος, Αν. Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής**

Στη μνήμη του πατέρα μου
Ιωάννη Ξηρουχάκη

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Σιαφάκα Νικόλαο ο οποίος μου ανέθεσε το θέμα της διατριβής αυτής και βοήθησε στην εκπόνησή της με τη στενή εποπτεία του και τις πολύτιμες συμβουλές του.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Επίκουρο καθηγητή Αιματολογίας κ. Αλεξανδράκη Μιχάλη για τη σημαντική βοήθειά του καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης και την σοβαρή συμβολή του στο πειραματικό μέρος. Την Επίκουρη καθηγήτρια Αιματολογίας κ. Κυριάκου Δέσποινα για την βοήθειά της στο πειραματικό μέρος. Τον Επίκουρο καθηγητή Επιδημιολογίας κ. Τζανάκη Νικόλαο για τη βοήθειά του στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων και για όλες τις πολύτιμες συμβουλές κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Θα ήθελα τέλος να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Περιεχόμενα

A. Γενικό μέρος

Συντομογραφίες.....7-8

Κεφάλαιο 1ο

1. Ανατομία της υπεζωκοτικής κοιλότητας.....10-11

2. Ιστολογία της υπεζωκοτικής κοιλότητας.....11-13

Κεφάλαιο 2ο

1. Φυσιολογία της υπεζωκοτικής κοιλότητας.....15-20

Κεφάλαιο 3ο

1. Παθογένεση της υπεζωκοτικής συλλογής.....22-26

Κεφάλαιο 4ο

1. Διαφορική διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής.....28-32

2. Γενικές μέθοδοι για τη διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής.....32-35

Κεφάλαιο 5ο

1. Κυτταροκίνες.....37-39

2. Κυτταροκίνες στο πλευριτικό υγρό και ανοσολογία της φλεγμονώδους αντίδρασης του υπεζωκότα.....40-42

B. Ειδικό μέρος

Εισαγωγή43-44

1. Μελέτη 1η: Διαγνωστική αξία της φερριτίνης, απτοσφαιρίνης, α1-αντιθριψίνης, γαλακτικής δεϋδρογενάσης

και συμπληρώματος στη διαφορική διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής.....	46-53
2. <u>Μελέτη 2η</u> : Διαγνωστική αξία της ιντερλευκίνης-1α, της ιντερλευκίνης-6, και του παράγοντα νέκρωσης όγκου στην υπεζωκοτική συλλογή.....	55-61
3. Γενική συζήτηση.....	62-64
4. Συμπεράσματα και προοπτική της μελέτης.....	65-65
5. Βιβλιογραφία.....	66-78

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

1. FRC (Functional Residual Capacity): Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα
2. TLC (Total Lung Capacity): Ολική πνευμονική χωρητικότητα
3. Ppl (Pleural Pressure): Υπεζωκοτική πίεση
4. Palv (Alveolar Pressure): Κυψελιδική πίεση
5. P_B (Barometric Pressure): Βαρομετρική πίεση
6. VC (Vital Capacity): Ζωτική χωρητικότητα
7. MIP (Maximal Inspiratory Pressure): Μεγίστη εισπνευστική πίεση
8. P_aO₂ (Partial Pressure of O₂): Μερική πίεση O₂ στο αίμα
9. FVC (Forced Vital Capacity): Δυναμική ζωτική χωρητικότητα
10. V'/Q' (Ventilation-Perfusion ratio): Σχέση αερισμού-αιμάτωσης
11. IL-1 (Interleukine-1): Ιντερλευκίνη-1α
12. IL-6 (Interleukine-6): Ιντερλευκίνη-6
13. TNF-α (Tumor Necrosis Factor-α): Παράγοντας νέκρωσης όγκου
14. NK (Natural Killers): Φονικά κύτταρα
15. LPS (Lipopolysaccharide): Λιποπολυσακχαρίτης
16. TGFb (Transforming Growth Factor-b): Παράγοντας τροποποίησης του όγκου
17. PAF (Platelet Activated Factor): Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων
18. IL1Ra (Interleukine-1 Receptor α): Υποδοχέας της ιντερλευκίνης-1
19. ADA (Adenosine Deaminase): Απαμινάση της αδενοσίνης
20. LDH (Lactate Dehydrogenase): Γαλακτική δεϋδρογενάση
21. NS (Non Significant): Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά
22. PPD (Purified Protein Derivative): Παράγωγο κεκαθαυμένης πρωτεΐνης

23.SEM (Standard Error): Σταθερό σφάλμα μέσης τιμής

24.ROC: Receiver Operating Characteristics Curve analysis

Κεφάλαιο 1^ο

1. Ανατομία της Υπεζωκοτικής κοιλότητας

2. Ιστολογία της Υπεζωκοτικής κοιλότητας

1) ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ

Η υπεζωκοτική κοιλότητα αποτελεί το χώρο που σχηματίζεται από μια λεπτή μεμβράνη (*υπεζωκότας*), η οποία καλύπτει το πνευμονικό παρέγχυμα, το μεσοθωράκιο, το διάφραγμα και το θωρακικό κλωβό. Η υπεζωκοτική κοιλότητα σχηματίζεται από τον *τοιχωματικό* και τον *σπλαγχνικό* υπεζωκότα.

Ο *σπλαγχνικός υπεζωκότας* καλύπτει το πνευμονικό παρέγχυμα (πνεύμονα) και τις μεσολόβιες πτυχές.

Ο *τοιχωματικός υπεζωκότας* καλύπτει εσωτερικά τον θωρακικό κλωβό, εφάπτεται δηλαδή στην ενδοθωρακική κοιλότητα και χωρίζεται επιμέρους στο μεσοθωρακικό, τον διαφραγματικό και στον πλευρικό υπεζωκότα.

Τα δύο πέταλα του υπεζωκότα δεν εφάπτονται απολύτως μεταξύ τους λόγω μικρής ποσότητας υγρού (*πλευριτικό υγρό*) που υπάρχει πάντα εντός της κοιλότητας. Το πάχος της υπεζωκοτικής κοιλότητας είναι περίπου 18-20 μm και η επιφάνεια του υπεζωκότα και στα δύο ημιθωράκια είναι περίπου 2 τετραγωνικά μέτρα (m^2).

Λειτουργίες και χρησιμότητα της υπεζωκοτικής κοιλότητας

1. Επιτρέπει την κίνηση του πνεύμονα σε σχέση με το θωρακικό τοίχωμα. Επομένως, εάν ο πνεύμονας ήταν στενά συνδεδεμένος με το θωρακικό κλωβό, τότε θα υπήρχε περιορισμός στην έκπτυξη του.
2. Ο τοιχωματικός υπεζωκότας προβάλλει επιπλέον μηχανική στήριξη στον πνεύμονα.

2) ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ

Ο τοιχωματικός υπεζωκότας εκτείνεται πάνω από τις πλευρές και τα μεσοπλεύρια διαστήματα. Αποτελείται από ανομοιογενή συνδετικό ιστό ο οποίος καλύπτεται από μια στοιβάδα μεσοθηλιακών κυττάρων. Μέσα στον υπεζωκότα υπάρχουν αιμοφόρα αγγεία, κυρίως τριχοειδή και λεμφικά βοθρία (lacuna)¹. Το μέσο πάχος του τοιχωματικού υπεζωκότα στα ζώα είναι 20-25 μm , ενώ η απόσταση των αγγείων από τον υπεζωκοτικό χώρο (pleural space) είναι 10-12 μm . Βαθιά εντός του τοιχωματικού υπεζωκότα υπάρχει η ενδοθωρακική περιτονία. Ο συνδετικός ιστός είναι κατασκευασμένος κυρίως από κολλαγόνο και ελαστίνη, καλύπτει τις πλευρές και τα μεσοπλεύρια διαστήματα και το πάχος του ποικίλει από 75-150 μm ¹.

Η ανατομία του σπλαγγνικού υπεζωκότα διαφέρει σημαντικά από την ανατομία του τοιχωματικού υπεζωκότα. Διαφέρει επίσης στον άνθρωπο σε σχέση με τα ζώα και ειδικότερα, διαφέρει ως προς το πάχος της. Η γάτα, ο σκύλος και ο πίθηκος έχουν λεπτό σπλαγγνικό υπεζωκότα ενώ ο άνθρωπος, το πρόβατο και άλλα ζώα έχουν παχύ (thick, 25-83 μm), σπλαγγνικό υπεζωκότα². Η διάκριση του πνεύμονα ανάλογα με το αν καλύπτεται από λεπτό ή παχύ σπλαγγνικό υπεζωκότα είναι πολύ σημαντική γιατί καθορίζει τόσο την ποσότητα και τη ροή του αίματος όσο και τη λεμφική άρδευση. Στα ζώα που έχουν παχύ σπλαγγνικό υπεζωκότα η τροφοδότηση του αίματος πραγματοποιείται με τη συστηματική κυκλοφορία ενώ, σε αυτά που έχουν λεπτό σπλαγγνικό υπεζωκότα η τροφοδότηση πραγματοποιείται από την πνευμονική κυκλοφορία².

Ιστολογικά ο παχύς σπλαγχνικός υπεζωκότας αποτελείται από δύο στοιβάδες: Την *μεσοθηλιακή* και αυτή του *συνδετικού ιστού*. Τα αιμοφόρα αγγεία, το λεμφικό δίκτυο και τα νεύρα εδράζονται στον συνδετικό ιστό. Η στοιβάδα αυτή του συνδετικού ιστού πιθανά καθορίζει την ανταλλαγή των υγρών². Στα πρόβατα ο σπλαγχνικός υπεζωκότας έχει πάχος ποικίλου εύρους 25-83 μm (σε σχέση με τον τοιχωματικό του οποίου το πάχος κυμαίνεται από 10-25 μm)¹. Η απόσταση του σπλαγχνικού υπεζωκότα από τα αγγεία και την υπεζωκοτική κοιλότητα είναι 18-56 μm (σε σχέση με τον τοιχωματικό ο οποίος απέχει 10-12 μm)¹. Τόσο ο τοιχωματικός όσο και ο σπλαγχνικός υπεζωκότας επικαλύπτονται από στοιβάδα *μεσοθηλιακών κυττάρων*³. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχουν διάμετρο 6-12 μm . Από την εξέταση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο προκύπτει ότι διάχυτα μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα υπάρχουν *μικρολάχνες* των οποίων η κατανομή είναι ανομοιογενής⁴. Έχει παρατηρηθεί ότι οι μικρολάχνες είναι περισσότερες σε αριθμό στα κατώτερα μέρη του σπλαγχνικού υπεζωκότα και στο ανώτερο και κατώτερο τμήμα του τοιχωματικού υπεζωκότα που καλύπτει το μεσοθωράκιο⁴. Σε όλη την έκταση της θωρακικής κοιλότητας υπάρχουν περισσότερες μικρολάχνες στον σπλαγχνικό σε σχέση με τον τοιχωματικό υπεζωκότα. Οι μικρολάχνες έχουν διάμετρο περίπου 0.1 μm και το μήκος τους ποικίλει από 0.5-1.9 μm ³. Η λειτουργία τους δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη. Παλαιότερα υπήρχε η εντύπωση ότι η παρουσία τους αυξάνει την ικανότητα απορρόφησης του πλευριτικού υγρού. Αυτό πιθανότατα είναι ανακριβές γιατί οι τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ότι ο σπλαγχνικός υπεζωκότας συμβάλλει κατά ένα πολύ μικρό ποσοστό στην απορρόφηση του πλευριτικού υγρού. Οι πιο σπουδαίοι ρόλοι των λαχνών είναι:

1. Η έλξη γλυκοπρωτεϊνών πλούσιων σε υαλουρονικό οξύ ειδικά στο κατώτερο τμήμα του θώρακα⁴

2. Η μείωση της τριβής μεταξύ του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος⁴. Όπως έχει ήδη αναφερθεί λεπτό στρώμα υγρού φυσιολογικά διαχωρίζει τον σπλαγγνικό από τον τοιχωματικό υπεζωκότα. Έτσι μερικοί ερευνητές πιστεύουν ότι οι μικρολάχνες βοηθούν στην διατήρηση του υγρού⁵.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα είναι δραστικά κύτταρα και ευαίσθητα σε διάφορα ερεθίσματα. Έχει βρεθεί ότι παράγουν τύπου I, τύπου II και τύπου IV κολλαγόνο, ελαστίνη, και φιβρονεκτίνη. Έχουν παρόμοια δράση με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες⁶. Εκφράζουν παράγοντα ο οποίος ενεργοποιεί τον παράγοντα VII στην επιφάνεια του κυττάρου και τέλος φαίνεται να παράγουν αυξητικό παράγοντα β_1 (growth factor β_1) και τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (fibroblast growth factor)⁷. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα πολύ συχνά μεταναστεύουν από τις επιφάνειες του υπεζωκότα και κυκλοφορούν ελεύθερα μέσα στο πλευριτικό υγρό. Όταν είναι ελεύθερα στην υπεζωκοτική κοιλότητα το σχήμα τους αλλάζει και γίνεται οβάλ ή στρογγυλό⁸. Το κυτταρόπλασμά τους είναι πλούσιο σε οργανίλια. Από αυτό το στάδιο μπορούν να μεταμορφωθούν σε μακροφάγα ικανά για τη διαδικασία της φαγοκύτωσης και της ερυθροφαγοκύτωσης⁸. Τα μακροφάγα της υπεζωκοτικής κοιλότητας δεν προέρχονται όλα από τα μεσοθηλιακά κύτταρα. Έχει βρεθεί ότι ένα μέρος αυτών προέρχεται από τα *μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος* και μερικά εξ'αυτών από τα *κυψελιδικά μακροφάγα*⁹.

Κεφάλαιο 2^ο

1. Φυσιολογία της Υπεζωκοτικής κοιλότητας

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ

1) Υπεζωκοτική πίεση (Pleural pressure)

Εάν ο πνεύμονας ήταν ανοικτός και εκτεθειμένος στον ατμοσφαιρικό αέρα, οι πνεύμονες θα μειωνόταν σε όγκο εξ' αιτίας των ελαστικών δυνάμεων επαναφοράς ενώ, την ίδια στιγμή ο θώρακας θα αυξανόταν σε μέγεθος. Με το θώρακα ανοικτό ο όγκος της θωρακικής κοιλότητας αποτελεί το 55% της ζωτικής χωρητικότητας και ο όγκος του πνεύμονα είναι μικρότερος του υπολειπόμενου όγκου.

Με το θώρακα κλειστό και τον ασθενή σε μυχάλαση το αναπνευστικό σύστημα ισορροπεί στη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC, Functional Residual Capacity), η οποία είναι περίπου το 35% της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC, Total Lung Capacity)¹⁰.

Ετσι σε FRC οι αντίθετες ελαστικές δυνάμεις του θωρακικού τοιχώματος και του πνεύμονα παράγουν αρνητική πίεση μεταξύ του σπλαγγχνικού και του τοιχωματικού υπεζωκότα. Αυτή η πίεση ονομάζεται *υπεζωκοτική πίεση (Pleural pressure)*. Η πίεση αυτή εξαρτάται από τις διατοιχωματικές πιέσεις του πνεύμονα (Palv-Ppl), και του θωρακικού τοιχώματος (Ppl-P_B)¹¹.

2) Πλευριτικό υγρό

Η παρουσία του πλευριτικού υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα δημιούργησε πεδίο έρευνας για πολλά χρόνια με αποτέλεσμα την ύπαρξη πολλών και αντικρουόμενων απόψεων¹². Υπάρχουν θεωρίες οι οποίες υποστηρίζουν ότι η παραγωγή του υγρού προέρχεται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα και άλλες οι οποίες θεωρούν ότι το πλευριτικό υγρό εισέρχεται από τον σπλαγγχνικό υπεζωκότα και απορροφάται από

τον τοιχωματικό υπεζωκότα. Τα τελευταία δέκα χρόνια υπάρχει ομοφωνία θέσεων και στηρίζεται η άποψη της ύπαρξης ροής πλευριτικού υγρού από τα μεσοπλεύρια αγγεία, ανάμεσα στις μεμβράνες της υπεζωκοτικής κοιλότητας με κατάληξη στον υπεζωκοτικό χώρο ενώ, η απομάκρυνσή του πραγματοποιείται μέσω των λεμφαγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα. Έτσι, η υπεζωκοτική κοιλότητα συμπεριφέρεται όπως οποιοσδήποτε διάμεσος ιστός του σώματος¹³.

Η είσοδος του πλευριτικού υγρού πραγματοποιείται αργά. Με μη επεμβατικές μεθόδους υπολογίζεται ότι ο ρυθμός της ροής εισόδου του πλευριτικού υγρού στα ζώα είναι περίπου 0.01mL/kg/h και στον άνθρωπο 0.1mL/kg/h^{14,15}.

Τα λεμφικά αγγεία του τοιχωματικού υπεζωκότα έχουν μεγάλη ικανότητα απορρόφησης του υγρού. Έχει βρεθεί ότι ο ρυθμός απορρόφησης μπορεί να φτάσει και 30 φορές περισσότερο από τον βασικό (0.01mL/kg/h), στα ζώα¹⁴. Ο ρυθμός της διήθησης και της απορρόφησης του πλευριτικού υγρού είναι μεγαλύτερος από ένα λίτρο ημερησίως^{14,15}.

Το υγρό το οποίο εισέρχεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα σε παθολογικές καταστάσεις μπορεί να προέρχεται από το διάμεσο χώρο του πνεύμονα, τα τριχοειδή του υπεζωκότα, τα ενδοθωρακικά λεμφικά αγγεία, ή την περιτοναϊκή κοιλότητα.

A) Προέλευση του υγρού από το διάμεσο χώρο

Έχει αποδεικτεί τα τελευταία χρόνια ότι η μεγαλύτερη ποσότητα του υγρού που εισέρχεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα προέρχεται από το *διάμεσο χώρο* του πνεύμονα.

Το πνευμονικό οίδημα (είτε από υψηλή πίεση, είτε από αυξημένη διαπερατότητα), οδηγεί στην άθροιση πλευριτικού υγρού. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα αφορούν κυρίως το πνευμονικό

οίδημα υψηλής πίεσης. Οι πρώτες δύο ώρες από την αύξηση της διαφοράς της πίεσης ευνοούν την γρήγορη αύξηση του πλευριτικού υγρού που εισέρχεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα ενώ στις πρώτες τρεις ώρες οι πρωτεΐνες που βρίσκονται στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι *ανάλογες* σε ποσότητα με αυτές του διάμεσου χώρου του πνεύμονα¹⁶. Έχει βρεθεί δε, ότι από την υπεζωκοτική κοιλότητα απομακρύνεται περίπου το 25% του συνόλου του υγρού που εισέρχεται σ' αυτήν¹⁶. Η ποσότητα του πλευριτικού υγρού που παράγεται είναι *ανάλογη της αύξησης της πίεσης ενσφήνωσης* (wedge pressure). Η άθροιση του πλευριτικού υγρού πραγματοποιείται μετά την ανάπτυξη του πνευμονικού οιδήματος¹⁷.

Η ποσότητα του πλευριτικού υγρού που εισέρχεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα αυξάνει επίσης, όταν αυξάνει το υγρό στο διάμεσο χώρο λόγω του πνευμονικού οιδήματος υψηλής διαπερατότητας. Η παρουσία του πλευριτικού υγρού σε αυτή την περίπτωση είναι αποτέλεσμα της οξείας βλάβης του πνεύμονα. Μερικά παραδείγματα παρουσίας πλευριτικού υγρού σε οξεία βλάβη πνεύμονα είναι η *πνευμονικής εμβολή, η μεταμόσχευση πνεύμονα, και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)*¹⁸.

B) Προέλευση του υγρού από τα πλευρικά τριχοειδή (Pleural capillaries)

Η κίνηση του υγρού ανάμεσα στα πλευρικά τριχοειδή και τα τριχοειδή της υπεζωκοτικής κοιλότητας καθορίζεται από το νόμο του Starling.

$$Q_f = L_p \cdot A [(P_{cap} - P_{pl}) - \sigma_d(\pi_{cap} - \pi_{pl})]$$

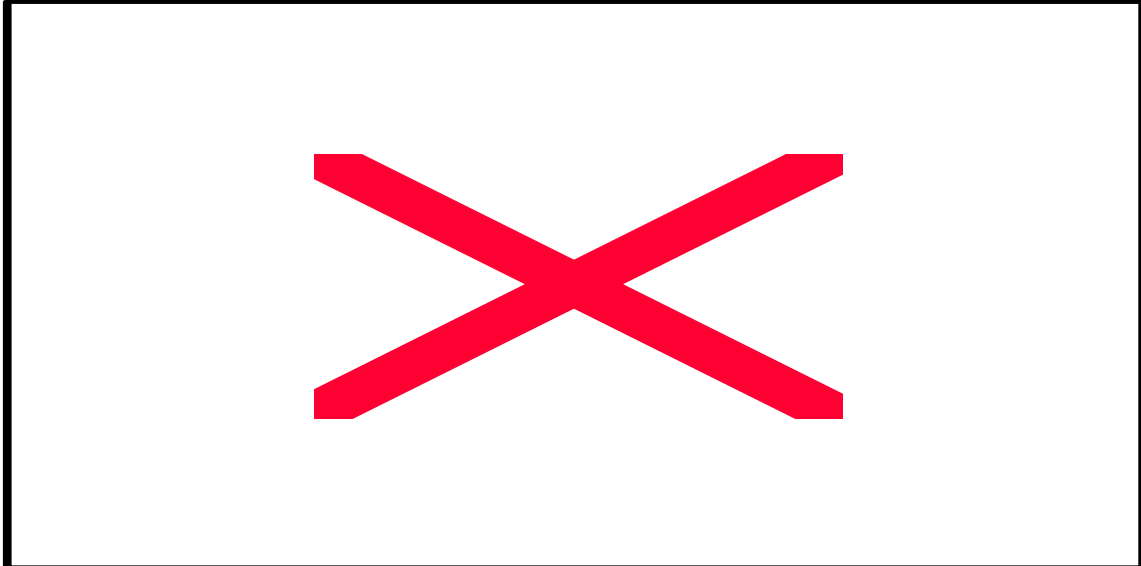
- Q_f = ροή υγρού

- L_p = είναι ο συντελεστής της διήθησης (filtration) ανά μονάδα επιφανείας ή ο συντελεστής της αγωγιμότητας υγρού της μεμβράνης.
- A = Επιφάνεια της μεμβράνης
- P = Υδροστατική πίεση
- Π = Κολλοειδωσμοτική πίεση
- Cap = Τριχοειδές
- P_l = Υπεζωκοτικός χώρος
- σ_d = Συντελεστής διαλυτότητας για την πρωτεΐνη, δείκτης ικανότητας της μεμβράνης για τον περιορισμό εισόδου μεγαλομοριακών μορίων.

Η υδροστατική πίεση στον τοιχωματικό υπεζωκότα είναι περίπου 30 cm H₂O και η υπεζωκοτική πίεση (P_{pl}) είναι περίπου -5 cm H₂O. Η καθαρή υδροστατική πίεση είναι επομένως $30 - (-5) = 35 \text{ cm H}_2\text{O}$ και ευνοεί την *κίνηση του υγρού από τα τριχοειδή στον τοιχωματικό υπεζωκότα και στην υπεζωκοτική κοιλότητα.*

Αντίθετη της υδροστατικής πίεσης είναι η κολλοειδωσμοτική πίεση. Η τιμή της τελευταίας στο πλάσμα είναι 34 cm H₂O. Φυσιολογικά όμως το πλευριτικό υγρό περιέχει μικρή ποσότητα πρωτεΐνης με αποτέλεσμα να έχει κολλοειδωσμοτική πίεση της τάξης των 5 cm H₂O¹⁹ και κατά συνέπεια, η καθαρή κολλοειδωσμοτική πίεση θα είναι ίση με $34 - 5 = 29 \text{ cm H}_2\text{O}$. Έτσι η καθαρή κλίση της ροής του υγρού από την επίδραση των δύο αντίθετων πιέσεων είναι $35 - 29 = 6 \text{ cm H}_2\text{O}$ και *ευνοεί την κίνηση από τα τριχοειδή στον τοιχωματικό υπεζωκότα και στην υπεζωκοτική κοιλότητα.* (Σχήμα 1).

Η καθαρή κλίση της ροής του υγρού δια μέσου του σπλαγχνικού υπεζωκότα στον άνθρωπο είναι περίπου μηδέν και η αιματική υποστήριξη προέρχεται κυρίως από την βρογχική αρτηρία και λιγότερο από την πνευμονική²⁰.



Γ) Περιτοναϊκή κοιλότητα

Άθροιση πλευριτικού υγρού μπορεί να συμβεί όταν υπάρχει ελεύθερο υγρό στην περιτοναϊκή κοιλότητα και υπάρχει δίοδος επικοινωνίας μέσω του διαφράγματος. Κάτω από αυτές τις συνθήκες υπάρχει ροή υγρού από την περιτοναϊκή προς την υπεζωκοτική κοιλότητα γιατί η πίεση στην περιτοναϊκή κοιλότητα είναι μεγαλύτερη από την πίεση στον υπεζωκοτικό χώρο. Η περιτοναϊκή κοιλότητα είναι πηγή υγρού στον *ηπατικό υδροθώρακα*, *παγκρεατίτιδα*, *σύνδρομο Meigs* και στην *περιτοναϊκή κάθαρση*.

Δ) Απορρόφηση του πλευριτικού υγρού

Δημιουργείται η εντύπωση βάσει της εξίσωσης του Starling ότι ευνοείται η παραγωγή και η άθροιση πλευριτικού υγρού ενώ δεν υπάρχει απορρόφηση του υγρού από τον τοιχωματικό υπεζωκότα. Για την αποφυγή της άθροισης του πλευριτικού υγρού υπάρχουν τα *λεμφαγγεία*

του τοιχωματικού υπεζωκότα τα οποία βρίσκονται σε επικοινωνία με την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η ποσότητα του υγρού που μπορεί να απορροφηθεί διαφέρει²¹. Ο Stewart βρήκε ότι η μέση λεμφαγγειακή ροή από την μία υπεζωκοτική κοιλότητα σε 7 ασθενείς ήταν 0.4 ml/Kg/hour²², ενώ οι Leckie και Tothill βρήκαν ότι η μέση λεμφαγγειακή ροή ήταν 0.22 ml/Kg/hour σε 7 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια²³. Και στις δύο αυτές μελέτες υπήρχαν σημαντικές διαφορές από τον ένα ασθενή στον άλλο. Ομως, αν αυτά τα αποτελέσματα μπορούσαν να αναχθούν σε ένα φυσιολογικό άτομο βάρους 60Kg, τότε η λεμφική άρδευση από κάθε υπεζωκοτικό χώρο είναι περίπου 15ml/ώρα δηλαδή 300 ml/ημερησίως. Ο πρωταρχικός ρόλος που παίζουν τα λεμφαγγεία στην απορρόφηση του πλευριτικού υγρού φαίνεται και στις μελέτες των Shinto και Light²⁴. Από μελέτη που πραγματοποίησαν σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι υποβλήθηκαν σε σειρά θωρακοκεντήσεων μετά από μεγάλες δόσεις διουρητικής αγωγής, βρήκαν ότι ενώ, η ποσότητα του υγρού μειωνόταν θεαματικά τα επίπεδα της πρωτεΐνης και της LDH στο πλευριτικό υγρό άλλαζαν πολύ λίγο σε διάστημα 24-72 ωρών. Αν το υγρό απομακρυνόταν μέσω των τριχοειδών του σπλαγγχνικού υπεζωκότα τότε οι συγκεντρώσεις τόσο της πρωτεΐνης όσο και της LDH θα έπρεπε να είχαν αυξηθεί. Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύουν την άποψη ότι η μεγάλη ποσότητα του πλευριτικού υγρού απομακρύνεται μέσω των λεμφαγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα.

Κάθαρση (Clearance) μέσω των τριχοειδών του σπλαγγχνικού υπεζωκότα.

Το νερό και οι μικρού μοριακού βάρους ουσίες ανταλλάσσονται εύκολα διά μέσου της επιφάνειας του υπεζωκότα. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε έγχυση ουρίας σε ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή²⁵, βρέθηκε ότι η συγκέντρωση του μορίου της ουρίας μειωνόταν

συνεχώς και με γρήγορο ρυθμό σε σχέση με ραδιοσημασμένη πρωτεΐνη. Επειδή, η ουρία και το νερό έχουν παρόμοιο μοριακό βάρος μπορούμε να υποθέσουμε ότι ο ρυθμός ανταλλαγής για την ουρία και το νερό είναι παρόμοιος. Παρ'όλο που μερικές εκατοντάδες κυβικά εκατοστά νερού πιθανά διασχίζουν τις υπεζωκοτικές επιφάνειες κάθε μέρα η καθαρή κίνηση αφορά μερικά χιλιοστόλιτρα (10ml), λόγω της ίδιας ωσμωτικότητας σε κάθε πλευρά της μεμβράνης.

Κεφάλαιο 3ο

1. Παθογένεση της Υπεζωκοτικής συλλογής

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

Πλευριτική συλλογή θα εμφανιστεί όταν ο ρυθμός παραγωγής του πλευριτικού υγρού υπερτερεί του ρυθμού της απορρόφησης του υγρού. Οι κυριότεροι παράγοντες που οδηγούν στην αύξηση της παραγωγής και την μείωση της απορρόφησης του υγρού είναι:

• **Αύξηση παραγωγής του υγρού**

1. Αύξηση παραγωγής του διάμεσου υγρού στον πνεύμονα

☞ *Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια*

☞ *Πνευμονία*

☞ *Πνευμονική εμβολή*

2. Αύξηση ενδαγγειακής πίεσης στον υπεζωκότα

☞ *Δεξιά ή αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια*

☞ *Σύνδρομο άνω κοίλης*

3. Αύξηση της πρωτεΐνης του πλευριτικού υγρού

4. Μείωση της υπεζωκοτικής πίεσης

☞ *Ατελεκτασία του πνεύμονα*

☞ *Αύξηση της ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα*

5. Αύξηση του υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα

☞ *Ασκίτης*

☞ *Περιτοναϊκή κάθαρση*

6. Τρώση του μείζονος θωρακικού πόρου

• **Μείωση της απορρόφησης του πλευριτικού υγρού**

1) Απόφραξη των λεμφαγγείων στον τοιχωματικό υπεζωκότα

2) Αύξηση της φλεβικής πίεσης

☞ *Σύνδρομο άνω κοίλης*

☞ *Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια*

Η πιο συχνή αιτία δημιουργίας του πλευριτικού υγρού είναι η *αύξηση του υγρού στο διάμεσο χώρο του πνεύμονα*²⁶. Αυτό είναι και η

κύρια αιτία της πλευριτικής συλλογής σε νοσήματα, όπως *συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία βλάβη πνεύμονα, παραπνευμονική συλλογή και μεταμόσχευση πνεύμονα.*

Αύξηση της ενδαγγειακής πίεσης στον υπεζωκότα θα οδηγήσει σε αύξηση θα οδηγήσει σε δημιουργία πλευριτικού υγρού σύμφωνα με την εξίσωση του Starling. Αυτό μπορεί να συμβεί σε καταστάσεις όπως *δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια ή το σύνδρομο άνω κοίλης.*

Αύξηση της πρωτεΐνης του πλευριτικού υγρού μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της παραγωγής του πλευριτικού υγρού βάση και πάλι της εξίσωσης του Starling. Για παράδειγμα εάν τα επίπεδα της πρωτεΐνης στον ορό και το πλευριτικό υγρό είναι ίσα, τότε θα υπάρχει κλίση ροής υγρού από 35 σε 29 cm H₂O από τον τοιχωματικό προς τον σπλαγχνικό υπεζωκότα αντίστοιχα, (σε αντίθεση με τη φυσιολογική κλίση που είναι από 6 σε 0), ευνοώντας έτσι την δημιουργία του πλευριτικού υγρού. Αύξηση της πρωτεΐνης του πλευριτικού υγρού υπάρχει σε καταστάσεις όπως : *αυξημένης διαπερατότητας πνευμονικό οίδημα, αιμοθώρακας και καταστάσεις όπου αυξάνεται η διαπερατότητα των τριχοειδών του υπεζωκότα.*

Μείωση της υπεζωκοτικής πίεσης στο πλευριτικό υγρό θα οδηγήσει σε αύξηση του σχηματισμού του πλευριτικού υγρού ανατρέχοντας ξανά στην εξίσωση του Starling. Η πιο συχνή παθολογική κατάσταση που προκαλείται με βάση τον μηχανισμό αυτό είναι η *απόφραξη βρόγχου* η οποία οδηγεί σε ατελεκτασία του κάτω λοβού ή ολόκληρου του σύστοιχου πνεύμονα.

Ελεύθερο υγρό στην περιτοναϊκή κοιλότητα οδηγεί σε άθροιση πλευριτικού υγρού εάν υπάρχει διαφραγματική επικοινωνία, ή μέσω των

φυσιολογικών τρημμάτων. Ενώ σε κάκωση του μείζονος θωρακικού πόρου θα συσσωρευθεί λέμφος, χυλοθώρακας.

Η πιο κοινή αιτία μείωσης της απορρόφησης του υγρού είναι η απόφραξη των λεμφαγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα^{22,23}. Αυτό συμβαίνει κυρίως στην *κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή*.

Ο ρόλος της υπεζωκοτικής κοιλότητας

Η υπεζωκοτική κοιλότητα όπως αναφέρθηκε είναι ο χώρος ανάμεσα στον πνεύμονα και το θωρακικό τοίχωμα. Η μικρή ποσότητα υγρού που υπάρχει και διαχωρίζει τον σπλαγχνικό από τον τοιχωματικό υπεζωκότα πιστεύεται ότι διευκολύνει τις κινήσεις του πνεύμονα εντός της θωρακικής κοιλότητας.

Η αποφλοίωση, χειρουργική εξαίρεση του υπεζωκότα μελετήθηκε από τον Gaensler, ο οποίος κατέγραψε τις λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα σε 4 ασθενείς προ και 6-17 μήνες μετά από τη χειρουργική αφαίρεση του υπεζωκότα²⁷. Η μέση ζωτική χωρητικότητα (VC) και η μέση αναπνευστική χωρητικότητα (maximal breathing capacity) παρέμεινε αμετάβλητη πριν και μετά την επέμβαση. Ομοίως τόσο ο αερισμός όσο και η οξυγόνωση παρέμειναν στα ίδια επίπεδα πριν και μετά την επέμβαση. Πρόσφατες μελέτες σε πρόβατα έδειξαν ότι η υπεζωκοτική κοιλότητα παίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του υγρού από το διάμεσο χώρο του πνεύμονα²⁸. Σε πρόκληση μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος με ενδοφλέβια έγχυση ολεϊκού οξέος βρέθηκε ότι το 20% περίπου του υγρού που εισέρχεται στο διάμεσο χώρο απομακρύνεται από τα λεμφαγγεία του τοιχωματικού υπεζωκότα μετά την πορεία του από τον σπλαγχνικό υπεζωκότα και την υπεζωκοτική κοιλότητα.

Η παρουσία υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα προκαλεί περιορισμό της φυσιολογικής αναπνευστικής λειτουργίας και ίσως επηρεάζει και τη λειτουργία του διαφράγματος. Ο Estenne και η ομάδα του μελέτησαν τις λειτουργικές ιδιότητες του πνεύμονα σε 9 ασθενείς πριν και δύο ώρες μετά την αφαίρεση 600-2750 ml (μέση τιμή 1818 ml), πλευριτικού υγρού²⁹. Προ της θωρακοκέντησης η δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC) ήταν 22 έως 51% της προβλεπόμενης και η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) ήταν επίσης χαμηλή 61% της προβλεπόμενης. Μετά τη θωρακοκέντηση η μέση τιμή της FVC και της FRC αυξήθηκε κατά 300 και 460 ml αντίστοιχα. Η βελτίωση των συμπτωμάτων του ασθενούς που εκφραζόταν με *βελτίωση της δύσπνοιας* οφειλόταν περισσότερο στην ελάττωση του μεγέθους του θωρακικού κλωβού η οποία επιτρέπει στους εισπνευστικούς μύες να λειτουργήσουν σε καλύτερες συνθήκες στην καμπύλη τάσης-μήκους. Βρέθηκε επιπλέον στη μελέτη αυτή ότι μετά τη θωρακοκέντηση υπήρχε μετακίνηση της καμπύλης πίεσης-όγκου τέτοια ώστε οι μέγιστες πιέσεις που δημιουργούνται από τους εισπνευστικούς μύες σε δεδομένο όγκο να είναι μεγαλύτερες (περισσότερο αρνητικές). Έτσι η μέγιστη εισπνευστική πίεση (maximal inspiratory pressure, MIP), στην ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC), ήταν -16 cm H₂O, ενώ μετά την θωρακοκέντηση παρουσίασε βελτίωση της τάξης των -25 cm H₂O. Η μέση τιμή της MIP διαφοροποιήθηκε από -41 cm H₂O προ της παρακέντησης του θώρακα, σε -52 cm H₂O μετά από αυτήν. Η προς τα κάτω μετάθεση του διαφράγματος από το πλευριτικό υγρό είναι πιθανόν και η πρωταρχική εξήγηση αυτής της παρατήρησης.

Όσον αφορά την ανταλλαγή αερίων είναι γνωστό, ότι η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αίμα μειώνεται και η αρτηριοκυψελιδική διαφορά οξυγόνου αυξάνεται σε ασθενείς με πλευριτική συλλογή. Αυτό

πιθανώς να οφείλεται περισσότερο στην υποκείμενη πνευμονική νόσο και λιγότερο στην πλευριτική συλλογή. Είναι πιθανό μετά από την παρακέντηση και την αφαίρεση υγρού να επιδεινωθούν οι διαταραχές ανταλλαγής των αερίων αίματος. Σε μελέτη τα αέρια αίματος μετρήθηκαν 20 min προ της θωρακοκέντησης 2 και 24 ώρες μετά³⁰. Βρέθηκε ότι η PaO₂ παρουσίασε μέση πτώση από 70.4 mmHg σε 61.2 mmHg 20 λεπτά μετά τη θωρακοκέντηση, παρουσίασε άνοδο 2 ώρες μετά με μέση τιμή 64.4 mmHg ενώ, ανέβηκε στην αρχική τιμή 22 ώρες μετά την παρακέντηση του θώρακα και την αφαίρεση του υγρού. Πιθανώς η πτώση της PaO₂ να οφείλεται σε επιδείνωση των διαταραχών αερισμού-αιμάτωσης (V'/Q'), λόγω της επανέκπτυξης του πνευμονικού παρεγχύματος.

Κεφάλαιο 4ο

- 1. Διαφορική διάγνωση υπεζωκοτικής συλλογής**
- 2. Γενικές μέθοδοι για τη διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής**

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

Διϋδρωματική υπεζωκοτική συλλογή

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Κίρρωση ήπατος

Νεφρωσικό σύνδρομο

Περιτοναϊκή κάθαρση

Κάθε αιτία ασκίτη

Μυξοίδημα

Μικρή πνευμονική εμβολή

Σαρκοείδωση

Εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή

☛ Νεοπλασματικές νόσοι

Μεταστατική νόσος

Μεσοθηλίωμα, Σάρκωμα του υπεζωκότα

Λέμφωμα

☛ Λοιμώδη νοσήματα

Βακτηριακές λοιμώξεις (Πνευμονία, απόστημα)

Φυματίωση

Ακτινομύκωση και λοίμωξη από *Nocardia*

Μυκητιασικές λοιμώξεις

Παρασιτικές λοιμώξεις

Υποδιαφραγματικό απόστημα

☛ Πνευμονική εμβολή

☛ Νοσήματα του Γαστρεντερικού συστήματος

Διάτρηση οισοφάγου

Νόσοι του παγκρέατος

Ενδοκοιλιακά αποστήματα

Διαφραγματοκήλη

Χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά

Μετά από ενδοσκοπική σκληροθεραπεία κιρσών

☞ Νοσήματα του κολλαγόνου και αγγειϊτίδες

Ρευματοειδής αρθρίτις

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Φαρμακευτικός Λύκος

Σύνδρομο Sjögren

Σύνδρομο Churg-Strauss

Κοκκιωμάτωση Wegener

☞ Μετεμφραγματικό σύνδρομο

☞ Κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή

☞ Σαρκοείδωση

☞ Ουραιμία

☞ Σύνδρομο Meigs

☞ Σύνδρομο yellow nail

☞ Φάρμακα

Δανδρολένιο

Βρωμοκρυπτίνη

Μεθυσεργίδη

Αμιοδαρόνη

Νιτροφουραντοΐνη

☞ Θεραπεία με ακτινοβολία

☞ Απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος

☞ Αιμοθώρακας

☞ Χυλοθώρακας

Εξιδρώματα και διϊδρώματα

Οι υπεζωκοτικές συλλογές χωρίζονται κλασικά σε *διϊδρωματικές* και *εξιδρωματικές*. Διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή δημιουργείται όταν οι υδροστατικές και κολλοειδωσμοτικές πιέσεις εκατέρωθεν της υπεζωκοτικής μεμβράνης μεταβάλλονται και ο ρυθμός παραγωγής του πλευριτικού υγρού υπερβαίνει το ρυθμό απορρόφησής του. Οι συλλογές αυτές χαρακτηρίζονται από μικρό αριθμό κυττάρων και χαμηλό λεύκωμα. Η ανάπτυξη διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής υποδηλώνει ότι η υπεζωκοτική μεμβράνη είναι φυσιολογική και αν διορθωθεί το υποκείμενο νόσημα η συλλογή θα επαναπορροφηθεί. Παράδειγμα διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής είναι η *αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια*, η οποία προκαλείται από αύξηση του διάμεσου υγρού στον πνεύμονα, ενώ άλλα αίτια ήδη αναφέρθηκαν.

Εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή δημιουργείται όταν οι επιφάνειες του υπεζωκότα ή τα τριχοειδή μεταβάλλονται όσον αφορά τη διαπερατότητά τους, στην περιοχή παραγωγής υγρού ευνοώντας έτσι τη συσσώρευσή του στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Το εξιδρωματικό υγρό είναι πλούσιο σε πρωτεΐνη και κύτταρα. Οι δύο πιο κοινές αιτίες εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής είναι αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών του πνεύμονα σε πρωτεΐνη, όπως στην *παραπνευμονική πλευριτική συλλογή* και μείωση της λεμφικής κάθαρσης του υγρού από τον υπεζωκότα όπως για παράδειγμα στην *κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή*.

Για το *διαχωρισμό* της εξιδρωματικής από την διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή χρησιμοποιούνται τα κριτήρια του *Light* από το 1972³¹.

Κριτήρια κατά Light

- Ο λόγος της πρωτεΐνης του πλευριτικού υγρού προς την πρωτεΐνη του ορού είναι μεγαλύτερος από 0.5

- Ο λόγος της LDH του πλευριτικού υγρού προς την LDH του ορού είναι μεγαλύτερος από 0.6
- Η τιμή της LDH του πλευριτικού υγρού είναι μεγαλύτερη από τα δύο τρίτα της μεγαλύτερης τιμής του ορού. Συνήθως το κατώτερο όριο της τιμής LDH του πλευριτικού υγρού είναι 200 IU/L.

Η εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή πρέπει να πληρεί τουλάχιστον ένα από τα παραπάνω κριτήρια και η διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή κανένα από τα παραπάνω κριτήρια. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου είναι 98% και 74% αντίστοιχα.

Τα τελευταία χρόνια πολλοί μελετητές πρότειναν νέους δείκτες για τη διαφορική διάγνωση της εξιδρωματικής από την διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή, τα σημαντικότερα από τα οποία είναι:

➔ Χοληστερόλη : Η εξιδρωματική πλευριτική συλλογή θα πρέπει να έχει χοληστερόλη μεγαλύτερη των 60 mg/dl σε αντίθεση με την διϊδρωματική πλευριτική συλλογή η οποία θα πρέπει να έχει τιμή μικρότερη της προαναφερθείσας τιμής^{32,33}.

➔ Αλβουμίνη : Πρόσφατα έχει βρεθεί ότι, όταν η διαφορά μεταξύ της λευκωματίνης ορού από τη λευκωματίνη πλευριτικού υγρού είναι μεγαλύτερη από 1.2 g/100ml υποδηλώνει διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή³⁴.

➔ Χολερυθρίνη : Τιμή λόγου χολερυθρίνης πλευριτικού υγρού προς ορού μεγαλύτερης από 0.6 χαρακτηρίζουν την εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή ενώ τιμές μικρότερες από αυτήν καθορίζουν την διϊδρωματική πλευριτική συλλογή³⁵.

➔ Φερριτίνη : Η φερριτίνη ως πρωτεΐνη οξείας φάσης έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης στη διαφορική διάγνωση των πλευριτικών συλλογών με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Σε μελέτες έχει βρεθεί ότι αυξάνεται στις εξιδρωματικές σε σχέση με τις διϊδρωματικές συλλογές,

όπως επίσης έχει βρεθεί η αύξηση των συγκεντρώσεων της στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές³⁶.

➔ ADA (Adenosine Deaminase), Απαμινάση της Αδενοσίνης : Ενζυμο που καταλύει την αντίδραση μετατροπής της αδενοσίνης σε ινοσίνη. Παίζει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση των μονοκυττάρων και των μακροφάγων. Όταν ο λόγος ADA του πλευριτικού υγρού προς τον ορό είναι μεγαλύτερος από ένα, υποδηλώνει φυματιώδη, ρευματοειδή υπεζωκοτική συλλογή ή εμπύημα. Τιμές ADA μεγαλύτερες από 700 IU/L είναι ενδεικτικές φυματιώδους πλευρίτιδας, ενώ τιμές μικρότερες από 40 IU/L αποκλείουν την διάγνωση^{37,38}.

➔ Αμυλάση : Τιμή αμυλάσης πλευριτικού υγρού μεγαλύτερη από την ανώτερη τιμή του ορού ή λόγος αμυλάσης πλευριτικού υγρού προς ορού μεγαλύτερος από ένα, σημαίνει ότι η εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή είναι αποτέλεσμα παγκρεατίτιδας, κακοήθειας ή ρήξης του οισφάγου^{39,40,41}.

➔ Άλλες μελέτες συγκρίνουν τα κριτήρια του Light με άλλα βιοχημικά κριτήρια και καταλήγουν ότι είναι τα πιο αξιόπιστα στον διαχωρισμό εξιδρωμάτων και διϊδρωμάτων⁴².

Γενικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής

- *Εμφάνιση του υγρού*

Η παρατήρηση του υγρού πολλές φορές μας δίνει σημαντικές πληροφορίες. Παρατηρείται και καταγράφεται το χρώμα, η πυκνότητα, η οσμή και η θολερότητα (π.χ. οροαιματηρό υγρό).

- *Γενική πλευριτικού υγρού*

Λευκά αιμοσφαίρια

Η μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό διϊδρωμάτων – εξιδρωμάτων αλλά δεν είναι καθοριστικής

σημασίας. Έτσι λευκοκύτταρα $>1000/\text{mm}^3$ συνήθως παρατηρούνται στα εξιδρώματα ενώ λευκοκύτταρα $<1000/\text{mm}^3$ παρατηρούνται στα διϊδρώματα.

Τύπος κυττάρων πλευριτικού υγρού

⇒ Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα

Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα είναι κύτταρα τα οποία παίζουν ηγετικό ρόλο στην οξεία απάντηση του οργανισμού στη φλεγμονή. Η παρουσία τους στην εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή υποδεικνύει την έντονη φλεγμονή του υπεζωκότα. Κυριαρχούν στην παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή, στα πρώιμα στάδια της φυματιώδους πλευριτικής συλλογής, στο υποδιαφραγματικό απόστημα και άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από οξεία φλεγμονώδη αντίδραση. Σε ένα ποσοστό 10% των διϊδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών κυρίαρχος κυτταρικός πληθυσμός είναι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα αλλά η παρουσία τους είναι ήσσονος κλινικής σημασίας.

⇒ Ηωσινόφιλα

Τα ηωσινόφιλα στην υπεζωκοτική συλλογή αξιολογούνται όταν αποτελούν περισσότερο από 10% των κυττάρων του πλευριτικού υγρού. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων όμως η ύπαρξη τους οφείλεται είτε στην παρουσία αίματος από προηγούμενη παρακέντηση είτε στην παρουσία αέρα στην υπεζωκοτική κοιλότητα.

⇒ Βασεόφιλα

Βασεόφιλα κύτταρα περισσότερα από 2% στο πλευριτικό υγρό σπάνια αναφέρονται στη βιβλιογραφία και συνδυάζονται κυρίως με επινέμηση του υπεζωκότα από λευχαιμικά κύτταρα⁴³.

⇒Λεμφοκύτταρα

Περισσότερο από 50% των λευκοκυττάρων της πλευριτικής συλλογής είναι μικρά λεμφοκύτταρα και αποτελούν σημαντικό δείκτη για την πραγματοποίηση βιοψίας υπεζωκότα μια και στην πλειονότητα των περιπτώσεων η παρουσία τους υποδηλώνει φυματιώδη ή κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή. Πολλές μελέτες έχουν γίνει που αφορούν τους υποπληθυσμούς των λεμφοκυττάρων (T και B λεμφοκύτταρα)^{44,45}, χωρίς ωστόσο επιτυχή αποτελέσματα.

⇒Μεσοθηλιακά

Τα κύτταρα αυτά εδρεύουν στην επιφάνεια της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Συχνά μεταναστεύουν και εμφανίζονται σε μικρές ποσότητες στο πλευριτικό υγρό που υπάρχει συνήθως στην κοιλότητα. Η παρουσία τους (>10%), έχει μεγάλη διαγνωστική σημασία γιατί κάνει απίθανη τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας⁴⁶. Απουσία μεσοθηλιακών κυττάρων έχει παρατηρηθεί στην κακοήθη και την επιπλεγμένη παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή⁴⁶. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα στην ενεργοποιημένη μορφή τους συχνά συγχέονται με τα κακοήθη κύτταρα λόγω της μεγάλης ομοιότητας που παρουσιάζουν.

⇒Μακροφάγα

Προέρχονται είτε από τα μονοκύτταρα του αίματος είτε από τα μεσοθηλιακά κύτταρα. Η παρουσία τους στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι μικρής διαγνωστικής αξίας γιατί προσομοιάζουν με άλλα κύτταρα ανάλογα σε πιο στάδιο φαγοκύττωσης βρίσκονται.

⇒Πλασματοκύτταρα

Προέρχονται από τη Β-λεμφική σειρά και παράγουν ανοσοσφαιρίνες. Η παρουσία στην υπεζωκοτική κοιλότητα πολλών πλασματοκυττάρων παραπέμπει συνήθως στη διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος⁴³. Η

παρουσία των κυττάρων αυτών σε μικρό αριθμό στον υπεζωκότα είναι μικρής διαγνωστικής αξίας.

- *Βιοχημική ανάλυση πλευριτικού υγρού*

Μέτρηση γλυκόζης

Η μέτρηση της γλυκόζης του πλευριτικού υγρού είναι χρήσιμος δείκτης στη διαφορική διάγνωση της διϊδρωματικής από την εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Χαμηλά επίπεδα γλυκόζης πλευριτικού υγρού συνήθως σημαίνουν νοσήματα, όπως φυματιώδη, κακοήθη, ρευματοειδή ή παραπνευμονική συλλογή. Πιο σπάνια μπορεί να σημαίνει πλευριτική συλλογή από αιμοθώρακα ή σύνδρομο Churg-Strauss.

Μέτρηση πρωτεΐνης

Η τιμή της πρωτεΐνης του πλευριτικού υγρού βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στα εξιδρώματα και αποτελεί διαφοροδιαγνωστικό δείκτη μεταξύ διϊδρωμάτων και εξιδρωμάτων⁴⁷. Είναι όμως μικρής διαγνωστικής σημασίας στο διαχωρισμό των διάφορων τύπων εξιδρωμάτων.

Μέτρηση γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH)

Η LDH είναι δείκτης φλεγμονής και αυξάνεται πάρα πολύ στα εξιδρώματα έχει όμως μικρή διαγνωστική αξία για τη διαφορική διάγνωση των εξιδρωμάτων μεταξύ τους⁴⁷.

Κεφάλαιο 5^ο

1. Κυτταροκίνες

2. Κυτταροκίνες του πλευριτικού υγρού και ανοσολογία της φλεγμονώδους αντίδρασης του υπεζωκότα

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Οι κυτταροκίνες είναι πιθανώς η σημαντικότερη ομάδα βιολογικών μορίων που ταυτοποιήθηκαν μετά από την ανακάλυψη των κλασσικών ενδοκρινών ορμονών. Οι κυτταροκίνες είναι μικρού προς μέσου μεγέθους πρωτεΐνες ή γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες χαρακτηρίζονται ως μεσολαβητές με ισχυρή βιολογική δράση στους περισσότερους τύπους κυττάρων⁴⁸.

Στο αρχικό στάδιο της ταυτοποίησής τους η δράση τους συνδυάστηκε περισσότερο με τη φλεγμονώδη εξεργασία, την ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης και την αιμοποίηση^{49,50}. Τώρα είναι πλέον γνωστό ότι λαμβάνουν μέρος στην πλειονότητα των φυσιολογικών και παθολογικών διεργασιών⁴⁸. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί περίπου εκατό διαφορετικές κυτταροκίνες των οποίων ερευνάται τόσο η δράση όσο και η σημασία στην διάγνωση και την θεραπευτική^{48,49}.

Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Η ιντερλευκίνη-6 είναι είναι κυτταροκίνη μοριακού βάρους 19-30 kDa, με σημαντικό ρόλο στην φλεγμονή, την ανοσία και την αιμοποίηση. Το γονίδιο της εδράζεται στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 7⁵⁰. Η ιντερλευκίνη-6 παράγεται από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα μετά από ενεργοποίησή τους. Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα παράγουν κατά κανόνα IL-1 και TNF κυτταροκίνες, οι οποίες επάγουν την παραγωγή της IL-6 από διάφορες ομάδες κυττάρων όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και άλλα. Η ιντερλευκίνη-6 επάγει την ενεργοποίηση των *B-κυττάρων*, των *T βοηθητικών λεμφοκυττάρων* (T-helper), των *T κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων* (cytotoxic T lymphocytes, CTL), και των *NK* (natural killers), κυττάρων^{51,52}. Η ιντερλευκίνη-6 δρώντας στα ενεργοποιημένα B κύτταρα εκφράζει τον υποδοχέα της (IL-6 receptor), η διέγερση του οποίου προκαλεί την παραγωγή των ανοσοσφαιρινών IgM, IgG και IgA⁵³. Επιπλέον η ιντερλευκίνη-6 ρυθμίζει την παραγωγή των T- κυττάρων του περιφερικού αίματος και των T κυττάρων του θύμου αδένος⁵⁴.

Ενας από τους πρωταρχικούς ρόλους της ιντερλευκίνης-6 *in vivo* είναι ότι σηματοδοτεί την έναρξη της οξείας απάντησης του οργανισμού στη φλεγμονή επάγοντας την παραγωγή των πρωτεϊνών οξείας φάσης

από το ήπαρ⁵⁵. Τα υψηλότερα επίπεδα της IL-6 στον ορό μετά από φλεγμονώδες ερέθισμα (inflammatory stimulus), ήταν 6-12 ώρες πριν τα υψηλότερα επίπεδα των πρωτεϊνών οξείας φάσης^{56,57}.

Ιντερλευκίνη-1α (IL-1α)

Η ιντερλευκίνη-1 εκφράζεται από δύο πολυπεπίδια 17kD την ιντερλευκίνη-1α (IL-1α) και την ιντερλευκίνη-1β (IL-1β)^{58,59}. Θεωρείται ένας από τους πιο ισχυρούς και πολυπαραγοντικούς κυτταρικούς μεσολαβητές που έχουν περιγραφεί στην ανοσολογία και την μοριακή βιολογία^{60,61}.

Μετά την παραγωγή της η ιντερλευκίνης-1α παραμένει συνδεδεμένη στο κύτταρο ενώ, η ιντερλευκίνη-1β απελευθερώνεται. Παράγεται από τα μονοκύτταρα του αίματος, ιστικά μακροφάγα αλλά και από άλλα κύτταρα όπως αστροκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες⁶². Παράγεται ως απάντηση στα διάφορα ερεθίσματα ενώ ισχυρά ερεθίσματα για την παραγωγή της είναι οι λιποπολυσακχαρίτες και τα παράγωγα βακτηρίων^{62,63}. Η βιολογική της δράση αλληλοεπικαλύπτεται με τη δράση της ιντερλευκίνης-6 και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF)⁶³.

Παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF)

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου είναι ένα τριμερές πολυπεπίδιο 17 kD που παράγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα όπως επίσης και από τα T-λεμφοκύτταρα^{62,64}. Είναι από τους πιο ισχυρούς μεσολαβητές της φλεγμονής και έχει βρεθεί ότι μετά από ερέθισμα μπορεί να παραχθεί από πολλά κύτταρα. Τα κύρια ερεθίσματα που

ενεργοποιούν την απελευθέρωσή του είναι ενδοτοξίνες (LPS), αντιγόνα ιών, παράσιτων και μύκητων, C5a αναφυλατοξίνη, ανοσοσυμπλέγματα, ιντερλευκίνη-1, ιντερλευκίνη-2 και ο ίδιος ο παράγοντας μπορεί να πυροδοτήσει την παραγωγή του λόγω της αυτοκρινούς συμπεριφοράς του^{64,65}. Επάγει σε συνέργεια με την IL-1 πυρετό μετά από διέγερση της προσταγλανδίνης E2 από τον υποθάλαμο. Επίσης διεγείρει και προάγει τη σύνθεση της ιντερλευκίνης-1, ιντερλευκίνης-6, ιντερλευκίνης-8 και πολλών άλλων προφλεγμονοδών μεσολαβητών. Επάγει μαζί με την ιντερλευκίνη-1 την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα λευκοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα^{66,67}.

Αναστολείς της σύνθεσης του παράγοντα νέκρωσης του όγκου είναι τα γλυκοκορτικοειδή, η προσταγλανδίνη E₂, η ιντερλευκίνη-10, ο transforming growth factor (TGF-β), και η ιντερλευκίνη-4^{68,69}.

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΣΤΟ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟ ΥΓΡΟ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

Η υπεζωκοτική κοιλότητα αποτελεί πεδίο διερεύνησης, για την ανοσολογική δραστηριότητα που παρουσιάζει μετά από φλεγμονώδες ερέθισμα. Ο τρόπος που μεθοδεύεται η απάντηση στο φλεγμονώδες ερέθισμα πιθανολογείται ότι πραγματοποιείται με δύο τρόπους⁷⁰. *Εμμεσα:* Με αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών που ευνοεί την

συσσώρευση υγρού και την μετανάστευση κυττάρων από το περιφερικό αίμα. *Αμμεσα*: τοπική απάντηση μέσω της παραγωγής φλεγμονοδών μεσολαβητών και ενεργοποίησης των κυττάρων ιδιαίτερα των μεσοθηλιακών. Φλεγμονώδη ερεθίσματα αποτελούν : στη βακτηριακή διήθηση οι λιποπολυσακχαρίτες και άλλα βακτηριακά παράγωγα, στις συστηματικές νόσους τα ανοσοσυμπλέγματα και τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα, στις κακοήθειες συλλογές τα καρκινικά αντιγόνα και οι ίνες σε καλοήγη υπεζωκοτική συλλογή άλλης αιτιολογίας (asbestos effusion)^{70,71}. Η ανοσολογική απάντηση διαφέρει ανάλογα με την υποκείμενη νόσο του υπεζωκότα. Θα αναφερθούν τα νοσήματα που αποτέλεσαν αντικείμενο και της παρούσας μελέτης.

Παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή

Η φλεγμονώδης αντίδραση εξ' αιτίας βακτηριακής επινέμησης του υπεζωκότα φαίνεται να οφείλεται στις ενδοτοξίνες και άλλα παράγωγα των βακτηριδίων⁷². Στη λοίμωξη από πνευμονιόκοκκο τα κυτταρικά συστατικά του τοιχώματος του μικροβίου ενεργοποιούν τα λευκοκύτταρα και τα μεσοθηλιακά κύτταρα και κατά συνέπεια και άλλους μεσολαβητές όπως την ιντερλευκίνη-1α, την ιντερλευκίνη-6, την ιντερλευκίνη-8, τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF-α) και τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF, platelet activated factor)^{73,74}.

Φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή

Η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή είναι αποτέλεσμα αντίδρασης υπερευαισθησίας στις πρωτεΐνες που παράγονται από το μυκοβακτηρίδιο, (PPD, Purified Protein Derivative)⁷⁵. Τα κύτταρα που επικρατούν είναι λεμφοκύτταρα >70% από το σύνολο των λευκοκυττάρων με κυρίαρχο φαινότυπο CD4⁺^{76,77}. Έχουν ανιχνευθεί υψηλά επίπεδα απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA) και ιντερφερόνης-γ στη φυματιώδη πλευρίτιδα, ουσίες που χρησιμοποιούνται ευρύτατα και

για την ταυτοποίησή της^{78,79,80}. Επιπροσθέτως, έχουν βρεθεί αυξημένα τα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α), της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β), της ιντερλευκίνης-2 (IL-2), του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2 (IL-2 receptor), του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1(IL-1Ra)^{81,82}, ενώ εξακολουθούν να μελετούνται κυτταροκίνες και άλλα πρωτεϊνικά μόρια τόσο για την παθογένεση όσο και τη διάγνωση της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής.

Κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή

Η προσβολή του υπεζωκότα από πρωτοπαθή ή μεταστατική νόσο εκδηλώνεται με μεγάλη πλευριτική συλλογή. Οι πιο συχνοί τύποι καρκινώματος που μεθίστανται στον υπεζωκότα είναι το αδenoκαρκίνωμα του μαστού και του πνεύμονα. Η επινέμηση του υπεζωκότα γίνεται είτε με τοπική διήθηση από κακοήθη κύτταρα, είτε με αιματογενή διασπορά. Όπως στην φυματιώδη πλευρίτιδα έτσι και στην κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή τα κύτταρα που επικρατούν είναι τα λεμφοκύτταρα⁸³. Μελέτες έδειξαν ότι στην κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή υπάρχει ενεργοποίηση των μακροφάγων με αποτέλεσμα την έκφραση του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας HLA-DR και ταυτόχρονη παραγωγή κυτταροκινών ιδιαίτερα ιντερλευκίνης-1 και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου⁸⁴. Στην πρωτοπαθή νόσο (μεσοθηλίωμα), έχει βρεθεί ότι παράγονται κυρίως από τα κακοήθη κύτταρα, κυτταροκίνες με ανοσοκατασταλτική δράση όπως TGF-β (transforming growth factor β) και ιντερλευκίνη-6^{85,86,87}.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παθογένεση και η διαφορική διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής αποτελούν πεδίο έρευνας περισσότερο τα τελευταία δέκα χρόνια.

Η παρούσα μελέτη αποτελείται από δύο επιμέρους σκέλη. Η πρώτη μελέτη βασίστηκε στην δυσκολία που υπάρχει στην καθημερινή κλινική πρακτική για την ταυτοποίηση της υπεζωκοτικής συλλογής⁸⁸⁻⁹⁷. Αναζητήθηκαν έτσι νέοι βιοχημικοί δείκτες που θα βοηθούσαν στην ταυτοποίηση της υπεζωκοτικής συλλογής όπως, οι πρωτεΐνες οξείας φάσης, οι οποίες είναι γνωστό ότι αυξάνονται στο περιφερικό αίμα και αποτελούν την άμεση αντίδραση του οργανισμού στο φλεγμονώδες ερέθισμα.

Είναι γνωστό ότι μετά από ισχυρό φλεγμονώδες ερέθισμα η απάντηση του οργανισμού είναι ταχεία με ενεργοποίηση κυττάρων, μεσολαβητών και πρωτεϊνών που οξέως αυξάνονται στο περιφερικό αίμα⁹⁸.

Ως πρωτεΐνες οξείας φάσης ορίζονται οι ουσίες που παρουσιάζουν αύξηση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα κατά τουλάχιστον 25% (positive acute-phase proteins) ή μείωση των επιπέδων τους στο πλάσμα (negative acute phase proteins), κατά ανάλογο ποσοστό σε φλεγμονώδη νοσήματα⁹⁹. Η αλλαγή της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών οξείας φάσης στο πλάσμα οφείλεται στα ηπατοκύτταρα που είναι και ο τόπος παραγωγής τους⁹⁹.

Στη δεύτερη μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα των κυτταροκινών στην υπεζωκοτική συλλογή και στο περιφερικό αίμα.

Όπως είναι γνωστό οι κυτταροκίνες παίζουν το ρόλο του ισχυρότερου ενεργοποιητή για την παραγωγή των πρωτεϊνών της οξείας φάσης από το ηπατοκύτταρο και πρωτεύοντα ρόλο στην απάντηση του οργανισμού στο φλεγμονώδες ερέθισμα⁹⁹. Ο ρόλος των κυτταροκινών αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας τα τελευταία δέκα χρόνια με μικρό αντιπροσωπευτικό δείγμα μελετών που αφορούσαν την υπεζωκοτική συλλογή και αμφιλεγόμενα αποτελέσματα¹⁰⁰⁻¹¹⁸.

Μελέτη 1η

« Διαγνωστική αξία της φερριτίνης, αποσφαιρίνης, α1-αντιθριψίνης, γαλακτικής δευδρογενάσης, και συμπληρώματος C₃ και C₄ στη διαφορική διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής »

Υλικό και Μέθοδος

Υλικό

Το υλικό της μελέτης αυτής αποτέλεσαν 100 συνεχείς ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή. Η διάρκεια της μελέτης ήταν δύο συνεχή έτη (1991-1993), και έλαβε χώρα στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο

Ηρακλείου. Η μέση ηλικία των ασθενών που πληρούσαν κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν 65 έτη (εύρος 32-92 έτη), 71 άνδρες και 29 γυναίκες.

Ανάλογα με τη υποκείμενη νόσο της υπεζωκοτικής συλλογής οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες:

Ομάδα Α : Νεοπλασματικές υπεζωκοτικές συλλογές

Ομάδα Β : Μη-νεοπλασματικές υπεζωκοτικές συλλογές

Ομάδα Γ : Διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές

Την ομάδα Α αποτέλεσαν 47 ασθενείς 31 άνδρες και 16 γυναίκες, ηλικίας 32-81 έτη, με κακοήθη, μεταστατικής αιτιολογίας υπεζωκοτική συλλογή. Η νεοπλασματική υπεζωκοτική συλλογή διαπιστώθηκε από τη θετική κυτταρολογική του πλευριτικού υγρού ή την θετική βιοψία υπεζωκότα. Την ομάδα Β αποτέλεσαν 34 ασθενείς ηλικίας 60-86 ετών, 31 άνδρες και 5 γυναίκες με μη-νεοπλασματική υπεζωκοτική συλλογή της οποίας η αιτιολογία ήταν: *παραπνευμονική* υπεζωκοτική συλλογή σε 17 ασθενείς που ταυτοποιήθηκε, λόγω της συνοδού πνευμονίας και του πολυμορφοπυρηνικού τύπου των κυττάρων του πλευριτικού υγρού. *Φυματιώδης* πλευριτική συλλογή σε 8 ασθενείς που διαπιστώθηκε από την θετική καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδιο του πλευριτικού υγρού ή τη θετική βιοψία υπεζωκότα με τα χαρακτηριστικά επιθηλιοειδή κοκκιώματα. *Ηωσινοφιλική* υπεζωκοτική συλλογή σε τέσσερις ασθενείς που διαγνώστηκε από την ηωσινοφιλική διήθηση του πλευριτικού υγρού (ηωσινόφιλα πλευριτικού υγρού/ ολικά πολυμορφοπύρρηνα > 10%) και πέντε ασθενείς είχαν *εξιδρώματα φλεγμονώδους αιτιολογίας*. Οι υπόλοιποι 19 ασθενείς 13 άνδρες και 6 γυναίκες ηλικίας 60-86 έτη αποτέλεσαν την τρίτη ομάδα ασθενών με διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Σε δεκαπέντε ασθενείς η υποκείμενη νόσος της διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής ήταν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σε δύο

ασθενείς ήταν χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σε δύο ασθενείς η κίρρωση του ήπατος. Η υποκείμενη νόσος των τριών ομάδων ασθενών παρατίθεται στον πίνακα 1. Για το διαχωρισμό της εξιδρωματικής από τη διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του Light³¹. Οι ασθενείς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση και επανεξέταση για τουλάχιστον 2 έτη ενώ, οι ασθενείς με καλοήθη υπεζωκοτική συλλογή ήταν υπό παρακολούθηση για μια περίοδο τουλάχιστον 2 μηνών. Αποκλείστηκαν από την μελέτη περιπτώσεις μεσοθηλιώματος.

Μέθοδος

Πλευριτικό υγρό και ορός του αίματος ελήφθησαν ταυτόχρονα από τους ασθενείς που μελετήθηκαν. Οι ουσίες που μετρήθηκαν ήταν η ολική πρωτεΐνη, η φερριτίνη, η α1-αντιθρυψίνη, η απτοσφαιρίνη, και οι παράγοντες του συμπλήρωματος C₃ και C₄. Σε όλα τα πλευριτικά υγρά πραγματοποιήθηκε καλλιέργεια και κυτταρολογική εξέταση.

Πρωτεΐνες οξείας φάσης	Μέθοδος μέτρησης
Φερριτίνη	Ραδιοανοσολογική μέθοδος, (RIA Amersham Corporation Kit, UK)
Α1-αντιθρυψίνη	Μέθοδος Νεφελομετρίας (QM-300 KALLESTAD Kit, SANOFI, USA)
Απτοσφαιρίνη	Μέθοδος Νεφελομετρίας (QM-300 KALLESTAD

	Kit, SANOFI, USA)		
C ₃	Μέθοδος	κυκλοτερούς	ανοσοδιάχυσης
	(BIOMERIEUX Kit, France)		
C ₄	Μέθοδος	κυκλοτερούς	ανοσοδιάχυσης
	(BIOMERIEUX Kit, France)		

Στατιστική ανάλυση

- Οι τιμές εκφράζονται σαν μέση τιμή \pm σταθερό σφάλμα μέσης τιμής (mean \pm SEM). Η στατιστική ανάλυση στις μέσες τιμές των ομάδων ασθενών που μελετήθηκαν έγινε με μη-παραμετρική (non-parametric) μέθοδο Kruskal-Wallis και ANOVA tests. Στατιστικά σημαντική διαφορά χαρακτηρίστηκε τιμή $p < 0.05$. Η ευαισθησία και η ειδικότητα υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη ROC ανάλυση (Receiver Operating Characteristics Curve analysis)¹¹⁹.

Αποτελέσματα

Οι μέσες τιμές της φερριτίνης, των παραγόντων του συμπληρώματος C₃ και C₄, της απτοσφαιρίνης, της α1-αντιθρυψίνης και γαλακτικής δευδρογενάσης στο πλευριτικό υγρό, παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Τα επίπεδα της φερριτίνης παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο πλευριτικό υγρό μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών (Πίνακας 2, $p < 0.001$). Οι μεγαλύτερες μέσες τιμές (1976 \pm 310ng/ml) παρατηρήθηκαν στις νεοπλασματικές υπεζωκοτικές συλλογές, (ομάδα Α). Οι μέσες τιμές του συμπληρώματος C₃ είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Γ (κακοήθεις και διϊδρωματικές αντίστοιχα) (Πίνακας 2 $p < 0.05$), ενώ, οι μέσες τιμές του παράγοντα C₄ ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένες τόσο στην ομάδα Α, όσο και στην ομάδα Β (Μη-νεοπλασματικές) σε σύγκριση με την ομάδα Γ (Πίνακας 2, $p < 0.005$ και $p < 0.003$). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασε και η LDH,

δηλαδή οι μέσες τιμές της παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά των ομάδων Α και Β σε σύγκριση με την ομάδα Γ αλλά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Β. Τέλος, οι μέσες τιμές της απτοσφαιρίνης και της α1-αντιθριψίνης είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Β σε σχέση με τις διϊδρωματικές συλλογές (Πίνακας 2, $p < 0.001$ $p < 0.02$ αντίστοιχα), ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Β. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές του λόγου του πλευριτικού υγρού / ορού αίματος, όλων των πρωτεϊνών που μετρήθηκαν. Στατιστικά σημαντική αύξηση βρέθηκε στις ομάδες Α ή Β σε όλες τις παραμέτρους που μετρήθηκαν σε σύγκριση με τους αντίστοιχους λόγους της ομάδας Γ εκτός του παράγοντα του συμπληρώματος C₄.

Η ειδικότητα, η ευαισθησία των παραμέτρων που μελετήθηκαν παρουσιάζεται στον πίνακα 4, (ROC analysis)¹¹⁹. Τιμές της φερριτίνης μεγαλύτερες από 1000ng/ml παρατηρήθηκαν μόνο σε εξιδρώματα (Εικόνα 1). Η φερριτίνη θα μπορούσε να αποτελέσει ένα καλό δείκτη για τη διαφορική διάγνωση εξιδρωματικής από τη διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Για το διαχωριστικό σημείο των 324 ng/ml η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν 73% και 100% αντίστοιχα για το διαχωρισμό εξιδρωματικών από τις διϊδρωματικές συλλογές (Πίνακας 4). Με διαχωριστικό σημείο 675 ng/ml η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν 75% και 100% αντίστοιχα, για το διαχωρισμό διϊδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών από τις νεοπλασματικές συλλογές. Ενώ για το διαχωρισμό των διϊδρωματικών από τις μη νεοπλασματικές πλευριτικές συλλογές η ευαισθησία ήταν χαμηλότερη 62% και η ειδικότητα 90% (διαχωριστικό σημείο 328 ng/ml). Για το διαχωρισμό των νεοπλασματικών από τις μη-νεοπλασματικές εξιδρωματικές συλλογές η ευαισθησία ήταν 63% και η ειδικότητα 88% (διαχωριστικό σημείο 1300 ng/ml). Όπως φαίνεται στον

πίνακα 4 οι παράγοντες του συμπληρώματος C₃ και C₄ για το διαχωριστικό σημείο των 458mg/l και 78mg/l αντίστοιχα είχαν ευαισθησία 50-78% και ειδικότητα 80-100% στις τρεις ομάδες ασθενών που μετρήθηκαν. Η α1-αντιθρυψίνη και η απτοσφαιρίνη είχαν αποδεκτή ειδικότητα και ευαισθησία στις τρεις ομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν. Για το cutoff point των 153mg/dl η α1-αντιθρυψίνη είχε υψηλή ευαισθησία 85-100% αλλά, χαμηλή ειδικότητα ενώ, η απτοσφαιρίνη για το cutoff point των 72mg/dl είχε χαμηλότερη ευαισθησία 52-60% αλλά υψηλότερη ειδικότητα 91-100%.

Ο πίνακας 5 παρουσιάζει την ειδικότητα και την ευαισθησία για τη σχέση πλευριτικού υγρού προς ορού αίματος στις τρεις ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν. Η σχέση φερριτίνης υγρού προς την φερριτίνη ορού αίματος ίση με 0.7 η ευαισθησία ήταν 64-100% και η ειδικότητα 53-74%. Οι παράγοντες του συμπληρώματος C₃ και C₄ για τιμές της σχέσης αντίστοιχα 0.5 και 0.3 είχαν επίσης υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα. Για τον παράγοντα C₃ η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν 51.8-53.8% και 100% αντίστοιχα και 61.8-81.5 και 100% αντίστοιχα. Για τιμή της σχέσης πλευριτικού υγρού προς ορού αίματος της α1-αντιθρυψίνης η ευαισθησία ήταν μεταξύ 75-83% και η ειδικότητα 72%, ενώ, για τιμή του λόγου απτοσφαιρίνης υγρού/ορού του αίματος 0.25 η ευαισθησία ήταν 66.5-69% και η ειδικότητα 82%.

Συζήτηση

Ο διαχωρισμός της νεοπλασματικής από τη μη-νεοπλασματική υπεζωκοτική συλλογή αποτελεί ένα δύσκολο κλινικό πρόβλημα. Διάφοροι βιοχημικοί δείκτες έχουν ανιχνευθεί στα βιολογικά υγρά του οργανισμού για την ταυτοποίηση της νεοπλασματικής υπεζωκοτικής

συλλογής⁸⁸⁻⁹². Αυξημένες συγκεντρώσεις φερριτίνης, πρωτεΐνη οξείας φάσης έχουν βρεθεί στον ορό και σε άλλα βιολογικά υγρά ασθενών με κακοήθεια⁸⁸⁻⁹². Αυτό πιθανώς εξηγείται λόγω αύξησης της παραγωγής της φερριτίνης μέσω ενεργοποίησης από τα νεοπλασματικά κύτταρα, ιδιαίτερα σε περίπτωση μεταστάσεων στο ήπαρ⁸⁸. Στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα της φερριτίνης βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Τιμή μεγαλύτερη των 1000 ng/ml αποκλείει τη διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Η φερριτίνη βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένη στις νεοπλασματικές σε σχέση με τις μη νεοπλασματικές και τις διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές ($p < 0.001$ και $p < 0.001$ αντίστοιχα, Πίν.2). Για το διαχωρισμό της εξιδρωματικής από τη διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογής η ευαισθησία ήταν 73% και η ειδικότητα 90% ενώ για το διαχωρισμό της νεοπλασματικής από τη μη-νεοπλασματική εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή η ευαισθησία ήταν χαμηλότερη 63% και η ειδικότητα 88% (διαχωριστικό σημείο 1300 ng/ml). Οι μικρότερες μέσες τιμές βρέθηκαν στις διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές ενώ, μεταξύ των νεοπλασματικών και μη-νεοπλασματικών συλλογών (ομάδες A και B), υπήρξε αλληλοεπικάλυψη τιμών. Λόγος πλευριτικού υγρού προς ορού αίματος μεγαλύτερος από 2 υποδηλώνει εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή (Εικόνα 2). Λόγω της αλληλοεπικάλυψης των τιμών δεν βρέθηκε τιμή που να διαχωρίζει τις νεοπλασματικές από τις μη-νεοπλασματικές συλλογές.

Οι παράγοντες του συμπληρώματος C₃ και C₄ βρέθηκε ότι έχουν υψηλή ειδικότητα, ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία. Τιμές για το C₃ μεγαλύτερες των 458 mg/dl και για το C₄ >78 mg/dl βρέθηκαν μόνο στους ασθενείς με εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή (ομάδες A και B), αποκλείοντας έτσι τη διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Λόγος

πλευριτικού υγρού προς ορού αίματος μεγαλύτερος από 0.5 πρακτικά αποκλείει την διϋδρωματική υπεζωκοτική συλλογή για τον παράγοντα του συμπληρώματος C₃. Για τον παράγοντα C₄ λόγος μεγαλύτερος από 0.3 αποκλείει τα διϋδρώματα ενώ για τις ομάδες A και B υπήρξε αλληλοεπικάλυψη τιμών⁹³⁻⁹⁵.

Η α1- αντιθρυψίνη πρωτεΐνη οξείας φάσης έχει βρεθεί ότι αυξάνεται σημαντικά στην κακοήθη περιτοναϊκή συλλογή^{96,98}. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν αυξημένα τα επίπεδα της α1- αντιθρυψίνης στις νεοπλασματικές υπεζωκοτικές συλλογές σε σχέση με τις μη-νεοπλασματικές συλλογές (p<0.05) και σε σχέση με τις διϋδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές (p<0.02). Οι μέσες τιμές της απτοσφαιρίνης στο πλευριτικό υγρό ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένες στις εξιδρωματικές σε σύγκριση με τις διϋδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές. Η απτοσφαιρίνη παράγεται από το ήπαρ αλλά μερικοί τύποι καρκινικών κυττάρων φαίνεται να παράγουν αυτόνομα την ουσία αυτή^{97,98}. Παρ'όλα αυτά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών των νεοπλασματικών από τις μη-νεοπλασματικές συλλογές.

Συνοπτικά, οι συγκεντρώσεις της φερριτίνης και των παραγόντων του συμπληρώματος C₃ και C₄ μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμους δείκτες στη διαφορική διάγνωση των εξιδρωματικών από τις διϋδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές. Οι διϋδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές πρακτικά μπορούν να αποκλειστούν για τιμές φερριτίνης μεγαλύτερες από 1000 ng/ml και λόγο φερριτίνης πλευριτικού υγρού προς ορού μεγαλύτερο από 2. Τιμές C₃ και C₄ μεγαλύτερες από 324mg/dl και 78mg/dl αντίστοιχα αντιστοιχούν σε εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Οι τιμές της α1- αντιθρυψίνης και της απτοσφαιρίνης είναι αυξημένες στα εξιδρώματα σε σύγκριση με τα διϋδρώματα αλλά

παρουσιάζουν χαμηλή ειδικότητα για τη διάγνωση της νεοπλασματικής υπεζωκοτικής συλλογής.

Πίνακας 1

Ομάδες ασθενών	Υποκείμενη νόσος	Αριθμός ασθενών
<i>A. Νεοπλασματικές εξιδρωματικές υπεζωκοτικές</i>		

<i>συλλογές</i>	Νεοπλάσματα πνεύμονα	31	
	Νεοπλάσματα ωοθηκών	3	
	Νεοπλάσματα στομάχου	1	
	Νεοπλάσματα μαστού	4	
	Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία	2	
	Λέμφωμα	1	
	Λειομυοσάρκωμα	1	
	Νεοπλάσματα ουροδόχου κύστης	1	
	Νεοπλάσματα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας	3	
	<i>B. Μη-νεοπλασματικές εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές</i>		
	Παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή	17	
Φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή	8		
Ηωσινοφιλική υπεζωκοτική συλλογή	4		
Εξιδρώματα φλεγμονώδους αιτιολογίας	5		
<i>Γ. Διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές</i>			
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	15		
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	2		
Κίρρωση ήπατος	2		

Πίνακας 1. Υποκείμενη νόσος της υπεζωκοτικής συλλογής στις τρεις ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν.

Πίνακας 2

	Υπεζωκοτική συλλογή		
	Νεοπλασματικές (Ομάδα Α)	Μη-νεοπλασματικές (Ομάδα Β)	Διϊδρωματικές (Ομάδα Γ)
	1976+310	644+122	183+37

Φερριτίνη (ng/ml)	*P<0.001 †P <0.001	*P<0.001	
Απτοσφαιρίνη (mg/dl)	123.5±17.8 *P<0.001 †NS	97.5±12.7 *P<0.01	47.7±9.7
A1-αντιθρυψίνη (mg/dl)	281±18 *P<0.02 †P<0.05	231±12 *P<0.01	179±26
C3 (mg/dl)	815±98 *P<0.05 †NS	712±107 *NS	291±48
C4 (mg/dl)	134±14 *P<0.005 †NS	142±17 *P<0.003	77±16
LDH (IU/l)	469±72 *P<0.001 †NS	393±96 *P<0.01	67±11

Πίνακας 2. Μέσες τιμές ± σταθερό σφάλμα της φερριτίνης, απτοσφαιρίνης, αι-αντιθρυψίνης, των παραγόντων του συμπληρώματος C3, C4 και της LDH στο πλευριτικό υγρό, στις τρεις ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν.* Σύγκριση με τις μέσες τιμές της ομάδας Γ. † Σύγκριση με την ομάδα Β. NS: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά.

Πίνακας 3

Υπεζωκοτική συλλογή			
Πλευριτικού υγρού /ορός αίματος	Νεοπλασματικ ές (Ομάδα Α)	Μη- νεοπλασματικές (Ομάδα Β)	Διϋδροματικ ές (Ομάδα Γ)

Φεριττίνη (ng/ml)	5.5±1.3 *P<0.01 NS	6.5±1.3 *P<0.01	2.1±0.6
Απτοσφαιρίνη (mg/dl)	0.36±0.05 *P<0.01 †NS	0.30±0.03 *P<0.04	0.20±0.02
α1-αντιθρυψίνη (mg/dl)	0.69±0.04 *P<0.01 †NS	0.70±0.03 *P<0.01	0.50±0.06
C3 (mg/dl)	0.10±0.22 *P<0.001 †NS	0.58±0.20 *P<0.01	0.30±0.06
C4 (mg/dl)	0.30±0.10 *NS †NS	0.30±0.13 NS	0.30±0.20
LDH (IU/l)	1.70±0.20 *P<0.001 †NS	2.30±0.50 *P<0.001	0.30±0.10

Πίνακας 3. Ο λόγος πλευριτικού υγρού προς τον ορό αίματος της φεριττίνης, απτοσφαιρίνης, α1-αντιθρυψίνης, των παραγόντων του συμπληρώματος C3, C4 και της LDH στις ομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν.* Σύγκριση με τους αντίστοιχους λόγους της ομάδας Γ. † Σύγκριση με την ομάδα Β. NS: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά.

Πίνακας 4

	Διϋδρώματα προς εξιδρώματα	Διϋδρώματα προς κακοήθη εξιδρώματα	Διϋδρώματα προς μη-κακοήθη εξιδρώματα

Φερριτίνη (ng/ml)-Δ.Σ.	324	675	328
Ευαισθησία	73%	75%	62%
Ειδικότητα	90%	100%	90%
Θετική προγνωστική αξία	100%	100%	93%
C3 (mg/dl)-Δ.Σ.	458	457	557
Ευαισθησία	70%	78%	55%
Ειδικότητα	90%	90%	100%
Θετική προγνωστική αξία	97%	95%	100%
C4 (mg/dl)-Δ.Σ.	78	78	124
Ευαισθησία	70%	70%	56%
Ειδικότητα	80%	80%	100%
Θετική προγνωστική αξία	95%	90%	100%
α1-αντιθρυψίνη (mg/dl)-Δ.Σ.	150	150	170
Ευαισθησία	96%	100%	84%
Ειδικότητα	55%	55%	64%
Θετική προγνωστική αξία	91%	83%	84%
Απτοσφαιρίνη (mg/dl)-Δ.Σ.	82	98	82
Ευαισθησία	60%	58%	52%
Ειδικότητα	91%	100%	91%
Θετική προγνωστική αξία	97%	100%	93%

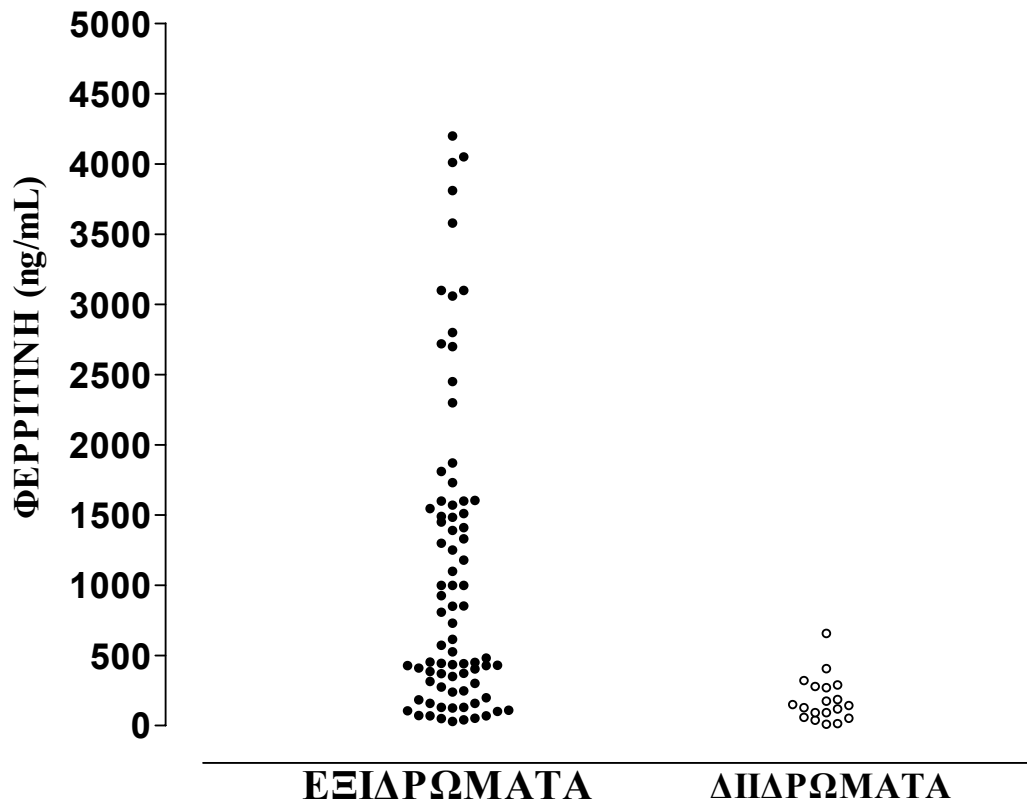
Πίνακας 4.Ευαισθησία, ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία της φερριτίνης, απτοσφαιρίνης, α1-αντιθρυψίνης, των παραγόντων του συμπληρώματος C3 και C4 πλευριτικού υγρού, στις εξιδρωματικές και διΐδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές.(ROC analysis). Δ.Σ.=Διαχωριστικό Σημείο.

Πίνακας 5

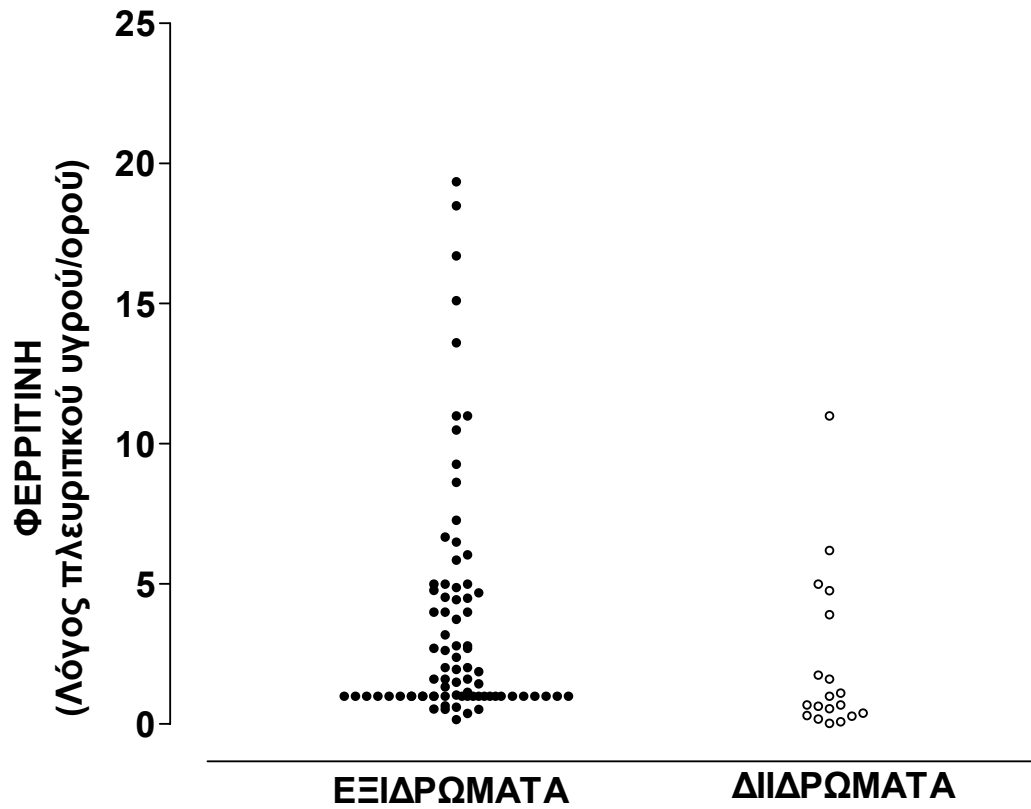
	Διΐδρώματα προς εξιδρώματα	Διΐδρώματα προς κακοήθη εξιδρώματα	Διΐδρώματα προς μη-κακοήθη εξιδρώματα

Φερριτίνη >0,7			
Ευαισθησία	91%	70%	100%
Ειδικότητα	53%	74%	52.6%
Θετική προγνωστική αξία	93%	82%	84%
C3>0.5			
Ευαισθησία	52.8%	51.8%	53.8%
Ειδικότητα	100%	100%	100%
Θετική προγνωστική αξία	100%	100%	100%
C4 >0.3			
Ευαισθησία	75.5%	81.5%	69.2%
Ειδικότητα	100%	100%	100%
Θετική προγνωστική αξία	100%	100%	100%
α1-αντιθρυψίνη >0.6			
Ευαισθησία	83.0%	82.9%	75.0%
Ειδικότητα	72.0%	72.0%	72.0%
Θετική προγνωστική αξία	93.6%	88.5%	85.5%
Απτοσφαιρίνη>0.25			
Ευαισθησία	79.0%	71.5%	66.6%
Ειδικότητα	82.0%	82.0%	82.0%
Θετική προγνωστική αξία	95.0%	91.0%	89.0%

Πίνακας 5. Ευαισθησία ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία πλευρικού υγρού προς τον ορό του αίματος της φερριτίνης, απτοσφαιρίνης, α1-αντιθρυψίνης και των παραγόντων του συμπληρώματος C3 και C4,(ROC analysis).



Εικόνα 1. Φερριτίνη πλευριτικού υγρού σε εξιδρωματικές και διΐδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές. Τιμές φερριτίνης >1000 ng/ml παρατηρούνται μόνο σε εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή.



Εικόνα 2. Φερριτίνη πλευρικού υγρού προς ορού αίματος. Τιμή λόγου μεγαλύτερη από 2 υποδηλώνει εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή.

Μελέτη 2η

« Διαγνωστική αξία της ιντερλευκίνης-1α (IL-1α), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α), στην υπεζωκοτική συλλογή »

Υλικό και μέθοδος

Υλικό

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 57 ασθενείς με πλευριτική συλλογή, μέσης ηλικίας (\pm SD) 61 \pm 14 έτη (εύρος 23-79 έτη). Για τη διαφορική διάγνωση της εξιδρωματικής από τη διϊδρωματική συλλογή χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του Light³¹. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με την υποκείμενη νόσο. Έτσι τον αρχικό διαχωρισμό αποτέλεσαν οι δύο κλασσικές ομάδες πλευριτικής συλλογής της εξιδρωματικής με 40 ασθενείς και της διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής με 17 ασθενείς (Πίνακας 1). Σε όλους τους ασθενείς με διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή η υποκείμενη νόσος ήταν *συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια*.

Οι ασθενείς με εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή χωρίστηκαν έπειτα, βάση της υποκείμενης νόσου σε τρεις ομάδες:

1. **20** ασθενείς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή
2. **11** ασθενείς με παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή
3. **9** ασθενείς με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή

Η διάγνωση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής έγινε είτε από την κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού, είτε από βιοψία υλικού του υπεζωκότα. Παραπνευμονική ορίστηκε η υπεζωκοτική συλλογή όταν υπήρχε οξεία εμπύρετη νόσος με διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος, πυώδη απόχρεμψη, και πλευριτική συλλογή με τύπο κυττάρων πολυμορφοπυρηνικό. Στις περιπτώσεις αυτές αποκλείστηκαν άλλες αιτίες πλευριτικής συλλογής που χαρακτηρίζονται από ουδετεροφιλία. Τέλος η διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας έγινε λόγω θετικής καλλιέργειας πλευριτικού υγρού για μυκοβακτηρίδιο ή από υλικό βιοψίας υπεζωκότα που χαρακτηριστικά απεικόνιζε τα νεκρωτικά κοκκιώματα.

Μέθοδος

Η λήψη του πλευριτικού υγρού διενεργήθηκε κατά την πρώτη θωρακοκέντηση. Αμεσα το υγρό φυγοκεντρήθηκε για 10 λεπτά στις 1500 στροφές, και το υπερκείμενο του ιζήματος συλλέχθηκε και διατηρήθηκε στους -30°C μέχρι την πραγματοποίηση του πειράματος. Ταυτόχρονα με τη λήψη του πλευριτικού υγρού έγινε και λήψη αίματος το οποίο παρασκευάστηκε και διατηρήθηκε κατά τον ίδιο τρόπο.

Τεχνική μέτρησης των κυτταροκινών

Εκατό μl του δείγματος (πλευριτικό υγρό ή ορός αίματος), επώασθησαν σε 100 fmol αντιανθρωπίου IgG αντισώματος κουνελιού, της εκάστοτε ελεγχόμενης κυτταροκίνης σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες. Στη συνέχεια προστέθηκαν 100 fmol ^{125}I -ραδιενεργά σεσημασμένης κυτταροκίνης και το μίγμα επώασθηκε για 16 ώρες στους 4°C . Στη συνέχεια προστέθηκαν αντισώματα όνου εναντίον του ορού του κουνελιού καλυμένα με μαγνητισμένες πολυμερείς απολήξεις. Το διάλυμα μετά από επώαση 10 λεπτών σε θερμοκρασία δωματίου φυγοκεντρείται και το υπερκείμενο του ιζήματος απορρίπτεται. Οι κρούσεις ανά λεπτό της ραδιενεργού ουσίας του εναπομείναντος ιζήματος μετρούνται με τη βοήθεια μετρητή γ ακτινοβολίας (LBK γ counter UK) και τα αποτελέσματα (αριθμός κρούσεων) μετατρέπονται σε μια καμπύλη κρούσεων (fmol/ml). Με οδηγό την καμπύλη η οποία σχηματίζεται από τα σταθερά διαλύματα (standards) της εκάστοτε ελεγχόμενης κυτταροκίνης λαμβάνεται το αποτέλεσμα σε fmol/ml το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε pg/ml μέσω μιας σταθεράς που δίνει η κατασκευάστρια εταιρεία, (IRMA Amersham, UK).

Στατιστική ανάλυση

Τα επίπεδα των κυτταροκινών εκφράστηκαν ως μέσες τιμές $\pm\text{SEM}$ (standard error, σταθερό σφάλμα). Η στατιστική ανάλυση μεταξύ των

διαφορετικών ομάδων ασθενών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις στατιστικές μεθόδους Mann-Whitney, ANOVA και Conover-Inman τεστ. Τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση StatsDirect for Windows version 1.8.9. (StatsDirect 2001, Liverpool, England). Για την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου χρησιμοποιήθηκε η ROC analysis (Receiver Operating Characteristics Curve Analysis)¹¹⁹.

Αποτελέσματα

Σύγκριση εξιδρωματικής και διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές της ιντερλευκίνης-1α, της ιντερλευκίνης-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου σε ασθενείς με εξιδρωματική και διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Οι μέσες τιμές των κυτταροκινών που μετρήθηκαν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένες στις εξιδρωματικές σε σύγκριση με τις διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές τόσο στον ορό όσο και στο πλευριτικό υγρό ($p < 0.05$). Ο λόγος του πλευριτικού υγρού προς τον ορό του αίματος στις κυτταροκίνες που μελετήθηκαν στις εξιδρωματικές και τις διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές παρουσιάζεται στην εικόνα 1. Η σχέση του πλευριτικού υγρού προς τον ορό του αίματος της ιντερλευκίνης-6 ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος στα εξιδρώματα σε σύγκριση με τα διϊδρώματα. (Εικ.1 $p < 0.01$).

Σύγκριση των διαφορετικών ομάδων εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής

Οι μέσες τιμές της ιντερλευκίνης-1α, της ιντερλευκίνης-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου που μετρήθηκαν στο πλευριτικό υγρό και τον ορό του αίματος στις τρεις κατηγορίες εξιδρωματικής συλλογής (παραπνευμονική, φυματιώδη και κακοήθη), παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-1α δεν παρουσίασαν στατιστικά

σημαντική διαφορά στο πλευριτικό υγρό σε σχέση με τον ορό του αίματος. Οι μέσες τιμές της ιντερλευκίνης-1α δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στο πλευριτικό υγρό όσο και τον ορό του αίματος στις τρεις κατηγορίες εξιδρωμάτων που μελετήθηκαν. (Πίν.3). Οι μέσες τιμές του παράγοντα νέκρωσης όγκου παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση στο πλευριτικό υγρό σε σχέση με τον ορό του αίματος στις εξιδρωματικές συλλογές. (Πίν.3). Αντίθετα οι μέσες τιμές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου στο πλευριτικό υγρό και τον ορό των τριών ομάδων ασθενών που μελετήθηκαν δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι μέσες τιμές της ιντερλευκίνης-6 αντίθετα από τις άλλες κυτταροκίνες που μελετήθηκαν, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων των ασθενών με εξιδρωματική συλλογή ($p < 0.02$). Οι μέσες τιμές της ιντερλευκίνη-6 ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένες στο πλευριτικό υγρό σε σύγκριση με τον ορό του αίματος και στις τρεις ομάδες εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής. ($p < 0.05$, Πίν.3).

Οι μέσες τιμές της ιντερλευκίνης-6 στο πλευριτικό υγρό στις κακοήθειες, φυματιώδεις και παραπνευμονικές συλλογές παρουσιάζονται στην εικόνα 2. Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 στο πλευριτικό υγρό παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική αύξηση στις φυματιώδεις πλευρίτιδες σε σύγκριση με τις κακοήθειες ($p < 0.007$), ή τις παραπνευμονικές ($p < 0.04$) πλευριτικές συλλογές (Εικ.2). Η ευαισθησία ήταν 65% , η ειδικότητα 90% και η θετική προγνωστική αξία 88%για το διαχωρισμό της φυματιώδους από την παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή στο διαχωριστικό σημείο των 2024 pg/ml. Για το διαχωρισμό της φυματιώδους από την κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή η ευαισθησία, η ειδικότητα και η θετική προγνωστική αξία ήταν αντίστοιχα 70%, 90%, 94% για το διαχωριστικό σημείο των 2228 pg/ml, (Πίνακας 4).

Συζήτηση

Σε αυτήν την προοπτική μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-1α, της ιντερλευκίνης-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου σε 57 ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή. Σαράντα ασθενείς έπασχαν από εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή και δεκαεπτά ασθενείς έπασχαν από διϊδρωματική πλευριτική συλλογή λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι μέσες τιμές των κυτταροκινών που μετρήθηκαν ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένες στο πλευριτικό υγρό στις εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές σε σχέση με τις διϊδρωματικές. Η σημαντική αυτή αύξηση των κυτταροκινών που μετρήθηκαν μπορεί να εξηγηθεί από την τοπική παραγωγή τους στο πλευριτικό υγρό λόγω της έντονης δραστηριότητας των φλεγμονοδών κυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα^{71,101-103,109}. Η αύξηση αυτή παρατηρήθηκε παράλληλα και στον ορό του αίματος. Η παρατήρηση αυτή έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία στο διαχωρισμό της εξιδρωματικής από τη διϊδρωματική πλευριτική συλλογή με τη μέτρηση των επιπέδων των κυτταροκινών στον ορό του αίματος. Για την ιντερλευκίνη-6 παρ'ότι υπήρξε μικρή αλληλοεπικάλυψη τιμών μεταξύ εξιδρωματικής και διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής, μικρή ποσότητα ιντερλευκίνης-6 ($IL-6 \leq 100 \text{pg/ml}$) στον ορό του αίματος θα μπορούσε να στηρίξει τη διάγνωση (Πίνακας 2).

Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στα διάφορα είδη εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής που μελετήθηκαν. Ειδικότερα οι μέσες τιμές της ιντερλευκίνης-6 ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένες στη φυματιώδη πλευρίτιδα σε σχέση με την παραπνευμονική και την κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή. Επειδή μέχρι σήμερα η διαφορική διάγνωση των εξιδρωματικών υπεζωκοτικών

συλλογών παραμένει δύσκολο κλινικό πρόβλημα η παρατήρηση αυτή είναι πολύ σημαντική. Η ιντερλευκίνη-6 έχει ήδη μελετηθεί για το ρόλο της στην κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή αλλά η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερευνά τη συμπεριφορά της ιντερλευκίνης-6 στην παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή^{104-107,109-114}. Η παρατήρηση ότι η ιντερλευκίνη-6 αυξάνεται περισσότερο στα φλεγμονώδη απ'ότι στα νεοπλασματικά εξιδρώματα μπορεί να αποδοθεί στην διαφορετική τοπική ανοσολογική απάντηση στο φλεγμονώδες ερέθισμα. Τα υψηλά επίπεδα του λόγου πλευριτικού υγρού προς τον ορό του αίματος της ιντερλευκίνης-6 επιβεβαιώνουν την ισχυρή τοπική ανοσολογική αντίδραση.

Τα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκου, ισχυρού μεσολαβητή στην ανοσολογική απάντηση, βρέθηκαν αυξημένα στις εξιδρωματικές σε σχέση με τις διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές. Οι μέσες τιμές του TNF-a στους τρεις τύπους εξιδρωμάτων που μετρήθηκαν δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά λόγω της αλληλοεπικάλυψης (overlap) των τιμών. Το γεγονός ότι ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου παρουσίασε μια ομοιόμορφη αύξηση σε όλους τους τύπους εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής θα μπορούσε να εξηγηθεί λόγω της ισχυρής του δράσης ως μεσολαβητής και την ενεργοποίησή του από πολλά κύτταρα^{106,108,116}.

Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-1α βρέθηκαν αυξημένα στις εξιδρωματικές σε σύγκριση με τις διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές. Δεν βρέθηκε διαφορά στους διάφορους τύπους εξιδρωμάτων που μελετήθηκαν. Υψηλά επίπεδα ιντερλευκίνης-1α έχουν βρεθεί στο παρελθόν σε πολλά νοσήματα του πνεύμονα^{103,110,111,113,116}. Έχει μελετηθεί επίσης ο ρόλος της στην κακοήθη κατηφυματιώδη πλευρίτιδα είναι όμως η πρώτη φορά που μελετήθηκε στην παραπνευμονική

υπεζωκοτική συλλογή. Η παρατήρηση των υψηλών επιπέδων της ιντερλευκίνης-1α στην παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή θα μπορούσε να εξηγηθεί λόγω της έντονης συνυπάρχουσας φλεγμονής του πνευμονικού παρεγχύματος.

Συνοπτικά, α) οι τρεις κυτταροκίνες που μελετήθηκαν ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένες στις εξιδρωματικές σε σύγκριση με τις διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές, β) Χαμηλά επίπεδα ιντερλευκίνης-6 στον ορό μπορούν να διαχωρίσουν την διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή που οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια από την εξιδρωματική πλευριτική συλλογή και γ) η ιντερλευκίνη-6 του πλευριτικού υγρού θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματικός δείκτης για τη διαφορική διάγνωση των πιο συχνών τύπων εξιδρωμάτων.

Νο ασθενών	<u>Ηλικία</u>	Υπεζωκοτική συλλογή (Υ.Σ.)
20	60±11	Κακοήθης εξιδρωματική Υ.Σ.
11	54±12	Παραπνευμονική εξιδρωματική Υ.Σ.
9	57±18	Φυματιώδης εξιδρωματική Υ.Σ.
17	69±13	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια- Διδρωματική Υ.Σ.

Πίνακας 1. Ομάδες ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, αίτια υπεζωκοτικής συλλογής.

	IL-1a (pg/ml)		IL-6 (pg/ml)		TNF-a (pg/ml)	
	ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟ ΥΓΡΟ	ΟΡΟΣ	ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟ ΥΓΡΟ	ΟΡΟΣ	ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟ ΥΓΡΟ	ΟΡΟΣ
ΔΙΪΔΡΩΜΑΤΑ	254±21	280±44	583±197	157±45	495±146	312±41
ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΑ	3984±1809	1553±1078	11819±3180	308±146	1131±124	518±50
p	<0.01	<0.05	< 0.001	< 0.02	<0.03	<0.04

Πίνακας 2. Μέσες τιμές (\pm SEM) της IL-1a, IL-6 και TNF-a στο πλευριτικό υγρό και τον ορό του αίματος σε ασθενείς με εξιδρωματική και διΪδρωματική υπεζωκοτική συλλογή.

	IL-1a (pg/ml)		IL-6 (pg/ml)		TNF-a (pg/ml)	
	ΠΛΕΥΡΙΤΙ	ΟΡΟΣ	ΠΛΕΥΡΙΤΙ	ΟΡΟΣ	ΠΛΕΥΡΙΤΙ	ΟΡΟΣ

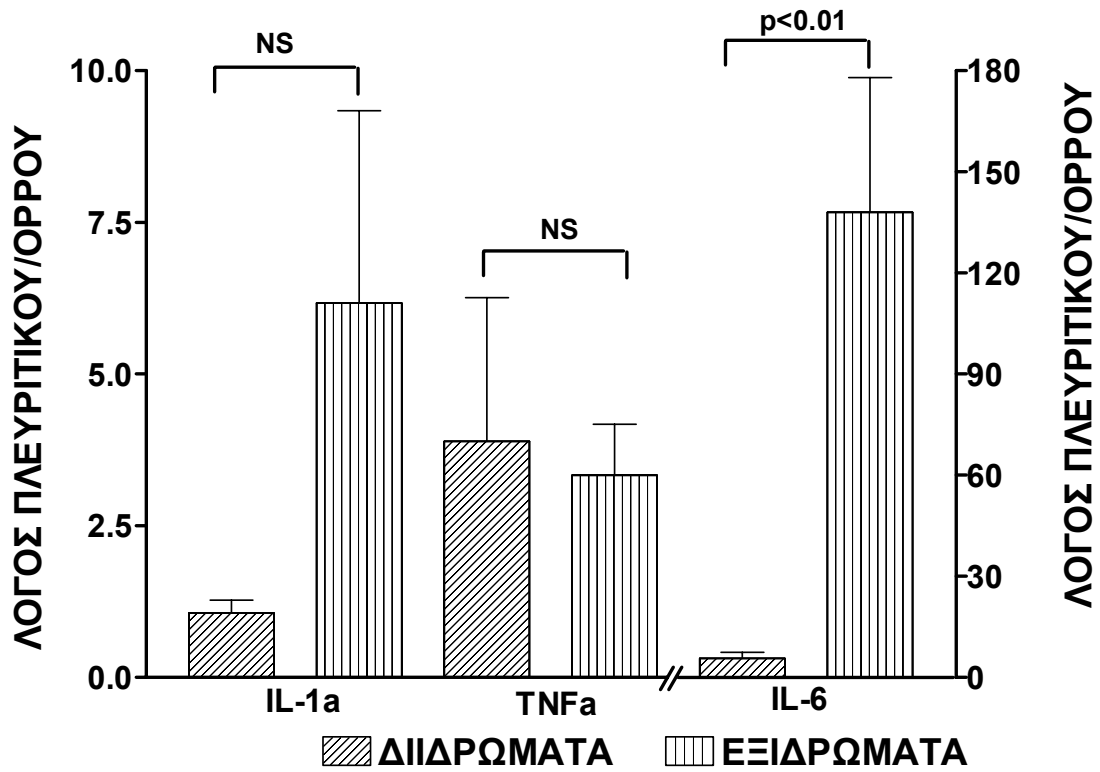
	ΚΟ ΥΓΡΟ		ΚΟ ΥΓΡΟ		ΚΟ ΥΓΡΟ	
ΚΑΚΟΗΘΗΣ	2776±2048	489±66	4291±2451	210±110	1113±158	587±73
	N	S	P <	0.01	P* <	0.001
ΠΑΡΑΠΝΕΥΜΟΝΙ ΚΗ	9129±5396	4526±4097	14968±6903	625±499	1352±301	399±89
	N	S	P <	0.05	P* <	0.009
ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ	570±176	494±117	24699±8751	134±44	901±220	511±104
	N	S	P <	0.02	*N	S
	**NS	**NS	**p<0.02	NS	NS	NS

Πίνακας 3. Μέσες τιμές ορού και πλευριτικού υγρού (\pm SEM) της IL-1a, IL-6 και TNF-a σε ασθενείς με κακοήθη, παραπνευμονική και φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή.* = Πλευριτικό υγρό σε σχέση με τον ορό. ** = Ανοητα τεστ μεταξύ των επιπέδων πλευριτικού υγρού ή ορού αίματος. NS = Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά.

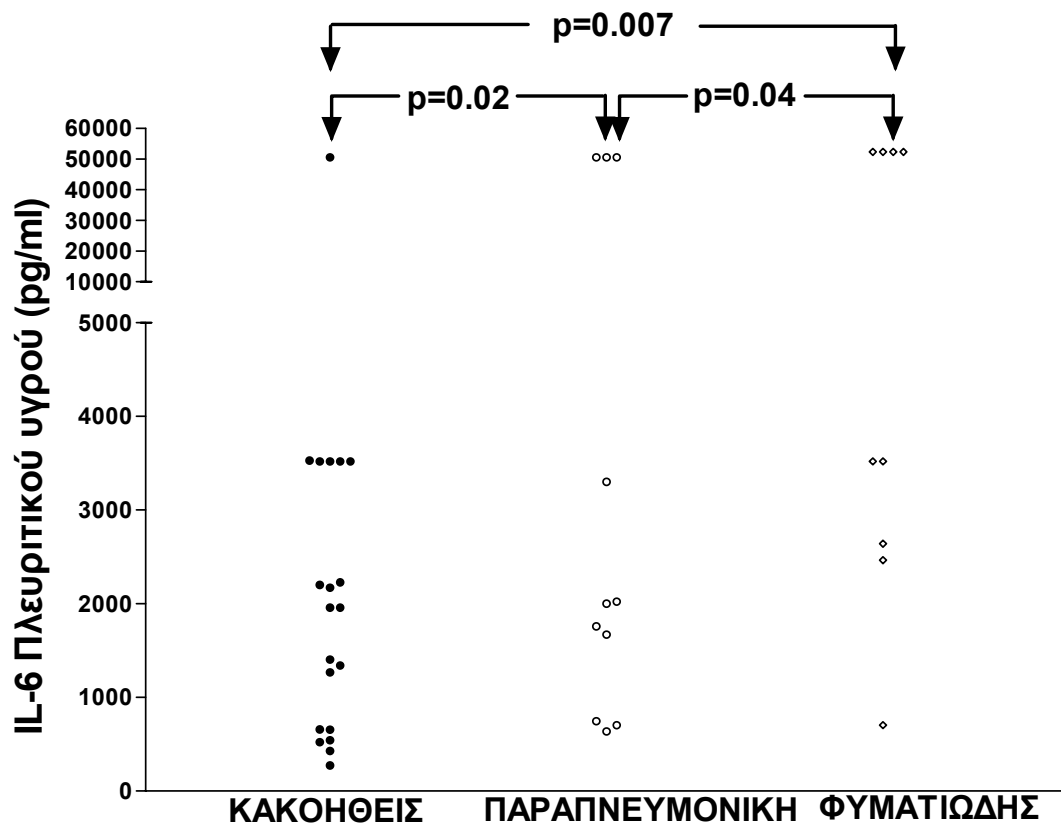
	Ευαισθησία (%) (95% CI)	Ειδικότητα (%) (95% CI)	Θετική Προγνωστική αξία (%)
<i>Φυματιώδης σε σχέση* με Κακοήθη</i>	70 (46-88)	89 (52-96)	94
<i>Φυματιώδης σε σχέση με ** Παραπνευμονική</i>	64 (31-89)	89 (52-98)	88

Πίνακας 4. Ευαισθησία, ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία της ιντερλευκίνης-6 του πλευριτικού υγρού σε ασθενείς με εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή (ROC Analysis). *Διαχωριστικό σημείο: 2229 pg/ml

**Διαχωριστικό σημείο: 2024 pg/ml



Εικόνα 1. Λόγος πλευριτικού υγρού προς τον ορό του αίματος της ιντερλευκίνης-1α, της ιντερλευκίνης-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου, σε ασθενείς με εξιδρωματική και διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή.



Εικόνα 2. Μέσες τιμές της ιντερλευκίνης-6 στο πλευριτικό υγρό

ΓΕΝΙΚΗ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην πρώτη μελέτη ερευνήθηκε ο ρόλος και η διαγνωστική αξία των πρωτεϊνών οξειάς φάσης στο πλευριτικό υγρό. Οι πρωτεΐνες οξειάς φάσης που μελετήθηκαν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένες στο πλευριτικό υγρό, ιδιαίτερα στις νεοπλασματικές υπεζωκοτικές συλλογές σε σχέση με τις μη-νεοπλασματικές υπεζωκοτικές συλλογές και τις διϊδρωματικές συλλογές. Η φερριτίνη έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνεται στον ορό του αίματος στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές. Αυτό συμβαίνει πιθανώς λόγω της ενεργοποίησης της σύνθεσης της φερριτίνης από τα νεοπλασματικά κύτταρα ιδιαίτερα, σε μεταστατική νόσο στο ήπαρ⁸⁸⁻¹⁰⁰. Στην παρούσα μελέτη η φερριτίνη βρέθηκε ιδιαίτερα αυξημένη στις εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές και ιδιαίτερα στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές. Τιμή φερριτίνης πλευριτικού υγρού >1000ng/ml αποκλείει την διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η θετική προγνωστική αξία στο διαχωρισμό εξιδρωματικής από τη διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή ήταν αντίστοιχα 73% 90% και 100% αντίστοιχα για το διαχωριστικό σημείο των 340ng/ml στο πλευριτικό υγρό. Ενώ, για το διαχωρισμό των νεοπλασματικών από τις μη-νεοπλασματικές συλλογές η ευαισθησία της φερριτίνης ήταν 63% και η ειδικότητα 88% και η θετική προγνωστική αξία ήταν 83%, για τοδιαχωριστικό σημείο των 1300ng/ml. Οι μέσες τιμές των παραγόντων του συμπληρώματος βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένες στις εξιδρωματικές σε σχέση με τις διϊδρωματικές συλλογές, ενώ τιμές C3>458mg/dL και C4>78mg/dL, βρέθηκαν ότι αποκλείουν την διϊδρωματική συλλογή. Στατιστικά σημαντικά αυξημένες βρέθηκαν στις εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές και οι μέσες τιμές της α1-αντιθρυψίνης και της αποσφαιρίνης σε σχέση με τις διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές.

Στη δεύτερη μελέτη ερευνήθηκε ο ρόλος και η διαγνωστική αξία της ιντερλευκίνης-1α, της ιντερλευκίνης-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF-α, στην υπεζωκοτική συλλογή. Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι οι μέσες τιμές των κυτταροκινών που μετρήθηκαν ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένες στο πλευριτικό υγρό σε σχέση με τον ορό του αίματος. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στην τοπική παραγωγή των κυτταροκινών λόγω της συσσώρευσης των φλεγμονωδών κυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα¹⁰⁰⁻¹¹⁸.

Βρέθηκε επίσης, ότι τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 μπορούν να ανιχνευθούν στον ορό του αίματος και να διαχωρίσουν τις διϊδρωματικές συλλογές. Η παρατήρηση αυτή έχει μεγάλη κλινική σημασία, γιατί σημαίνει ότι σε ασθενείς με διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή δε θα είναι απαραίτητη η διαδικασία της θωρακοκέντησης.

Παρατηρήθηκε επίσης μελετώντας τους τρεις τύπους των εξιδρωμάτων ότι τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στο πλευριτικό υγρό στη φυματιώδη πλευρίτιδα σε σχέση με την παραπνευμονική και την κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή. Αυτή είναι και η μοναδική μελέτη που ερευνά τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 στην παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή. Η αύξηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης-6 στο πλευριτικό υγρό ιδιαίτερα στις φυματιώδεις πλευρίτιδες αντιπροσωπεύει την έντονη αντίδραση του υπεζωκοτικού χώρου στο φλεγμονώδες ερέθισμα και την ενεργοποίηση κυττάρων και ειδικότερα, T ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων που επάγουν την παραγωγή της. Η ιντερλευκίνη-6 θα μπορούσε επομένως, να αποτελέσει συμπληρωματικό δείκτη διαφορικής διάγνωσης των συχνότερων τύπων εξιδρωμάτων.

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου παρουσίασε στατιστικά σημαντικά αυξημένες τιμές στις νεοπλασματικές και φλεγμονώδεις συλλογές σε σχέση με τις διϊδρωματικές. Παρατηρήθηκε αλληλοεπικάλυψη (overlap) στις τιμές μεταξύ των τριών ομάδων εξιδρωμάτων. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι αυξάνεται σε παρόμοια επίπεδα και στις τρεις κατηγορίες εξιδρωμάτων. Αυτό μπορεί να σημαίνει τον σπουδαίο ρόλο του στην ανοσολογική απάντηση του υπεζωκότα στο φλεγμονώδες ερέθισμα.

Η ιντερλευκίνη-1α τέλος, παρατηρήθηκε ότι αυξήθηκε και στους τρεις τύπους εξιδρωμάτων σε σχέση με τα διϊδρώματα. Η ιντερλευκίνη-1α έχει μελετηθεί σε πολλά νοσήματα του πνεύμονα είναι όμως, η πρώτη φορά που μελετήθηκε σε παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή. Η μεγάλη αύξηση των επιπέδων της στο πλευριτικό υγρό μπορεί να εξηγηθεί από την έντονη συνοδό φλεγμονή του πνευμονικού παρεγχύματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης αυξάνονται στο πλευριτικό υγρό στις εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές σε σύγκριση με τις διϊδρωματικές συλλογές.
2. Η φερριτίνη αυξάνεται σημαντικά στο πλευριτικό υγρό στην εξιδρωματική σε σχέση με τη διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Τιμή φερριτίνης >1000ng/ml αποκλείει την διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή.
3. Η φερριτίνη αυξάνεται σημαντικά στο πλευριτικό υγρό στις νεοπλασματικές υπεζωκοτικές συλλογές σε σχέση με τις μη-νεοπλασματικές συλλογές και τα διϊδρώματα.
4. Η ιντερλευκίνη-1α, η ιντερλευκίνη-6 και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου αυξάνονται στατιστικά σημαντικά στο πλευριτικό υγρό και τον ορό του αίματος στις εξιδρωματικές σε σχέση με τις διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές.
5. Η ιντερλευκίνη-6 στο πλευριτικό υγρό αποτελεί ένα χρήσιμο συμπληρωματικό δείκτη για τη διαφορική διάγνωση των διαφόρων τύπων εξιδρωμάτων.
6. Οι κυτταροκίνες που μελετήθηκαν, και ιδιαίτερα η ιντερλευκίνη-6 στον ορό μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταυτοποίηση της διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC: The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec* 1984;208:401-409.
2. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roose PJ, Staub NC: Structure, blood supply and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am. J Anat* 1982;165:277-294.
3. Wang NS: The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:623-633.
4. Gaudio E, Rendina EA, Pannarale L, et al: Surface morphology of the human pleura: a scanning electron microscopic study. *Chest* 1988;92:149-153.
5. Miserocchi G, Agostini E: Pleural liquid and surface pressures and surface pressures at various lung volumes. *Respir Physiol* 1980;39:315-326.
6. Antony VB, Sahn SA et al: Pleural cell biology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1236-1239.
7. Bermoudez E, Everitt J, Walker G: Expression of growth factor and growth factor receptor RNA in rat pleural mesothelial cells in culture. *Exp Cell Res* 1990;190:91-98.
8. Efrati P, Nir E: Morphological and cytochemical investigation of human mesothelial cells from pleural and peritoneal effusions. A light and electron microscopy study. *Is J Med Sci* 1976;12:662-673.
9. Bakalos D, Constantakis N, Tsiaricis T: Distinction of mononuclear macrophages from mesothelial cells in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 1974;18:20-22.

- 10.M.E. Ward, C. Roussos, P. Macklem. Respiratory mechanics. In: Murray JF, Nadel JA eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company,1994;1:90-138.
- 11.Millic-Emilli, Mead J, Turner JM, Glauser EM: Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal ballons. *J Appl Physiol* 1964;19:207-211.
- 12.Wang NS.: Anatomy and physiology of the pleural space. *Clin. Chest Med.* 1985; 6:3-16.
- 13.Staub NC., Wiener-Kronish JP., Albertine KH.Transport through the pleura: Physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. In Chretien J., Bignon J., Hirsch A. (eds): The pleura in health and disease. *New York, Marcel Dekker* 1985; pp.169-193.
- 14.Wilson J, Herrod C, et al. The absorption of blood from the pleural space. *Surgery* 1960; 48: 766-774.
- 15.Courtice F, Morris B: The effect of diaphragmatic moviment on the absorption of protein and of red cells from the pleural cavity. *Austral. J. Exp. Biol.* 1953;31:227-238.
- 16.Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Staub NC: Clearence of lung edema into the pleural space of volume-loaded anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1990;68:2623-2630.
- 17.Allen S, Gabel J, Drake R: Left atrial hypertension causes pleural effusion formation in unanesthetized sheep. *Am J Physiol* 1989;257: 690-692.
- 18.V.C. Broaddus, R.W. Light. Disorders of the pleura: General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadephia: WB Saunders Company, 1994;2:2145-2163.

19. Miserocchi G, Agostoni E: Contents of the pleural space. *J Appl Physiol* 1971;30:355-363.
20. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC: The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec* 1984;208:401-409.
21. Wang NS: The perforated stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:12-20.
22. Stewart PB: The rate of formation and lymphatics removal of fluid in pleural effusions. *J Clin Invest* 1963;42:258-262.
23. Leckie WJH, Tothill P: Albumin turnover in pleural effusions. *Clin Sci* 1965; 29:339-352.
24. Shinto RA, Light RW: The effects of diuresis upon the characteristics of pleural fluid in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1990; 88:230-233.
25. Nakamura T, Iwasaki Y, Tanaka Y, Fukabori T: Dynamics of pleural effusion estimated through urea clearance. *Jpn J Med* 1987; 26:319-322.
26. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC. Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. *Ann Rev Physiol* 1993; 55:209-226.
27. Gaensler EA: Parietal pleurectomy for recurrent spontaneous pneumothorax. *Surg Gynecol Obstet* 1956;102:293-308.
28. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC, Albertine KH, Grooper MA, Matthay A, Staub NC: Relationship of pleural effusions to increased permeability pulmonary edema in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 1988; 82:1422-1429.

29. Estenne M, Yernault J-C, De Troyer A: Mechanism of relief of dyspnea after thoracentesis in patients with large pleural effusions. *Am J Med* 1983;74:813-819.
30. Brandestter Rd, Cohen RP: Hypoxemia after thoracentesis: a predictable and treatable condition. *Jama* 1979;242:1060-1061.
31. Light RW, Mac Gregor MI, Luchinger PC, Ball WC: Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77:507-513.
32. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP: Cholesterol in pleural effusions: a diagnostic aid. *Chest* 1987; 92:296-302.
33. Valdes L, Pose A, Suarez j et al. Cholesterol: A useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1991; 99:1097-1102.
34. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH: The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98:546-549.
35. Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T: Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest* 1990;98:141-144.
36. Alexandrakis M, Coulocheri S, Kyriakou D, Bouros D, Xirouchaki N, Siafakas N, Castanas E and Eliopoulos D: Diagnostic value of ferritin, α 1-antitrypsin, lactate dehydrogenase and complement factors C3 and C4 in pleural effusion differentiation. *Respir Med* 1997; 91:517-523.
37. Petterson T, Kaarina O, Weber TH. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984; 215:299-304.
38. Ocana I, Martinez Vazquez JM, Segura RM, Fernandez De Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84:51-53.

39. Light RW, Ball WC. Glycose and amylase in pleural effusions. *Jama* 1973; 225:257-260.
40. Rockey DC, Cello JP. Pancreaticopleural fistula: a report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* 1990; 69:332-344.
41. Sherr HP, Light RW, Merson MH, Wolf RO, Taylor LL, Hendrix TR. Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture. *Ann Intern Med* 1972; 76:985-986.
42. Romero S, Candela A, Martin C, Hernandez L, Trigo C, Gil J: Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993; 104:399-404.
43. Springs AI, Boddington MM: The Cytology of Effusions. 2nd ed. *New York: Grune and Straton, 1978.*
44. Kockman S, Bernard J, Lavaud F, et al: T-lymphocyte subset in pleural fluids: discrimination according to traditional and monoclonal antibody-defined markers. *Eur J Respir Dis* 1988; 65:586-591.
45. Lucivero G, Pierucci G, Bonomo L: Lymphocyte subsets in peripheral blood and pleural fluid. *Eur Respir J* 1988; 1:337-340.
46. Light RW, Erosan YS, Ball VC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132:854-860.
47. R.W. Light: Diagnostic principles in pleural diseases. *Eur Respir J* 1997; 10:476-481.
48. Mire-Sluis AR and Robin T: Cytokines. 2nd ed. London: *Academic Press, 1998.*
49. Franklin H, Epstein MD: Chemokines – Chemotactic Cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1999; 338:437-445.
50. Sehgal P.B., Helfgott D.C., Santhanam U., et al: Regulation of the acute phase and immune responses in viral disease: enhanced expression of the β 2-interferon/hepatocyte-stimulating

- factor/interleukine-6 gene in virus-infected human fibroblasts. *J Exp Med* 1988; 167:1951-1956.
- 51.Kishimoto T: The biology of interleukine-6. *Blood* 1989; 74:1-10.
- 52.Van Snick J. Interleukine-6: an overview. *Annu Rev. Immunol* 1990; 8:253-278.
- 53.Taga T, Kawanishi Y, Hardy R.R, Hirano T, Kishimoto T: Receptors for B-cell stimulatory factor 2: quantitation, specificity, distribution, and regulation of their expression. *J Exp Med* 1987; 166:967-981.
- 54.Takatsuki F, Okana A, Suzuki C, et al: Human recombinant IL-6/B cell stimulatory factor 2 augments murine antigen-specific antibody responses in vitro and in vivo. *J Immunol* 1988; 141:3072-3077.
- 55.Koj A, Gordon A.H: The acute phase response to injury and infection, Introduction. In: A.H.Gordon and A. Koj eds. Reserch Monographs in Cell and Tissue Physiology, 1989; vol.10 pp xxi-xxix. Elsevier, Amsterdam.
- 56.Nijsten M, deGroot E, TenDuis H, Klensen H, Hack C, Aarden L: Serum levels of intrleukine-6 and acute phase responses. *Lancet* 1987; 2:921.
- 57.Gauldie J, Geisterfer M, Richards C, Baumann H: IL-6 regulation of the hepatic acute phase response. Raven Press, New York. In: IL-6: Physiopathology and Clinical Potentials”(ed. M. Revel). Serono Symposia Publications.1992; 88:pp.151-162.
- 58.Dinarello C.A: Blocking interleukine-1 receptors. *Int J Clin Lab Res* 1994; 24:61-69.
- 59.Dinarello C.A: Biological basis for IL-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095-2099.

60. Dinarello C.A, Cannon J.G, Mier J. et al: Multiple biological activities of human recombinant interleukine 1. *J Clin Invest* 1986; 77:1734-1745.
61. Dinarello C.A: Interleukine-1 and interleukine-1 anatagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-1652.
62. Van Deuren M, Dofferhoff A, Van Der Meer J: Cytokines and the response to infection. *J. Pathol.* 1992; 168:349-356.
63. Dinarello C.A, Wolff SM: The role of interleukine-1 in disease. *N Engl J Med* 1993; 328:106-113.
64. Jones EY, Stuart DI, Walker NP: Structure of tumor necrosis factor. *Nature* 1989; 338:225-228.
65. Beutler B, Cerami A: Tumor necrosis, cachexia, shock and inflammation: a common mediator. *Annu Rev Biochem* 1989; 57:505-518.
66. Gearing A.J.H, Beckett P, Christodoulou M: Processing of tumor necrosis factor- α precursor by metalloproteinases. *Nature* 1994; 370:555-557.
67. Decoster E, Vanhaesebroeck B, et al: Generation and charaterization of membrane-bound, uncleavable murine tumor necrosis factor. *J Biol Chem* 1995; 270:18473-18478.
68. Fiorentino D.F, Zlotnik A, Mosmann T.R, Howard M, O'Garra A: IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J. Immunol.* 1992; 147:3815-3822.
69. Seckiner P. and Dayer J.M. Natural inhibitors of TNF. In: Aggarwal and J. Vilcek eds. Tumor necrosis Factors: Structure, function and Mecchanism of Action pp.217-236. *Marcell Dekker, New York.*

70. Croegel C, Antony V.B: Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J* 1997; 10: 2411-2418.
71. Antony VB, Godbey SW, Kunkel SL, et al: Recruitment of inflammatory cells to the pleural space: Chemotactic cytokines IL-8, and monocyte chemoattractant peptide-1 in human pleural fluids. *J Immunol* 1993; 151: 7216-7223.
72. Tuomanen EI, Austrain R, Msure HR: Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1280-1284.
73. Heumann D, Barras C, Severin A, Glauser MP, Tomas Z: Gram-positive cell wall stimulate synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukine-6 by human monocytes. *Infect Immun* 1994; 62; 2715-2721.
74. Cabellos C, MacIntyre DE, Forrest M et al: Differing roles for platelet activating factor during inflammation of the lung and subarachnoid space: the special case of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Invest* 1992; 90:612-618.
75. Allen JC, Apicella MA: Experimental pleural effusions as a manifestation of delayed hypersensitivity to tuberculin PPD. *J Immunol* 1978; 101:481-487.
76. Fujiwara H, Tsuyuguchi I: Frequency of tuberculin-reactive T-lymphocytes in pleural fluid and blood from patients with tuberculous pleurisy. *Chest* 1986; 89:530-537.
77. Ribera E, Ocana I, Marinez-Vaquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A: High levels of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1988; 93:308-311.

78. Valdes L, Jose ES, Alvarez D et al: Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferone gamma. *Chest* 1993; 103:458-465.
79. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J et al: Interferon- γ in 388 immunocompromized and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2635-2639.
80. Shimokata K, Saka H, Murate T, Hasegawa Y, Hasegawa T: Cytokine content in pleural effusion. Comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy. *Chest* 1991; 99:1103-1108.
81. Soldestrom T, Nyberg P, Teppo AM, Klockars M, Riska H, Petterson T: Pleural fluid interferon- γ and tumor necrosis factor- α in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9:1652-1655.
82. Yanagawa H, Yano S, Haku T, Ohmoto Y, Sone S. Interleukine-1 receptor antagonist in pleural effusion due to inflammatory and malignant lung disease. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1211-1216.
83. Guzman J, Bross KJ, Costabel U: Malignant pleural effusion due to small cell carcinoma of the lung. An immunohistochemical cell-surface analysis of lymphocytes and tumor cells. *Acta Cytol* 1990; 34:497-501.
84. Gjomarkaj M, Pace E, Melis M, Spatafora M, Toews GB: Mononuclear cells in exudative malignant pleural effusions. Characterization of pleural phagocytic cells. *Chest* 1994; 106:1042-1049.
85. Fitzpatrick DR, Bielefeld-Ohmann H, Himbeck RP, Jarnicki AG, Marzo AL, Robinson BWS. Transferring growth factor-beta: antisense RNA-mediated inhibition affects anchorage-independent growth, tumorigenicity and tumor infiltrating T-cells in malignant mesothelioma. *Growth factors* 1994; 11: 29-44.

86. Schmitter D, Lauber B, Fagg B, Stahel RA. Haemopoietic growth factors secreted by seven human pleural mesothelioma cell lines: interleukine-6 production as a common feature. *Int J Cancer* 1992; 51:296-301.
87. Bielefeld-Ohmann H, Fitzpatrick DR, Marzo AL, Jarnicki AG, Musk AW, Robinson BWS. Potential for interferon-alpha based therapy in mesothelioma: assesment in a murine model. *J Interferon Cytok Res* 1995; 15:213-223.
88. Yinnon A, Konijn A, Link G, Moreb J, Hersshko C. Diagnostic value of ferritin in malignant and peritoneal effusions. *Cancer* 1988; 62: 2564-2568.
89. Kockars M, Weber T, Tanner P, Peterson T. Pleural fluid ferritin concentrations in human disease. *J Clin Pathol* 1985; 38: 818-824.
90. Esen A, Ozen H, Ayhan A, Tasar C, Remzi F. Serum ferritin: A tumor marker for renal cell carcinoma. *J Urol* 1991; 145:1134-1137.
91. Gail M, Muenz L, Mcintrine K, Radovich B. Multiple markers for lung cancer diagnosis: Validation of models for localized lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 97-101.
92. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.
93. Hunder G, Mc Duffie F, Huston K, Elveback L, Hepper N. Pleural fluid complement, complement conversion, and immune complexes in immunologic and nonimmunologic diseases. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 971-980.
94. Hara N, Abe M, Inuzuka S, Kawarada Y, Shigematsu N. Pleural SC5b-9 in differential diagnosis of tuberculous, malignant and other effusions. *Chest* 1993; 102: 1060-1064.

95. Andrews B, Arora N, Shadforth M, Goldeberg S, Davis J. The role of immune complexes in the pathogenesis of pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 115-120.
96. Villamil FG, Sorocche PB, Aziz HF, Lopez PM, Oyhamburu JM. Ascitic fluid α 1-antitrypsin. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 115-1109.
97. Elg SA, Carson LF, Fowler JM, Twiggs LB, Moradi MM. Ascites levels of haptoglobin in patients with ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 3939-3941.
98. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389:406-18.
99. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic response to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 6:448-454.
100. Light RW. Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 245-249.
101. Marel M, Stantny B, Melinova L et al. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies 1986 to 1990. *Chest* 1995; 107: 18-23.
102. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-1172.
103. Shimokata K, Saka H, Murate T, et al. Cytokine content in pleural effusion. Comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy. *Chest* 1991; 99: 1103-1107.
104. Lin CC, Liu CC, Lin CY. Changes in cell population and tumor necrosis factor, interleukine-6, and interleukine-8 in malignant pleural effusions after treatment with intrapleural tetracycline. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1503-1506.

105. Agrenius V, Gustafsson LE, Widstrom O. Tumor necrosis factor- α and nitric oxide, determined as nitrite, in malignant pleural effusion. *Respir Med* 1994; 88: 743-748.
106. Barnes PF, Fong S, Brennan P, et al. Local production of tumor necrosis factor and IFN- γ in tuberculous pleuritis. *Immunology* 1990; 145:149-154.
107. Yokoyama, N. Kohno, S. Fujino, et al. Soluble interleukine-6 receptor levels in pleural effusions. *Respir Med* 1996; 90:329-332.
108. Hoheisel G, Izbichi G, Roth M. Proinflammatory cytokine levels in patients with lung cancer and carcinomatous pleurisy. *Respiration* 1998; 65:183-186.
109. Jason Kelly. Cytokines of the lung. State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 765-788.
110. Elias JA, Freundlich B, Kern JA, et al. Cytokines networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990; 97: 1439-1445.
111. Utsunomiya S, Nagai S, Oh-ishi M. Sequential appearance of IL-1 and IL-6 activities in rat carrageenin-induced pleurisy. *Immunology* 1991; 147:1803-1809.
112. Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, et al, Interleukine-6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1998; 77: 907-912.
113. Nicod L.P. Cytokines 1. Overview. *Thorax* 1993; 48:660-667.
114. Romero S, Candela A, Martin C, et al. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993; 104: 399-404.

115. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute phase protein synthesis by IL-6. *Hepatology* 1990; 12:1179-1186.
116. Hoheisel G, Izbicki Z, Roth M, et al. Compartmentalization of pro-inflammatory cytokines in tuberculous pleurisy. *Respir Med* 1998; 92: 14-17.
117. Yokohama A, Maryama M, Ito M, et al. Interleukine 6 activity in pleural effusion. Its diagnostic value and thrombopoietic activity. *Chest* 1992; 102: 1055-9.
118. Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D, et al. Evaluation of inflammatory cytokines in malignant and benign pleural effusions. *Oncol Rep* 2000; 7: 1327-1332.
119. Zweing M, Campbell G. Receiver Operating Characteristics (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in Clinical Medicine. *Clinical Chemistry* 1993; 39:561-577.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : Ξηρουχάκη Νεκταρία
ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ : Ιωάννης
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ 29/07/66
:
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : Παλαιοχώρα Χανίων
ΠΤΥΧΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ : Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Τμήμα
Ιατρικό :13/04/1992 «Λίαν
καλώς 6,69».
ΤΙΤΛΟΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ : Πνευμονολογία-Φυματιολογία
21/07/1997. Αρ. Απόφασης:
14311/21/07/1997.
ΤΙΤΛΟΣ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ : Εντατική Θεραπεία :
17/07/2000. Αρ. Πρωτ.
Υ7/3557

ΘΕΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ : Μονάδα Εντατικής Θεραπείας,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου : Επιμελήτρια Β.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ :

26

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΩΝ ΣΕ ΞΕΝΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ : 20

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ : 13

ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ : 4

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Δ. Μπούρος, Ν. Τζανάκης, Ν. Ξηρουχάκη, Μ. Σαμίου, Γ. Μελέτης. Τι νεώτερο στη θεραπεία των ιδιοπαθών διάχυτων πνευμονοπαθειών (ΔΔΠ). Πνεύμων 1994, 7 (16) : 67-70.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. M. Alexandrakis, S. Coulocheri, D. Kyriakou, D. Bouros, N. Xirouchaki, N. Siafakas, G.D. Eliopoulos. Diagnostic value of ferritin, α 1-antitrypsin, lactate dehydrogenase and complement factors C3 and C4 in pleural effusion differentiation. *Respir Med* 1997; 91: 517-523.
2. N.M. Siafakas, S. Schiza, N. Xirouchaki, D. Bouros. Is dyspnoea the main determinant of quality of life in the failing lung? A review. *Eur Respir Rev* 1997; 7:42, 53-56.
3. N. Xirouchaki, D. Georgopoulos. Effects of assisted mechanical ventilation on control of breathing. *Intensivmed* 1999; 36: 163-173.
4. G. Prinianakis, G. Chatzakis, S. Hoeing, N. Xirouchaki, D. Georgopoulos. Remote generalised convulsions in a patient with multiple fractures. *Eur Respir Top* 1999; 5: 92-94.

5. J. Mitrouska, **N. Xirouchaki**, D. Patakas, N. Siafakas, D. Georgopoulos. Effects of chemical feedback on respiratory motor and ventilatory output during different modes of assisted mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1999; 13: 873-882.
6. **N. Xirouchaki**, E. Kondili, I. Mitrouska, N. Siafakas, D. Georgopoulos. Response of respiratory motor output to varying pressure in mechanically ventilated patients. *Eur Respir J* 1999; 14(3): 508-16.
7. C. Promwong, L. Stanciu, J. Corne, **N. Xirouchaki**, G. Sanderson, SL Johnston, ST Holgate, R. Djukanovic. Peripheral blood T-cell responses during mild asthma exacerbations associated with cold symptoms. *Eur Respir J* 2001 in press.
8. **N. Xirouchaki**, N. Tzanakis, D. Bouros, D.Kiriakou, N. Karkavitsas, M. Alexandrakis, N.M. Siafakas. Diagnostic value of interleukine-1a, interleukine-6 and tumor necrosis factor in pleural effusions. *Chest* 2001 in press.

ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΒΙΒΛΙΟΥ

1. **N. Ξηρουγάκη**, N. Σιαφάκας. Κεφάλαιο : «Κροσσοί του αναπνευστικού επιθηλίου». Βιβλίο : Μηχανισμοί άμυνας και Παθήσεις του Αναπνευστικού Συστήματος. Εκδόσεις Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών 1994.
2. **N. Ξηρουγάκη**, Γ. Πρινιανάκης, Ε. Κονδύλη, Δ. Γεωργόπουλος. Κεφάλαιο : «Λειτουργική εκτίμηση του συστήματος ελέγχου της αναπνοής. Βιβλίο»: Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια. Εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας 2001.

ΒΡΑΒΕΥΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

3ο Βραβείο για την εργασία : **N. Xirouchaki**, E. Kondili, M. Anastasaki, G. Prinianakis, G. Chatzakis, M. Metaxari, D. Georgopoulos. “*Early and late response of respiratory motor output to varying pressure support levels in mechanically ventilated patients*”. Παρουσίαση στο Συνέδριο: 3rd State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course in Athens. May 21-23 1999. Evaluation Committee : J. Milic-Emili, J. Murray, H. Burchardi.