ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ
ΤΗΣ C-REACTIVE PROTEIN ΣΤΙΣ
ΜΗ-ΠΥΩΔΕΙΣ ΠΑΡΑΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΣΚΟΥΡΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ - ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2012

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	7
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	13
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	16

Κεφάλαιο 1

Υπεζωκοτική κοιλότητα

1.1. <i>Γενικά στοιχεία</i>	17
1.2. <i>Εμβρυολογία</i>	18
1.3. <i>Ανατομία – φυσιολογία</i>	19
1.4. <i>Ιστολογία</i>	23
1.5. <i>Φυσιολογικό υπεζωκοτικό υγρό</i>	24
1.6. <i>Διακίνηση υπεζωκοτικού υγρού</i>	25

Κεφάλαιο 2

Υπεζωκοτική συλλογή

2.1. <i>Ορισμός</i>	27
2.2. <i>Παθοφυσιολογία</i>	27
2.3. <i>Αιτιολογία</i>	31
2.4. <i>Διάγνωση</i>	32
2.5. <i>Διαγνωστική προσέγγιση</i>	35

Κεφάλαιο 3

Παραπνευμονική συλλογή

3.1. <i>Ορισμοί</i>	45
3.2. <i>Ιστορική αναδρομή</i>	46

3.3. Επιδημιολογία.....	48
3.4. Μικροβιολογία.....	49
3.5. Παθοφυσιολογία.....	56
3.6. Κλινική εικόνα.....	59
3.7. Διάγνωση.....	60
3.8. Διαφορική διάγνωση.....	64
3.9. Κλινικά στάδια βαρύτητας.....	67
3.10. Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	68

Κεφάλαιο 4

Υπεζωκοτική λοίμωξη και φλεγμονή

4.1. Εισαγωγή.....	81
4.2. Λοιμογόνος δύναμη μικροβίων.....	82
4.3. Αμυντικοί μηχανισμοί υπεζωκότα.....	85
4.4. Φλεγμονώδη κύτταρα υπεζωκότα.....	92
4.5. Έναρξη φλεγμονής.....	94
4.6. Αποδρομή φλεγμονής και επούλωση υπεζωκότα.....	96

Κεφάλαιο 5

Υπεζωκοτική φλεγμονή και ίνωση

5.1. Εισαγωγή.....	99
5.2. Διαταραχή ανακύκλωσης ινικής.....	99
5.3. Πηκτικός μηχανισμός και υπεζωκοτική φλεγμονή.....	101
5.4. Ινωδολυτικός μηχανισμός και υπεζωκοτική φλεγμονή.....	102

Κεφάλαιο 6

C-reactive protein

6.1. Γενικά.....	104
6.2. Έκφραση και παραγωγή.....	105
6.3. Μοριακή δομή.....	106
6.4. Βιολογικές δράσεις.....	109

6.5. Μέτρηση.....	116
6.6. Διακύμανση τιμών.....	117

Κεφάλαιο 7

Κλινική αξία της C-reactive protein στα πνευμονικά νοσήματα

7.1. Πνευμονία.....	119
7.2. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.....	122
7.3. Άσθμα.....	124
7.4. Υπεζωκοτικές συλλογές.....	125
7.5. Πνευμονικό οίδημα.....	127
7.6. Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο.....	128

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	129
--------------------------	------------

Κεφάλαιο 8

Υλικά και μέθοδοι

8.1. Πληθυσμός.....	130
8.2. Συλλογή δειγμάτων και ανάλυση.....	131
8.3. Διαχείριση υπεζωκοτικού υγρού.....	132
8.4. Μέτρηση υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης.....	133
8.5. Μέτρηση C-Reactive Protein.....	134
8.6. Επαναληψιμότητα.....	135

Κεφάλαιο 9

Στατιστική ανάλυση.....	136
--------------------------------	------------

Κεφάλαιο 10

Αποτελέσματα μελέτης

10.1. Δημογραφικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών.....	138
10.2. Αναγνώριση επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής.....	139
10.3. Πρόβλεψη υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης.....	143
10.4. Συσχέτιση CRP υπεζωκοτικού υγρού και ορού.....	147

10.5. Επαναληψιμότητα μετρήσεων.....	148
--------------------------------------	-----

Κεφάλαιο 11

Συζήτηση.....	149
----------------------	------------

Κεφάλαιο 12

Συμπεράσματα μελέτης.....	154
----------------------------------	------------

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	156
----------------------	------------

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	160
--------------------------	------------

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης

Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)

Αναστάσιος Γερμενής

Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ζωή Δανιήλ

Επικ. Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής ΠΘ
(Επιβλέπων)

Αναστάσιος Γερμενής, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

Ζωή Δανιήλ, Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

Ευθυμία Πετεινάκη, Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

Πασχάλης Μολυβδάς, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

Ματθαίος Σπελέτας, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

Χρυσή Χατζόγλου, Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑ: Βασίλειος

ΕΠΩΝΥΜΟ: Σκούρας

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: 06 Μαρτίου 1977

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: Καβάλα

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: άγαμος

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: Ναρκίσσων 37, 15233, Χαλάνδρι, Ν.Αττικής

ΤΗΛΕΦΩΝΑ: 210-6852454, 6973380282

E-mail: vskouras@otenet.gr

ΣΠΟΥΔΕΣ

- 1994-2000: Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων – Ιατρικό Τμήμα - Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
- 2000-2001: Σχολή Εφαρμογής Υγειονομικού/ΔΥΓ/ΓΕΣ
- 2003-2005: Ειδικευόμενος ιατρός στην Β' Παθολογική Κλινική του 401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών
- 2005-2008: Ειδικευόμενος ιατρός στη Γ' Πνευμονολογική Κλινική του «Σισμανόγλειου» Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών
- 2008: Research Fellow στο Allergy, Pulmonary & Critical Care Department - Vanderbilt University, Nashville, TN, USA (protocols: "induction of parapneumonic effusion in mice", "induction of empyema in rats")

Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στην Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική Λάρισας

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Skouras V, Awdankiewicz A, Light RW. What size parapneumonic effusions should be sampled? Thorax, 2010; 65(1):91
2. Skouras V, Kalomenidis I. Chylothorax: diagnostic approach. Curr Opin Pulm Med. 2010; 16(4): 387-93

3. Gogos C, Kotsaki A, Pelekanou A, et al. Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection. Crit Care, 2010; 14(3): R96
4. Psathakis K, Skouras V. Blind needle biopsy of the pleura: why not? Eur Respir Rev, 2011; 20(120): 120-2
5. Brixey AG, Luo Y, Skouras V, Awdankiewicz A, Light RW. The efficacy of chest radiographs in detecting parapneumonic effusions. Respiriology, 2011; 16(6): 1000-4
6. Bouladakis V, Skouras V, Makris D, Damianaki A, Nikoulis DJ, Kiropoulos T, Oikonomidi S, Tsilioni I, Gourgoulisanis K. Serum amyloid alpha in parapneumonic effusions. Mediators Inflamm, 2011; 2011:237638
- 7. Skouras V, Bouladakis E, Nikoulis D, Polychronopoulos V, Daniil Z, Kalomenidis I, Gourgoulisanis KI. Prognostic value of C-reactive protein in parapneumonic effusions. Respiriology, 2012; 17(2): 308-14**

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **Σκούρας Β**, Ψαθάκης Κ., Τσιντιρής Κ. Πολλαπλά κατάγματα πλευρών – θεραπευτική αντιμετώπιση. ΠΝΕΥΜΩΝ, 2005 Φεβ; 18(1β): 104-105
2. Αμφιλοχίου Α, Κουτσομπού Σ, **Σκούρας Β**, Πανάγου Π: Σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών στον ύπνο. Διάγνωση και Θεραπεία. Πνεύμων, 2006; 19(1β): 137-139
3. Μηλιώνη ΕΑ, Χόνδρου Ε, Σταγάκη Ε, **Σκούρας Β**, Βλαχογεώργος Γ. Δύσπνοια μετά από ακτινοθεραπεία θώρακος. Πνεύμων, 2007 Μαρ; 20 (1β): 76-78
4. **Σκούρας Β**, Πολυχρονόπουλος Β, Light RW. Μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης: Ο Streptococcus milleri στο προσκήνιο. Πνεύμων, 2009; 22(1): 54-64

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΩΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΜΜΑΤΑ

1. Καραγιαννίδης Ν, Κοκόση Μ, **Σκούρας Β**. Φάρμακα που προδιαθέτουν σε πνευμονικές λοιμώξεις. Στο: Παρενέργειες Φαρμάκων στον Πνεύμονα – Ιατρικά λάθη κατά την άσκηση της Κλινικής Πνευμονολογίας. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, 2008: 187-217
2. **Σκούρας Β**, Πολυχρονόπουλος Β. Κλινική εκτίμηση και παρακολούθηση του αναπνευστικού συστήματος. Στο: Εντατική θεραπεία & Επείγουσα ιατρική: Monitoring. Συντάκτες: Γ.Ι. Μπαλτόπουλος, Α.Χ. Γαβαλά, Ε.Β. Τσίγκου. Είδ. Συντάκτης: Γ. Τζελέπης. Αθήνα, 2009: 290-322
3. **Σκούρας Β**, Αντωνογιαννάκη ΜΕ, Πανσεληνάς Ε, Πολυχρονόπουλος Β. Κλινικά συμπτώματα και ευρήματα. Στο: Άτλαντας Ογκολογίας Θώρακα. Συντάκτες: Συρίγος Κ, Γκιόζος Γ, Χαρχίδου Α. Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνου, 2012: 133-140

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ/ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΩΣ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΣ ΟΜΙΛΗΤΗΣ

1. 36^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 4-8 Μαΐου, 2010
Β. Σκούρας. *Κλινική προσέγγιση υπεζωκοτικής συλλογής*. Στο: Κλινικό φροντιστήριο 2 – Διαγνωστική προσέγγιση αναπνευστικών προβλημάτων για τον μη ειδικό. Συντονιστές: Μιχαηλίδης Σ, Πολυχρονόπουλος Β. Πέμπτη 6 Μαΐου 2010 (14.30-17.00), Αίθουσα «Τερψιχόρη Α», Ξενοδοχείο «HILTON», Αθήνα
2. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 21-24 Οκτωβρίου, 2010
Β. Σκούρας. *Ετήσια κλινική ανασκόπηση: Νοσήματα υπεζωκότα*. Πρόεδρος: Σπύρος Ζακυνθινός. Παρασκευή 22 Οκτωβρίου 2010 (11.30-12.10), Αίθουσα «Salon De Roses Α», Ξενοδοχείο «Rodos Palace», Ρόδος
3. 11^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Πνευμονολογικής Κλινικής Ιωαννίνων, 26-29 Μαΐου, 2011
Β. Σκούρας. *Αντιμετώπιση ασθενή με παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή και εμπύημα θώρακος*. Συντονιστές: Κ. Γουργουλιάνης, Λ. Σιχλετίδης. Παρασκευή 27 Μαΐου 2011 (18.00-19.30), Ξενοδοχείο «DuLac», Ιωάννινα

4. 38^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 16-19 Μαΐου, 2012

Β. Σκούρας. *Ο βήχας στα διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα.* Στο: Κλινικό φροντιστήριο 3 – Διαφοροδιάγνωση χρόνιου βήχα. Συντονιστής: Λουκίδης Σ. Παρασκευή 18 Μαΐου 2012 (14.00-16.30), Αίθουσα «Τερψιχόρη Β», Ξενοδοχείο «HILTON», Αθήνα

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΜΕ ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ Η΄ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

• Διεθνή Συνέδρια

1. European Respiratory Society, Annual Congress, October 4-8, 2008
Papanikolaou I, Tsakanika K, Skouras V, Karagianidis N, Polychronopoulos V, Kokosi M, Mermigkis D, Papageorgiou E. BAL cytology in pulmonary alveolar proteinosis: a review of 7cases
2. CHEST, Annual Congress, October 2008
V. Skouras, I.Papanikolaou, E.Papageorgiou, M.Kokosi, I.Vilotou, F.Diamantea, N.Karagianidis, V.Polychronopoulos. Pleural fluid B-Type natriuretic peptide in patients with pleural effusions
3. CHEST, Annual Congress, October 2008
Papanikolaou I, Skouras V, Voulgaridis A, Tsaramirsi M, Mermigkis D, Tsakanika K, Karagiannidis, N, Polychronopoulos V. Flow cytometry of BAL cytokines in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Organizing Pneumonia
4. CHEST, Annual Congress, October 2008
E. Papageorgiou, M.Kokosi, V.Skouras, F.Diamantea, E.Kastanakis, N.Kragianidis, V.Polychronopoulos. Is pleural effusion a common chest radiographic finding in pulmonary embolism?
5. American Thoracic Society, Annual Congress, 2009
A. Awdankiewicz, V. Skouras, S. Peng, R.W. Light. What Size Parapneumonic Effusions Should Be Sampled?

6. American Thoracic Society, Annual Congress, 2009
C.M. Sevin, S. Peng, V. Skouras, W. Lee, T. Pappas, J.E. Gern, R.W. Light. Do Viral Infections Cause Pleural Effusions?
7. CHEST, Annual Congress, 2009
Skouras V, Stagaki E, Diamantea F, Karagiannidis N, Polychronopoulos V, Gourgoulis K. C-Reactive protein in the prognosis of short- and long-term complications of parapneumonic effusions

• Ελληνικά Συνέδρια

1. 16^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 2007
Πασχαλάκη Κ, Διαμαντέα Φ, **Σκούρας Β**, Καραγιαννίδης Ν, Πολυχρονόπουλος Β. Σπάνια περίπτωση μαζικής αιμόπτυσης σε έδαφος κυστικών βρογχεκτασιών – νοκαρδίασης πνεύμονος
2. 16^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 2007
Σκούρας Β, Μιχαηλίδου Η, Νάκου Α, Μερμίγκης Δ, Βουλγαρίδης Α, Παπαγεωργίου Ε, Διαμαντέα Φ, Καραγιαννίδης Ν, Πολυχρονόπουλος Β. Σαρκοείδωση: ενδιαφέροντα περιστατικά
3. 16^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 2007
Σκούρας Β, Παπαγεωργίου Ε, Καραγιαννίδης Ν, Πολυχρονόπουλος Β, Δρόσος Γ, Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Ε, Γουργουλιάνης Κ. Προγνωστικοί Δείκτες Παραπνευμονικών Συλλογών
4. 17^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 2008
Σκούρας Β, Παπανικολάου Η, Παπαγεωργίου Ε, Κοκόση Μ, Διαμαντέα Φ, Καραγιαννίδης Ν, Πολυχρονόπουλος Β, Γουργουλιάνης Κ. Ο ρόλος της CRP στη διάγνωση των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ (κατόπιν γραπτών εξετάσεων)

- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ - ΒΡΑΒΕΙΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΥΠΟΤΡΟΦΙΑΣ: Indicators of poor prognosis in parapneumonic effusions: the role of the innate immunity and the coagulation / fibrinolysis activity
- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ - ΒΡΑΒΕΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΥΠΟΤΡΟΦΙΑΣ: Εκπαίδευση επί 12μηνο στην Ογκολογία Θώρακος

ΛΟΙΠΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- Μέλος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας
- Μέλος της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρίας
- Μέλος της European Respiratory Society
- Μέλος του American College of Chest Physicians
- Μέλος της ομάδας Υπεζωκότα της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας.
- Συμμετοχή στο ACCP Pulmonary Board Review Course 2007. Phoenix, Arizona, USA

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- **ΠΠΣ:** παραπνευμονική συλλογή
- **ΘΣΠ:** θωρακικός σωλήνας παροχέτευσης
- **CAP:** υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας (Community-Acquired Pleural Infection)
- **CPPE:** επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (complicated parapneumonic effusion)
- **CRP:** C-reactive protein
- **HAPI:** νοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη (Hospital-Acquired Pleural Infection)
- **PPE:** παραπνευμονική συλλογή (parapneumonic effusion)
- **UCPPE:** μη- επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (uncomplicated parapneumonic effusion)

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ως παραπνευμονική συλλογή (ΠΠΣ) χαρακτηρίζεται κάθε υπεζωκοτική συλλογή που συνοδεύει μικροβιακή πνευμονία, πνευμονικό απόστημα ή διαπυημένες βρογχεκτασίες. Περίπου 40% των νοσηλευομένων ασθενών με πνευμονία εμφανίζουν συνοδό υπεζωκοτική συλλογή. Οι ΠΠΣ αποτελούν το τρίτο συχνότερο αίτιο υπεζωκοτικής συλλογής μετά τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και την κακοήθεια¹. Ειδικότερα στις εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές καταλαμβάνουν τη δεύτερη θέση μετά την κακοήγη νόσο ενώ σε συνδυασμό με τις φυματιώδεις πλευρίτιδες αποτελούν την πλειοψηφία των υπεζωκοτικών συλλογών λοιμώδους αιτιολογίας².

Παρά την καλοήγη φύση του νοσήματος, ~10% ασθενών με ΠΠΣ δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση μόνο αντιβιοτικής αγωγής αλλά απαιτεί παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού για τη θεραπεία του³. Ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις, η θνητότητα (~20%) παραμένει σε σχετικά υψηλά επίπεδα, γεγονός που αποδίδεται κυρίως στην καθυστερημένη απόφαση για παροχέτευση^{4, 5}. Επιπλέον, κατά τη φάση της ανάρρωσης, ~14% των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή αναπτύσσει εξαιτίας της έντονης υπεζωκοτικής φλεγμονής, υπεζωκοτική ίνωση που εμφανίζεται ακτινολογικά ως υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση^{4, 5}.

Παρότι είναι αναμφισβήτητη η ανάγκη άμεσης παροχέτευσης του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού σε όλες τις περιπτώσεις εμπυήματος, δεν υπάρχει αντίστοιχο «gold standard» κριτήριο προκειμένου να ληφθεί η απόφαση για παροχέτευση στις μη-πυώδεις ΠΠΣ. Για αυτό τον σκοπό, έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς διάφοροι παράμετροι (κλασικά κριτήρια) που αφορούν είτε στα ανατομικά χαρακτηριστικά της συλλογής (μέγεθος, εγκυστώσεις), είτε στα χαρακτηριστικά του ίδιου του υπεζωκοτικού υγρού (pH <7.20, LDH >1000 IU/L, γλυκόζη <60 mg/dL, θετική Gram χρώση ή καλλιέργεια). Αν και το pH του υπεζωκοτικού

υγρού <7.20 θεωρείται ως το πιο ακριβές κριτήριο για παροχέτευση, η ειδικότητά του είναι <100%, γεγονός που σημαίνει ότι ορισμένες μη-πυώδεις ΠΠΣ με χαμηλό pH είναι πιθανόν να υποχωρήσουν χωρίς τη χρήση επεμβατικών τεχνικών. Επιπλέον, η μέτρηση του pH στο υπεζωκοτικό υγρό εξαρτάται σημαντικά από τη μέθοδο συλλογής του υγρού ενώ η αξιολόγησή του μπορεί να είναι δυσχερής σε ασθενείς συστηματική οξέωση ή λοίμωξη από *Proteus spp*^{6,7}. Από την άλλη πλευρά, οι παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης στους ασθενείς με ΠΠΣ, περιλαμβάνουν την ύπαρξη πυώδους υγρού, το υψηλό στάδιο βαρύτητας της πνευμονίας, τη θερμοκρασία >38°C και την καθυστερημένη ανταπόκριση της συλλογής³.

Η C-reactive protein (CRP) είναι ένας φλεγμονώδης δείκτης που συντίθεται στο ήπαρ υπό την επίδραση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγων νέκρωσης όγκου-α (TNF-α). Οι συγκεντρώσεις της CRP στον ορό και στο υπεζωκοτικό υγρό έχουν φανεί χρήσιμες στην εκτίμηση της βαρύτητας της πνευμονίας, στη διάκριση των λοιμωδών από τις κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές και στην πρόβλεψη της πιθανότητας που έχουν οι ασθενείς με πνευμονία να αναπτύξουν υπεζωκοτική λοίμωξη². Επιπλέον, πειράματα σε κονίκλους έχουν δείξει ότι η πειραματική πρόκληση υπεζωκοτικής ίνωσης μέσω ενδοϋπεζωκοτικής έγχυσης σκληρυντικών παραγόντων, οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα CRP ορού.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση της CRP ορού και υπεζωκοτικού υγρού με τους κλασικούς δείκτες για την αναγνώριση των μη-πυωδών ΠΠΣ που απαιτούν παροχέτευση, η εκτίμηση της απόδοσης των κλασικών δεικτών όταν συνδυαστούν με την CRP ορού και υπεζωκοτικού υγρού για τον ίδιο σκοπό και η διερεύνηση της χρησιμότητας της CRP για την πρόβλεψη της υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης σε ασθενείς με μη-πυώδεις ΠΠΣ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ

1.1 Γενικά στοιχεία

Η ακριβής δομή και ο σαφής τελεολογικός ρόλος της υπεζωκοτικής κοιλότητας δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως μέχρι σήμερα. Το γεγονός αυτό οφείλεται κυρίως στην ευρύτατη ποικιλομορφία που εμφανίζει η υπεζωκοτική κοιλότητα στα διάφορα είδη. Για παράδειγμα, σε αντίθεση με τον άνθρωπο, στον οποίο η υπεζωκοτική κοιλότητα χωρίζεται από το μεσοθωράκιο σε δύο διαμερίσματα (δεξιά και αριστερή υπεζωκοτική κοιλότητα), ορισμένα θηλαστικά (π.χ. επίμυς, βούβαλος, κτλ) εμφανίζουν μία ενιαία υπεζωκοτική κοιλότητα ενώ ο ελέφαντας δεν διαθέτει καθόλου υπεζωκοτική κοιλότητα^{8, 9}.

Στον άνθρωπο, κάθε ημιθωράκιο ομοιάζει με κατακόρυφο κώνο, του οποίου η βάση είναι κινητή και αποτελείται από το ημιδιάφραγμα ενώ η κορυφή αφορίζεται από την τραχεία και τους πέριξ αυτής ανατομικούς σχηματισμούς. Εντός του ημιθωρακίου, ο πνεύμονας εκπύσσεται κατά την εισπνοή και συμπύσσεται κατά την εκπνοή, δημιουργώντας σχετική κίνηση μεταξύ της εξωτερικής επιφάνειας του πνεύμονος και της εσωτερικής επιφάνειας του θωρακικού τοιχώματος. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η τριβή αυτής της κίνησης, οι δύο επιφάνειες καλύπτονται από μία ελαστική μεμβράνη με λεία επιφάνεια, η οποία ονομάζεται υπεζωκότας⁸.

Ο υπεζωκότας ως διακριτή ανατομική οντότητα ήταν άγνωστος για πολλούς αιώνες^{10,11}. Πρωτοαναφέρθηκε στην επιστήμη από τον Αριστοτέλη (384-322 π.Χ.) ενώ αργότερα ο Ερασίστρατος (310-250 π.Χ.) διαχώρισε τα νοσήματα που προσβάλλουν τον πνεύμονα από εκείνα που προσβάλλουν τον «υμένα που καλύπτει εσωτερικά τον θώρακα» (*hymen hypezocota*) και ο Πλίνιος (23-79 μ.Χ.) διαπίστωσε ότι «η φύση προέβλεψε να περιβάλλει όλα τα ζωτικά όργανα με μία μεμβράνη

προκειμένου να τα προστατέψει»^{12,13, 14}. Τα επόμενα χρόνια ακολούθησαν πολλές προσπάθειες για τον καθορισμό των λειτουργιών του υπεζωκότα από τον Σορανό τον Εφέσιο (98-138 μ.Χ.), τον Γαληνός (129-200 μ.Χ.) και τον Αρεταίο της Καππαδοκίας (200 μ.Χ.)^{11, 15, 16}.

Παρόλα αυτά, η ανατομική οντότητα του υπεζωκότα ορίστηκε με ακρίβεια κατά τη διάρκεια της Αναγέννησης επειδή τότε καθιερώθηκε η διενέργεια αυτοψίας σε ανθρώπινα πτώματα. Έτσι, ο Mondino de Liuzzi (1275-1326 μ.Χ.) περιέγραψε για πρώτη φορά τον τοιχωματικό υπεζωκότα ενώ η αντίστοιχη περιγραφή του σπλαχνικού υπεζωκότα πραγματοποιήθηκε τρεις αιώνες αργότερα από τον Caspar Bauhin (1592 μ.Χ.)¹¹. Παρά τον μεγάλο αριθμό ερευνητών που ασχολήθηκαν με τον υπεζωκότα μέχρι τον 18^ο αιώνα μ.Χ., ο Francois Xavier Bichat (1771-1802 μ.Χ) ήταν ο πρώτος που υποστήριξε ότι ο υπεζωκότας δεν αποτελεί μόνο μία αδρανή ανατομική δομή του ανθρώπινου σώματος αλλά κατέχει και λειτουργικό ρόλο¹¹.

1.2 Εμβρυολογία

Όλες οι κοιλότητες του σώματος (υπεζωκοτική, περιτοναϊκή και περικαρδιακή) προέρχονται από το σπλαχνικό κοίλωμα του εμβρύου. Το σπλαχνικό κοίλωμα που προκύπτει από το αρχέγονο μεσόδερμα, σχηματίζει μια κοιλότητα η οποία καλύπτεται από μία ορώδη μεμβράνη πριν ακόμη αναπτυχθούν τα εσωτερικά όργανα του σώματος.

Το αρχέγονο μεσόδερμα διαιρείται αρχικά στο μέσο τμηματικό και στα πλάγια (αριστερό και δεξιό) μη-τμηματικά πέταλα. Τα πλάγια μη-τμηματικά πέταλα διαιρούνται στην έσω σπλαχνόπλευρα (πρόδρομος των εσωτερικών οργάνων) και την πλάγια ή έξω σωματόπλευρα (πρόδρομος της πλάγιας και πρόσθιας επιφάνειας του σώματος), μεταξύ των οποίων καταλείπεται μία σχισμοειδής κοιλότητα. Η αριστερή και δεξιά σπλαχνόπλευρα και σωματόπλευρα, μαζί με τις κοιλότητες που αυτές σχηματίζουν, επεκτείνονται κατά μήκος του εμβρύου κατά την κεφαλουραία κατεύθυνση. Η συνένωση της αριστερής με την δεξιά σωματόπλευρα και με άλλες δύο κοιλότητες στην κοιλιακή επιφάνεια του

εμβρύου δημιουργεί μια στεγανοποιημένη αρχέγονη κοιλότητα κατά την 7^η εβδομάδα της κύησης, το κοίλωμα¹⁷. Σε αυτό το πρώιμο στάδιο, το κοίλωμα είναι ήδη καλυμμένο από μία ορώδη μεμβράνη η οποία φέρει μεσοθηλιακά κύτταρα στην επιφάνειά της¹⁸.

Με την συρρίκνωση του εμβρυικού σάκκου, το κοίλωμα διογκώνεται ενώ τα εσωτερικά όργανα αλλάζουν συνεχώς μέγεθος και σχήμα. Καθώς τα όργανα αναπτύσσονται, προπίπτουν και κατά την πρόπτωσή τους αυτή περιβάλλονται από μία ορώδη μεμβράνη. Εν τω μεταξύ, το κοίλωμα διαιρείται σε υπεζωκοτική και περικαρδιακή κοιλότητα μέσω της συνένωσης του εγκάρσιου διαφράγματος με τις πλευροπεριτοναϊκές (αριστερή και δεξιά) πτυχές. Όταν οι πλευροπεριτοναϊκές πτυχές ενωθούν μεταξύ τους, τότε οι υπεζωκοτικές κοιλότητες είναι εντελώς διαχωρισμένες, τόσο μεταξύ τους όσο και από την περικαρδιακή κοιλότητα¹⁸.

1.3 **Ανατομία - φυσιολογία**

Η υπεζωκοτική κοιλότητα είναι ένας στεγανός αλλά διατατός χώρος που σχηματίζεται ανάμεσα στον σπλαχνικό και τον τοιχωματικό υπεζωκότα⁸. Φυσιολογικά περιέχει ένα λεπτό στρώμα υγρού, το οποίο ονομάζεται υπεζωκοτικό υγρό και δρα ως λιπαντικό επιτρέποντας την απρόσκοπτη ολίσθηση του σπλαχνικού επί του τοιχωματικού υπεζωκότα κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου¹⁹.

Α. Γενικά στοιχεία - Ο υπεζωκότας είναι μία ορώδης μεμβράνη που καλύπτει τους πνεύμονες, το μεσοθωράκιο, το διάφραγμα και την εσωτερική επιφάνεια του θωρακικού κλωβού¹⁹. Φυσιολογικά, η επιφάνειά του είναι λεία, υγρή και ημιπερατή ενώ η συνολική του έκταση φθάνει τα 2000 cm² στον μέσο άρρενα ενήλικο⁸. Όπως προαναφέρθηκε, ο υπεζωκότας διακρίνεται σε σπλαχνικό και τοιχωματικό, ανάλογα με την ανατομική δομή που καλύπτει¹⁹. Ο σπλαχνικός υπεζωκότας περιβάλλει ολόκληρη την επιφάνεια του πνεύμονα συμπεριλαμβανομένων και των μεσολοβίων σχισμών ενώ ο τοιχωματικός καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια του θωρακικού κλωβού. Ανάλογα με την περιοχή του

θωρακικού κλωβού που καλύπτει, ο τοιχωματικός υπεζωκότας διακρίνεται σε α) πλευρικό που καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των πλευρών και των μεσοπλευρίων μυών, β) διαφραγματικό που καλύπτει την κυρτή επιφάνεια του διαφράγματος, γ) τραχηλικό που εκτείνεται στην περιοχή του τραχήλου άνωθεν της πρώτης πλευράς και δ) μεσοθωρακικό που βρίσκεται ισχυρά προσκολλημένος στις δομές του μεσοθωρακίου⁸.

Τα δύο πέταλα του υπεζωκότα (σπλαχνικό και τοιχωματικό) συνενώνονται στο επίπεδο της πνευμονικής πύλης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο κατώτερος μεσοθωρακικός υπεζωκότας έλκεται εντός της θωρακικής κοιλότητας δημιουργώντας έναν κατακόρυφο σχηματισμό που ονομάζεται πνευμονικός σύνδεσμος. Ο πνευμονικός σύνδεσμος εκτείνεται από την πύλη έως το διάφραγμα, αποτελείται από δύο στρώματα τοιχωματικού υπεζωκότα και περιέχει μεγάλα λεμφαγγεία^{8, 19}. Προς τα κάτω, ο υπεζωκότας αναδιπλώνεται στο κατώτερο όριο του θωρακικού κλωβού ενώ συνήθως επεκτείνεται και πέρα από το πλευρικό όριο προς τη δεξιά υποστερνική περιοχή προσθίως και προς αμφότερες τις πλευροσπονδυλικές γωνίες οπισθίως⁸.

Β. Αιμάτωση υπεζωκότα - Ο τοιχωματικός υπεζωκότας λαμβάνει πλούσια αιμάτωση από πολλαπλούς αρτηριακούς κλάδους ανάλογα με την περιοχή που καλύπτει. Έτσι, ο πλευρικός υπεζωκότας αιματώνεται από την έσω μαστική και τις μεσοπλευρίες αρτηρίες, ο μεσοθωρακικός από τις βρογχικές, την άνω διαφραγματική, την έσω μαστική και τις μεσοπλευρίες αρτηρίες, ο τραχηλικός από τις υποκλείδιες αρτηρίες και ο διαφραγματικός από τους άνω φρενικούς κλάδους των έσω μαστικών αρτηριών, τις οπίσθιες μεσοθωρακικές αρτηρίες που εκφύονται από την θωρακική αορτή και τις κάτω φρενικές αρτηρίες που εκφύονται από την κοιλιακή αορτή. Η φλεβική παροχέτευση του τοιχωματικού υπεζωκότα είναι αντίστοιχη της αρτηριακής του παροχής με την πλειονότητα των φλεβών να παροχετεύουν τελικά στην άζυγο και ακολούθως στην άνω κοίλη φλέβα. Σημειώνεται ότι το φλεβικό αίμα από το διάφραγμα μπορεί

να παροχετεύεται είτε στην κάτω κοίλη φλέβα μέσω των κάτω φρενικών φλεβών είτε στην άνω κοίλη φλέβα μέσω των άνω φρενικών φλεβών.

Η αρτηριακή αιμάτωση του σπλαχνικού υπεζωκότα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Στους οργανισμούς που έχουν παχύ υπεζωκότα (π.χ. άλογα, χοίροι ή πρόβατα), ο σπλαχνικός υπεζωκότας αιματώνεται από τις βρογχικές αρτηρίες. Στους οργανισμούς με λεπτό υπεζωκότα, όπως π.χ. επίμυες, αρουραίοι και κόνικλοι, ο σπλαχνικός υπεζωκότας συνήθως αιματώνεται από την πνευμονική κυκλοφορία. Παρότι ο σπλαχνικός υπεζωκότας του ανθρώπου είναι παχύς και θα αναμενόταν η αρτηριακή του αιμάτωση να προέρχεται αμιγώς από την βρογχική κυκλοφορία, αυτό δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς. Γενικώς, θεωρείται ότι οι βρογχικές αρτηρίες αιματώνουν το μεγαλύτερο τμήμα του σπλαχνικού υπεζωκότα που βρίσκεται απέναντι από το μεσοθωράκιο, καθώς και εκείνο που καλύπτει τις μεσολόβιες σχισμές και τμήμα της διαφραγματικής επιφάνειας. Η αιμάτωση του υπόλοιπου υπεζωκότα θεωρείται ότι προέρχεται από κλάδους της πνευμονικής κυκλοφορίας. Το αίμα από το μεγαλύτερο τμήμα του σπλαχνικού υπεζωκότα, παροχετεύεται μέσω των πνευμονικών φλεβών. Εξαιρεση αποτελεί μία μικρή περιοχή περίξ της πνευμονικής πύλης από όπου το αίμα παροχετεύεται στις βρογχικές φλέβες.

Γ. Λεμφαγγεία υπεζωκότα - Τα λεμφαγγειακά πλέγματα του πλευρικού υπεζωκότα εντοπίζονται κυρίως στα μεσοπλεύρια διαστήματα¹⁹. Τα λεμφαγγεία της πρόσθιας μοίρας του πλευρικού υπεζωκότα παροχετεύουν προς τους λεμφαδένες που υπάρχουν κατά μήκος της έσω θωρακικής αρτηρίας ενώ τα αντίστοιχα λεμφαγγεία της οπίσθιας μοίρας παροχετεύουν προς τους έσω μεσοπλεύριους λεμφαδένες που βρίσκονται κοντά στην κεφαλή των πλευρών. Τα λεμφαγγεία του μεσοθωρακικού υπεζωκότα παροχετεύουν στους τραχειοβρογχικούς και μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ενώ εκείνα του διαφραγματικού υπεζωκότα στους παραστερνικούς, μέσους φρενικούς και οπίσθιους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες²⁰.

Τα λεμφαγγεία του τοιχωματικού υπεζωκότα επικοινωνούν με την υπεζωκοτική κοιλότητα μέσω των «στομάτων»^{21, 22}. Τα «στόματα» είναι οπές διαμέτρου 2-6 μm με στρογγυλό ή σχισμοειδές σχήμα που αποτελούν την αρχή των λεμφαγγείων και βρίσκονται κυρίως στα κατώτερα τμήματα του πλευρικού και μεσοθωρακικού υπεζωκότα^{21, 22}. Ύπερθεν των «στομάτων» ανευρίσκονται διατεταμένοι λεμφικοί χώροι που ονομάζονται «κρύπτες» (lacunas) και χρησιμεύουν στη συλλογή του υπεζωκοτικού υγρού που πρόκειται να παροχетеυθεί^{21, 23}.

Ο σπλαχνικός υπεζωκότας περιέχει πολυάριθμα λεμφαγγεία, τα οποία σχηματίζουν ένα πλέγμα που εκτείνεται σε ολόκληρη την επιφάνεια των πνευμόνων. Ταυτόχρονα, τα λεμφαγγεία του σπλαχνικού υπεζωκότα διεισδύουν εντός των πνευμόνων προκειμένου να ενωθούν με τα βρογχικά λεμφαγγεία περνώντας μέσα από τα μεσολοβίδια διαφράγματα. Αυτό σημαίνει ότι το σύνολο της λέμφου από τον σπλαχνικό υπεζωκότα φθάνει τελικά στις πνευμονικές πύλες είτε διαπερνώντας τον πνεύμονα είτε διατρέχοντας την επιφάνειά του. Τα μεγάλα λεμφαγγεία του σπλαχνικού υπεζωκότα διαθέτουν βαλβίδες μίας κατεύθυνσης που επιτρέπουν τη ροή της λέμφου μόνο προς τις πνευμονικές πύλες¹⁹. Σημειώνεται ότι ο σπλαχνικός υπεζωκότας, σε αντίθεση με τον τοιχωματικό, δεν διαθέτει «στόματα» και επομένως δεν συμμετέχει στην παροχетеυση του υπεζωκοτικού υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα¹⁹.

Δ. Νεύρωση υπεζωκότα - Ο πλευρικός και η περιφερική μοίρα του διαφραγματικού υπεζωκότα νευρώνονται από τα σωματικού τύπου κατώτερα μεσοπλεύρια νεύρα και επομένως ο πόνος από τις περιοχές αυτές προβάλλεται στο παρακείμενο θωρακικό τοίχωμα. Αντίθετα, η κεντρική μοίρα του διαφραγματικού υπεζωκότα νευρώνεται από το φρενικό νεύρο και για αυτό τον λόγο ο πόνος που προκαλείται από τον ερεθισμό της προβάλλεται στη σύστοιχη ωμική ζώνη⁸. Ο σπλαχνικός υπεζωκότας νευρώνεται από πνευμονικούς κλάδους του πνευμονογαστρικού νεύρου και από την συμπαθητική άλυσσο. Παρόλα αυτά, ο σπλαχνικός υπεζωκότας δεν περιέχει ίνες πόνου γεγονός που

σημαίνει ότι η παρουσία πλευριτικού άλγους συνήθως υποδεικνύει προσβολή του τοιχωματικού υπεζωκότα⁸.

1.4 Ιστολογία

Ο ανθρώπινος υπεζωκότας (τοιχωματικός και σπλαχνικός) έχει πάχος ~40 μm και αποτελείται από πέντε στιβάδες: 1) στιβάδα μεσοθηλιακών κυττάρων, 2) λεπτή υποεπιθηλιακή στιβάδα συνδετικού ιστού, συμπεριλαμβανομένης και μίας βασικής μεμβράνης, 3) λεπτή ελαστική στιβάδα που συχνά είναι συγχωνευμένη με την προηγούμενη, 4) στιβάδα χαλαρού συνδετικού ιστού που περιέχει νεύρα, αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία και 5) ινοελαστική στιβάδα που συνήθως είναι συγχωνευμένη με τους υποκείμενους ιστούς^{8, 24-27}.

Η στιβάδα των μεσοθηλιακών κυττάρων καλύπτει την επιφάνεια τόσο του τοιχωματικού όσο και του σπλαχνικού υπεζωκότα. Παρότι τα μεσοθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν μορφολογικές διαφορές μεταξύ τους ανάλογα με την περιοχή που καλύπτουν, δεν έχουν διαπιστωθεί σημαντικές διαφορές μεταξύ των μεσοθηλιακών κυττάρων του σπλαχνικού και τοιχωματικού υπεζωκότα^{8, 28}. Η διάμετρος των μεσοθηλιακών κυττάρων στον άνθρωπο κυμαίνεται από $16.4 \pm 6.8 \mu\text{m}$ έως $41.9 \pm 9.5 \mu\text{m}$ ενώ το πάχος τους από $<1 \mu\text{m}$ έως $>4 \mu\text{m}$ ^{24, 27}. Έτσι, είναι δυνατόν να εμφανίζονται ως επιπεδωμένα κύτταρα, όμοια με τα ενδοθηλιακά, ή ακόμη και με κυβοειδή μορφή, όμοια με επιθηλιακά κύτταρα²⁸.

Κάθε μεσοθηλιακό κύτταρο βρίσκεται σε στενή επαφή με τα παρακείμενά του μέσω ισχυρών συνδέσεων που εντοπίζονται στο κορυφαίο τμήμα τους. Αντίθετα, στην βασική επιφάνεια οι επαφές μεταξύ των κυττάρων είναι περισσότερο χαλαρές και τα κύτταρα συχνά αλληλοεπικαλύπτονται χωρίς όμως να συνδέονται μεταξύ τους. Αυτή η αλληλοεπικάλυψη εξαφανίζεται στην βαθειά εισπνοή, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα μεσοθηλιακά κύτταρα διατείνονται και τα κυτταρικά τους σώματα ολισθαίνουν επί των παρακειμένων τους κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου²⁴. Ο πυρήνας των μεσοθηλιακών κυττάρων

είναι ωοειδής με εμφανή πυρηνίσκο ενώ το κυτταρόπλασμα μπορεί να είναι λεπτό ή παχύ αλλά σε κάθε περίπτωση περιέχει μεγάλο αριθμό οργανιδίων²⁴. Κάθε μεσοθηλιακό κύτταρο φέρει στην επιφάνειά του κινούμενους μικροκροσσούς, οι οποίοι έχουν διάμετρο $\sim 0.1 \mu\text{m}$, μήκος έως $3 \mu\text{m}$ και φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παραγωγή και απορρόφηση του φυσιολογικού υπεζωκοτικού υγρού^{24, 27, 29}.

Το πάχος και τα όρια της επιφανειακής στιβάδας συνδετικού ιστού και της ελαστικής στιβάδας συνήθως είναι ασαφή. Η στιβάδα του χαλαρού συνδετικού ιστού περιέχει λιπώδη ιστό, ινοβλάστες, μαστοκύτταρα και άλλα μονοκύτταρα, αιμοφόρα αγγεία, νεύρα και λεμφαγγεία. Η ινοελαστική στιβάδα είναι ισχυρά προσκολλημένη στους υποκείμενους ιστούς (π.χ. πνεύμονας, μεσοθωράκιο, διάφραγμα, πλευρές, μεσοπλεύρια διαστήματα) και παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία ανάλογα με τη θέση της στην υπεζωκοτική κοιλότητα ενώ το πάχος της ως ποσοστό του συνολικού πάχους του υπεζωκότα, είναι ευθέως ανάλογο με το μέγεθος της διάτασης του υπεζωκότα κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου²⁶.

1.5 Φυσιολογικό υπεζωκοτικό υγρό

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η υπεζωκοτική κοιλότητα περιέχει μία μικρή ποσότητα υγρού, το οποίο αποτελεί διήθημα του αίματος διά του ενδοθηλίου των τριχοειδών αγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα^{30, 31}. Στο φυσιολογικό υπεζωκοτικό υγρό, ο μέσος αριθμός εμπύρηνων κυττάρων ανέρχεται σε $\sim 1716 \text{ κύτταρα}/\text{mm}^3$ ενώ ο αντίστοιχος αριθμός ερυθροκυττάρων σε $\sim 700 \text{ κύτταρα}/\text{mm}^3$. Από τα εμπύρηνα κύτταρα, το 75% είναι μακροφάγα ενώ το υπόλοιπο 25% αποτελείται κυρίως από λεμφοκύτταρα, με τα μεσοθηλιακά, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα κύτταρα να καταλαμβάνουν $< 2\%$ του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού το καθένα³².

Από βιοχημικής άποψης, η σύσταση του φυσιολογικού υπεζωκοτικού υγρού είναι παρόμοια με αυτή του αίματος. Οι μοναδικές διαφορές αφορούν στη σχετικά μεγαλύτερη συγκέντρωση πρωτεϊνών χαμηλού

μοριακού βάρους (π.χ. η αλβουμίνη), στην κατά 20-25% μεγαλύτερη συγκέντρωση διττανθρακικών ανιόντων (HCO_3^-) και στην κατά 3-5% και 6-9% μειωμένη συγκέντρωση Na^+ και Cl^- αντίστοιχα. Με δεδομένο ότι η PCO_2 μεταξύ υπεζωκοτικού υγρού και πλάσματος είναι ίδια, η αυξημένη συγκέντρωση διττανθρακικών οδηγεί σε περισσότερο αλκαλικό pH στο υπεζωκοτικό υγρό συγκριτικά με αυτό του πλάσματος³³. Τέλος, η παρουσία λιπιδίων, σουρφακτάνης και υαλουρονικού οξέος διευκολύνει ακόμη περισσότερο την ολίσθηση των πνευμόνων επί της εσωτερικής επιφάνειας του θωρακικού τοιχώματος κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου^{31, 34, 35}.

1.6 Διακίνηση υπεζωκοτικού υγρού

Η συνολική ποσότητα υπεζωκοτικού υγρού σε υγιή άτομα είναι $0.26 \pm 0.1 \text{ ml/kg}$ ($<12 \text{ ml}$ σε κάθε ημιθωράκιο)³². Αυτός ο μικρός όγκος υγρού διατηρείται εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας μέσω μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ ενδοθωρακικών πιέσεων και λεμφικής παροχέτευσης που οδηγεί σε μία σταθερή διακίνηση υγρού και πρωτεϊνών^{30, 31, 36}.

Όπως προαναφέρθηκε, το φυσιολογικό υπεζωκοτικό υγρό αποτελεί διήθημα του αίματος διά του τοιχώματος των τριχοειδών αγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα. Αυτό σημαίνει ότι το υγρό εισέρχεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα μέσω του τοιχωματικού υπεζωκότα ακολουθώντας τη διαφορά υδροστατικών πιέσεων (ενδαγγειακή – ενδοϋπεζωκοτική) και απομακρύνεται από αυτή μέσω λεμφικής παροχέτευσής του από τα «στόματα» του τοιχωματικού υπεζωκότα αλλά και μέσω ενεργού μεταφοράς ουσιών δια των μεσοθηλιακών κυττάρων^{31, 35, 37}. Η ημερήσια παραγωγή υπεζωκοτικού υγρού σε ένα άτομο βάρους 50 kg φθάνει τα $\sim 15 \text{ ml}$ ενώ η λεμφική του παροχέτευση σε άτομο βάρους 60 kg μπορεί να φθάσει έως και 20 ml/h ή 500 ml/ημέρα ³⁸.

Η μετακίνηση υγρού από τα τριχοειδή του υπεζωκότα προς τον υπεζωκοτική κοιλότητα καθορίζεται από την εξίσωση του Starling³⁸:

$$Q_f = L_p \times A [(P_{cap} - P_{pl}) - \sigma_d (\pi_{cap} - \pi_{pl})] \quad (\text{εξίσωση 1})$$

όπου « Q_f » είναι ο ρυθμός εισόδου υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα, « L_p » ο συντελεστής διήθησης ανά μονάδα επιφάνειας ή αλλιώς η υδατική αγωγιμότητα της μεμβράνης, « A » η επιφάνεια της μεμβράνης, « P » και « π » η υδροστατική και κολλοειδωσμητική πίεση των υπεζωκοτικών τριχοειδών (cap) και της υπεζωκοτικής κοιλότητας (pl) αντίστοιχα και τέλος, « σ_d » ο συντελεστής ανακλάσεως της μεμβράνης για πρωτεΐνες, ο οποίος αποτελεί μέτρο της ικανότητας της μεμβράνης να εμποδίζει τη δίοδο μακρομοριακών ενώσεων διαμέσου αυτής. Στην Εικόνα 1 απεικονίζονται οι τιμές των πιέσεων που επικρατούν φυσιολογικά στην υπεζωκοτική κοιλότητα και στα τριχοειδή του σπλαχνικού και τοιχωματικού υπεζωκότα, καθώς και η τελική οδηγός πίεση που ευνοεί την παραγωγή υπεζωκοτικού υγρού από τον τοιχωματικό υπεζωκότα³⁸.

Τοιχωματικός υπεζωκότας	Υπεζωκοτική κοιλότητα	Σπλαχνικός υπεζωκότας
$P_{cap} = 30 \text{ cm H}_2\text{O}$	$P_{pl} = -5 \text{ cm H}_2\text{O}$	$P_{cap} = 24 \text{ cm H}_2\text{O}$
$\Delta P = 35 \text{ cm H}_2\text{O}$ →		$\Delta P = 29 \text{ cm H}_2\text{O}$ ←
6 cm H ₂ O→	$Q_f = 20 \text{ ml} / 24 \text{ ωρο}$	0 cm H ₂ O
← $\Delta \pi = 29 \text{ cm H}_2\text{O}$		→ $\Delta \pi = 29 \text{ cm H}_2\text{O}$
$\pi_{cap} = 34 \text{ cm H}_2\text{O}$	$\pi_{pl} = 5 \text{ cm H}_2\text{O}$	$\pi_{cap} = 34 \text{ cm H}_2\text{O}$

Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού παραγωγής φυσιολογικού υπεζωκοτικού υγρού. (P= υδροστατική πίεση, π=κολλοειδωσμητική πίεση, Δ= διαφορά, Q_f = ρυθμός παραγωγής υπεζωκοτικού υγρού)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

2.1 Ορισμός

Υπεζωκοτική συλλογή ονομάζεται η συσσώρευση υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα σε ποσότητα μεγαλύτερη από την φυσιολογική. Όπως προαναφέρθηκε, η ποσότητα του φυσιολογικού υπεζωκοτικού υγρού σε ένα μέσο άτομο 70 kg είναι ~9 ml σε κάθε ημιθωράκιο³². Με τις συνήθεις απεικονιστικές μεθόδους (ακτινογραφία ή υπερηχογράφημα θώρακος) όμως, δεν είμαστε σε θέση να διακρίνουμε ποσότητες υπεζωκοτικού υγρού μικρότερες από 50-75 ml^{39, 40}. Συνεπώς, στην κλινική πράξη ο όρος «υπεζωκοτική συλλογή» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη συσσώρευση τόσης ποσότητας υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα, όσης απαιτείται για να γίνει αντιληπτή με τα σημερινά απεικονιστικά μέσα.

2.2 Παθοφυσιολογία

Για να δημιουργηθεί υπεζωκοτική συλλογή πρέπει ο ρυθμός εισόδου υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα να υπερβαίνει τον ρυθμό απομάκρυνσής του από αυτή. Φυσιολογικά, ο ρυθμός παραγωγής υπεζωκοτικού υγρού είναι περίπου 0.01 ml/kg/ώρα. Σχεδόν το σύνολο αυτής της ποσότητας υγρού απομακρύνεται μέσω των λεμφαγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα, τα οποία έχουν την ικανότητα να παροχετεύσουν το υγρό με ρυθμό 20πλάσιο του ρυθμού παραγωγής του³⁸. Η δημιουργία λοιπόν υπεζωκοτικής συλλογής προϋποθέτει την αυξημένη είσοδο υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα ή τη μειωμένη παροχέτευσή του ή και τα δύο³⁸.

A. Αυξημένη είσοδος υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα - Υγρό στην υπεζωκοτική κοιλότητα μπορεί να εισέλθει είτε μέσω του

φυσιολογικού μηχανισμού παραγωγής υπεζωκοτικού υγρού από τα τριχοειδή του τοιχωματικού υπεζωκότα, είτε μέσω υπερχειλίσσης υγρού από τον διάμεσο πνευμονικό ιστό διαμέσου του σπλαχνικού υπεζωκότα, είτε μέσω μετακίνησης υγρού από άλλη κοιλότητα προς τον υπεζωκοτικό χώρο. Κατά συνέπεια, αύξηση της εισερχόμενης ποσότητας υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα μπορεί να προκληθεί είτε λόγω αυξημένης παραγωγής φυσιολογικού υπεζωκοτικού υγρού, είτε λόγω αυξημένης ποσότητας υγρού στον διάμεσο πνευμονικό ιστό, είτε λόγω ύπαρξης κάποιου παράγοντα που ευνοεί τη μετακίνηση υγρού από άλλη κοιλότητα (π.χ. περιτοναϊκή κοιλότητα, αγγεία) προς τον υπεζωκοτικό χώρο³⁸.

• *Αυξημένη παραγωγή υπεζωκοτικού υγρού* - Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την παραγωγή του υπεζωκοτικού υγρού περιγράφονται από την εξίσωση του Starling (εξίσωση 1)³⁸. Σύμφωνα με αυτή, για να αυξηθεί ο ρυθμός παραγωγής (Q_f) του υπεζωκοτικού υγρού πρέπει είτε να αυξηθεί η έκταση (A) του υπεζωκότα, η διαφορά υδροστατικής πίεσης ($P_{cap} - P_{pl}$) ή ο συντελεστής υδατικής αγωγιμότητας (L_p) είτε να μειωθεί η διαφορά κολλοειδωσμοτικής πίεσης ($\pi_{cap} - \pi_{pl}$) ή ο συντελεστής πρωτεϊνικής ανακλάσεως (σ_d). Η έκταση (A) αποτελεί χαρακτηριστικό της υπεζωκοτικής μεμβράνης που δεν δύναται να αυξηθεί και επομένως η αύξηση του Q_f εξαρτάται από όλους τους άλλους παράγοντες.

i) *Αυξημένη διαφορά υδροστατικής πίεσης*: προκειμένου να αυξηθεί η διαφορά υδροστατικής πίεσης ($P_{cap} - P_{pl}$) μεταξύ τριχοειδών τοιχωματικού υπεζωκότα και υπεζωκοτικής κοιλότητας, πρέπει είτε να αυξηθεί η P_{cap} είτε να μειωθεί η P_{pl} . Αύξηση της P_{cap} μπορεί να προκληθεί εξαιτίας αριστερής ή δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, περικαρδίτιδας ή συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας³⁸. Από την άλλη πλευρά, μείωση της P_{pl} προκαλείται από ατελή έκπτυξη (ατελεκτασία) του πνεύμονα είτε λόγω βρογχικής απόφραξης (π.χ. Ca πνεύμονος) είτε λόγω αύξησης της δύναμης ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα (π.χ. παγιδευμένος πνεύμονας ή πνευμονική ίνωση)⁴¹.

ii) *Μειωμένη διαφορά κολλοειδωσμοτικής πίεσης*: θεωρητικά, για να μειωθεί η διαφορά κολλοειδωσμοτικής πίεσης ($\pi_{cap} - \pi_{pl}$) μεταξύ

τριχοειδών τοιχωματικού υπεζωκότα και υπεζωκοτικής κοιλότητας, πρέπει είτε να μειωθεί η p_{cap} είτε να αυξηθεί η p_{pl} . Λαμβάνοντας υπόψη ότι η κολλοειδωσμοτική πίεση ενός σωματικού υγρού εξαρτάται από τη συγκέντρωση των πρωτεϊνών εντός αυτού και ότι το υπεζωκοτικό υγρό αποτελεί υπερδιήθημα του αίματος, γίνεται αντιληπτό ότι η p_{pl} εξαρτάται από την p_{cap} και από τον συντελεστή πρωτεϊνικής ανακλάσεως « σ_d » της ενδοθηλιακής μεμβράνης των υπεζωκοτικών τριχοειδών. Αυτό σημαίνει ότι η μείωση της p_{cap} σε περίπτωση υπολευκωματιναιμίας προκαλεί αντίστοιχη μείωση της p_{pl} , γεγονός που τελικά δεν οδηγεί σε μείωση της διαφοράς $(p_{cap} - p_{pl})$ ⁴². Στην πράξη επομένως, οι μοναδικοί τρόποι που υπάρχουν για να μειωθεί η διαφορά $(p_{cap} - p_{pl})$ είναι δύο: α) μείωση του συντελεστή πρωτεϊνικής ανακλάσεως « σ_d » του ενδοθηλίου που συνήθως προκαλείται από ενδοθηλιακή βλάβη λόγω τοξικής δράσης κυτταροκινών επί του ενδοθηλίου (π.χ. σηπτικό σύνδρομο, παγκρεατίτιδα, κτλ) και β) απουσία του φραγμού της ενδοθηλιακής μεμβράνης μεταξύ αίματος και υπεζωκοτικής κοιλότητας, όπως σε περίπτωση αιμοθώρακα μετά από ρήξη αγγείου. Ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις όμως, έχει διαπιστωθεί ότι η μειωμένη διαφορά $(p_{cap} - p_{pl})$ δεν αποτελεί βασικό μηχανισμό πρόκλησης υπεζωκοτικής συλλογής, καθώς η αύξηση του ρυθμού παραγωγής υπεζωκοτικού υγρού που προκαλεί, δεν υπερβαίνει την ικανότητα παροχέτευσής του από τα λεμφαγγεία^{38, 43}.

iii) Αυξημένη διαπερατότητα τριχοειδικού ενδοθηλίου: η αύξηση της διαπερατότητας της ενδοθηλιακής μεμβράνης των υπεζωκοτικών τριχοειδών για το ύδωρ εκφράζεται μαθηματικά με την αύξηση του συντελεστή υδατικής αγωγιμότητας (L_p) και συνήθως οφείλεται σε φλεγμονή του υπεζωκότα. Σήμερα θεωρείται ότι η αύξηση του L_p κατά τη διάρκεια της φλεγμονής οφείλεται, τουλάχιστον μερικώς, σε μία κυτταροκίνη που ονομάζεται VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)³⁸.

• *Υπερχείλιση υγρού από τον διάμεσο πνευμονικό ιστό* - Η αύξηση της ποσότητας του υγρού που υπάρχει στον διάμεσο ιστό του πνεύμονα,

αποτελεί το συχνότερο αίτιο πρόκλησης υπεζωκοτικής συλλογής³⁸. Οποτεδήποτε η ποσότητα υγρού στον διάμεσο πνευμονικό ιστό υπερβεί τα 5 γραμμάρια ανά γραμμάριο ξηρού πνευμονικού ιστού, το πλεονάζον υγρό διαρρέει από τον πνεύμονα προς την υπεζωκοτική κοιλότητα διαμέσου του σπλαχνικού υπεζωκότα, ανεξάρτητα από την περιεκτικότητα του σε πρωτεΐνες. Με αυτό τον τρόπο αυξάνεται ο ρυθμός εισόδου υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα και τελικώς δημιουργείται υπεζωκοτική συλλογή. Αυτός φαίνεται ότι είναι ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός δημιουργίας υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, παραπνευμονική συλλογή και ARDS.

- *Μετακίνηση υγρού από άλλη κοιλότητα* - Σε περίπτωση ασκτικής συλλογής, υγρό από την περιτοναϊκή κοιλότητα εισέρχεται στην υπεζωκοτική διαμέσου οπών του διαφράγματος. Κατά ανάλογο τρόπο, σε περίπτωση ρήξης χοληφόρων ή αιμοφόρων αγγείων που πορεύονται εντός του θώρακα, χυλός ή αίμα αντίστοιχα διαρρέουν προς την υπεζωκοτική κοιλότητα οδηγώντας στη δημιουργία υπεζωκοτικής συλλογής.

Β. Μειωμένη παροχέτευση υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα - Μείωση του ρυθμού παροχέτευσης υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα μπορεί να προκύψει είτε λόγω απόφραξης των λεμφαγγείων που είναι υπεύθυνα για αυτή τη λειτουργία είτε λόγω μειωμένης διαφοράς πίεσης (οδηγός πίεση) μεταξύ υπεζωκοτικής κοιλότητας και χώρου εκροής των λεμφαγγείων. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα λεμφαγγεία που είναι υπεύθυνα για την παροχέτευση υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα εκβάλλουν στις κεντρικές φλέβες της συστηματικής κυκλοφορίας, συμπεραίνεται ότι οποιαδήποτε αύξηση της συστηματικής κεντρικής φλεβικής πίεσης οδηγεί σε μείωση αυτής της οδηγού πίεσης^{19, 38}.

- *Απόφραξη λεμφαγγείων* - Η απόφραξη των μικρών λεμφαγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα αποτελεί το συχνότερο αίτιο μειωμένης

παροχέτευσης υγρού από τον υπεζωκοτικό χώρο. Φυσιολογικά, ο ρυθμός παροχέτευσης υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα είναι περίπου 0.01 ml/kg/ώρα ή 15 ml/ημέρα, μπορεί όμως να αυξηθεί έως 0.20 ml/kg/ώρα ή 300-500 ml/ημέρα. Αυτό σημαίνει ότι για να δημιουργηθεί υπεζωκοτική συλλογή επί ελλείψεως συνοδού μηχανισμού, απαιτείται απόφραξη λεμφαγγείων σε εκτεταμένη επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα. Από την άλλη πλευρά, η απόφραξη μεγάλων λεμφαγγείων λόγω πίεσής τους από διογκωμένους κεντρικούς λεμφαδένες, προκαλεί επίσης μειωμένη παροχέτευση υγρού. Παρόλα αυτά, θεωρείται ότι εκτός από την περίπτωση που υπάρχει διάχυτη απόφραξη λεμφαγγείων, συνήθως απαιτείται και άλλος παθογενετικός μηχανισμός προκειμένου να δημιουργηθεί υπεζωκοτική συλλογή^{38, 44}.

- *Αύξηση κεντρικής φλεβικής πίεσης* - Αφού τα λεμφαγγεία του τοιχωματικού υπεζωκότα εκβάλλουν στις κεντρικές φλέβες της συστηματικής κυκλοφορίας, οποιαδήποτε αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης προκαλεί μείωση της οδηγού πίεσης που ευνοεί τη ροή λέμφου προς τη συστηματική κυκλοφορία, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε μείωση της παροχέτευσης υγρού από τον υπεζωκοτικό χώρο και δυνητική δημιουργία υπεζωκοτικής συλλογής^{38, 45}. Τα συχνότερα αίτια που προκαλούν αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης και είναι δυνατόν να οδηγήσουν στη δημιουργία υπεζωκοτικής συλλογής είναι η καρδιακή ανεπάρκεια και η υπερογκαιμία λόγω υπερβολικής λήψης ή κατακράτησης υγρών^{38, 46}. Άλλο αίτιο αύξησης της κεντρικής φλεβικής πίεσης που αποτελεί όμως σπανιότερο αίτιο υπεζωκοτικής συλλογής είναι η πνευμονική υπέρταση⁴⁷.

2.3. Αιτιολογία

Υπεζωκοτική συλλογή είναι δυνατόν να προκληθεί από μια πλειάδα νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων (Πίνακας 1). Παρόλα αυτά, η πλειονότητα των υπεζωκοτικών συλλογών προκαλείται από έναν μικρό αριθμό νοσημάτων, τα οποία περιλαμβάνουν κυρίως τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη μικροβιακή πνευμονία, την κακοήθεια και την

πνευμονική εμβολή^{1, 2}. Σε χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης, η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή αποτελεί άλλο ένα σύνηθες αίτιο ενώ σε περιοχές αυξημένης έκθεσης σε αμίαντο, το μεσοθηλίωμα παρουσιάζει αξιοσημείωτα ποσοστά εμφάνισης².

2.4. Διάγνωση

Για να τεκμηριωθεί η ύπαρξη υπεζωκοτικής συλλογής απαιτούνται δύο διαδοχικά βήματα: καταρχήν, η υποψία ύπαρξης της με βάση το ιστορικό, την κλινική εικόνα ή/και την απλή ακτινογραφία θώρακος και στη συνέχεια, η απόδειξη ύπαρξης της με τη χρήση ειδικότερων εξετάσεων.

Α. Κλινική υποψία υπεζωκοτικής συλλογής - Υποψία υπεζωκοτικής συλλογής συνήθως τίθεται από το ιστορικό, τα συμπτώματα, την κλινική εξέταση ή/και την απλή ακτινογραφία θώρακος του εξεταζόμενου ασθενούς.

- *Ιστορικό-συμπτώματα* - Οι ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να εμφανίζουν έντονα συμπτώματα. Όταν υπάρχουν συμπτώματα, συνήθως αυτά οφείλονται στο υποκείμενο νόσημα που προκάλεσε τη συλλογή. Παρόλα αυτά, αρκετές φορές αναφέρονται και συμπτώματα που οφείλονται στην υπεζωκοτική συλλογή καθ' αυτή και περιλαμβάνουν συνήθως την δύσπνοια και τη θωρακαλγία.

Σε ασθενή με υπεζωκοτική συλλογή, η ύπαρξη δύσπνοιας μπορεί να οφείλεται είτε στο μεγάλο μέγεθος της συλλογής που προκαλεί μειωμένη διατασιμότητα του θωρακικού τοιχώματος και του υποκείμενου πνεύμονα, είτε σε θωρακαλγία που αναγκάζει τον ασθενή να πραγματοποιεί επιπόλαιες-ρηχές αναπνοές οδηγώντας στην πρόκληση ατελεκτασιών του πνευμονικού παρεγχύματος, είτε σε πρωτοπαθή νόσο του πνεύμονος που παρεπιπτόντως προκαλεί και υπεζωκοτική συλλογή (π.χ. πνευμονία, πνευμονική εμβολή, κ.α.). Από την άλλη πλευρά, η ύπαρξη θωρακαλγίας, υποδηλώνει φλεγμονή του τοιχωματικού υπεζωκότα. Τυπικά, η θωρακαλγία αυτή που ονομάζεται πλευριτικού τύπου θωρακαλγία, επιδεινώνεται κατά την βαθειά εισπνοή, τον βήχα ή

τον πταρμό και μπορεί να εντοπίζεται στην περιοχή της υπεζωκοτικής φλεγμονής ή να αντανakλάται σε άλλες περιοχές του σώματος.

Πίνακας 1. Αιτιολογία υπεζωκοτικής συλλογής

Διϊδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές		
A. Καρδιακή ανεπάρκεια	E. Ουρινοθώρακας	Θ. Διαρροή ENY
B. Κίρρωση ήπατος	ΣΤ. Περιτοναϊκή κάθαρση	I. Επέμβαση Fontan
Γ. Νεφρωσικό σύνδρομο	Z. Σπειραματονεφρίτιδα	K. Σαρκοείδωση
Δ. Απόφραξη άνω κοίλης φλ.	H. Υποθυρεοειδισμός	Λ. Υπολευκωματιναιμία
Εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές		
A. Κακοήθης νόσος	E. Καρδιαγγειακό νόσημα	I. Φάρμακα
μεταστατική νόσος	αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Νιτροφουραντοίνη
Μεσοθηλίωμα	σύνδρομο Dressler	Μεθοτρεξάτη
λέμφωμα κοιλοτήτων	περικαρδιακή νόσος	Δαντρολένη
λέμφωμα μετά πτυοθώρακα	ΣΤ. Χυλοθώρακας	Μεθυσεργίδη
B. Λοιμώδη νοσήματα	Z. Γυναικολογική νόσος	Αμιωδαρόνη
μικροβιακή λοίμωξη	σ. υπερδιέγερσης ωοθηκών	ιντερλευκίνη 2
Φυματίωση	ΥΣ κυήματος	Προκαρβαζίνη
μυκητιασική λοίμωξη	ΥΣ μετά τοκετό	Κλοζαπίνη
παρασιτική λοίμωξη	σύνδρομο Meigs	K. Διάφορα νοσήματα
ιογενής λοίμωξη	Ενδομητρίωση	ARDS
Γ. Πνευμονική εμβολή	H. Νοσήματα κολλαγόνου	έκθεση σε αμίαντο
Δ. Νόσος πεπτικού	ρευματοειδής αρθρίτιδα	μεταμόσχευση πνεύμονος
παγκρεατικό νόσημα	ΣΕΛ	μεταμόσχευση μυελού οστών
υποδιαφραγματικό απόστημα	φαρμακευτικός λύκος	σύνδρομο κίτρινων ονύχων
ενδοηπατικό απόστημα	ανοσοβλαστική λεμφ/θεια	Σαρκοείδωση
ενδοσπληνικό απόστημα	σύνδρομο Sjögren	Ουραιμία
ρήξη οισοφάγου	οικογ. μεσογειακός πυρετός	παγιδευμένος πνεύμων
Διαφραγματοκήλη	σύνδρομο Churg-Strauss	ρήξη κύστης μεσοθωρακίου
σκληροθεραπεία κιστών	κοκκιωμάτωση Wegener	Ψευδοχυλοθώρακας
μεταμόσχευση ήπατος	Θ. Αιμοθώρακας	εξωμυελική αιμοποίηση

Επειδή τα κύρια συμπτώματα που προκαλεί μία υπεζωκοτική συλλογή (δύσπνοια και θωρακικός πόνος) είναι μη-ειδικά, ο ιατρός οφείλει να λάβει ένα λεπτομερές ιστορικό προκειμένου να περιορίσει τη διαφορική του διάγνωση πριν προχωρήσει σε διαγνωστική παρακέντηση ημιθωρακίου και ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού.

- *Κλινική εξέταση* - Το υπεζωκοτικό υγρό παρακωλύει τη μετάδοση του ήχου από τον πνεύμονα στο στηθοσκόπιο διότι απομακρύνει τον πνεύμονα από το θωρακικό τοίχωμα. Τα αντικειμενικά ευρήματα σε ασθενή με υπεζωκοτική συλλογή εξαρτώνται από το μέγεθος της συλλογής και από τον βαθμό συμπίεσης του υποκείμενου πνεύμονος.

Όταν η ποσότητα του υπεζωκοτικού υγρού είναι 250-300 ml, τότε η ανίχνευσή του με την κλινική εξέταση είναι δύσκολη. Σε περίπτωση που φθάσει τα ~500 ml, ανευρίσκεται αμβλύτητα κατά την επίκρουση, ελάττωση των φωνητικών δονήσεων και μείωση της έντασης του αναπνευστικού ψιθυρίσματος. Εάν ο όγκος του υγρού υπερβαίνει τα 1000 ml, τότε συνήθως διαπιστώνεται μικρή προπέτεια μεσοπλευρίων διαστημάτων, μειωμένη έκπτυξη του σύστοιχου θωρακικού τοιχώματος, αμβλύτητα κατά την επίκρουση έως το επίπεδο της ωμοπλάτης και της μασχάλης, μείωση ή εξάλειψη των φωνητικών δονήσεων, χαμηλής έντασης αναπνευστικό ψιθύρισμα στο ανώτερο επίπεδο της συλλογής και αιγοφωνία. Τέλος, σε μαζική υπεζωκοτική συλλογή (>¾ ημιθωρακίου), η κλινική εξέταση αναδεικνύει προπέτεια μεσοπλευρίων διαστημάτων, κατάργηση της έκπτυξης του σύστοιχου θωρακικού τοιχώματος, επικρουστική αμβλύτητα σε όλη την έκταση του πασχοντος ημιθωρακίου, απουσία αναπνευστικού ψιθυρίσματος σε όλη την έκταση του πάσχοντος ημιθωρακίου με πιθανή βρογχική αναπνοή στην κορυφή του, αιγοφωνία στο ανώτερο επίπεδο της συλλογής και ψηλαφητό ήπαρ ή σπλήνα λόγω της σημαντικής κατάσπασης του σύστοιχου ημιδιαφράγματος.

Τα αντικειμενικά αυτά ευρήματα κατά την κλινική εξέταση του ασθενούς θέτουν υποψία υπεζωκοτικού νοσήματος και επιβάλλουν την πραγματοποίηση ακτινογραφίας θώρακος.

- **Απλή ακτινογραφία θώρακος** - Η άμβλυση ή εξάλειψη της πλάγιας ή της οπίσθιας πλευροδιαφραγματικής γωνίας στην οπισθοπρόσθια ή πλάγια ακτινογραφία θώρακος αντίστοιχα και η διάχυτη θολερότητα ημιθωρακίου είναι τα συχνότερα ακτινολογικά σημεία που επιβεβαιώνουν την ύπαρξη υπεζωκοτικού νοσήματος. Σπανιότερα, το υγρό μπορεί παγιδεύεται ανάμεσα στα δύο πέταλα του πλευρικού υπεζωκότα και να δίδει εικόνα σχήματος D στην ακτινογραφία θώρακος, με τη βάση προς το θωρακικό τοίχωμα, ή να εγκυστώνεται εντός των μεσολοβίων σχισμών οπότε λαμβάνει σχήμα αμφίκυρτου φακού. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στις υποπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές κατά τις οποίες τα ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος μπορεί να περιορίζονται μόνο σε φαινομενική άνωση ημιδιαφράγματος, πλάγια μετατόπιση της κορυφής του ημιδιαφράγματος ή απομάκρυνση της γαστρικής φυσαλίδας από το ημιδιάφραγμα (μόνο σε αριστερή υπεζωκοτική συλλογή) κατά τουλάχιστον 2 cm.

Β. Επιβεβαίωση ύπαρξης υπεζωκοτικής συλλογής - Τα προαναφερθέντα ακτινολογικά σημεία στην απλή ακτινογραφία θώρακος δεν προκαλούνται μόνο από συσσώρευση υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα αλλά και από αυξημένη εναπόθεση ιστού (π.χ. ινική, νεοπλασματικός ιστός, κτλ) στο σπλαχνικό ή τοιχωματικό πέταλο του υπεζωκότα, όπως επί ίνωσης του υπεζωκότα μετά από έντονη φλεγμονώδη αντίδραση (π.χ. παραπνευμονική συλλογή, εμπύημα, φυματιώδης συλλογή) ή σε κακοήγη υπεζωκοτική διήθηση (π.χ. μεσοθηλίωμα, μεταστατική νόσος). Επομένως, η απλή ακτινογραφία θώρακος δεν μπορεί να αποδείξει την ύπαρξη ελεύθερου υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Για τον σκοπό αυτό απαιτείται πλάγια κατακεκλιμένη (lateral decubitus) ακτινογραφία, αξονική τομογραφία ή υπερηχογραφικός έλεγχος του θώρακα^{2, 39}.

2.5. Διαγνωστική προσέγγιση

Αφού τεκμηριωθεί η ύπαρξη υπεζωκοτικής συλλογής, ο κλινικός ιατρός πρέπει να αποφασίσει εάν απαιτείται δείγμα από το υγρό που

υπάρχει στην υπεζωκοτική κοιλότητα προκειμένου να καθοριστεί η φύση του. Υγρό από την υπεζωκοτική κοιλότητα λαμβάνεται μέσω παρακέντησης του πάσχοντος ημιθωρακίου.

Α. Διαγνωστική παρακέντηση ημιθωρακίου - Διαγνωστική ονομάζεται η παρακέντηση ημιθωρακίου που πραγματοποιείται για τη λήψη δείγματος υπεζωκοτικού υγρού προκειμένου να ταυτοποιηθούν τα χαρακτηριστικά του και να κατευθυνθεί η διαγνωστική σκέψη. Πριν τη διενέργεια διαγνωστικής παρακέντησης ο ιατρός πρέπει να έχει ήδη καταλήξει στα πιο πιθανά νοσήματα με βάση το ιστορικό και την κλινική εικόνα του ασθενούς ώστε η ανάλυση του υγρού να μην καθοδηγήσει τη διαγνωστική του σκέψη αλλά απλά να την επιβεβαιώσει. Γενικώς, όλες οι υπεζωκοτικές συλλογές πρέπει να παρακεντώνται διαγνωστικά εκτός από εκείνες που είναι πολύ μικρές σε μέγεθος (πάχος υγρού $<10\text{mm}$ σε πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία, CT ή U/S θώρακος) διότι σε αυτές τις περιπτώσεις αφενός η ανεύρεση του υγρού είναι δυσχερής ενώ αφετέρου αυξάνει η πιθανότητα πρόκλησης ιατρογενούς πνευμοθώρακα.

Οι κύριες αντενδείξεις για διενέργεια διαγνωστικής παρακέντησης ημιθωρακίου είναι οι ακόλουθες:

α. Αιμορραγική διάθεση - Ιδιαίτερη επιφύλαξη απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή θρομβολυτικά φάρμακα. Ακόμη και υπό τέτοιες συνθήκες πάντως, μπορεί να πραγματοποιηθεί προσεκτική παρακέντηση με τη χρήση λεπτής (22-gauge) βελόνης σε επείγουσες καταστάσεις (π.χ. υποψία αιμοθώρακα ή εμπυήματος), χωρίς ιδιαίτερους κινδύνους. Ο κίνδυνος αιμορραγίας δεν είναι σημαντικός εάν ο χρόνος προθρομβίνης (PT) ή μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) είναι <2 πλάσιο της φυσιολογικής τους τιμής και ο αριθμός αιμοπεταλίων $>25000/\text{mm}^3$. Αντίθετα, αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας παρουσιάζουν ασθενείς με υψηλά επίπεδα κρεατινίνης ($>6\text{ mg/dl}$) λόγω της διαταραγμένης λειτουργικότητας αιμοπεταλίων που προκαλεί η ουραιμία.

β. Μηχανικός αερισμός - Η διαγνωστική παρακέντηση ημιθωρακίου σε ασθενείς που βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό πρέπει να πραγματοποιείται ιδιαίτερα προσεκτικά, με τον ασθενή σε πλάγια

κατακεκλιμένη θέση (το πάσχον ημιθωράκιο προς τα κάτω) και, εφόσον είναι δυνατόν, με τη βοήθεια υπερηχογραφικής καθοδήγησης. Σε αντίθετη περίπτωση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόκλησης ιατρογενούς πνευμοθώρακα.

γ. *Δερματικές βλάβες* - Διαγνωστική παρακέντηση δεν πρέπει να πραγματοποιείται σε περιοχές του θωρακικού τοιχώματος που εμφανίζουν έντονες δερματικές βλάβες, όπως πυόδερμα ή λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα.

δ. *Άλλες καταστάσεις* - Σε κάθε κατάσταση στην οποία το ενδεχόμενο ενός ιατρογενούς πνευμοθώρακα θα θέσει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, όπως π.χ. σε αναπνευστική ανεπάρκεια με παρουσία εμφυσηματικών κύστεων των πνευμόνων κλπ, θα πρέπει να αποφεύγεται η παρακέντηση.

Β. Διάκριση εξιδρώματος από διϊδρώμα - Μετά την αναρρόφηση υπεζωκοτικού υγρού από το πάσχον ημιθωράκιο, το βασικότερο βήμα στη διαγνωστική διερεύνηση μιας υπεζωκοτικής συλλογής είναι η εξακρίβωση της διϊδρωματικής ή εξιδρωματικής φύσης του υγρού καθώς έτσι λαμβάνονται πληροφορίες για την παθογένεσή της. Η ανεύρεση διϊδρώματος υποδεικνύει ότι ο υπεζωκότας δεν πάσχει και η συλλογή πιθανότατα οφείλεται σε αύξηση της πίεσης διήθησης των ενδοθωρακικών τριχοειδών (αυξημένη υδροστατική πίεση ή μειωμένη ενδοϋπεζωκοτική πίεση). Αντίθετα, η ανεύρεση εξιδρώματος οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το πιθανότερο αίτιο της συλλογής είναι η φλεγμονή του υπεζωκότα ή του σύστοιχου πνεύμονα⁴⁸.

Η πιο διαδεδομένη μέθοδος για τη διάκριση των εξιδρωμάτων από τα διϊδρώματα βασίζεται στη χρήση των «κριτηρίων του Light», τα οποία απαιτούν μέτρηση των επιπέδων της LDH και των ολικών πρωτεϊνών (Pro) στο υπεζωκοτικό υγρό (pf) και στον ορό (ser) του ασθενούς. Το υγρό θεωρείται εξιδρωματικό εάν πληρεί έστω και ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: α) $Pro_{pf} / Pro_{ser} > 0.5$, β) $LDH_{pf} / LDH_{ser} > 0.6$ και γ) $LDH_{pf} > 2/3$ της ανώτερης φυσιολογικής τιμής στον ορό. Σε περίπτωση που δεν

ισχύει κανένα από τα παραπάνω κριτήρια, το υγρό κατατάσσεται ως διϊδρωματικό^{2, 48}.

Παρότι τα «κριτήρια του Light» αποκαλύπτουν το σύνολο των εξιδρωμάτων, κατατάσσουν λανθασμένα το 15-20% των διϊδρωμάτων ως εξιδρώματα. Για αυτό τον λόγο, σε ασθενείς με κλινική εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας, ηπατικής κίρρωσης ή νεφρωσικού συνδρόμου, των οποίων το υπεζωκοτικό υγρό κατατάσσεται ως εξίδρωμα σύμφωνα με τα κριτήρια του Light, προτείνεται η χρήση της διαφοράς ολικών πρωτεϊνών ή αλβουμίνης (Alb) μεταξύ ορού και υγρού. Σε περίπτωση που $Pro_{ser} - Pro_{pf} > 3.1$ ή $Alb_{ser} - Alb_{pf} > 1.2$ το υγρό θεωρείται διϊδρωματικό. Επισημαίνεται ότι η διαφορά ολικών πρωτεϊνών ή αλβουμίνης δεν μπορεί να είναι η πρώτη εξέταση που θα χρησιμοποιηθεί στη διάκριση των εξιδρωμάτων από τα διϊδρώματα διότι ταξινομούν λανθασμένα το 13% περίπου των εξιδρωμάτων ως διϊδρώματα^{2, 48}.

Εκτός από τα «κριτήρια του Light», έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα κριτήρια για τον ίδιο σκοπό, όπως χοληστερόλη υπεζωκοτικού υγρού >60 mg/dl ή >45 mg/dl, λόγος χολερυθρίνης υπεζωκοτικού υγρού προς ορού >0.6 ή λόγος χολινεστεράσης υπεζωκοτικού υγρού προς ορού >0.23 , δείκτες οξειδωτικού stress, διάφορες κυτταροκίνες. Παρόλα αυτά, συγκριτικές μελέτες έδειξαν ότι τα κριτήρια του Light διαχωρίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια και μικρότερο κόστος τα εξιδρώματα από τα διϊδρώματα².

Γ. Διαγνωστική προσέγγιση εξιδρωμάτων - Σε περίπτωση εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής πρέπει να συλλεγούν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το υπεζωκοτικό υγρό ώστε να προσδιοριστεί η αιτία που προκάλεσε τη συλλογή. Τα χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού που πρέπει να ληφθούν υπόψη για αυτό τον σκοπό είναι: α) εμφάνιση, β) οσμή, γ) αριθμός και τύπος λευκοκυττάρων, δ) χρώσεις και καλλιέργειες, ε) κυτταρολογική εξέταση, στ) βιοχημικά χαρακτηριστικά, όπως γλυκόζη, LDH και pH και ζ) επίπεδα δεικτών φυματίωσης.

- *Εμφάνιση υπεζωκοτικού υγρού* – Η αναρρόφηση αιματηρού υγρού κατά τη διαγνωστική παρακέντηση, επιβάλλει τον άμεσο προσδιορισμό του αιματοκρίτη του υγρού (Ht_{pf}). Εάν $Ht_{pf} < 1\%$, η αιματηρή χροιά του υγρού πιθανότατα οφείλεται σε τραυματισμό μικρών αγγείων κατά την είσοδο της βελόνης παρακέντησης στον υπεζωκοτικό χώρο και είναι άνευ κλινικής σημασίας. Επί $Ht_{pf} > 1\%$, η υπεζωκοτική συλλογή μάλλον οφείλεται σε κακοήγη νόσο, πνευμονική εμβολή ή τραύμα. Εάν $Ht_{pf} / Ht_{\text{περιφερικού αίματος}} > 50\%$ τότε ο ασθενής πάσχει από αιμοθώρακα και απαιτείται άμεση τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα παροχέτευσης.

Η θολερότητα ή η γαλακτώδης όψη του υπεζωκοτικού υγρού μπορεί να οφείλεται είτε σε αυξημένο αριθμό κυττάρων και κυτταρικών ρακών είτε σε αυξημένα επίπεδα λιπιδίων (τριγλυκερίδια ή χοληστερόλη). Για να διευκρινιστεί τι από τα δύο συμβαίνει, απαιτείται φυγοκέντρηση του υγρού. Εάν αυτό καταστεί διαυγές μετά τη φυγοκέντρηση, τότε η θολερότητα αποδίδεται σε αυξημένο αριθμό κυτταρικών ρακών και ο ασθενής μάλλον πάσχει από υπεζωκοτική λοίμωξη. Αντίθετα, εάν το υπεζωκοτικό υγρό παραμείνει θολερό ή γαλακτώδες μετά τη φυγοκέντρηση, η θολερότητα οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα λιπιδίων και ο ασθενής πάσχει από χυλοθώρακα ή από ψευδοχυλοθώρακα. Επίπεδα τριγλυκεριδίων $> 110 \text{ mg/dl}$ ή ανεύρεση χυλομικρών στο πλευριτικό υγρό θέτουν τη διάγνωση του χυλοθώρακα ενώ η ανεύρεση κρυστάλλων χοληστερόλης τεκμηριώνει τη διάγνωση του ψευδοχυλοθώρακα^{2, 49}.

- *Οσμή υπεζωκοτικού υγρού* - Δύσοσμο (οσμή σάπιου) υγρού υποδηλώνει υπεζωκοτική λοίμωξη ενώ η οσμή ουρίας αποτελεί ένδειξη ύπαρξης ουρινοθώρακα. Η διάγνωση του ουρινοθώρακα επιβεβαιώνεται όταν η κρεατινίνη του υπεζωκοτικού υγρού είναι μεγαλύτερη από την κρεατινίνη του ορού.

- *Αριθμός και τύπος εμπύρηνων κυττάρων* - Η πλειοψηφία των εξιδρωμάτων έχει αριθμό εμπύρηνων κυττάρων (nucleated cells, NCCs) $> 1000 \text{ κύτταρα/mm}^3$. NCCs $> 10.000 / \text{mm}^3$ παρατηρούνται συνήθως στις παραπνευμονικές συλλογές αλλά και σε συλλογές που οφείλονται σε

πνευμονική εμβολή, φυματίωση, παγκρεατίτιδα και συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Εάν ληφθεί υπόψη όμως ότι ~20% των διιδρωμάτων εμφανίζουν επίσης >1000 κύτταρα/ mm^3 ενώ, από την άλλη πλευρά, τα εμπυήματα συνήθως έχουν <10.000 κύτταρα/ mm^3 (διότι η πλειοψηφία των NCCs έχει καταστραφεί και το υγρό περιέχει κυρίως νεκρά κύτταρα και κυτταρικά ράκη)³, συμπεραίνεται ότι ο αριθμός των NCCs δεν προσφέρει ιδιαίτερα στη διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με υπεζωκοτική συλλογή^{2, 48}.

Αντίθετα, ο τύπος των εμπύρηνων κυττάρων παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την αιτιολογία της υπεζωκοτικής συλλογής. Η επικράτηση των *ουδετεροφίλων* σε ποσοστό $>50\%$ είναι αποτέλεσμα οξείας βλάβης του υπεζωκότα. Σε τέτοιες περιπτώσεις πρέπει να αξιολογείται η ακτινογραφία θώρακος του ασθενούς. Η ανεύρεση διηθήματος περιορίζει τη διαφορική διάγνωση κυρίως μεταξύ παραπνευμονικής συλλογής, πνευμονικής εμβολής και βρογχογενούς καρκινώματος. Αντίθετα, επί απουσίας διηθήματος ο ασθενής μπορεί να πάσχει από πνευμονική εμβολή, ιογενή πλευρίτιδα, νόσημα του γαστρεντερικού συστήματος (π.χ. παγκρεατίτιδα), καλοήγη αμιαντωσική συλλογή, κακοήγη υπεζωκοτική νόσο ή οξεία φυματιώδη πλευρίτιδα.

Η επικράτηση των *λεμφοκυττάρων* σε ποσοστό $>50\%$ υποδηλώνει κακοήγη νόσο, φυματιώδη πλευρίτιδα, πνευμονική εμβολή ή υπεζωκοτική συλλογή μετά αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Λεμφοκύτταρα $>90\%$ περιορίζουν τη διαφορική διάγνωση κυρίως μεταξύ φυματιώδους πλευρίτιδας και λεμφώματος.

Ηωσινόφιλα $>10\%$ στο υπεζωκοτικό υγρό συνήθως υποδηλώνουν την ύπαρξη αέρα ή αίματος στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει αέρας ή/και αίμα στον υπεζωκοτικό χώρο, τότε κάθε διάγνωση είναι πιθανή. Σημειώνεται ότι πολύ συχνά δεν μπορεί να τεθεί διάγνωση σε ασθενείς με ηωσινοφιλική πλευρίτιδα.

• *Χρώσεις και καλλιέργειες υπεζωκοτικού υγρού* - Σε κάθε εξιδρωματικό υπεζωκοτικό υγρό πρέπει να πραγματοποιούνται χρώσεις

και καλλιέργειες για βακτήρια (υπό αερόβιες και αναερόβιες συνθήκες), μυκοβακτηρίδια και μύκητες.

Στις παραπνευμονικές συλλογές, η ευαισθησία της καλλιέργειας του υπεζωκοτικού υγρού για κοινά βακτήρια κυμαίνεται από 20% έως 70%. Η διαγνωστική της απόδοση αυξάνεται όταν το υπεζωκοτικό υγρό τοποθετείται σε δοχεία αιμοκαλλιέργειας και όχι σε απλά αποστειρωμένα δοχεία. Τονίζεται ιδιαίτερα η σημασία της καλλιέργειας του υπεζωκοτικού υγρού όχι μόνο υπό αερόβιες αλλά και υπό αναερόβιες συνθήκες καθώς το συχνότερο αίτιο υπεζωκοτικής λοίμωξης είναι ένα δυνητικά αναερόβιο βακτήριο, ο *Streptococcus milleri*.

Επί υποψίας φυματιώδους πλευρίτιδας πρέπει τόσο το υπεζωκοτικό υγρό όσο και τα πτύελα του ασθενούς να υποβάλλονται σε χρώσεις και καλλιέργειες για μυκοβακτηρίδια. Η ευαισθησία της καλλιέργειας πτυέλων στη φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή κυμαίνεται από 10% έως 60% και εξαρτάται κυρίως από την έκταση της πνευμονικής προσβολής. Από την άλλη πλευρά, η ευαισθησία της καλλιέργειας του υπεζωκοτικού υγρού δεν υπερβαίνει το 20-30%. Η τοποθέτηση του υγρού αμέσως μετά τη λήψη του σε δοχείο BACTEC αυξάνει την ευαισθησία της καλλιέργειας και παρέχει πιο γρήγορα αποτελέσματα σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους. Η άμεση χρώση (Ziehl-Neelsen) του υπεζωκοτικού υγρού για μυκοβακτηρίδια σπάνια είναι θετική (~5%) εκτός αν πρόκειται για φυματιώδες εμπύημα.

- *Κυτταρολογική εξέταση υπεζωκοτικού υγρού* – Πρόκειται για μια ταχεία, αποτελεσματική και ελάχιστα επεμβατική εξέταση σε ασθενείς με κακοήγη νόσο, της οποίας η ευαισθησία κυμαίνεται από 40% έως 87% ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο, την έκταση της νόσου, την ποσότητα του εξεταζόμενου υγρού, τον αριθμό των παρακεντήσεων και την εμπειρία του κυτταρολόγου.

- *Βιοχημικά χαρακτηριστικά υπεζωκοτικού υγρού* – Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού που είναι δυνατόν να συμβάλλουν στη διαγνωστική προσέγγιση μιας εξιδρωματικής

υπεζωκοτικής συλλογής περιλαμβάνουν κυρίως τα επίπεδα γλυκόζης, LDH, pH, αμυλάσης και λιπιδίων.

Η ανεύρεση χαμηλών (<60 mg/dl) τιμών γλυκόζης περιορίζει τη διαφορική διάγνωση καθώς η πλειοψηφία αυτών των ασθενών πάσχει από παραπνευμονική συλλογή, κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή, φυματιώδη πλευρίτιδα ή ρευματοειδή πλευρίτιδα. Άλλα σπάνια αίτια υπεζωκοτικής συλλογής με χαμηλά επίπεδα γλυκόζης είναι η παραγονιμίαση, ο αιμοθώρακας, το σύνδρομο Churg-Strauss, ο ουρινοθώρακας και ακόμη σπανιότερα η πλευρίτιδα του λύκου. Σημειώνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα γλυκόζης εμφανίζουν ταυτόχρονα χαμηλό pH και υψηλές τιμές LDH στο υπεζωκοτικό υγρό.

Η μέτρηση της γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH) στο υπεζωκοτικό υγρό δεν συμβάλλει ιδιαίτερα στη διαγνωστική προσέγγιση μιας εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής. Παρόλα αυτά, τα επίπεδά της στο υπεζωκοτικό υγρό πρέπει πάντα να προσδιορίζονται μετά από κάθε παρακέντηση διότι αντανakλούν τον βαθμό της υπεζωκοτικής φλεγμονής. Εάν με τις διαδοχικές παρακεντήσεις η LDH αυξάνεται, σημαίνει ότι η υπεζωκοτική φλεγμονή επιδεινώνεται και ο ιατρός πρέπει να θέσει διάγνωση το συντομότερο δυνατόν. Αντίθετα, εάν με τις διαδοχικές παρακεντήσεις η LDH μειώνεται, σημαίνει ότι η υπεζωκοτική φλεγμονή παρουσιάζει ύφεση και ο ιατρός έχει την ευχέρεια να μην είναι ιδιαίτερα επιθετικός στην προσέγγιση της διάγνωσης.

Η τιμή του pH στο υπεζωκοτικό υγρό υγιών ατόμων είναι ~7.64. Χαμηλό pH υπεζωκοτικού υγρού σε συνδυασμό με φυσιολογικές τιμές pH αίματος παρατηρείται στις υπεζωκοτικές συλλογές που χαρακτηρίζονται ταυτόχρονα από χαμηλή τιμή γλυκόζης και υψηλή τιμή LDH (βλ. παραπάνω). Ιδιαίτερα χαμηλές τιμές ($\text{pH} < 6.0$) παρατηρούνται σε ρήξη οισοφάγου εξαιτίας της έντονης φλεγμονής του υπεζωκότα ενώ στη ρευματοειδή πλευρίτιδα το pH συνήθως είναι < 7.20 . Επιπλέον, το pH του υπεζωκοτικού υγρού αποτελεί προγνωστικό δείκτη στις παραπνευμονικές και στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές. Ο ιατρός πρέπει όμως να

γνωρίζει ότι διάφοροι τεχνικοί λόγοι μπορεί να επηρεάσουν την τιμή του pH στο υπεζωκοτικό υγρό και να οδηγήσουν σε λανθασμένες εκτιμήσεις και αποφάσεις. Έτσι, η είσοδος αέρα ή λιδοκαΐνης στη σύριγγα συλλογής του υγρού καθώς και η καθυστέρηση μέτρησης του pH >4 ώρες μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές μεταβολές του pH. Αντίθετα, η ύπαρξη ηπαρίνης (όξινη) εντός της σύριγγας αν και προκαλεί πτώση του pH, δεν ευθύνεται για κλινικά σημαντικές μεταβολές.

Η ανεύρεση αμυλάσης στο υπεζωκοτικό υγρό σε τιμές υψηλότερες από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές στον ορό περιορίζει τη διαφορική διάγνωση σε τρεις κατηγορίες νοσημάτων: παγκρεατική νόσος, κακοήθεια και ρήξη οισοφάγου. Παρόλα αυτά, η σχέση κόστους-οφέλους δεν συνηγορεί υπέρ της μέτρησης αμυλάσης σε όλες τις υπεζωκοτικές συλλογές, αλλά μόνο σε περιπτώσεις που τίθεται υποψία ρήξης οισοφάγου ή παγκρεατικού νοσήματος.

Εάν κατά τη διαγνωστική παρακέντηση ημιθωρακίου αναρροφηθεί γαλακτώδες ή θολερό υπεζωκοτικό υγρό, ο ιατρός αφού αποκλείσει την πιθανότητα εμπυήματος (διαύγαση υγρού μετά φυγοκέντρησή του) πρέπει να διευκρινίσει εάν πρόκειται για χυλοθώρακα ή ψευδοχυλοθώρακα. Για το σκοπό αυτό, πρέπει αρχικά να υπολογιστούν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο υπεζωκοτικό υγρό. Η πιθανότητα χυλοθώρακα σε περίπτωση που βρεθούν τιμές τριγλυκεριδίων >110 mg/dl ή <50 mg/dl είναι >99% και <5% αντίστοιχα. Σε ενδιάμεσες τιμές τριγλυκεριδίων (50-110 mg/dl) απαιτείται ανάλυση λιποπρωτεϊνών, οπότε η ανίχνευση χυλομικρών θέτει οριστικά τη διάγνωση του χυλοθώρακα. Σε αντίθετη περίπτωση, η ανεύρεση κρυστάλλων χοληστερόλης κατά τη μικροσκοπική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού τεκμηριώνει τη διάγνωση του ψευδοχυλοθώρακα.

- *Δείκτες φυματίωσης* - Η διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας κατά τη διάρκεια των τελευταίων 40 ετών βασιζόταν κυρίως στη βιοψία υπεζωκότος. Παρόλα αυτά, νέες διαγνωστικές τεχνικές όπως ο προσδιορισμός των επιπέδων της ADA ή της ιντερφερόνης-γ στο υπεζωκοτικό υγρό θέτουν σε πολύ μεγάλο ποσοστό τη διάγνωση της

φυματιώδους πλευρίτιδας, μειώνοντας έτσι την ανάγκη για επεμβατικές τεχνικές. Επίπεδα ADA >40 U/L σε λεμφοκυτταρικό (λεμφοκύτταρα $>50\%$) υπεζωκοτικό υγρό πρακτικά θέτουν τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας με ευαισθησία 90-100% και ειδικότητα 85-95%. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης- γ στο υπεζωκοτικό υγρό μπορούν επίσης να θέσουν τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας με ευαισθησία 98% και ειδικότητα 98% χρησιμοποιώντας ως όριο την τιμή 3.7 IU/ml. Άλλα νοσήματα, εκτός της φυματίωσης, που μπορεί να παρουσιάσουν υψηλές τιμές ADA και ιντερφερόνης- γ στο υπεζωκοτικό υγρό είναι η υπεζωκοτική λοίμωξη, η ρευματοειδής πλευρίτιδα και αιματολογικές κακοήθειες, όπως π.χ. λέμφωμα. Στην κλινική πράξη συνιστάται η χρήση της ADA έναντι της ιντερφερόνης- γ λόγω χαμηλότερου κόστους.

Δ. Διαγνωστική προσέγγιση διϊδρωμάτων - Η ανεύρεση διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής υποδηλώνει ότι πιθανότατα ο υπεζωκότας δεν πάσχει και η διερεύνηση πρέπει να επικεντρωθεί σε άλλα όργανα. Τα συχνότερα αίτια διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής περιλαμβάνουν την καρδιακή ανεπάρκεια, την ηπατική κίρρωση και το νεφρωσικό σύνδρομο. Άλλα σπανιότερα αίτια είναι ο ουρινοθώρακας, ο υποθυρεοειδισμός, η περιτοναϊκή κάθαρση και η εκροή ENY προς την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η διάγνωση όλων των προαναφερθέντων νοσημάτων συνήθως δεν μπορεί να τεθεί από τα χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού. Το μοναδικό νόσημα που προκαλεί διϊδρωματική συλλογή και μπορεί να διαγνωστεί με την βιοχημική ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού είναι η καρδιακή ανεπάρκεια στην οποία ανευρίσκονται αυξημένες τιμές BNP στον ορό και στο υπεζωκοτικό υγρό. Έτσι, τιμές NT-pro-BNP >1500 pg/ml στο υπεζωκοτικό υγρό θέτουν τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Από την άλλη πλευρά, επίπεδα BNP_{ορού} >400 pg/ml θεωρούνται διαγνωστικά καρδιακής ανεπάρκειας ενώ τιμές BNP_{ορού} <100 pg/ml πρακτικά αποκλείουν τη διάγνωση. Επί έντονης υποψίας καρδιακής ανεπάρκειας συνιστάται μέτρηση του BNP μόνο στον ορό και αποφυγή διαγνωστικής παρακέντησης².

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΑΡΑΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

3.1 Ορισμοί

Παραπνευμονική συλλογή (parapneumonic effusion, PPE) ονομάζεται κάθε υπεζωκοτική συλλογή που συνοδεύει μικροβιακή πνευμονία, πνευμονικό απόστημα ή διαπυημένες βρογχεκτασίες³. Λόγω μεγαλύτερης επίπτωσης, η πνευμονία αποτελεί το συχνότερο αίτιο παραπνευμονικής συλλογής³.

«Απλή» ή «μη-επιπλεγμένη» (uncomplicated PPE, UCPPE) καλείται η παραπνευμονική συλλογή που υποχωρεί με τη χορήγηση μόνο αντιβιοτικής αγωγής ενώ «εμπύημα» ονομάζεται η ύπαρξη πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα^{3, 50}. Ως «επιπλεγμένη» (complicated PPE, CPPE) συνήθιζε να χαρακτηρίζεται η παραπνευμονική συλλογή που δεν υποχωρεί με τη χορήγηση μόνο αντιβιοτικής αγωγής αλλά απαιτεί επιπλέον και παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού^{3, 7}. Αυτός ο ορισμός περιελάμβανε τόσο τις πυώδεις (εμπυήματα) όσο και τις μη-πυώδεις παραπνευμονικές συλλογές που απαιτούσαν παροχέτευση. Ενώ όμως η ύπαρξη πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα επιβάλλει αναμφισβήτητα την παροχέτευσή του, δεν υπάρχει αντίστοιχο «gold standard» κριτήριο για παροχέτευση του υγρού στις μη-πυώδεις παραπνευμονικές συλλογές⁵¹. Το γεγονός αυτό καθιστά αυτόματα τις μη-πυώδεις παραπνευμονικές συλλογές που θα απαιτήσουν τελικά παροχέτευση για την αντιμετώπισή τους, μια ξεχωριστή κατηγορία. Για αυτό τον λόγο, ο όρος «επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή» χρησιμοποιείται πλέον για να χαρακτηρίσει τις μη-πυώδεις παραπνευμονικές συλλογές που απαιτούν παροχέτευση ενώ ο όρος «υπεζωκοτική λοίμωξη» περιλαμβάνει πλέον το σύνολο των υπεζωκοτικών συλλογών μικροβιακής αιτιολογίας (επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή και εμπύημα) που απαιτούν παροχέτευση^{50, 52}.

Εικόνα 2. Διάγραμμα υπεζωκοτικών συλλογών μικροβιακής αιτιολογίας

3.2 Ιστορική αναδρομή

Το εμπύημα ως σοβαρή νοσολογική οντότητα, είναι γνωστό από το 500 π.Χ. οπότε ο Ιπποκράτης πρότεινε για πρώτη φορά την ανοικτή παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού ως θεραπεία για τη διάσωση του ασθενούς³. Η στρατηγική αντιμετώπισης του εμπυήματος παρέμεινε αμετάβλητη μέχρι τον 19^ο αιώνα, οπότε έγινε δημοφιλής η τεχνική της παρακέντησης ημιθωρακίου και διαπιστώθηκε ότι σε έναν μεγάλο αριθμό ασθενών δεν ήταν απαραίτητη η ανοικτή παροχέτευση του υγρού^{3, 53}. Το επόμενο μεγάλο βήμα πραγματοποιήθηκε το 1876 όταν ο Hewitt περιέγραψε για πρώτη φορά μία μέθοδο κλειστής παροχέτευσης ημιθωρακίου με τη χρήση ελαστικού σωλήνα που τοποθετούνταν εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας μέσω δερμο-υπεζωκοτικού καναλιού^{3, 54}.

Την δεκαετία του 1890 υπήρξαν οι πρώτες αναφορές για τη χρήση θωρακοπλαστικής ως μεθόδου εξάλειψης της εμπυηματικής κοιλότητας. Η θωρακοπλαστική περιελάμβανε την εκτομή πλευρών, μεσοπλευρίων μυών και τοιχωματικού υπεζωκότα με επακόλουθη κάλυψη του προκύπτοντος κενού με την ωμοπλάτη, εναπομείναντες μυς, υποδόριο ιστό και δέρμα^{3, 55, 56}. Την ίδια χρονική περίοδο εμφανίστηκαν και οι πρώτες αναφορές που περιέγραφαν την αποφλοιώση πνεύμονος, δηλαδή

την αφαίρεση του σπλαχνικού υπεζωκότα, ως μέθοδο αντιμετώπισης του εμπυήματος^{3, 57-59}.

Παρά την παρατήρηση του Ιπποκράτη ότι η ανοικτή παροχέτευση ήταν επικίνδυνη στους ασθενείς με μη-πυώδες υπεζωκοτικό υγρό αλλά και την σύσταση του Paget (1896) για αποφυγή αυτής της τεχνικής σε ασθενείς με εμπύημα πριν τη 15^η ημέρα της νόσου τους, η ανοικτή παροχέτευση αποτέλεσε την θεραπευτική μέθοδο εκλογής για την αντιμετώπιση του εμπυήματος στον Α΄ Παγκόσμιο Πόλεμο και φάνηκε να έχει απογοητευτικά αποτελέσματα³. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις Αμερικανικές Ένοπλες Δυνάμεις το 1919, διαπιστώθηκε ότι η μέση θνητότητα των ασθενών με υπεζωκοτική λοίμωξη ήταν 30.2% ενώ σε κάποια νοσοκομεία έφθανε έως 70%³. Άλλη μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το ίδιο έτος, ανέφερε θνητότητα 61% σε ασθενείς με εμπύημα που υποβλήθηκαν σε άμεση χειρουργική επέμβαση και μόνο 9.5% σε αντίστοιχους ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε πρώτα αναρρόφηση του υπεζωκοτικού υγρού και αργότερα χειρουργική επέμβαση^{3, 60}.

Το 1918, ο Graham ανακοίνωσε ότι η πρώιμη τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα παροχέτευσης (ΘΣΠ) για την αντιμετώπιση πειραματικού εμπυήματος οδήγησε σε υψηλά ποσοστά θνητότητας. Λίγο καιρό αργότερα, η Επιτροπή Εμπυήματος (Empyema Commission) ανακοίνωσε τις ακόλουθες οδηγίες που αποτέλεσαν και τη βάση για τη διαμόρφωση της σύγχρονης στρατηγικής αντιμετώπισης του εμπυήματος: α) το υπεζωκοτικό υγρό πρέπει να παροχετεύεται αλλά πρέπει να αποφεύγεται η δημιουργία ανοικτού πνευμοθώρακα κατά την οξεία εξιδρωματική φάση της νόσου, β) ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην έγκαιρη αποστείρωση της υπεζωκοτικής κοιλότητας προκειμένου να αποφευχθεί η πιθανότητα χρονίου εμπυήματος και γ) ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη θρεπτική κατάσταση του ασθενούς. Η εφαρμογή αυτών των οδηγιών σε ασθενείς με στρεπτοκοκκικό εμπύημα μετά από γρίπη μείωσε τη θνητότητα στο 4.3%^{3, 60, 61}.

Το επόμενο μεγάλο βήμα έγινε την δεκαετία του 1940 με την ανακάλυψη της πενικιλίνης, η χρήση της οποίας μείωσε ακόμη περισσότερο τη θνητότητα του νοσήματος. Το 1950 οι Tillett και Sherry πρότειναν την ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση ινωδολυτικών ουσιών με το σκεπτικό της «φαρμακευτικής νεαροποίησης» της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποίησαν το συνδυασμό streptokinase και streptodornase σε ασθενείς με εμπύημα υπεζωκότος⁶². Παρόλα αυτά, η χρήση των ινωδολυτικών φαρμάκων δεν κατάφερε να ενσωματωθεί στη στρατηγική αντιμετώπισης των παραπνευμονικών συλλογών εξαιτίας των συχνών αντιδράσεων υπερευαισθησίας που προκαλούσαν τα σκευάσματα εκείνης της εποχής⁶³.

Την δεκαετία του 1950 προτάθηκε για πρώτη φορά η χρήση της γλυκόζης του υπεζωκοτικού υγρού ως δείκτη για την απόφαση τοποθέτησης ΘΣΠ ενώ μέσα στις επόμενες δύο δεκαετίες οι Light et al πρότειναν τη χρήση του pH και της LDH του υπεζωκοτικού υγρού για τον ίδιο λόγο⁶⁴⁻⁶⁶. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών κερδίζει συνεχώς έδαφος η χρήση της θωρακοσκόπησης (medical thoracoscopy ή video-assisted thoracoscopy) για την αντιμετώπιση των εγκυστωμένων παραπνευμονικών συλλογών^{3, 67}.

3.3 Επιδημιολογία

Παρά την ευρεία χρήση αντιβιοτικών, η μικροβιακή πνευμονία παραμένει ένα από τα συχνότερα αίτια νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Στις ΗΠΑ, περίπου 4 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούν κάθε χρόνο από μικροβιακή πνευμονία και ~25% αυτών απαιτούν νοσηλεία. Το 40-60% των νοσηλευόμενων ασθενών με πνευμονία εμφανίζει συνοδό υπεζωκοτική συλλογή (παραπνευμονική συλλογή)^{3, 52, 68}.

Η ύπαρξη υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενή με μικροβιακή πνευμονία αποτελεί επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα. Οι Menendez et al σε μία μελέτη 1424 νοσηλευόμενων ασθενών με πνευμονία διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή είχαν 2.7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να μην ανταποκριθούν στην αρχική

εμπειρική αντιβιοτική αγωγή⁶⁹. Σε άλλη μελέτη από τους Hasley et al, διαπιστώθηκε ότι η ύπαρξη ετερόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας αύξανε τον κίνδυνο θανάτου στις 30 ημέρες κατά 3.4 και 7 φορές, αντίστοιχα⁷⁰. Τέλος, οι Espana et al συνιστούν όλοι οι ασθενείς με πνευμονία και συνοδό υπεζωκοτική συλλογή πάχους >2 cm στην πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία θώρακος, να αντιμετωπίζονται ενδονοσοκομειακά λόγω της υψηλότερης θνητότητας που εμφανίζουν σε σύγκριση με τους υπόλοιπους⁷¹.

Αν και η πλειοψηφία των παραπνευμονικών συλλογών υποχωρεί με τη χορήγηση μόνο αντιβιοτικής αγωγής, ~10% αυτών απαιτεί παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού^{3, 66}. Στις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο, οι ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή ή εμπύημα που νοσηλεύονται κάθε έτος, υπερβαίνουν τους 65.000 και το υπολογιζόμενο κόστος νοσηλείας τους αγγίζει τα 500 εκατομμύρια US δολάρια^{6, 52}. Περίπου 23.000 (35%) από αυτούς τους ασθενείς οδηγούνται τελικά στο χειρουργείο ή καταλήγουν λόγω σήψης^{63, 66, 68}. Η καθυστέρηση στην εφαρμογή της κατάλληλης αγωγής αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα αίτια θνητότητας που σχετίζονται με την νοσολογική αυτή οντότητα³.

3.4 Μικροβιολογία

Η πιθανότητα που έχει κάποιος ασθενής με μικροβιακή πνευμονία να αναπτύξει παραπνευμονική συλλογή αλλά και η συχνότητα με την οποία αυτή η συλλογή καθίσταται επιπλεγμένη, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον μικροοργανισμό που προκάλεσε την πνευμονική λοίμωξη^{3, 5, 52}.

Αν και το αναμενόμενο θα ήταν τα μικρόβια που προκαλούν συχνότερα πνευμονία να προκαλούν συχνότερα και παραπνευμονική συλλογή, αυτό δεν φαίνεται να είναι απόλυτα αληθές. Οι Maskell et al διαπίστωσαν ότι τα μικρόβια που προκαλούν συχνότερα υπεζωκοτική λοίμωξη δεν είναι ίδια με εκείνα που προκαλούν συχνότερα πνευμονία. Αυτό σημαίνει ότι παρότι η μικροβιολογία της πνευμονίας πιθανότατα συμπίπτει με αυτή της απλής παραπνευμονικής συλλογής, δεν φαίνεται

να είναι όμοια και με εκείνη της υπεζωκοτικής λοίμωξης^{5, 72}. Μία άλλη εξίσου ενδιαφέρουσα παρατήρηση της ίδιας μελέτης ήταν η διαφορετική μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης ανάλογα με την εξω- ή ενδο-νοσοκομειακή προέλευσή της⁵.

Α. Επίπτωση παραπνευμονικής συλλογής ανάλογα με το μικροβιακό αίτιο της πνευμονίας - Για να διαπιστωθεί η πιθανότητα εμφάνισης παραπνευμονικής συλλογής ανάλογα με το μικροβιακό αίτιο της πνευμονίας, μελετήθηκαν ασθενείς με πνευμονία στους οποίους απομονώθηκε το υπεύθυνο μικρόβιο από τις βρογχικές εκκρίσεις ή το βρογχικό/βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και ακολούθως ελέγχθηκε απεικονιστικά η παρουσία ή απουσία υπεζωκοτικής συλλογής.^{3, 66, 73-93} Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών που κατέγραψαν τη συχνότητα με την οποία τα διάφορα μικρόβια προκαλούν παραπνευμονική συλλογή σε ασθενείς στους οποίους έχουν ήδη προκαλέσει πνευμονία, αναφέρονται ακολούθως:

- *Gram(+)* μικρόβια - Ο πνευμονιόκοκκος (*Streptococcus pneumoniae*) αποτελεί το συχνότερο αίτιο πνευμονίας της κοινότητας και ένα από τα συχνότερα αίτια παραπνευμονικής συλλογής. Διάφορες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι το 40-60% των ασθενών με πνευμονιοκοκκική πνευμονία αναπτύσσουν συνοδό υπεζωκοτική συλλογή^{3, 74, 94}. Αντίστοιχα, ο σταφυλόκοκκος (*Staphylococcus aureus*) που αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια νοσοκομειακής πνευμονίας προκαλεί παραπνευμονική συλλογή σε ~40% των ενηλίκων και ~70% των παιδιών με σταφυλοκοκκική πνευμονία^{74-76, 95}. Ο πυογόνος στρεπτόκοκκος (*Streptococcus pyogenes*) και ο βάκιλλος του άνθρακα (*Bacillus anthracis*) αποτελούν σπάνια αίτια πνευμονίας. Παρόλα αυτά, παραπνευμονική συλλογή παρατηρείται στη συντριπτική πλειοψηφία των λίγων περιπτώσεων πνευμονίας που οφείλονται σε αυτά τα μικρόβια^{77, 78}.

- *Gram(-)* μικρόβια - Τα *Gram(-)* μικρόβια που συνήθως προκαλούν παραπνευμονική συλλογή σε ενήλικες στους οποίους έχουν ήδη προκαλέσει πνευμονία, είναι τα *Escherichia coli* και *Pseudomonas spp*⁶⁶. Περίπου 40% και 23-64% των ασθενών με πνευμονία από *E.coli* και

Pseudomonas spp αντίστοιχα, εμφανίζουν συνοδό υπεζωκοτική συλλογή^{81, 82, 96}. Αντίθετα, σε ασθενείς με πνευμονία από *Klebsiella pneumoniae* ή *Proteus spp*, σπάνια ανευρίσκεται παραπνευμονική συλλογή^{84, 89}. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι παραπνευμονική συλλογή ανευρίσκεται σε ~75% των παιδιών με πνευμονία από *Haemophilus influenzae*⁸⁸.

- **Άλλα παθογόνα** - Υπεζωκοτική συλλογή παρατηρείται στο 30-65% των ασθενών με πνευμονία από *Legionella spp* ενώ διάφορα σπάνια μικροβιακά αίτια πνευμονίας, όπως *Francisella tularensis*, *Clostridium spp*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bacillus cereus*, *Citrobacter diversus*, και *Listeria monocytogenes*, προκαλούν πολύ συχνά παραπνευμονική συλλογή^{90, 91, 97-103}.

Β. Συχνότερα αίτια υπεζωκοτικής λοίμωξης - Για να διαπιστωθεί η συχνότητα με την οποία τα διάφορα μικρόβια προκαλούν υπεζωκοτική λοίμωξη, μελετήθηκαν ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή στους οποίους απομονώθηκε μικρόβιο από το υπεζωκοτικό υγρό και καταγράφηκε η συχνότητα απομόνωσης του κάθε μικροβίου⁵.

- **Ιστορική αναδρομή** - Η μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης (Πίνακας 2) έχει παρουσιάσει αρκετές αλλαγές κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών^{3, 5, 104}. Πριν την ανακάλυψη των αντιβιοτικών, τα μικρόβια που απομονωνόνταν συχνότερα στο υπεζωκοτικό υγρό ήταν ο *Streptococcus pneumoniae* (60-70%) και ο *Streptococcus hemolyticus*¹⁰⁵. Μεταξύ 1955 και 1965, ο *Staphylococcus aureus* αποτελούσε το πιο συχνό αίτιο υπεζωκοτικής λοίμωξης, για να ξεπεραστεί στις αρχές του 1970 από τα αναερόβια μικρόβια^{105, 106}. Τα τελευταία 20 χρόνια, τα αερόβια μικρόβια επανήλθαν στην πρώτη θέση των απομονώσεων από το υπεζωκοτικό υγρό¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Πρόσφατες μελέτες κατατάσσουν τον *Streptococcus milleri* ως το συχνότερο αίτιο υπεζωκοτικής λοίμωξης^{5, 109}.

- **Ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροβίου** - Η Gram χρώση και η καλλιέργεια αποτελούν για δεκαετίες τη μέθοδο εκλογής για την ανίχνευση μικροβίων στο υπεζωκοτικό υγρό. Οι κοινές καλλιέργειες

υπεζωκοτικού υγρού έχουν χαμηλή ευαισθησία (ιδιαίτερα επί πρόσφατης λήψης αντιβιοτικών), η οποία με δυσκολία αγγίζει το 60-70% όταν τα δείγματα ενοφθαλμίζονται απευθείας σε δοχεία αιμοκαλλιέργειας^{5, 49}. Διάφορες άλλες τεχνικές όπως ανάστροφη ανοσοηλεκτροφόρηση, άμεση αέριος-υγρή χρωματογραφία, μέθοδος της ανοσοχρωματογραφικής μεμβράνης και κυτταρομετρία ροής δεν φαίνεται να υπερέχουν καθώς η χρησιμότητά τους περιορίζεται στην ανίχνευση συγκεκριμένων μικροβίων¹¹⁰⁻¹¹³. Επί του παρόντος, φαίνεται ότι οι μοριακές-γενετικές μέθοδοι έχουν την υψηλότερη ευαισθησία (έως 75%) στην ανίχνευση μικροβίων στο υπεζωκοτικό υγρό^{5, 114}. Πρέπει να τονιστεί πάντως ότι η καλλιέργεια του υπεζωκοτικού υγρού είναι η μόνη εξέταση που παρέχει την ευαισθησία του απομονούμενου μικροβίου στα διάφορα αντιβιοτικά.

- *Καθορισμός πληθυσμιακών ομάδων* – Μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, η MIST1 (Multicenter Intrapleural Sepsis Trial 1), διαπίστωσε ότι η εξωνοσοκομειακή (Community-Acquired Pleural Infection, CAPI) και η νοσοκομειακή (Hospital-Acquired Pleural Infection, HAPI) υπεζωκοτική λοίμωξη διαφέρουν τόσο πολύ στη μικροβιολογία και την πρόγνυσή τους, ώστε πρέπει να εξετάζονται ως διαφορετικά κλινικά σύνδρομα⁵.

Διαφορές στη μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης έχουν βρεθεί και μεταξύ ασθενών που νοσηλεύονται εντός και εκτός ΜΕΘ. Στους ασθενείς της ΜΕΘ απομονώνονται συχνότερα Gram(-) μικρόβια και *methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*¹¹⁵. Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με τα ευρήματα της MIST1 ότι οι υπεζωκοτικές λοιμώξεις που οφείλονται σε Gram(-) μικρόβια και *MRSA* έχουν χειρότερη πρόγνωση⁶. Παρόλα αυτά, η διάκριση των ασθενών με υπεζωκοτική λοίμωξη σε εκείνους που απαιτούν ή όχι νοσηλεία σε ΜΕΘ δεν μπορεί να καθοδηγήσει την εμπειρική αντιβιοτική αγωγή επειδή συνήθως αυτή η πληροφορία δεν είναι γνωστή κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Αντιθέτως, ο διαχωρισμός των υπεζωκοτικών λοιμώξεων σε νοσοκομειακές και εξωνοσοκομειακές γίνεται εύκολα με βάση το ιστορικό του ασθενούς.

Πίνακας 2. Μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης στον γενικό πληθυσμό, διαχρονικά.

	Bartlett et al (1974)	Varkey et al (1981)	Brook et al (1993)	Bilgin et al (2006)	Lin et al (2007)
Απομονώσεις (n)	214	93	343	54	292
Αερόβια Gram (+)	44	28	157	38	105
Streptococcus spp	17	17	92	14	54
S.pneumoniae	5	6	70	10	6
S.pyogenes	4	5	9	0	0
S.viridans	0	0	0	0	34
other streptococci	8	6	13	4	14
Staph. Aureus	17	7	58	21	35
MSSA					13
MRSA					22
Enterococcus spp	5	4	4	0	15
Other Gram (+)	5		3	3	1
Αερόβια Gram (-)	30	19	59	16	129
Klebsiella pn	6	1	16	0	37
Pseudomonas spp	10	8	9	7	29
Escherichia coli	11	4	17	6	21
Enterobacter spp	0	3	0	0	5
Proteus spp	2	1	5	0	12
S.maltophilia	0	0	0	0	5
Acinetobacter spp	0	0	0	0	5
other Gram (-)	1	2	12	3	15
Αναερόβια	140	46	127	0	51
Bacteroides spp	23	13	26		9
Prevotella spp	13	5	22		7
Fusobacterium	16	7	20		6
Peptostreptococcus	26	8	28		22
Anaerobic streptococci	15	4	12		0
other anaerobic	47	9	19		7

α) Υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας (Community-Acquired Pleural Infection, CAPI) – Λίγοι ερευνητές έχουν μελετήσει τους ασθενείς με CAPI ως ξεχωριστό πληθυσμό. Τρεις πρόσφατες μελέτες πάντως ανέδειξαν τους στρεπτοκόκκους ως τους κυρίαρχους μικροοργανισμούς

σε αυτούς τους ασθενείς. Στις δύο από αυτές, ο *Streptococcus milleri* απομονώθηκε σε >30% των ασθενών^{5, 109}. Στη τρίτη μελέτη, τα συχνότερα μικρόβια ήταν οι πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι (*Streptococci viridans*), στους οποίους όμως περιλαμβάνεται ο *S.milleri* όπως έχουν δείξει σε άλλη μελέτη οι Jerng et al, όπου ο *S.milleri* αποτελούσε το 68% των πρασινίζοντων στρεπτοκόκκων^{116,117}. Τα αθροιστικά αποτελέσματα των μελετών αυτών φαίνονται στον Πίνακα 3, στον οποίο οι πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι (4%) και ο *S.milleri* (22%) έχουν τοποθετηθεί ξεχωριστά. Εάν ληφθεί υπόψη ότι ο *S.milleri* αποτελεί τα ~2/3 των πρασινίζοντων στρεπτοκόκκων, τότε η συνολική συχνότητα απομόνωσης του *Streptococcus milleri* φθάνει περίπου το 25%. Ενδιαφέρον είναι το ότι ο *Streptococcus pneumoniae* που αποτελεί το συχνότερο αίτιο εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, δεν είναι το κυρίαρχο μικρόβιο στην CAPI.

Ιδιαίτερα σημαντική ήταν η μικροβιολογία της MIST-1 που δημοσιεύτηκε από τους Maskell et al⁵. Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 454 ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη και η ταυτοποίηση του παθογόνου μικροβίου βασίστηκε σε καλλιέργειες πλευριτικού υγρού ή σε μοριακές-γενετικές τεχνικές (nucleic acid amplification) ή και στα δύο. Οι CAPI οφείλονταν συχνότερα σε στρεπτοκόκκους. Ο *Streptococcus milleri* ήταν υπεύθυνος για το 24%, ο *Streptococcus pneumoniae* για το 21% και οι υπόλοιποι στρεπτόκοκκοι για το 7% των περιπτώσεων. Τα αναερόβια και τα Gram-αρνητικά μικρόβια αποτελούσαν το 25% και το 9% των περιπτώσεων, αντίστοιχα.

Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν και από τους Ahmed et al σε 16 ασθενείς με CAPI¹⁰⁹. Από τους 3675 ασθενείς με εξωνοσοκομειακή πνευμονία, μόνο στους 24 (0,7%) διαγνώστηκε υπεζωκοτική λοίμωξη. Οι 16 (67%) από αυτούς είχαν θετικές καλλιέργειες υπεζωκοτικού υγρού. Το συχνότερο παθογόνο ήταν ο *Streptococcus milleri*, ο οποίος απομονώθηκε στο 50% των ασθενών. Άλλοι στρεπτόκοκκοι (στρεπτόκοκκοι της ομάδας A και G) καλλιεργήθηκαν στο 19% των

ασθενών. Αναερόβια μικρόβια, *Klebsiella pneumoniae*, μικτή μικροβιακή χλωρίδα και *Candida albicans* απομονώθηκαν σε ποσοστό 6% το καθένα.

Τέλος, οι Liang et al¹¹⁶ ανέφεραν ότι σε 46 ασθενείς με CAPI τα συχνότερα μικρόβια ήταν οι πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι (27%). Άλλα Gram θετικά μικρόβια, όπως *Streptococcus pneumoniae* (7%), *Streptococcus pyogenes* (4%), *Staphylococcus aureus* (9%) και *Enterococcus spp* (2%) αποτελούσαν το 22% των απομονώσεων. Αερόβια Gram αρνητικά και αναερόβια μικρόβια καλλιεργήθηκαν σε ποσοστό 35% και 16%, αντίστοιχα.

β) *Νοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη (Hospital-Acquired Pleural Infection, HAPI)* - Το μικρόβιο που καλλιεργείται συχνότερα στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με HAPI είναι ο *Staphylococcus aureus*^{5, 118}. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA). Τα αθροιστικά αποτελέσματα των μελετών αυτών φαίνονται στον Πίνακα 3. Για ακόμη μία φορά γίνεται φανερό ότι η μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης διαφέρει σημαντικά από την αντίστοιχη της πνευμονίας, ακόμη και στην περίπτωση νοσοκομειακής λοίμωξης.

Στη μικροβιολογία της HAPI από τη MIST1, τα αερόβια Gram θετικά μικρόβια αποτελούσαν το 67% των απομονώσεων⁵. Ο *Staphylococcus aureus* και οι εντερόκοκκοι ήταν τα συχνότερα μικρόβια, υπεύθυνα για το 35% και 12% των απομονώσεων, αντίστοιχα. Τα αερόβια Gram αρνητικά μικρόβια αποτελούσαν το 23% των απομονώσεων αλλά περιελάμβαναν πέντε διαφορετικούς μικροοργανισμούς, με ποσοστό απομόνωσης $\leq 5\%$ για τον καθένα. Τέλος, μόνο το 8% των υπεζωκοτικών λοιμώξεων οφειλόταν σε αναερόβια μικρόβια.

Οι Tu et al¹¹⁸ μελέτησαν τη μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης σε 32 ασθενείς με HAPI που εισήχθησαν στη ΜΕΘ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 30 μηνών. Απομονώθηκαν 45 διαφορετικοί μικροοργανισμοί. Παρότι τα αερόβια Gram αρνητικά μικρόβια αποτελούσαν το 64% των απομονώσεων, κανένας από τους εννέα διαφορετικούς Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς δεν εμφάνισε ποσοστό απομόνωσης $>13\%$. Από την

άλλη πλευρά, το 20% των υπεζωκοτικών λοιμώξεων οφειλόταν στον *Staphylococcus aureus*, ο οποίος ήταν και το συχνότερο μικρόβιο. Αναερόβια μικρόβια ανευρέθηκαν στο 8% των θετικών καλλιέργειών.

Πίνακας 3. Μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης της κοινότητας

	Ahmed et al (2006)	Maskell et al (2006)	Liang et al (2007)
Απομονώσεις (n)	16	336	55
Αερόβια Gram (+)	12	207	27
<i>Streptococcus</i> spp	11	176	21
<i>S.pneumoniae</i>	1	71	4
<i>S.pyogenes</i>	2	9	2
<i>S.viridans</i>	0	0	15
other streptococci	1	16	0
<i>Staph. aureus</i>	0	27	5
MSSA		20	
MRSA		7	
<i>Enterococcus</i> spp	0	4	1
Other Gram (+)	0	0	0
Αερόβια Gram (-)	1	29	19
<i>Klebsiella</i> pn	1	0	5
<i>Pseudomonas</i> spp	0	3	1
<i>Escherichia coli</i>	0	11	3
<i>Enterobacter</i> spp	0	5	1
<i>Proteus</i> spp	0	6	3
<i>S.maltophilia</i>	0	0	1
<i>Acinetobacter</i> spp	0	0	1
other Gram (-)	0	4	4
Αναερόβια	1	67	9
<i>Bacteroides</i> spp	0	16	1
<i>Prevotella</i> spp	0	13	1
<i>Fusobacterium</i>	0	19	1
<i>Peptostreptococcus</i>	0	9	4
Anaerobic	0	0	0
Other anaerobic	0	10	2

3.5 Παθοφυσιολογία

Η φυσική πορεία μιας παραπνευμονικής υπεζωκοτικής συλλογής μπορεί να διαιρεθεί σε τρία διαδοχικά παθοφυσιολογικά στάδια, τα οποία

κατά χρονική σειρά περιλαμβάνουν το εξιδρωματικό στάδιο, το ινοπυογόνο στάδιο και το στάδιο της οργάνωσης^{63, 66}. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν απόλυτα ακριβείς ορισμοί για το καθένα στάδιο ξεχωριστά, γεγονός που οδηγεί σε μερική αλληλοεπικάλυψη στα σημεία μετάπτωσης από το ένα στάδιο στο επόμενο⁶⁶.

- *Εξιδρωματικό στάδιο* - Χαρακτηρίζεται από την ταχεία είσοδο στείρου υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα^{63, 66}. Η προέλευση του υγρού δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένη αλλά πιθανότατα οφείλεται στην αυξημένη διαπερατότητα του σπλαχνικού υπεζωκότα λόγω φλεγμονής του υποκείμενου πνευμονικού παρεγχύματος¹¹⁹. Η φλεγμονή φαίνεται ότι προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών αλλά και του σπλαχνικού υπεζωκότα μέσω ενεργοποίησης ανοσολογικών μηχανισμών, όπως π.χ. η χημειοταξία φαγοκυττάρων. Τα φαγοκύτταρα εκκρίνουν διάφορες προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (π.χ. IL-6, IL-8 και ο TNF-α), οι οποίες τροποποιούν το ανατομικό σχήμα των μεσοθηλιακών κυττάρων κατά τέτοιο τρόπο ώστε να δημιουργούνται διακυτταρικά «χάσματα» που αυξάνουν ακόμη περισσότερο τη διαπερατότητα της υπεζωκοτικής μεμβράνης και την είσοδο υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα¹²⁰⁻¹²². Χαρακτηριστικό είναι ότι το υγρό αυτό δεν εμφανίζει στοιχεία μικροβιακής προσβολής του υπεζωκότα καθώς είναι στείρο και έχει φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης (>40 mg/dl) και pH (>7.20). Η χορήγηση αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση της υποκείμενης πνευμονίας συνήθως οδηγεί στην ταχεία εξαφάνιση της συλλογής^{3, 63, 123}.

- *Ινοπυογόνο στάδιο* - Σε περίπτωση που δεν χορηγηθεί κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή κατά το εξιδρωματικό στάδιο, μικρόβια από το πνευμονικό παρέγχυμα είναι δυνατόν να διεισδύσουν στην υπεζωκοτική κοιλότητα και να επιμολύνουν το υπεζωκοτικό υγρό^{3, 63}. Το γεγονός αυτό σηματοδοτεί την έναρξη του ινοπυογόνου σταδίου, το οποίο χαρακτηρίζεται από συσσώρευση μεγάλης ποσότητας υπεζωκοτικού υγρού που περιέχει υψηλούς αριθμούς πολυμορφοπύρηνων κυττάρων, μικροβίων και κυτταρικών «ρακών»³. Καθώς αυξάνεται ο αριθμός των πολυμορφοπυρήνων στο υπεζωκοτικό υγρό, απελευθερώνονται όλο και

μεγαλύτερες ποσότητες LDH οδηγώντας έτσι στα υψηλά επίπεδα του ενζύμου αυτού που παρατηρούνται στις μολυσμένες υπεζωκοτικές συλλογές³. Ο μικροβιακός μεταβολισμός και η φαγοκυτταρική δραστηριότητα των πολυμορφοκυττάρων οδηγούν στην παραγωγή υψηλών επιπέδων γαλακτικού οξέος και επομένως σε χαμηλά επίπεδα pH και γλυκόζης στο υπεζωκοτικό υγρό^{64, 124}.

Παράλληλα, καταστέλλεται σημαντικά η ενδοϋπεζωκοτική ινωδολυτική δραστηριότητα καθώς απελευθερώνονται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα μεγάλες ποσότητες αναστολέων του ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου 1 και 2 (PAI-1 και PAI-2)¹²⁵. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση ινικής κατά μήκος του σπλαχνικού και τοιχωματικού υπεζωκότα, τη δημιουργία συμφύσεων μεταξύ τους και τελικά τη διαμερισματοποίηση της υπεζωκοτικής κοιλότητας με τη δημιουργία εγκυστωμένων συλλογών υγρού^{125, 126}. Αυτή η διαμερισματοποίηση της υπεζωκοτικής κοιλότητας τελεολογικά πραγματοποιείται για καλό σκοπό καθώς παρέχει τον «σκελετό» για την εναπόθεση ινώδους ιστού και την εξέλιξη της φυσιολογικής διαδικασίας επούλωσης⁶³. Ταυτόχρονα όμως οδηγεί στη δημιουργία πολλαπλών εγκυστώσεων μολυσμένου υγρού, δυσχεραίνοντας με αυτό τον τρόπο την παροχέτευση του πυώδους υγρού και ελαττώνοντας σημαντικά την αποτελεσματικότητα των θωρακικών σωλήνων παροχέτευσης⁶³.

- *Στάδιο της οργάνωσης* - Το τελευταίο αυτό στάδιο χαρακτηρίζεται από τον ταχύ πολλαπλασιασμό ινοβλαστών υπό την επίδραση μεσολαβητών όπως οι PDGF (platelet-derived growth factor-like growth factor) και TGF-β (transforming growth factor beta), και τον επακόλουθο σχηματισμό αφενός μιας ανελαστικής μεμβράνης που καλύπτει τα δύο πέταλα του υπεζωκότα και αφετέρου πολλαπλών στερεών συμφύσεων ινικής κατά μήκος της υπεζωκοτικής κοιλότητας που συνδέουν τα δύο υπεζωκοτικά πέταλα μεταξύ τους^{120,125,127-129}. Η κάλυψη του υποκείμενου πνεύμονα από αυτή την ανελαστική μεμβράνη εμποδίζει την πλήρη έκπτυξή του και επηρεάζει δυσμενώς τη λειτουργικότητά του⁶³. Από την άλλη πλευρά, οι πολλαπλές στερεές συμφύσεις που οδηγούν στη

δημιουργία αντίστοιχων πολλαπλών εγκυστωμένων συλλογών, καθιστούν την παροχέτευση του μολυσμένου υγρού μέσω θωρακικού σωλήνα παροχέτευσης, ιδιαίτερα δύσκολη⁶³. Η αδυναμία απορρόφησης της ανελαστικής μεμβράνης και των στερεών συμφύσεων μετά την υποχώρηση της υπεζωκοτικής λοίμωξης ευθύνεται για την υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση που παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή^{3, 63}.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μεγάλη διακύμανση που παρατηρείται στον χρόνο εμφάνισης του «σταδίου της οργάνωσης» αλλά και στην κλινική του πορεία. Έτσι, σε ~50% των ασθενών δεν παρατηρείται σχηματισμός της ανελαστικής μεμβράνης ακόμη και 3 εβδομάδες μετά την εγκατάσταση της υπεζωκοτικής λοίμωξης¹³⁰. Από την άλλη πλευρά, σε κάποιους ασθενείς παρατηρείται αυτόματη υποχώρηση της υπεζωκοτικής πάχυνσης στις 12 εβδομάδες ενώ άλλοι αναπτύσσουν χρόνια σήψη ή μόνιμες διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας^{129, 131}.

3.6 Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα μιας παραπνευμονικής συλλογής εξαρτάται σημαντικά από το εάν η πνευμονία του ασθενούς οφείλεται σε αερόβια ή αναερόβια μικρόβια³.

- *Αερόβιες λοιμώξεις* - Οι ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή λόγω πνευμονίας που οφείλεται σε αερόβια μικρόβια, συνήθως εμφανίζουν οξέως πυρετό με συνοδό θωρακαλγία, απόχρεμψη, λευκοκυττάρωση και υψηλές τιμές δεικτών φλεγμονής (π.χ. ΤΚΕ ή/και CRP)^{3, 66, 74, 132}. Παρόλα αυτά, οι υπερήλικες, καταπονημένοι ή ανοσοκατεσταλμένοι (π.χ. λήψη κορτικοειδών) ασθενείς με πνευμονία από αερόβια μικρόβια και συνοδό υπεζωκοτική συλλογή, μπορεί να μην εμφανίζουν οξεία νόσο με θορυβώδη συμπτώματα³.

- *Αναερόβιες λοιμώξεις* - Οι ασθενείς με πνευμονία από αναερόβια μικρόβια και συνοδό υπεζωκοτική συλλογή συνήθως εμφανίζουν υποξεία συμπτωματολογία. Η διάρκεια των συμπτωμάτων τους πριν την αναζήτηση ιατρικής βοήθειας συχνά (~70%) υπερβαίνει τις 7 ημέρες

(μέση διάρκεια: 10 ημέρες) και ~60% αυτών παρουσιάζουν σημαντική απώλεια βάρους (13 kg κατά μέσο όρο)^{3, 73}. Σε πολλούς από τους ασθενείς αυτούς αναφέρεται κάποιος παράγοντας που προδιαθέτει σε εισρόφηση, όπως π.χ. αλκοολισμός, επεισόδιο απώλειας συνείδησης, κ.α., ενώ στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρείται κακή στοματική υγιεινή³.

3.7 Διάγνωση

Η διάγνωση μιας παραπνευμονικής συλλογής προϋποθέτει καταρχήν την κλινική υποψία ύπαρξης υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενή με πνευμονία και ακολούθως την τεκμηρίωση ύπαρξής της.

- *Υποψία παραπνευμονικής συλλογής* - Υποψία παραπνευμονικής συλλογής πρέπει να τίθεται κατά την αρχική εκτίμηση κάθε ασθενούς με κλινική εικόνα πνευμονίας. Το βασικότερο στοιχείο του ιστορικού που πρέπει να αξιολογείται για αυτό τον σκοπό είναι η διάρκεια των συμπτωμάτων της πνευμονίας πριν την αναζήτηση ιατρικής βοήθειας, καθώς αυτή είναι ανάλογη της πιθανότητας ύπαρξης παραπνευμονικής συλλογής^{3, 74}. Αντίθετα, κανένα από τα συμπτώματα της πνευμονίας δεν εμφανίζει υψηλή ειδικότητα για αυτό τον σκοπό. Η πεποίθηση ότι η εμφάνιση θωρακαλγίας αποδεικνύει και την ύπαρξη υπεζωκοτικής συλλογής, είναι ανακριβής αφού οι ασθενείς με πνευμονία μπορεί να εμφανίζουν θωρακικό άλγος ανεξάρτητα από την ύπαρξη παραπνευμονικής συλλογής^{3, 66}. Σε κάθε περίπτωση πάντως η θωρακαλγία οφείλει να ευαισθητοποιεί τον κλινικό ιατρό και να εγείρει υποψία παραπνευμονικής συλλογής^{3, 66}.

Η ανεύρεση αντικειμενικών σημείων ύπαρξης υπεζωκοτικής συλλογής κατά την κλινική εξέταση ασθενούς με πνευμονία, όπως αυτά προαναφέρθηκαν στο Κεφάλαιο 2, ενισχύει σημαντικά την υποψία ύπαρξης παραπνευμονικής συλλογής και επιβάλλει περαιτέρω έλεγχο για επιβεβαίωση ή αποκλεισμό της διάγνωσης.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εργαστηριακή εξέταση με υψηλή ειδικότητα για τη διάγνωση παραπνευμονικής συλλογής σε ασθενείς με

πνευμονία^{3, 63}. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα δεν φαίνεται να συνεισφέρει προς αυτή την κατεύθυνση³. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός ορισμένων εργαστηριακών ευρημάτων με στοιχεία από το ατομικό αναμνηστικό ασθενούς με πνευμονία είναι σε θέση να αποκλείσει την ύπαρξη υπεζωκοτικής λοίμωξης, όχι όμως και απλής παραπνευμονικής συλλογής. Όσοι, λοιπόν, ασθενείς με πνευμονία πληρούν <2 από τα ακόλουθα κριτήρια (α. CRP: >100 mg/L, β. PLT: >400x10⁹, γ. αλβουμίνη: <30 g/L, δ. Na⁺: <130 mmol/l, ε. αλκοολισμός, στ. χρήση iv ναρκωτικών), έχουν πιθανότητα 98.5% να μην πάσχουν από υπεζωκοτική λοίμωξη^{51, 133}.

Από την άλλη πλευρά, υποψία ανάπτυξης παραπνευμονικής συλλογής μπορεί να τεθεί και κατά τη διάρκεια νοσηλείας ασθενούς με πνευμονία που δεν είχε υπεζωκοτική συλλογή κατά την αρχική του εκτίμηση. Έτσι, η αποτυχία βελτίωσης των ζωτικών σημείων (πυρετός, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπόταση, ↓SpO₂) ασθενούς με πνευμονία ή η απουσία υποδιπλασιασμού της CRP ορού 48-72 ώρες μετά την έναρξη της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής πρέπει να θέτει υποψία ανάπτυξης επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής^{3, 134}.

Για λόγους που έχουν ήδη αναφερθεί, η απλή ακτινογραφία θώρακος μπορεί μόνο να θέσει υποψία υπεζωκοτικής συλλογής και όχι να τεκμηριώσει την ύπαρξή της (Κεφάλαιο 2.4). Ειδικότερα στην περίπτωση των παραπνευμονικών συλλογών, η απλή οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος δεν εμφανίζει ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα καθώς συχνά η συλλογή είναι εγκυστωμένη παρουσιάζοντας άτυπη ακτινολογική εικόνα (σκίαση σχήματος «D» που θα μπορούσε να διαγνωστεί λανθασμένα ως μάζα) ενώ σε άλλες περιπτώσεις καλύπτεται από τα παρακείμενα πνευμονικά διηθήματα που προκαλεί η πνευμονία (ιδιαίτερα σε πνευμονίες των κάτω λοβών)^{63, 135}. Ένα ακόμη πρόβλημα με την οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος είναι ότι αρκετοί ασθενείς με πνευμονία δεν μπορούν να σταθούν σε όρθια θέση λόγω κακής γενικής κατάστασης και επομένως η μόνη ακτινογραφία που μπορεί να ληφθεί είναι η προσθιοπίσθια «επί κλίνης».

Παλαιότερα θεωρούνταν ότι η πλάγια ακτινογραφία θώρακος έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση παραπνευμονικής συλλογής σε σύγκριση με την οπισθοπρόσθια^{63, 66}. Σε μια πρόσφατη μελέτη όμως που πραγματοποιήθηκε για τον σκοπό αυτό και στην οποία συγκρίθηκαν η οπισθοπρόσθια, η προσθιοπίσθια (επί κλίνης) και η πλάγια ακτινογραφία θώρακος, όχι μόνο δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ευαισθησία των τριών αυτών εξετάσεων αλλά επίσης φάνηκε ότι και οι τρεις αποτυγχάνουν να αποκαλύψουν παραπνευμονική συλλογή σε >10% των ασθενών¹³⁵.

- *Επιβεβαίωση ύπαρξης παραπνευμονικής συλλογής* - Για να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη παραπνευμονικής συλλογής πρέπει να αποδειχθεί η ύπαρξη αυξημένης ποσότητας υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα ασθενούς με πνευμονία. Θεωρητικά, αυτό μπορεί να επιτευχθεί είτε με την απεικονιστική ανεύρεση υπεζωκοτικής συλλογής είτε με την απευθείας αναρρόφηση υγρού μέσω διαγνωστικής παρακέντησης ημιθωρακίου σε ασθενή με κλινική υποψία παραπνευμονικής συλλογής. Στην κλινική πράξη, περισσότερο ασφαλής τακτική θεωρείται αυτή που χρησιμοποιεί αρχικά την επιβεβαίωση ύπαρξης υπεζωκοτικής συλλογής με απεικονιστικές μεθόδους και ακολούθως τη διαγνωστική παρακέντηση ημιθωρακίου προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση με βάση τα χαρακτηριστικά του υγρού.

α) Απεικονιστική επιβεβαίωση υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενή με πνευμονία: Οι απεικονιστικές εξετάσεις που μπορούν να επιβεβαιώσουν την ύπαρξη υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενή με πνευμονία είναι ουσιαστικά τρεις: η πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία, το υπερηχογράφημα και η CT θώρακος.

Στην πλάγια κατακεκλιμένη (decubitus) ακτινογραφία θώρακος με το πάσχον ημιθωράκιο προς τα κάτω, η ύπαρξη ελεύθερου υπεζωκοτικού υγρού υποδεικνύεται από την παρουσία μιας ομοιογενούς σκίασης κατά μήκος του πλάγιου θωρακικού τοιχώματος, το άνω όριο της οποίας αφορίζεται σαφώς από μία οριζόντια γραμμή (Εικόνα Χ). Η σκίαση αυτή

παριστά την ακτινολογική απεικόνιση υγρού μεταξύ του θωρακικού τοιχώματος και του κατώτερου τμήματος του πνεύμονος³.

Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα είναι σε θέση να ανιχνεύσει ακόμη και πολύ μικρές υπεζωκοτικές συλλογές ($\geq 5\text{ml}$) ενώ είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό και στην ανάδειξη εγκυστώσεων ή συμφύσεων που δεν φαίνονται ούτε στη CT θώρακος. Παράλληλα, παρέχει τη δυνατότητα ακριβούς εντοπισμού της θέσης της υπεζωκοτικής συλλογής, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι εγκυστωμένη. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η αποτυχία ανίχνευσης μεμονωμένων εγκυστώσεων υγρού σε απρόσιτες περιοχές του θώρακα^{63, 136, 137}.

Η CT θώρακος, εκτός από το ότι επιβεβαιώνει την ύπαρξη υπεζωκοτικής συλλογής, παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη εγκυστώσεων, την ακριβή θέση της συλλογής και την παθολογία του υποκείμενου πνεύμονος. Ειδικά στην περίπτωση που χρησιμοποιηθεί σκιαγραφικό και ληφθούν τομές κατά την ιστική φάση (περίπου 90 δευτερόλεπτα μετά την έγχυση), είναι σε θέση να διαχωρίσει το εμπύημα υπεζωκότος από το πνευμονικό απόστημα. Το εμπύημα έχει συνήθως αμφίκυρτο-φακοειδές σχήμα, συμπιέζει το παρακείμενο πνευμονικό παρέγχυμα και εμφανίζει το «σημείο διαχωρισμού του υπεζωκότα (split pleura sign)», το οποίο συνίσταται στον διαχωρισμό του σκιαγραφημένου σπλαχνικού από το σκιαγραφημένο τοιχωματικό πέταλο του υπεζωκότα λόγω της υπεζωκοτικής συλλογής που παρεμβάλλεται μεταξύ τους. Αντίθετα, το πνευμονικό απόστημα έχει συνήθως στρογγυλό σχήμα, πεπαχυσμένο τοίχωμα με ανώμαλο περίγραμμα και ασαφή όρια μεταξύ υγρού και πνευμονικού παρεγχύματος^{138, 139}.

Σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η διενέργεια CT θώρακος λόγω υπερευαισθησίας στο σκιαγραφικό ή επειδή συνιστάται αποφυγή έκθεσης σε ακτινοβολία, όπως π.χ. σε νεαρές γυναίκες λόγω ακτινοευαισθησίας των μαστών, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η μαγνητική τομογραφία (MRI) θώρακος^{63, 140}.

β) Χαρακτηριστικά υπεζωκοτικού υγρού: Η μέθοδος που αποδεικνύει αναμφισβήτητα την ύπαρξη παραπνευμονικής συλλογής

είναι η αναρρόφηση υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα ασθενούς με πνευμονία. Αυτό πραγματοποιείται μέσω διαγνωστικής παρακέντησης ημιθωρακίου και παρέχει παράλληλα τη δυνατότητα ελέγχου των μακροσκοπικών και μικροσκοπικών χαρακτηριστικών του υπεζωκοτικού υγρού. Μακροσκοπικά, το υπεζωκοτικό υγρό μπορεί να είναι από διαυγές αχυρόχρουν εξίδρωμα έως παχύρρευστο δύσσομο πύον. Σε περίπτωση δυσσομίας τίθεται υπόνοια αναερόβιας λοίμωξης καθώς περίπου 60% των αναερόβιων εμπυημάτων εμφανίζουν το χαρακτηριστικό αυτό εύρημα. Ο βιοχημικός έλεγχος του υγρού αποκαλύπτει εξίδρωμα με υψηλές τιμές LDH ενώ ο έλεγχος των κυτταρικών πληθυσμών συνήθως αποκαλύπτει επικράτηση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων.

3.8 Διαφορική διάγνωση

Το συχνότερο πρόβλημα στη διαγνωστική προσέγγιση μιας παραπνευμονικής συλλογής είναι η αποτυχία τεκμηρίωσης της διάγνωσής της. Το βασικότερο αίτιο αυτού του προβλήματος είναι το ότι σε ορισμένους ασθενείς δεν τίθεται καν υποψία αναπνευστικού νοσήματος καθώς η υπεζωκοτική λοίμωξη είναι δυνατόν να έχει ύπουλη υποκλινική εμφάνιση. Σε τέτοιους ασθενείς, ακόμη κι αν η ακτινογραφία θώρακος αναδείξει μία στρογγυλή περιφερική-υποϋπεζωκοτική σκίαση, είναι πολύ πιθανό ο ιατρός να υποπτευθεί κακοήθεια και όχι υπεζωκοτική λοίμωξη⁶³. Από την άλλη πλευρά, όλοι οι ασθενείς με πυρετό και υπεζωκοτική συλλογή δεν πάσχουν από υπεζωκοτική λοίμωξη, ακόμη κι αν το υγρό έχει θολερή/πυώδη όψη με χαμηλό pH.

- *Ρευματοειδής πλευρίτιδα* - Η ρευματοειδής πλευρίτιδα οφείλεται σε προσβολή του υπεζωκότα με δημιουργία υπεζωκοτικής συλλογής και παρατηρείται σε ~5% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το υγρό της ρευματοειδούς πλευρίτιδας μπορεί να εμφανίζει ιδιαίτερα χαμηλές τιμές pH και γλυκόζης¹⁴¹. Όταν συνυπάρχουν συμπτώματα από τις αρθρώσεις, συνήθως δεν τίθεται διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Παρόλα αυτά, πρέπει πάντα να αποκλείεται η πιθανότητα υπεζωκοτικής λοίμωξης

καθώς οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση μικροβιακής προσβολής του υπεζωκότα¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

- *Κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή* - Οι ασθενείς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή μπορεί επίσης να εμφανίζουν πυρετό και χαμηλές τιμές pH ή γλυκόζης στο υπεζωκοτικό υγρό. Η επικράτηση των πολυμορφοπυρήνων στη μικροσκοπική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού είναι συμβατή με παραπνευμονική ενώ η υπεροχή των μονοπυρήνων κυττάρων (λεμφοκύτταρα ή μονοκύτταρα) με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή. Το γεγονός όμως ότι ~15% των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών είναι πολυμορφοπυρηνικές καθιστά ορισμένες φορές αδύνατη τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ παραπνευμονικής και κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς¹⁴⁵. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί χορήγηση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής μέχρι να τεθεί η σωστή διάγνωση με βιοψία υπεζωκότος ή με την παρακολούθηση της κλινικής πορείας του ασθενούς⁶³. Γενικώς, η κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή έχει δυσμενή πρόγνωση, η οποία καθίσταται ακόμη δυσμενέστερη σε περίπτωση που το pH του υπεζωκοτικού υγρού είναι χαμηλό¹⁴⁶⁻¹⁵².

- *Χυλοθώρακας/ψευδοχυλοθώρακας* - Η αναρρόφηση παχύρευστου πυώδους/θολερού υπεζωκοτικού υγρού κατά τη διαγνωστική παρακέντηση ημιθωρακίου δεν τεκμηριώνει αφεαυτής τη διάγνωση του εμπυήματος. Σε τέτοιες περιπτώσεις πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη και η πιθανότητα χυλοθώρακα/ψευδοχυλοθώρακα^{3, 63}. Η πυώδης/θολερή όψη του εμπυήματος οφείλεται στη μεγάλη συγκέντρωση λευκοκυττάρων και κυτταρικών ρακών ενώ αντίθετα του χυλοθώρακα/ψευδοχυλοθώρακα στις υψηλές συγκεντρώσεις λιπιδίων (τριγλυκεριδίων ή χοληστερόλης αντίστοιχα)³. Το πρώτο βήμα για τη διαφορική διάγνωση αυτών των καταστάσεων περιλαμβάνει τη φυγοκέντρωση (3000 rpm για 10 λεπτά) του υγρού, μετά την οποία το υπερκείμενο τμήμα του δείγματος καθίσταται διαυγές σε περίπτωση εμπυήματος καθώς τα κυτταρικά στοιχεία καθιζάνουν ενώ παραμένει θολερό σε περίπτωση χυλοθώρακα/ψευδοχυλοθώρακα¹⁴⁵. Ακολούθως, η διάγνωση

τεκμηριώνεται με τη μέτρηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης στο υπεζωκοτικό υγρό καθώς και με τη μικροσκόπηση του υγρού για την ανεύρεση κρυστάλλων χοληστερόλης. Συνήθως, επίπεδα τριγλυκεριδίων >100 mg/dl θέτουν διάγνωση χυλοθώρακα ενώ επίπεδα χοληστερόλης >200 mg/dl ή/και ανεύρεση κρυστάλλων χοληστερόλης επιβεβαιώνουν τη διάγνωση του ψευδοχυλοθώρακα¹⁵³.

• *Ρήξη οισοφάγου* - Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ενδοϋπεζωκοτική σήψη λόγω ρήξης οισοφάγου είναι δυνατόν να εκληφθεί λανθασμένα ως πρωτοπαθές εμπύημα ή παραπνευμονική συλλογή⁶³. Αυτό συμβαίνει συνήθως σε υπερήλικες ασθενείς, στους οποίους η οισοφαγική ρήξη μπορεί να μη σχετίζεται με σαφές ιστορικό εργώδους εμέτου και να μη συνοδεύεται από θωρακαλγία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, χρήσιμα διαγνωστικά στοιχεία αποτελούν η ανεύρεση τροφής ή υψηλών επιπέδων αμυλάσης (σιελικής προέλευσης) στο υπεζωκοτικό υγρό καθώς και η παρουσία υδροπνευμοθώρακα στην ακτινογραφία θώρακος. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με απεικονιστική εξέταση του οισοφάγου (π.χ. αξονική τομογραφία θώρακος ύστερα από per os λήψη σκιαγραφικού) και απαιτεί άμεση θωρακοχειρουργική εκτίμηση³.

• *Πνευμονική εμβολή* - Οι ασθενείς με πνευμονική εμβολή μπορεί να αποτελέσουν ορισμένες φορές σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα καθώς είναι δυνατόν να παρουσιαστούν με πυρετό, θωρακικό άλγος και υπεζωκοτική συλλογή⁶³. Συνήθως, οι υπεζωκοτικές συλλογές που οφείλονται σε πνευμονική συλλογή είναι μικρές ($<1/3$ ημιθωρακίου)^{154, 155}. Στις περιπτώσεις που η υπεζωκοτική συλλογή είναι αρκετά μεγάλη ώστε να πραγματοποιηθεί διαγνωστική παρακέντηση, τα χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού μη-ειδικά. Για αυτό τον λόγο είναι πιθανό σε αρκετές περιπτώσεις να απαιτηθεί CT πνευμονική αγγειογραφία προκειμένου να τεκμηριωθεί ή να αποκλειστεί η διάγνωση⁶³.

• *Οξεία παγκρεατίτιδα* - Η υπεζωκοτική συλλογή που οφείλεται σε οξεία παγκρεατίτιδα είναι δυνατόν να συγχέεται ορισμένες φορές με παραπνευμονική συλλογή. Η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων αμυλάσης στο υπεζωκοτικό υγρό όμως, αποκλείει τη διάγνωση¹⁵⁶.

3.9. Κλινικά στάδια βαρύτητας

Στην κλινική πράξη, ιδιαίτερα σημαντική είναι η αναγνώριση των παραπνευμονικών συλλογών που δεν πρόκειται να θεραπευτούν με τη χορήγηση μόνο αντιβιοτικών αλλά θα απαιτήσουν και παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού. Για αυτό τον σκοπό ήταν αναγκαία η διαίρεση της φυσικής πορείας μιας παραπνευμονικής συλλογής σε κλινικά στάδια, τα οποία αφενός να αντανακλούν τη βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου και αφετέρου να βοηθούν στη λήψη κλινικών αποφάσεων για την καλύτερη δυνατή αντιμετώπισή της.

Το 1995 δημοσιεύτηκε από τον Light RW μια ολοκληρωμένη κλινική ταξινόμηση της νόσου (Πίνακας 4) που περιελάμβανε επτά διαδοχικά στάδια και βασιζόταν στο μέγεθος της συλλογής αλλά και στα μακροσκοπικά, βιοχημικά και μικροβιολογικά χαρακτηριστικά του υγρού³. Το 2000, το ACCP (American College of Chest Physicians) χρησιμοποιώντας ανάλογα κριτήρια δημοσίευσε μία νέα κλινική ταξινόμηση (Πίνακας 5) που περιελάμβανε τέσσερις κατηγορίες βαρύτητας⁶. Η πολυπλοκότητα και των δύο αυτών ταξινομήσεων όμως, κατέστησε δυσχερή την χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη. Για αυτό τον λόγο, η BTS (British Thoracic Society) πρότεινε το 2003 μια απλοποιημένη κλινική ταξινόμηση (Πίνακας 6) που χρησιμοποιούσε λιγότερα κριτήρια και περιελάμβανε μόνο τρία στάδια βαρύτητας⁷. Η αρχική ταξινόμηση της BTS, με ελάχιστες τροποποιήσεις που πραγματοποιήθηκαν το 2010, χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα και περιλαμβάνει τα ακόλουθα κλινικά στάδια βαρύτητας (Πίνακας 4)⁵¹:

- *Απλή παραπνευμονική συλλογή* - Αντιστοιχεί στο εξιδρωματικό παθοφυσιολογικό στάδιο κατά το οποίο συσσωρεύεται ελεύθερο και στείρο υγρό εντός υπεζωκοτικής κοιλότητας^{7,51,63,66}. Η συντριπτική πλειοψηφία των παραπνευμονικών συλλογών που βρίσκονται σε αυτό το στάδιο, υποχωρούν με τη χορήγηση μόνο αντιβιοτικών και δεν απαιτούν παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού⁶⁶.

• **Επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή** - Αντιστοιχεί στο πρώιμο ινοπυογόνο παθοφυσιολογικό στάδιο κατά το οποίο υπάρχουν ενδείξεις μικροβιακής επιμόλυνσης του υπεζωκοτικού υγρού ενώ παράλληλα αρχίζει ο σχηματισμός ινωδών συμφύσεων μεταξύ των δύο υπεζωκοτικών πετάλων^{7, 51, 63}. Ο όρος «επιπλεγμένη» υποδηλώνει την ανάγκη παροχέτευσης του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού⁶³.

• **Εμπύημα** - Αντιστοιχεί στο προκεχωρημένο ινοπυογόνο παθοφυσιολογικό στάδιο και καθορίζεται από την παρουσία πυώδους υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα^{3, 63}. Στο στάδιο αυτό απαιτείται άμεση παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού^{3, 63}.

Πίνακας 4. Ταξινόμηση παραπνευμονικής συλλογής κατά Light (1995)

Κατηγορία 1 – μη σημαντική	πάχος <10mm στην LDR δεν απαιτείται παρακέντηση
Κατηγορία 2 – τυπική	πάχος >10mm στην LDR Glu >40 mg/dl, pH >7.20 αρνητική Gram χρώση και καλλιέργεια
Κατηγορία 3 – οριακά επιπλεγμένη	pH: 7.00-7.20 ή LDH>1000 IU/L αρνητική Gram χρώση και καλλιέργεια
Κατηγορία 4 – απλή επιπλεγμένη	pH < 7.00 θετική Gram χρώση ή καλλιέργεια απουσία εγκυστώσεων ή πύου
Κατηγορία 5 – σύνθετη επιπλεγμένη	pH < 7.00 θετική Gram χρώση ή καλλιέργεια παρουσία πολλαπλών εγκυστώσεων
Κατηγορία 6 – απλό εμπύημα	παρουσία πύου ελεύθερη συλλογή ή μονή εγκύστωση
Κατηγορία 7 – σύνθετο εμπύημα	παρουσία πύου πολλαπλές εγκυστώσεις

LDR: πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία (lateral decubitus radiograph)

3.10. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η ορθή αντιμετώπιση μιας παραπνευμονικής συλλογής βασίζεται σε δύο βασικές ενέργειες που πρέπει να πραγματοποιηθούν παράλληλα και

περιλαμβάνουν την επιλογή της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής και τη σωστή διαχείριση του υπεζωκοτικού υγρού. Η σπουδαιότερη πληροφορία που θα καθορίσει τις θεραπευτικές επιλογές και προς τις δύο αυτές κατευθύνσεις είναι η βαρύτητα της παραπνευμονικής συλλογής.

Πίνακας 5. Κατηγοριοποίηση κινδύνου κακής πρόγνωσης σε ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή κατά ACCP (2000)										
ανατομικά χαρακτηριστικά			Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά			βιοχημικά χαρακτηριστικά		Κατ	κίνδυνος κακής πρόγνωσης	παροχέτευση
A0	ελάχιστη ελεύθερη συλλογή (<10mm σε LDR)	κ α ι	Bx	αποτέλεσμα Gram χρώσης και καλλιέργειας: άγνωστο	κ α ι	Cx	άγνωστο pH	1	πολύ χαμηλός	Όχι
A1	μικρή-μέτρια ελεύθερη συλλογή (>10mm σε LDR και <1/2 ημιθωρακίου σε απλή CXR)	κ α ι	B0	αρνητική Gram χρώση και καλλιέργεια	κ α ι	C0	pH ≥7.20	2	χαμηλός	Όχι
A2	μεγάλη ελεύθερη συλλογή (≥1/2 ημιθωρακίου σε απλή CXR) ή εγκυστωμένη συλλογή ή συλλογή με πάχυνση τοιχωματικού υπεζωκότα	ή	B1	θετική Gram χρώση ή καλλιέργεια	ή	C1	pH <7.20	3	μέτριος	Ναι
			B2	Πύον				4	υψηλός	Ναι

LDR: πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία (lateral decubitus radiograph), CXR: ακτινογραφία θώρακος (chest X-ray), Κατ: κατηγορία

Α. Αντιβιοτική αγωγή - Δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι όλοι οι ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή πρέπει να λάβουν αντιβιοτική αγωγή. Τα θέματα που θα συζητηθούν εδώ είναι ο χρόνος έναρξης και διακοπής της καθώς και η επιλογή του καταλληλότερου αντιβιοτικού σχήματος.

- **Επιλογή αντιβιοτικών** - Η επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού πρέπει να βασίζεται στα αποτελέσματα της Gram-χρώσης και καλλιέργειας υπεζωκοτικού υγρού ή/και πτυέλων ή/και αίματος,

λαμβάνοντας πάντα υπόψη τις τοπικές διαφοροποιήσεις στην ανθεκτικότητα των διαφόρων μικροβίων. Παρόλα αυτά, περίπου 40% των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή έχουν συνεχώς αρνητικές καλλιέργειες ενώ και στο υπόλοιπο 60% των ασθενών που εμφανίζουν τελικά θετικές καλλιέργειες, τα αποτελέσματα δεν είναι άμεσα διαθέσιμα^{5, 63, 104}. Για αυτούς τους λόγους συνιστάται έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής με βάση την βαρύτητα της παραπνευμονικής συλλογής και την προέλευση της λοίμωξης.

α) *Απλή παραπνευμονική συλλογή*: Σε αυτή την περίπτωση η επιλογή του αντιβιοτικού σχήματος βασίζεται στις οδηγίες αντιμετώπισης της υποκείμενης πνευμονίας λαμβάνοντας πάντα υπόψη τη νοσοκομειακή ή όχι προέλευση της λοίμωξης (Πίνακας 7)^{72, 95, 157}.

Πίνακας 6. Οδηγίες της BTS για την αντιμετώπιση υπεζωκοτικής λοίμωξης (2003)			
στάδιο	μακροσκοπική εμφάνιση	χαρακτηριστικά υπεζωκοτικού υγρού	σχόλια
απλή παραπνευμονική συλλογή	διαυγές υγρό	pH > 7.20 LDH < 1000 IU/L γλυκόζη > 40 mg/dl* αρνητική Gram χρώση/καλλιέργεια	Συνήθως υποχωρεί μόνο με αντιβιοτικά Παροχέτευση μόνο για ανακούφιση συμπτωμάτων
επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή	διαυγές ή θολερό υγρό	pH < 7.20 LDH > 1000 IU/L γλυκόζη < 40 mg/dl* πιθανώς θετική Gram χρώση/καλλιέργεια	Απαιτείται παροχέτευση υπεζωκοτικού υγρού
εμπύημα	πυώδες υγρό	πιθανώς θετική Gram χρώση/καλλιέργεια	Απαιτείται παροχέτευση υπεζωκοτικού υγρού Δεν απαιτείται έλεγχος βιοχημικών χαρακτηριστικών

BTS: British Thoracic Society, *: ή 2.2 mmol/l

β) *Υπεζωκοτική λοίμωξη (επιπλεγμένη ΠΠΣ και εμπύημα)*: Σε περίπτωση μικροβιακής προσβολής του υπεζωκότα, οι δύο βασικοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη για την επιλογή αντιβιοτικών

είναι η προέλευση της λοίμωξης και η ικανότητα διείσδυσης των διαφόρων αντιβιοτικών στον υπεζωκότα.

Οι πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, καρβαπενέμες καθώς και οι κλινδαμυκίνη και μετρονιδαζόλη εμφανίζουν ικανοποιητική διεισδυτικότητα στην υπεζωκοτική κοιλότητα¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. Σχετικά με τις μακρολίδες (κλαριθρομυκίνη και αζιθρομυκίνη) και τις νεότερες κινολόνες (μοξιφλοξασίνη και λεβοφλοξασίνη), παρότι υπάρχουν πειραματικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα εμψύματος που έδειξαν ικανοποιητικές συγκεντρώσεις τους στο μολυσμένο υπεζωκοτικό υγρό, δεν υπάρχουν μελέτες σε ανθρώπους που να επιβεβαιώνουν αυτό το εύρημα¹⁶¹⁻¹⁶³. Τέλος, οι αμινογλυκοσίδες δεν έχουν ικανοποιητική διεισδυτική ικανότητα στον υπεζωκότα και φαίνεται ότι ακόμη και η ποσότητα που τελικά εισέρχεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα δεν παραμένει ενεργή εντός του πυώδους οξεωτικού υπεζωκοτικού υγρού^{158, 159}. Αυτός είναι και ο λόγος που πρέπει να αποφεύγονται κατά την αντιμετώπιση της υπεζωκοτικής λοίμωξης⁶³.

Σε υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας (CAPI) και προκειμένου να καλυφθούν οι μικροοργανισμοί που προαναφέρθηκαν (Κεφάλαιο 3.4), συνιστάται η χορήγηση μιας κεφαλοσπορίνης δεύτερης γενιάς ή αμινοπενικιλίνης με αναστολέα β-λακταμάσης σε συνδυασμό με ένα αντιβιοτικό έναντι αναερόβιων μικροβίων (Πίνακας 7). Σε αντίθεση με την πνευμονία της κοινότητας, η εμπειρική αντιβιοτική αγωγή της CAPI δεν απαιτεί χορήγηση μακρολίδης δεδομένου του ιδιαίτερα χαμηλού επιπολασμού *Legionella pn.* και *Mycoplasma pn.* στην υπεζωκοτική λοίμωξη⁵.

Σε περίπτωση νοσοκομειακής υπεζωκοτικής λοίμωξης (HAPI) συνιστάται χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος (Πίνακας 7), όπως καρβαπενέμες ή αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες, σε συνδυασμό με έναν παράγοντα έναντι του MRSA (*methicillin-resistant staphylococcus aureus*).

- *Οδός χορήγησης αντιβιοτικών* - Σε ασθενείς με απλή ΠΠΣ σε έδαφος πνευμονίας της κοινότητας, η απόφαση για per os ή ενδοφλέβια

χορήγηση του αντιβιοτικού σχήματος εξαρτάται από την βαρύτητα της υποκείμενης πνευμονίας⁷². Ανάλογη είναι η προσέγγιση και στις απλές ΠΠΣ επί εδάφους νοσοκομειακής πνευμονίας, μόνο που σε αυτές τις περιπτώσεις η δεδομένη σοβαρότητα της υποκείμενης πνευμονίας δεν επιτρέπει την *per os* αγωγή και επιβάλλει την ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών⁹⁵.

Σε περίπτωση υπεζωκοτικής λοίμωξης, το αρχικό αντιβιοτικό σχήμα πρέπει να είναι ενδοφλέβιο. Συνήθως πρακτική στους ασθενείς με CAPI είναι η ενδοφλέβια χορήγηση της αντιβιοτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας και η τροποποίησή της σε *per os* σχήμα για τη δεύτερη εβδομάδα εφόσον το επιτρέπει η γενική κατάσταση του ασθενούς. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με HAPI αντιμετωπίζονται συνήθως με ενδοφλέβια αντιβιοτικά σχήματα καθόλη τη διάρκεια της αγωγής τους. Παρότι υπάρχουν και *per os* σχήματα που καλύπτουν την πλειονότητα των πιθανών παθογόνων μικροβίων, αυτά δεν συνιστώνται για την αντιμετώπιση της HAPI, με την εξαίρεση ασθενών που απαιτούν μακροχρόνια αγωγή και στους οποίους δεν είναι ευχερής η τοποθέτηση φλεβικού καθετήρα⁶³.

- *Χρόνος έναρξης αντιβιοτικής αγωγής* - Ιδανικά, ο χρόνος έναρξης της αντιβιοτικής αγωγής θα έπρεπε να συμπίπτει με τον χρόνο διάγνωσης της παραπνευμονικής συλλογής^{3, 63}. Ειδικότερα για τους ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία λόγω υπεζωκοτικής λοίμωξης, έχει διαπιστωθεί ότι όσο περισσότερο καθυστερεί η έναρξη αντιβιοτικής αγωγής τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση τους¹⁶⁴. Επειδή συνήθως είναι αδύνατον στην κλινική πράξη να χορηγηθούν αντιβιοτικά κατά τη στιγμή της διάγνωσης της λοίμωξης (ιδιαίτερα όταν αυτή διαγιγνώσκεται στο Τμήμα Επειγόντων), συνιστάται τουλάχιστον ο χρόνος έναρξης της αντιβιοτικής αγωγής να μην υπερβαίνει τη 1 ώρα από τη στιγμή της διάγνωσης ώστε να επιτευχθεί η ελάχιστη δυνατή νοσηρότητα και θνητότητα για τον ασθενή¹⁶⁵.

- *Διάρκεια αντιβιοτικής αγωγής* - Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με την επαρκή διάρκεια χορήγησης της αντιβιοτικής αγωγής σε περίπτωση

υπεζωκοτικής λοίμωξης. Συνήθως τα αντιβιοτικά χορηγούνται για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, την πρώτη ενδοφλεβίως και τη δεύτερη per os, ακολουθώντας το παράδειγμα αντιμετώπισης του πνευμονικού αποστήματος⁶³. Πάντως, η πιο αξιόπιστη προσέγγιση για τον καθορισμό της διάρκειας της αντιβιοτικής αγωγής είναι αυτή που στηρίζεται σε επανειλημμένες μετρήσεις δεικτών φλεγμονής όπως π.χ. η CRP⁶³. Η παρακολούθηση κλινικών σημείων όπως η υποχώρηση του σηπτικού συνδρόμου και η λύση του πυρετού μπορούν επίσης να βοηθήσουν προς αυτή την κατεύθυνση. Πρέπει όμως πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με ανασερόβιες λοιμώξεις μπορεί να μην εμφανίζουν πυρετό παρά την επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης³.

Β. Διαχείριση υπεζωκοτικού υγρού - Οι επιλογές σχετικά με τη διαχείριση του υπεζωκοτικού υγρού σε περίπτωση παραπνευμονικής συλλογής περιλαμβάνουν την παρακολούθηση, θεραπευτική παρακέντηση ημιθωρακίου, τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα παροχέτευσης, ενδοϋπεζωκοτική έγχυση ινωδολυτικών και χειρουργική παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού.

• *Παρακολούθηση* - Η εξαρχής παρακολούθηση μιας παραπνευμονικής συλλογής δεν συνιστάται, καθώς σε όλες τις περιπτώσεις απαιτείται διαγνωστική παρακέντηση ημιθωρακίου (εφόσον πάχος υγρού >10mm στην LDR) προκειμένου να διαπιστωθούν τα χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού και να καθοριστεί η ανάγκη παροχέτευσής του (βλ. Κεφάλαιο 3.9). Παρότι μόνο 10% των παραπνευμονικών συλλογών απαιτούν παροχέτευση, είναι ιδιαίτερα σημαντικό αυτές να εντοπιστούν εγκαίρως προκειμένου να αποφευχθεί αδικαιολόγητη αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας³. Στις περιπτώσεις όμως που το μέγεθος της συλλογής είναι μικρό (πάχος υγρού <10mm στην LDR, U/S ή CT) ή τα χαρακτηριστικά του υγρού δεν επιβάλλουν παροχέτευση (απλή ΠΠΣ), η παρακολούθηση της συλλογής αποτελεί την ενδεικνυόμενη επιλογή διαχείρισης του υπεζωκοτικού υγρού^{3, 6, 51, 63}.

Πίνακας 7. Εμπειρική αντιβιοτική αγωγή παραπνευμονικής συλλογής (ΠΠΣ)		
	per os	ενδοφλέβια
Απλή ΠΠΣ		
CAP ⁷²	β-λακτάμη + μακρολίδη ή αναπνευστική κινολόνη (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη)	β-λακτάμη + μακρολίδη ή αναπνευστική κινολόνη* (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη)
HAP ⁹⁵	δεν συνιστάται per os αγωγή	αντιψευδομοναδική πενικιλλίνη (κεφιπίμη, κεφταζιδίμη) ή αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη (ιμιπενέμη, μεροπενέμη) ή β-λακτάμη/αναστολέας λακταμάσης (πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη) ΚΑΙ αντιψευδομοναδική κινολόνη (σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη) ή αμινογλυκοσίδη (αμικασίνη, γενταμυκίνη, τομπραμυκίνη) ΚΑΙ λινεζολίδη ή βανκομυκίνη (επί υποψίας σταφυλοκοκκικής λοίμωξης)
Υπεζωκοτική λοίμωξη (επιπλεγμένη ΠΠΣ + εμπύημα)		
CAPI ⁶³	αμοξ-κλαβ (625mg tds) + μετρονιδαζόλη (400mg tds) ή σιπροφλοξασίνη (500mg bd) + κλινδαμυκίνη (300mg qds)	κεφουροξίμη (1.5g tds) ή αμοξ-κλαβ (1.2g tds) + μετρονιδαζόλη (500mg tds) ή μεροπενέμη (500mg tds) (επί αλλεργίας σε πενικιλλίνη)
HAPI ⁶³	σιπροφλοξασίνη (500mg bd) + κλινδαμυκίνη (300mg qds) ± ριφαμπικίνη (300mg bd) (επί υποψίας MRSA λοίμωξης)	μεροπενέμη (500mg tds) + βανκομυκίνη (1g bd)

CAP: πνευμονία της κοινότητας (community-acquired pneumonia), HAP: νοσοκομειακή πνευμονία (hospital-acquired pneumonia), CAPI: υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας (community-acquired pleural infection), HAPI: νοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη (hospital-acquired pleural infection), *: σε περίπτωση σοβαρής CAP που απαιτεί νοσηλεία σε ΜΕΘ συνιστάται β-λακτάμη (κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη ή αμικιλλίνη-σουλμπακτάμη) σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη ή αναπνευστική κινολόνη, αμοξ-κλαβ: αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ

- *Θεραπευτική παρακέντηση ημιθωρακίου* - Πρόκειται για την αφαίρεση όσο το δυνατόν μεγαλύτερης ποσότητας (όχι >2lt) υπεζωκοτικού υγρού μέσω παρακέντησης ημιθωρακίου³. Αν και διάφοροι ερευνητές έχουν κατά καιρούς υποστηρίξει τη χρησιμότητά της, δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητά της με αυτή της τοποθέτησης θωρακικού σωλήνα παροχέτευσης¹⁶⁶. Λόγω έλλειψης επαρκούς τεκμηρίωσης λοιπόν, η μέθοδος αυτή δεν περιλαμβάνεται στις σύγχρονες οδηγίες αντιμετώπισης των ΠΠΣ⁵¹.

- *Θωρακικός σωλήνας παροχέτευσης (ΘΣΠ)* - Στις ΠΠΣ που απαιτούν παροχέτευση (επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και εμπυήματα), η τοποθέτηση ΘΣΠ αποτελεί την πρώτη επιλογή διαχείρισης του υπεζωκοτικού υγρού^{3, 6, 51, 63}. Το ζήτημα που αποτέλεσε αντικείμενο εκτεταμένων διαφωνιών σχετικά με αυτή τη μέθοδο, είναι η βέλτιστη διάμετρος του τοποθετούμενου σωλήνα. Μέχρι πρόσφατα, όλες οι οδηγίες αντιμετώπισης της υπεζωκοτικής λοίμωξης συνιστούσαν την τοποθέτηση ΘΣΠ μεγάλης διαμέτρου προκειμένου να παροχετευθεί ευκολότερα το παχύρρευστο υγρό σε περίπτωση εμπυήματος, τονίζοντας μάλιστα ότι η χρήση σωλήνα ανεπαρκούς διαμέτρου αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα ανάγκης για χειρουργική παροχέτευση^{68, 123, 167, 168}. Παρόλα αυτά, οι ΘΣΠ μικρότερης διαμέτρου είναι λιγότερο τραυματικοί κατά την τοποθέτησή τους και γίνονται καλύτερα ανεκτοί από τους ασθενείς. Σήμερα, έχει πλέον αποδειχθεί ότι επαρκής παροχέτευση του μολυσμένου υγρού μπορεί να επιτευχθεί και με ΘΣΠ μικρής διαμέτρου (<14 F)^{63, 169}.

- *Ενδοϋπεζωκοτικά ινωδολυτικά* - Η ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση ινωδολυτικών παραγόντων για τη λύση των συμφύσεων του υπεζωκότα πρωτοπεριγράφηκε από τους Tillet&Sherry το 1949. Οι ερευνητές αυτοί χρησιμοποίησαν μερικώς κεκαθαρμένη στρεπτοκοκκική ινωδολυσίνη για να παροχτετεύσουν επιμολυσμένους μετεγχειρητικούς αιμοθώρακες¹⁷⁰. Λόγω των σημαντικών ανοσολογικών αντιδράσεων που παρουσιάστηκαν κατά τη χορήγησή του, ο παράγοντας αυτός δεν κατάφερε να καθιερωθεί στην κλινική πράξη. Το ενδιαφέρον όμως για αυτή τη μέθοδο

συμφυσιόλυσης αναζωπυρώθηκε με την παρασκευή κεκαθαρμένων μορίων στρεπτοκινάσης και ουροκινάσης⁶³.

Το 2005 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης MIST-1, η οποία συμπεριέλαβε 454 ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη που τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων η πρώτη έλαβε στρεπτοκινάση ενώ η δεύτερη φυσιολογικό ορό (placebo) ενδοϋπεζωκοτικά¹⁷⁸. Η MIST-1 αποκάλυψε ότι η ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση στρεπτοκινάσης δεν κατάφερε να μειώσει σημαντικά ούτε τη θνητότητα αλλά ούτε την ανάγκη χειρουργικής παροχέτευσης¹⁷⁸. Για αυτό τον λόγο ακολούθησε η μελέτη MIST-2, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 210 ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη που έλαβαν τυχαιοποιημένα μία από τις ακόλουθες τέσσερις ενδοϋπεζωκοτικές θεραπείες: διπλή placebo (φυσιολογικός ορός) αγωγή, t-PA (tissue-plasminogen activator)+DNase, t-PA+placebo και DNase+placebo. Η MIST2 έδειξε ότι η 3ήμερη συγχορήγηση t-PA (Actilyse, 10mg/ημέρα) και DNase (Pulmozyme, 5mg/ημέρα) ήταν η μόνη από τις τέσσερις θεραπείες που κατάφερε να μειώσει σημαντικά τις ημέρες νοσηλείας και το ποσοστό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, διευκολύνοντας την παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού¹⁷⁹.

- *Χειρουργική παροχέτευση* - Σε ~30% των ασθενών, η υπεζωκοτική λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται στην αντιβιοτική αγωγή και την παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού με ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές (θεραπευτική παρακέντηση, ΘΣΠ) και απαιτείται χειρουργική παρέμβαση για την αντιμετώπισή της^{63, 178, 180}. Οι χειρουργικές τεχνικές για την παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού, τη λύση των υπεζωκοτικών συμφύσεων και την ομογενοποίηση της υπεζωκοτικής κοιλότητας περιλαμβάνουν τη θωρακοσκόπηση (medical thoracoscopy και video-assisted thoracoscopy), την περιορισμένη θωρακοτομή (mini-thoracotomy), την ανοικτή θωρακοτομή και τη στομία του θωρακικού τοιχώματος.

Η τυπική θωρακοτομή με συνοδό αποφλοιώση πνεύμονος αποτελεί μια μείζονα και εργώδη χειρουργική επέμβαση που περιλαμβάνει την λύση των συμφύσεων ινικής μεταξύ των δύο υπεζωκοτικών πετάλων, την εκκένωση της υπεζωκοτικής κοιλότητας από το πύον και την αφαίρεση ινώδους ιστού και αιματοπηγμάτων από τον σπλαχνικό υπεζωκότα. Η διαδικασία αυτή συμβάλλει στην υποχώρηση της σήψης ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει την επανέκπτυξη του πάσχοντος πνεύμονος. Αν και τα ποσοστά επιτυχίας (success rate: 95%) είναι εξαιρετικά, πρέπει να τονιστεί ότι η μετεγχειρητική νοσηρότητα είναι σημαντική καθώς εμφανίζεται θωρακαλγία σε 80%, 60%, 45%, 38% και 30% των ασθενών στους 3 μήνες, 1 έτος, 2 έτη, 3 έτη και 4 έτη μετά την επέμβαση, αντίστοιχα¹⁸¹⁻¹⁸³.

Η περιορισμένη θωρακοτομή (mini-thoracotomy) είναι παρόμοια με την τυπική θωρακοτομή αλλά πραγματοποιείται με πολύ μικρότερη τομή επί του θωρακικού τοιχώματος. Επειδή αυτή η μικρή τομή δεν επιτρέπει την άμεση επισκόπηση του υπεζωκότα, χρησιμοποιείται ενδοσκόπιο το οποίο εισάγεται μαζί με τα χειρουργικά εργαλεία στην υπεζωκοτική κοιλότητα δια μέσου της τομής, επιτρέποντας την πραγματοποίηση χειρισμών χωρίς άμεση όραση⁶³.

Η θωρακοσκόπηση αποτελεί μία λιγότερο τραυματική μέθοδο επισκόπησης της υπεζωκοτικής κοιλότητας, λύσης των υπεζωκοτικών συμφύσεων και παροχέτευσης του υπεζωκοτικού υγρού. Πραγματοποιείται με τη χρήση ενδοσκοπίου που εισάγεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα διαμέσου οπής που δημιουργείται ιατρογενώς επί του θωρακικού τοιχώματος. Υπάρχουν δύο βασικές τεχνικές θωρακοσκόπησης που περιλαμβάνουν την medical thoracoscopy και την VATS (video-assisted thoracoscopy). Η medical thoracoscopy πραγματοποιείται συνήθως από Πνευμονολόγο με χορήγηση τοπικής αναισθησίας και μέθης ενώ η VATS από Θωρακοχειρουργό με χορήγηση γενικής αναισθησίας στον ασθενή. Αν και η θωρακοσκόπηση αποτελεί κυρίως μέθοδο διερεύνησης και αντιμετώπισης κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής, τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την

εφαρμογή της και στην αντιμετώπιση της υπεζωκοτικής λοίμωξης^{63, 181, 184-188}. Παρόλα αυτά, απαιτούνται περισσότερες μελέτες μέχρι να καθοριστεί ο ακριβής ρόλος της στην αντιμετώπιση της υπεζωκοτικής λοίμωξης⁶³.

Τέλος, η δημιουργία στομίας στο θωρακικό τοίχωμα έχει ως στόχο να φέρει την υπεζωκοτική κοιλότητα σε μόνιμη επικοινωνία με τον ατμοσφαιρικό αέρα, επιτυγχάνοντας έτσι τη διαρκή παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού. Η δημιουργία στομίας δεν είναι τόσο εργώδης διαδικασία όσο η αποφλοιώση πνεύμονος και μπορεί να πραγματοποιηθεί με χορήγηση μόνο τοπικής αναισθησίας. Για αυτό τον λόγο αποτελεί την καλύτερη επιλογή σε ασθενείς με εμμένουσα σήψη, στους οποίους η γενική κατάσταση της υγείας τους δεν επιτρέπει τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης. Η τεχνική περιλαμβάνει την αφαίρεση τμήματος 1-3 πλευρών στο ύψος του θώρακα που αντιστοιχεί στο κατώτερο τμήμα της υπεζωκοτικής συλλογής, την μετακίνηση δερματικού κρημνού στα χείλη του τραύματος και την τοποθέτηση σάκκου κολοστομίας. Βασικό μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ο μεγάλος χρόνος (μέσος χρόνος: 6 μήνες) που απαιτείται μέχρι την πλήρη ίαση της υπεζωκοτικής λοίμωξης¹⁸⁹.

Γ. Θρεπτική υποστήριξη - Παρά το γεγονός ότι η επαρκής θρεπτική υποστήριξη των ασθενών με υπεζωκοτική λοίμωξη είχε αναγνωριστεί ήδη από την εποχή του Α΄ Παγκοσμίου Πολέμου ως καθοριστικός προγνωστικός παράγοντας, αρκετές φορές αυτή η παράμετρος παραβλέπεται στην κλινική πράξη. Πρέπει να τονιστεί ότι οι ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη εμφανίζουν τις ίδιες παθοφυσιολογικές διαταραχές που εμφανίζει κάθε ασθενής με χρόνια λοίμωξη, όπως π.χ. ανοσοκαταστολή και βραδεία αποκατάσταση. Επίσης, έχει φανεί ότι τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης αποτελούν τον σημαντικότερο προγνωστικό δείκτη θνητότητας των ασθενών αυτών¹⁹⁰. Επομένως, η έγκαιρη (από τη στιγμή της διάγνωσης) παροχή επαρκούς θρεπτικής υποστήριξης στους ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη αποτελεί ιδιαίτερα σημαντική παράμετρο της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης. Προκειμένου να

επιτευχθεί αυτός ο στόχος, μπορεί αρκετές φορές να απαιτηθεί χορήγηση τροφής μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή ακόμη και παρεντερικής διατροφής⁶³.

Δ. Πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου - Όλοι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη χορήγησής τους (π.χ. ενεργός αιμορραγία, θρομβοπενία, σημαντική νεφρική προσβολή, αλλεργία σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους)⁵¹. Σε ασθενείς με σημαντική νεφρική προσβολή συνιστάται υποδόρια χορήγηση μη-κλασματοποιημένης ηπαρίνης (5.000 IU, δύο φορές το 24ωρο) ενώ σε εκείνους που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτικά, συνιστάται μηχανική προφύλαξη, όπως χρήση ελαστικών καλτσών⁵¹.

Ε. Βρογχοσκόπηση - Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με υπεζωκοτική λοίμωξη, η λοίμωξή τους οφείλεται σε κεντρική απόφραξη αεραγωγών που προκαλεί μεταποφρακτική πνευμονία και επακόλουθη προσβολή του υπεζωκότα⁶³. Τονίζεται πάντως ότι επειδή το ποσοστό αυτών των ασθενών είναι ιδιαίτερα μικρό (<4%), δεν συνιστάται βρογχοσκόπηση ως εξέταση ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη αλλά μόνο σε εκείνους στους οποίους η υπεζωκοτική λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται στην εφαρμοζόμενη αγωγή ή όπου υπάρχει απεικονιστική ένδειξη ενδοβρογχικής βλάβης (π.χ. μετατόπιση μεσοθωρακίου προς το πάσχον ημιθωράκιο στην ακτινογραφία θώρακος)^{4, 7}.

ΣΤ. Στρατηγική αντιμετώπισης - Η σύγχρονη στρατηγική αντιμετώπισης των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή συνοψίζεται στις τελευταίες οδηγίες της BTS και φαίνεται απεικονιστικά στον αλγόριθμο της Εικόνας 3⁵¹.

Περίληπτικά αναφέρεται ότι σε κάθε ασθενή με κλινική εικόνα λοίμωξης και υπεζωκοτική συλλογή στην ακτινογραφία θώρακος πρέπει να πραγματοποιείται άμεση έναρξη αντιβιοτικής αγωγής και διαγνωστική παρακέντηση του πάσχοντος ημιθωρακίου. Εάν το αναρροφούμενο υγρό είναι πύον, απαιτείται άμεση τοποθέτηση ΘΣΠ υπό U/S καθοδήγηση (εάν

είναι δυνατόν). Σε αντίθετη περίπτωση, συνιστάται Gram χρώση/καλλιέργεια του υπεζωκοτικού υγρού καθώς και έλεγχος του pH του. Εάν η Gram χρώση ή η καλλιέργεια του υγρού είναι θετικές ή το pH του υγρού είναι <7.20 , απαιτείται άμεση τοποθέτηση ΘΣΠ ενώ σε αντίθετη περίπτωση συνιστάται παρακολούθηση του ασθενούς. Εάν η κλινική εικόνα του ασθενούς δεν βελτιώνεται μετά την τοποθέτηση ΘΣΠ τότε πρέπει αφενός να ελεγχθεί η θέση του (ακτινογραφία ή/και CT θώρακος) και αφετέρου να πραγματοποιηθεί εγκαίρως θωρακοχειρουργική εκτίμηση ώστε να επιλεγεί η καταλληλότερη χειρουργική τεχνική αντιμετώπισης της εμμένουσας υπεζωκοτικής λοίμωξης ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς.

Αλγόριθμος αντιμετώπισης παραπνευμονικών συλλογών

Εικόνα 3. Τρέχουσα στρατηγική αντιμετώπισης παραπνευμονικών συλλογών σύμφωνα με τον διαγνωστικό – θεραπευτικό αλγόριθμο της British Thoracic Society 2010

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

4.1 Εισαγωγή

Υπεζωκοτική λοίμωξη ονομάζεται η μικροβιακή προσβολή του υπεζωκότα ενώ ο όρος φλεγμονή περιλαμβάνει όλες εκείνες τις διαδικασίες που επιτελούνται σε τοπικό (τοπική φλεγμονώδης απάντηση) ή/και σε συστηματικό (συστηματική φλεγμονώδης απάντηση) επίπεδο, στα πλαίσια της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού στην υπεζωκοτική λοίμωξη. Η λοίμωξη δεν αποτελεί το μοναδικό αίτιο υπεζωκοτικής φλεγμονής αφού και άλλοι παράγοντες (π.χ. ίνες αμιάντου, τοξίνες, κυτταροκίνες, αυτοαντισώματα, κ.α.) που «ερεθίζουν» την υπεζωκοτική μεμβράνη είναι δυνατό να καταλήξουν στο ίδιο αποτέλεσμα. Σκοπός του παρόντος συγγράματος όμως είναι η ανάλυση της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού μετά από υπεζωκοτική λοίμωξη.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόκληση υπεζωκοτικής λοίμωξης είναι η παρουσία μικροβίου πλησίον της υπεζωκοτικής μεμβράνης. Εφόσον πληρείται αυτή η προϋπόθεση, η πιθανότητα μικροβιακής προσβολής της υπεζωκοτικής μεμβράνης εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ της λοιμογόνου δύναμης του μικροβίου και της επάρκειας των αμυντικών μηχανισμών της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Τα μικρόβια μπορούν να προσεγγίσουν την υπεζωκοτική μεμβράνη με διάφορους τρόπους^{3, 63}. Ο συχνότερος είναι η πνευμονία, κατά την οποία τα μικρόβια που έχουν προσβάλει τους κυψελιδικούς αεροχώρους του πνεύμονα είναι δυνατόν να μετακινηθούν προς την υπεζωκοτική κοιλότητα ύστερα από ρήξη του υπεζωκοτικού φραγμού. Άλλοι σπανιότεροι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αιματογενή εμφύτευση στον υπεζωκότα μικροβίων που έχουν προσβάλλει άλλο όργανο του σώματος, τη μετακίνηση μολυσμένου ασκίτικού υγρού (ενδοκοιλιακή λοίμωξη)

προς την υπεζωκοτική κοιλότητα μέσω των οπών του διαφράγματος, το ανοικτό θωρακικό τραύμα και τη ρήξη οισοφάγου.

Από τη στιγμή που κάποιο μικρόβιο εισέλθει στην υπεζωκοτική κοιλότητα, αναγνωρίζεται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα της υπεζωκοτικής μεμβράνης, τα οποία αποτελούν και την πρώτη γραμμή άμυνας του υπεζωκότα. Οι ανοσολογικές απαντήσεις που ακολουθούν, οφείλονται στην διέγερση τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας του οργανισμού. Οι αμυντικοί μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας περιλαμβάνουν τους επιθηλιακούς φραγμούς και την μη-ειδική φαγοκυττάρωση και πέψη των μικροβίων από τα μεσοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και άλλα λευκοκύτταρα. Αντίθετα, η επίκτητη ανοσία είναι υπεύθυνη για την εξειδικευμένη κυτταρική (Τ-λεμφοκύτταρα) και χυμική (παραγωγή ειδικών αντισωμάτων από Β-λεμφοκύτταρα) «επίθεση» του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του συγκεκριμένου μικροβίου που έχει εισέλθει στον οργανισμό. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας προηγούνται και είναι απαραίτητοι για την ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας.

4.2 Λοιμογόνος δύναμη μικροβίων

Λοιμογόνος δύναμη ενός μικροβίου ονομάζεται η δυνατότητά του να προσβάλλει τους ιστούς προκαλώντας βλάβες στα ιστικά κύτταρα και καθορίζεται από την ικανότητά του να παράγει διάφορους λοιμογόνους παράγοντες¹⁹¹.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η πρόκληση υπεζωκοτικής λοίμωξης και φλεγμονής απαιτεί προσκόλληση του μικροβίου στη μεσοθηλιακή επιφάνεια της υπεζωκοτικής μεμβράνης. Παρόλα αυτά, ορισμένα μικρόβια που παράγουν ισχυρές τοξίνες, είναι δυνατόν να προκαλέσουν υπεζωκοτική φλεγμονή ακόμη και χωρίς να έρθουν σε επαφή με την υπεζωκοτική μεμβράνη^{192, 193}. Συνήθως λοιπόν, η διαδικασία της υπεζωκοτικής λοίμωξης περιλαμβάνει την οργανωμένη προσπάθεια των μικροβίων να προσκολληθούν στο κατάλληλο σημείο της μεσοθηλιακής επιφάνειας προκειμένου να αποκτήσουν τα απαιτούμενα

θρεπτικά συστατικά για να επιβιώσουν και να πολλαπλασιαστούν. Εμπόδιο σε αυτή την προσπάθεια αποτελούν οι ανατομικοί φραγμοί του υπεζωκότα αλλά και διάφοροι χυμικοί παράγοντες που εκκρίνονται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα (π.χ. αντισώματα, παράγοντες πήξης, β-λυσίνη και τρανσφερρίνη)⁵⁰. Οι λοιμογόνοι παράγοντες των μικροβίων αποσκοπούν είτε στην υπερνίκηση των ανατομικών φραγμών του υπεζωκότα, είτε στην αποφυγή των χυμικών αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού.

Προκειμένου να προσκολληθούν στη μεσοθηλιακή επιφάνεια της υπεζωκοτικής μεμβράνης, τα μικρόβια διαθέτουν στην επιφάνειά τους ορισμένα πρωτεϊνικά μόρια σύνδεσης που ονομάζονται «μόρια προσκόλλησης» ή «προσδέτες» (adhesins) και τα οποία τους επιτρέπουν να συνδέονται σε άλλα ειδικά μόρια που βρίσκονται στην επιφάνεια των μεσοθηλιακών κυττάρων και καλούνται «υποδοχείς» (receptors)¹⁹⁴. Η «αλληλεπίδραση προσδέτη - υποδοχέα» (adhesin – receptor interaction) παρομοιάζεται σχηματικά σε μοριακό επίπεδο με τον μηχανισμό «κλειδιού – κλειδαριάς»¹⁹⁵. Παράδειγμα «προσδέτη» αποτελεί το λιποτειχοϊκό οξύ (lipoteichoic acid, LTA) των Gram(+) μικροβίων (π.χ. *Staphylococcus aureus*) ενώ οι «υποδοχείς» των μεσοθηλιακών κυττάρων που αλληλεπιδρούν με τα μικρόβια περιλαμβάνουν κυρίως τους Toll-like receptors (TLRs), τους manosyl-containing receptors και διάφορες γλυκοπρωτεΐνες της επιφάνειάς τους^{196, 197}.

Σχετικά με την αποφυγή των χυμικών αμυντικών μηχανισμών, ορισμένα μικρόβια έχουν την ιδιότητα να εκκρίνουν ένζυμα που είτε αποδομούν αντισώματα είτε τροποποιούν τη δομή της εξωτερικής επιφάνειας του ίδιου του μικροβιακού κυττάρου κατά τέτοιο τρόπο ώστε να αποφεύγεται η αλληλεπίδραση με τα αντισώματα αυτά. Παράλληλα, κάποιοι μικροοργανισμοί εκκρίνουν ινωδολυτικούς παράγοντες που αποδομούν την ινική και άλλους παράγοντες πήξης, αυξάνοντας έτσι τη λοιμογόνο δύναμή τους. Ένας άλλος μηχανισμός αποφυγής των τοπικών αμυντικών μηχανισμών είναι η παραγωγή πρωτεασών που αποδομούν διάφορα συστατικά του ανοσολογικού συστήματος του ξενιστή. Τέλος,

ορισμένα μικρόβια διαθέτουν στην επιφάνειά τους ειδικά μόρια που επιτρέπουν την είσοδό τους στα μακροφάγα του ξενιστή μέσω υποδοχέων για τον παράγοντα C_3 του συμπληρώματος και την επακόλουθη παραμονή τους εκεί χωρίς να προκαλείται έναρξη της διαδικασίας φαγοκυττάρωσης και καταστροφής τους¹⁹⁸⁻²⁰⁰.

Μετά την προσκόλλησή του, το μικρόβιο είναι πλέον σε θέση να δημιουργήσει ένα «προγεφύρωμα» και είτε να διεισδύσει εντός των μεσοθηλιακών κυττάρων είτε να μετακινηθεί διαμέσου αυτών προς τη βασική μεμβράνη²⁰¹. Επίσης, έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει απόπτωση των μεσοθηλιακών κυττάρων και εντοπισμένη απογύμνωση της υπεζωκοτικής μεμβράνης, δίνοντας τη δυνατότητα σε περισσότερα μικρόβια να προσκολληθούν σε αυτή ακόμη ευκολότερα²⁰². Κάποια από τα μικρόβια που αποικίζουν τον υπεζωκότα μπορεί να αποκολλώνται από αυτόν και παροδικά να ανευρίσκονται στο υπεζωκοτικό υγρό αλλά σύντομα επαναπροσκολλώνται σε άλλο σημείο της υπεζωκοτικής μεμβράνης προκαλώντας περαιτέρω αποφολίδωση. Ορισμένοι μικροοργανισμοί παρουσιάζουν μια φυσική ροπή/ικανότητα (τροπισμό) να αποικίζουν την υπεζωκοτική μεμβράνη, γεγονός που εξηγεί μέχρι έναν βαθμό το γιατί κάποια μικρόβια προκαλούν συχνότερα παραπνευμονικές συλλογές από κάποια άλλα.

Η επιβίωση ενός μικροβίου από αυτό το σημείο και έπειτα, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις τοξίνες που παράγει. Έτσι, οι σταφυλόκοκκοι παράγουν την σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη-A, η οποία αναστέλλει τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή και διευκολύνει την ενδοκυττάρια επιβίωση των μικροβίων²⁰³. Η *Pseudomonas aeruginosa* παράγει την εξωτοξίνη-A, η οποία αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση των προσβεβλημένων κυττάρων προκαλώντας έτσι τον πρόωρο θάνατό τους ενώ άλλοι μικροοργανισμοί παράγουν τοξίνες που αναστέλλουν τη μεταβίβαση ενδοκυττάριας σημάτων μέσω των πρωτεϊνών G²⁰⁴.

Ο *Staphylococcus aureus* και οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας A παράγουν τοξίνες που μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές συστηματικές αντιδράσεις στον ξενιστή²⁰⁵. Η στρεπτοκοκκική πρωτεΐνη-M

και οι στρεπτοκοκκικές εντεροτοξίνες έχουν την ιδιότητα να διεγείρουν απευθείας τα Τ-λεμφοκύτταρα και για αυτό τον λόγο καλούνται υπεραντιγόνα (superantigens). Η αλληλεπίδραση των υπεραντιγόνων με τα μεσοθηλιακά κύτταρα αλλά και με κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος οδηγεί στην παραγωγή κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-1 (interleukin-1, IL-1) και ο παράγων νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α), οι οποίες ευθύνονται για τις επακόλουθες ανοσολογικές μεταβολές²⁰⁶.

4.3 Αμυντικοί μηχανισμοί του υπεζωκότα

Η άμυνα του υπεζωκότα έναντι της μικροβιακής του προσβολής οργανώνεται με μηχανισμούς που ανήκουν κυρίως στη φυσική και ακολούθως στην επίκτητη ανοσία του οργανισμού.

Α. Φυσική ή μη-ειδική ή ενδογενής ανοσία (innate immunity) - Στους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας περιλαμβάνονται ο μεσοθηλιακός φραγμός, η ανοσολογική απόκριση των μεσοθηλιακών κυττάρων και η δράση των φαγοκυττάρων.

- *Μεσοθηλιακός φραγμός* – Η μεσοθηλιακή μεμβράνη διαθέτει τρεις μηχανισμούς προστασίας έναντι της μικροβιακής της προσβολής. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την ακεραιότητά της, την επικάλυψή της από προστατευτικά μόρια και την παραγωγή μικροβιοκτόνων πρωτεϊνών από τα μεσοθηλιακά κύτταρα.

Η ακεραιότητα του μεσοθηλίου βασίζεται στην ισχυρή σύνδεση των μεσοθηλιακών κυττάρων τόσο μεταξύ τους όσο και με τη βασική μεμβράνη. Όπως προαναφέρθηκε, το μεσοθήλιο αποτελείται από μία στιβάδα μεσοθηλιακών κυττάρων και κάθε μεσοθηλιακό κύτταρο είναι στερεά προσκολλημένο τόσο στα παρακείμενά του μεσοθηλιακά κύτταρα όσο και στη βασική στιβάδα της μεμβράνης. Βασικό ρόλο σε αυτή την ικανότητα προσκόλλησης των μεσοθηλιακών κυττάρων παίζουν ορισμένα μόρια που παράγονται από τα ίδια τα κύτταρα και ονομάζονται ιντεγρίνες (integrins α2, α3, α5, β1, β3 και ανβ3). Η ισχύς αυτής της προσκόλλησης όμως επηρεάζεται από την ισορροπία μεταξύ

μεταλλοπρωτεϊνών (matrix metalloproteinases, MMP-1, 2, 3 και 9) και αναστολέων μεταλλοπρωτεϊνών (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs-I, -II, -III) που παράγονται επίσης από τα μεσοθηλιακά κύτταρα. Οι MMPs υπερεκφράζονται υπό την επίδραση της προ-φλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-1 β ενώ οι TIMPs υπό την επίδραση της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης TGF- β 1, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ακεραιότητα της μεσοθηλιακής μεμβράνης επηρεάζεται τελικά έμμεσα από την ισορροπία μεταξύ των επιπέδων IL-1 β και TGF- β 1^{207, 208}.

Η μεσοθηλιακή μεμβράνη καλύπτεται επίσης από ένα στρώμα βλέννης, το οποίο αποτελείται κυρίως από μακρομοριακές γλυκοπρωτεΐνες (μουκίνες και φιμπρονεκτίνη) και δρα ως «ανάχωμα» στην επιδρομή των μικροβίων. Οι μουκίνες (mucins) ή βλεννίνες παράγονται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα και διαθέτουν δύο τμήματα: ένα ενδοκυττάριο, το οποίο είναι στερεά συνδεδεμένο στα μεσοθηλιακά κύτταρα και ένα εξωκυττάριο που προβάλλει στην επιφάνεια της μεσοθηλιακής μεμβράνης και καλύπτεται από άφθονα μόρια ολιγοσακχαριτών (γλυκοζυλιωμένο)^{197, 209-213}. Οι μουκίνες έχουν λιπαντική αλλά και προστατευτική δράση λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε υδρογονάνθρακες αλλά και εξαιτίας του μεγάλου μοριακού τους βάρους. Επιπλέον, το αρνητικά φορτισμένο εξωκυττάριο τμήμα τους προσδίδει σε όλη την μεσοθηλιακή επιφάνεια αρνητικό φορτίο προκαλώντας έτσι απώθηση των ομώνυμα (αρνητικά) φορτισμένων μικροβίων²¹⁴. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μουκινών αποτελεί το σύμπλεγμα των σιελомуκινών, στο οποίο περιλαμβάνονται κυρίως τα μόρια CD34, ASGP-1 (ascites sialoglycoprotein-1) και podocalyxin²⁹. Εκτός από τις μουκίνες, τα μεσοθηλιακά κύτταρα παράγουν και άλλη μία ουσία που ονομάζεται φιμπρονεκτίνη και η οποία επίσης παρεμποδίζει την προσκόλληση μικροβίων όπως η *Pseudomonas aeruginosa*, στη μεσοθηλιακή μεμβράνη.

Τέλος, στην επιφάνεια της μεσοθηλιακής μεμβράνης ανευρίσκονται άφθονες εκκρίσεις που περιέχουν μικροβιοκτόνες πρωτεΐνες, όπως η λυσοζύμη. Η λυσοζύμη είναι ένα ένζυμο που αποδομεί τις

πεπτιδογλυκάνες του κυτταρικού τοιχώματος των Gram(+) μικροβίων υδρολύοντας τον β-(1,4)-γλυκοσιδικό δεσμό μεταξύ του N-ακετυλο-μουραμικού οξέος και της N-ακετυλο-γλυκοζαμίνης²¹⁵. Το φυσιολογικό υπεζωκοτικό υγρό περιέχει επίσης ανοσοσφαιρίνες, κυρίως IgG και IgA, αλλά και συστατικά του συμπληρώματος. Το συμπλήρωμα είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, όταν ενεργοποιηθούν²¹⁶. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος έχει διπλή αντιμικροβιακή δράση. Αφενός προκαλεί άμεση κυτταροτοξική βλάβη που μπορεί να οδηγήσει σε λύση του μικροβιακού κυττάρου ενώ αφετέρου ενισχύει την φλεγμονή μέσω της διέγερσης διαφόρων κυττάρων για αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών²¹⁷.

- *Ανοσολογική απόκριση των μεσοθηλιακών κυττάρων* – Η αλληλεπίδραση μεταξύ μικροβίων και μεσοθηλιακών κυττάρων διαμεσολαβείται από πρωτεΐνες που βρίσκονται συνδεδεμένες στη μεσοθηλιακή επιφάνεια. Από τη στιγμή που τα μεσοθηλιακά κύτταρα θα αναγνωρίσουν ένα μικρόβιο, μπορούν είτε να συμπεριφερθούν μόνα τους ως εκτελεστικά κύτταρα, είτε να «καλέσουν» και άλλους τύπους κυττάρων (χημειοταξία) να συμμετάσχουν σε μια οργανωμένη αντίδραση. Η ανοσολογική απόκριση των μεσοθηλιακών κυττάρων στη μικροβιακή προσβολή περιλαμβάνει διεργασίες τόσο της μη-ειδικής (ενδογενούς) όσο και της επίκτητης ανοσίας.

Οι διάφορες κατηγορίες παθογόνων (Gram-θετικά μικρόβια, Gram-αρνητικά μικρόβια, μυκοβακτηρίδια, μύκητες, παράσιτα, ιοί, κ.α.) φέρουν στην επιφάνειά τους χαρακτηριστικές μοριακές δομές, όπως π.χ. λιποσακχαρίδη (liposaccharide – LPS), βακτηριακή λιποπρωτεΐνη (bacterial lipoprotein – BLP), φλατζελίνη (flagellin), πεπτιδογλυκάνη (peptidoglycan – PGN), λιποτεϊχοϊκό οξύ (lipoteichoic acid – LTA), λιποαραβινομαννάνη (lipoarabinomannan – LAM), ιϊκές γλυκοπρωτεΐνες, κτλ. Οι μοριακές αυτές δομές συνολικά καλούνται «μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με παθογόνο» ή *pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)*. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν ειδικούς υποδοχείς που ονομάζονται «υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων» ή *pattern recognition*

receptors (PRRs) και επιτρέπουν την αναγνώριση των διαφόρων μικροβιακών αυτών προτύπων^{218, 219}. Ορισμένοι από τους PRRs που εκφράζουν τα μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα είναι οι β2-ιντεγρίνες (CD11, CD18), οι υποδοχείς του συμπληρώματος, οι λεκτίνες τύπου-C και οι Toll-like receptors (TLRs)²²⁰. Η αλληλεπίδραση των PAMPs με τους PRRs πυροδοτεί την έναρξη μίας συντονισμένης ανοσολογικής απάντησης που ενεργοποιεί τόσο την ενδογενή όσο και την επίκτητη ανοσία, και είναι δυνατόν να περιλαμβάνει την απελευθέρωση ριζών οξυγόνου (reactive oxygen intermediates – ROIs) ή αζώτου (reactive nitrogen intermediates – RNIs), ή την έκκριση αντιμικροβιακών πεπτιδίων, φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών²¹⁹.

Η απελευθέρωση ROIs και RNIs από τα μεσοθηλιακά κύτταρα αποτελεί ανοσολογική απάντηση της μη-ειδικής ανοσίας. Η ρίζα μονοξειδίου του αζώτου (*NO) είναι ένα διατομικό μόριο που περιέχει ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο, γεγονός που του επιτρέπει να αντιδρά με άλλα μόρια^{219, 221, 222}. Η αντίδραση του *NO με το ανιόν υπεροξειδίου οδηγεί στον σχηματισμό υπεροξυνιτρικού ανιόντος (ONOO⁻) και τελικά υπεροξυνιτρικού οξέος, το οποίο είναι τοξικό για τα μικροβιακά κύτταρα. Η παραγωγή *NO από τα μεσοθηλιακά κύτταρα απαιτεί την παρουσία ενός ενζύμου που καλείται NO-συνθετάση. Η επαγώγιμη μορφή της NO συνθετάσης (iNOS) έχει τη δυνατότητα παραγωγής *NO για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Η διέγερση των μεσοθηλιακών κυττάρων από κυτταροκίνες, LPS και σωματίδια προκαλεί παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων iNOS²²³. Επομένως, η iNOS συμβάλλει στον έλεγχο των διαφόρων λοιμώξεων της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Από την άλλη πλευρά, η απελευθέρωση ριζών οξυγόνου συνοδεύεται από απελευθέρωση και άλλων αντιμικροβιακών ουσιών, όπως cathepsin-G και defensins, οι οποίες έχουν την ικανότητα να προκαλέσουν τον θάνατο μικροβίων αυξάνοντας τη διαβατότητα της κυτταρικής τους μεμβράνης²²⁴.

Το φαινόμενο της φαγοκυττάρωσης παίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού έναντι της μικροβιακής προσβολής. Τα

μεσοθηλιακά κύτταρα αποτελούν από μόνα τους ενεργά φαγοκύτταρα και είναι σε θέση να φαγοκυτταρώσουν τα «επιτιθέμενα» μικρόβια. Παράλληλα, έχουν τη δυνατότητα να προσελκύσουν και άλλα φαγοκύτταρα στην υπεζωκοτική κοιλότητα εκκρίνοντας χημειοκίνες αλλά και να ρυθμίσουν τη δραστηριότητά τους εκκρίνοντας κυτταροκίνες. Οι χημειοκίνες που εκκρίνονται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα ανήκουν και στις τρεις οικογένειες χημειοκινών (C-X-C, C-C και C-X3-C). Η διέγερση των μεσοθηλιακών κυττάρων από LPS προκαλεί έκκριση των μορίων MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) και IL-8 (interleukin-8)²²⁵. Η MCP-1 ανήκει στην C-C οικογένεια χημειοκινών και προσελκύει μονοκύτταρα ενώ η IL-8 ανήκει στην C-X-C οικογένεια χημειοκινών και προσελκύει ουδερόφιλα κύτταρα. Η φαγοκυττάρωση των μικροβίων από τα φαγοκύτταρα που συγκεντρώνονται στην υπεζωκοτική κοιλότητα διευκολύνεται εάν έχει προηγηθεί η διαδικασία οψωνοποίησής τους, δηλαδή η επικάλυψή τους με κάποιο αντίσωμα ή οψωνικό μόριο (π.χ. CRP, συμπλήρωμα)²²⁶. Επίσης, τα μεσοθηλιακά κύτταρα μπορούν να εκκρίνουν την ουσία fractalkine (το μόνο γνωστό μέλος της C-X3-C οικογένειας χημειοκινών), η οποία προσελκύει T-λεμφοκύτταρα, NK-κύτταρα και μονοκύτταρα²²⁷. Τέλος, τα μεσοθηλιακά κύτταρα συντονίζονται με τις διαδικασίες της επίκτητης ανοσίας αναλαμβάνοντας ρόλο αντιγονο-παρουσιαστικών κυττάρων²²⁸.

Η διαδικασία της απόπτωσης, η οποία ορίζεται ως προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, θεωρείται ότι συμβάλλει στην ομοιόσταση της λειτουργικής δεξαμενής φαγοκυττάρων εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι τα ουδετερόφιλα του υπεζωκοτικού υγρού ασθενών με εμπύημα παρουσιάζουν μειωμένη απόπτωση συγκριτικά με εκείνα ασθενών με μη-επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή²¹⁹. Τα ουδετερόφιλα που ενεργοποιούνται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν το γονίδιο Bcl-x_L, το οποίο είναι ένα αντι-αποπτωτικό γονίδιο που αντιρροπεί τα αποτελέσματα της έκφρασης του γονιδίου Bak^{229, 230}. Με βάση αυτά τα δεδομένα, θεωρείται ότι στην υπεζωκοτική λοίμωξη τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να

ελέγχουν τόσο την έναρξη της φλεγμονώδους απάντησης όσο και τη λύση της, μέσω της ρύθμισης της έκφρασης του γονιδίου *Bak*²¹⁹.

- *Είσοδος φαγοκυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα* – Η θεωρία της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης ως απάντησης των φαγοκυττάρων στην είσοδο μικροβίων στον οργανισμό, όπως αυτή περιγράφηκε από τον Elie Metchnikoff, ισχύει στο ακέραιό της και στην υπεζωκοτική κοιλότητα²¹⁹. Η θεωρία αυτή προβλέπει ότι η έναρξη της υπεζωκοτικής φλεγμονής προκαλεί ταχεία είσοδο φαγοκυττάρων (μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα) στον υπεζωκοτικό χώρο. Η μετακίνηση φαγοκυττάρων από τον ενδογγειακό χώρο προς τον υπεζωκότα πραγματοποιείται μέσω μιας πολύπλοκης διαδικασίας που περιλαμβάνει την κύλισή τους επί του ενδοθηλίου και την επακόλουθη ενεργοποίηση, προσκόλληση και μετανάστευσή τους διαμέσου του αγγειακού τοιχώματος. Μόλις τα φαγοκύτταρα έρθουν σε επαφή με την υπεζωκοτική μεμβράνη, πυροδοτούν την έναρξη μιας παρόμοιας διαδικασίας κατά την οποία τη θέση των ενδοθηλιακών κυττάρων λαμβάνουν τα μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα και η οποία έχει ως αποτέλεσμα την μετακίνηση των φαγοκυττάρων από τη βασική επιφάνεια του μεσοθηλίου στην κορυφαία του και ακολούθως στην υπεζωκοτική κοιλότητα.

Σημαντικό ρόλο σε όλες αυτές τις διαδικασίες παίζει η έκφραση μορίων προσκόλλησης από τα μεσοθηλιακά κύτταρα, όπως τα IGSF CAMs (immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules), ICAMs (intercellular adhesion molecules), selectins (L-, P-, E-selectin) και CD44. Επιπλέον, η έκφραση ιντεγρινών από τα φαγοκύτταρα επιτρέπει τη σταθερή προσκόλλησή τους στα μεσοθηλιακά κύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, η $\beta 2$ -integrin (CD11/CD18) που βρίσκεται στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων συνδέεται στα μόρια ICAMs που εκφράζονται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα. Τα μόρια ICAMs που περιλαμβάνουν κυρίως τα ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), ICAM-3 (CD50) και VCAM-1 (CD106), υπερεκφράζονται στην επιφάνεια των μεσοθηλιακών κυττάρων κατά τη

διαδικασία μετακίνησης ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα²³¹.

Β. Ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας (*acquired immunity*) στον υπεζωκοτικό χώρο - Η επίκτητη ανοσία που χαρακτηρίζεται από ειδικότητα και μνήμη, διαμεσολαβείται στον υπεζωκοτικό χώρο από κλωνικά T- και B-λεμφοκύτταρα καθώς και από τα μεσοθηλιακά κύτταρα. Ενεργοποιείται κυρίως σε περίπτωση που ο υπεζωκότας προσβληθεί από ενδοκυττάρια μικρόβια, όπως π.χ. το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Υπάρχουν συγκεκριμένες πρωτείνες που συνδέουν τη μη-ειδική (*innate*) με την επίκτητη (*acquired*) ανοσία. Παράδειγμα αποτελούν οι TLRs (*Toll-like receptors*) που λειτουργούν ως υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων στα μεσοθηλιακά κύτταρα και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση μικροβιακών συστατικών. Με αυτό τον τρόπο συμβάλλουν στην παρουσίαση αντιγόνων στα παρθένα (*naïve*) T-λεμφοκύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους ρυθμίζουν την ανάπτυξη Th1 ή Th2 κυττάρων. Οι TLRs προάγουν επίσης την παραγωγή κυτταροκινών όπως IL-12 και IL-18 από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Οι κυτταροκίνες αυτές επιβάλλουν στα παρθένα (*naïve*) T-λεμφοκύτταρα να διαφοροποιηθούν σε Th1-λεμφοκύτταρα²³². Τα Th1-λεμφοκύτταρα παράγουν ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) ενώ τα Th2-λεμφοκύτταρα IL-4, IL-5, IL-10 και IL-13. Τα T-λεμφοκύτταρα μπορούν να διακριθούν λειτουργικά σε κύτταρα που παρέχουν βοήθεια σε άλλα ανοσοκύτταρα και σε κύτταρα που προάγουν την κυτταροτοξικότητα²³³. Τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα εκφράζουν τη γλυκοπρωτείνη CD4 ενώ τα κυτταροτοξικά την CD8. Τα CD4⁺ και CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα μπορεί να «κληθούν» εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας σε περίπτωση λοίμωξης, όπως η φυματίωση. Από τη στιγμή που ένα ώριμο T-λεμφοκύτταρο εκτεθεί σε κάποιο αντιγόνο, τροποποιεί τη λειτουργία και τον φαινότυπό του και παραμένει τροποποιημένο για το υπόλοιπο της ζωής του, έχοντας τη δυνατότητα ενισχυμένης ανοσολογικής απάντησης στο συγκεκριμένο αντιγόνο για δεκαετίες μετά την πρώτη έκθεση. Αυτά τα κύτταρα μνήμης αποτελούν το ~40% των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων σε ενήλικο άτομο.

Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα αποτελούν σημαντική πηγή μιας συγκεκριμένης ομάδας κυτταροκινών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η IFN- γ που ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε περίπτωση φυματιώδους πλευρίτιδας²³⁴. Η IFN- γ όχι μόνο βελτιώνει τη φαγοκυττάρωση των μυκοβακτηριδίων αλλά επίσης ρυθμίζει το επίπεδο έκφρασης διαφόρων υποδοχέων χημειοκινών στην επιφάνεια των «επιστρατευμένων» μονοπύρηνων φαγοκυττάρων. Έτσι, ενώ στον ενδαγγειακό χώρο τα μονοπύρηννα κύτταρα εκφράζουν σε υψηλά επίπεδα τον υποδοχέα CCR2, όταν εισέλθουν στην υπεζωκοτική κοιλότητα, η έκφραση του συγκεκριμένου υποδοχέα μειώνεται από την παρουσία της IFN- γ προκειμένου να καθηλωθούν στον υπεζωκοτικό χώρο.

4.4 Φλεγμονώδη κύτταρα του υπεζωκότα

Τα κύτταρα που συμμετέχουν στην ενδοϋπεζωκοτική φλεγμονώδη διαδικασία ύστερα από υπεζωκοτική λοίμωξη περιλαμβάνουν κυρίως τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα^{3, 63}. Σπανιότερα είναι δυνατόν να επιστρατευθούν ηωσινόφιλα και λεμφοκύτταρα, κυρίως κατά τη φάση αποδρομής της νόσου^{3, 235}.

- **Ουδετερόφιλα** – Υπό φυσιολογικές συνθήκες, δεν υπάρχουν μεγάλοι αριθμοί ουδετερόφιλων κυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Όμως, σε περίπτωση λοίμωξης παρατηρείται αθρόα είσοδος τους στον υπεζωκοτικό χώρο γεγονός που εξηγεί γιατί αποτελούν τον πολυπληθέστερο τύπο εμπύρηνων κυττάρων στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με παραπνευμονική συλλογή. Τα ουδετερόφιλα παράγονται από πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (stem cells) του μυελού των οστών ύστερα από την επίδραση ορισμένων πρωτεϊνών, όπως ο G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), οι οποίες με τη σειρά τους παράγονται από διάφορα κύτταρα (π.χ. ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα, κτλ) υπό την επίδραση φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-6) που εκκρίνονται κατά τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση οξείας φάσης^{236, 237}. Τα ουδετερόφιλα διαθέτουν στο κυττάρωμά τους δύο ειδών κοκκία: τα πρωτογενή και τα δευτερογενή. Τα πρωτογενή ή αζουρόφιλα κοκκία

περιέχουν περοξιδάσες, φωσφατάσες και γελατινάσες, οι οποίες συμβάλλουν στην θανάτωση και πέψη των μικροβίων²³⁸. Τα δευτερογενή ή ειδικά κοκκία είναι αληθή λυσοσώματα που περιέχουν όξινες υδρολάσες, πρωτεάσες και κατιονικές πρωτείνες²³⁹.

Τα ουδετερόφιλα εισέρχονται στην υπεζωκοτική κοιλότητα με τη διαδικασία της διαπήδησης από τον ενδαγγειακό χώρο διαμέσου του αγγειακού ενδοθηλίου και της μονοστιβάδας των μεσοθηλιακών κυττάρων του υπεζωκότα. Η διαδικασία μετανάστευσης των ουδετεροφίλων στην υπεζωκοτική κοιλότητα ακολουθεί τις γενικές αρχές χημειοταξίας των λευκοκυττάρων σε οποιαδήποτε περιοχή του σώματος. Παρότι μόνο ~5% των ουδετεροφίλων του οργανισμού κυκλοφορούν εντός των αγγείων, απαιτούνται μόνο 2 ώρες περίπου για την μετακίνησή τους από τον ενδαγγειακό χώρο στην υπεζωκοτική κοιλότητα²¹⁹.

Αν και ο χρόνος ημίσειας ζωής των ουδετεροφίλων εντός των αγγείων είναι 6-8 ώρες, αυτά μπορεί να επιβιώσουν για πολύ περισσότερο εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Γενικώς, τα ουδετερόφιλα έχουν μικρό χρόνο ζωής σε σύγκριση με τα άλλα λευκοκύτταρα και είναι έτσι κατασκευασμένα ώστε να οδηγηθούν σε απόπτωση. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι τα μεσοθηλιακά κύτταρα μπορούν να ρυθμίσουν τη διαδικασία απόπτωσης των ουδετεροφίλων απελευθερώνοντας διάφορους παράγοντες, όπως GM-CSF (granulocyte and monocyte-colony stimulating factor), G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) ή IL-8²⁴⁰. Πιο συγκεκριμένα, ο GM-CSF αναστέλλει την απόπτωση των ουδετεροφίλων κατά τη διάρκεια υπεζωκοτικής λοίμωξης μέσω τροποποίησης του γονιδίου Bcl-x_L²⁴¹.

- *Μονοπύρρηνα* – Σε περίπτωση λοίμωξης, τα μεσοθηλιακά κύτταρα προσελκύουν σημαντικούς αριθμούς μονοπύρηνων κυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα απελευθερώνοντας ορισμένες C-C χημειοκίνες (RANTES, MCP-1, -2 και -3)²⁴². Η έκφραση των C-C-υποδοχέων και ιδιαίτερα του CCR2, από τα μονοπύρρηνα κύτταρα ρυθμίζεται εν μέρει από ουσίες που παράγονται τοπικά στο σημείο της φλεγμονής. Έτσι, η έκφραση του CCR2 είναι υψηλή για όσο χρόνο τα μονοπύρρηνα

βρίσκονται στην αιματική κυκλοφορία αλλά μειώνεται σημαντικά όταν αυτά εισέλθουν στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Σκοπός του μηχανισμού αυτού είναι η συσσώρευση και συγκράτηση των μονοπύρηνων κυττάρων μέσα στη υπεζωκοτική κοιλότητα²⁴³. Τέλος, η χημειοκίνη C-X3-C (fractalkine) αποτελεί παράγοντα χημειοταξίας μονοπυρήνων στη διαλυτή της μορφή ενώ όταν βρίσκεται συνδεδεμένη στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων ενισχύει την προσκόλλησή τους σε αυτή²⁴⁴.

4.5 Έναρξη φλεγμονής

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα παίζουν βασικό ρόλο στην έναρξη τόσο της τοπικής (ενδοϋπεζωκοτικής) όσο και της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού, καθώς αυτά είναι τα πρώτα κύτταρα που έρχονται σε επαφή με το μικρόβιο που εισέβαλε στον υπεζωκοτικό χώρο.

A. Τοπική φλεγμονώδης απάντηση - Η υπεζωκοτική φλεγμονή δεν χαρακτηρίζεται μόνο από εισροή μεγάλου αριθμού φλεγμονωδών κυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα αλλά και από μεταβολή της διαβατότητας της υπεζωκοτικής μεμβράνης που οδηγεί σε αυξημένη ενδοϋπεζωκοτική μεταφορά πρωτεϊνών. Η διαδικασία της χημειοτακτικής προσέλκυσης φαγοκυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα μέσω απελευθέρωσης χημειοκινών από τα μεσοθηλιακά κύτταρα αναλύθηκε προηγουμένως. Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούν οι μηχανισμοί που προκαλούν αύξηση της διαπερατότητας της υπεζωκοτικής μεμβράνης σε πρωτεΐνες και οδηγούν στην ανάπτυξη εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής με υψηλή πρωτεϊνική περιεκτικότητα.

Ο πιο κοινός τύπος διακυτταρικής σύνδεσης των μεσοθηλιακών κυττάρων μεταξύ τους, είναι οι δεσμοί προσκόλλησης (adherens junctions) που πραγματοποιούνται με τις πρωτεΐνες *neural cadherin* (*n-cadherin*) και *β-catenins*²⁴⁵. Οι *cadherins* είναι μια οικογένεια πρωτεϊνών που αποτελεί την μεγαλύτερη ομάδα μορίων κυτταρικής προσκόλλησης και διαμεσολαβεί διακυτταρικές αλληλεπιδράσεις που εξαρτώνται από το ασβέστιο (calcium-dependent cell-cell interactions)²⁴⁶. Αυτές οι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες λειτουργούν ως «φερμουάρ» μεταξύ των

κυττάρων, επιτρέποντας μεταβολές της διαπερατότητας μέσω σηματοδοτικών μηχανισμών που προκαλούν σύσπαση των διακυτταρικών συνδέσμων ακτίνης και δημιουργία χασμάτων μεταξύ των μεσοθηλιακών κυττάρων²⁴⁷. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η πλειοψηφία των μορίων *n-cadherin* χάνουν την τυροσινική τους φωσφορυλίωση και συνδέονται με την πλακοσφαιρίνη (plakoglobin) και την ακτίνη. Αντίθετα, στις περιπτώσεις που παρατηρούνται χαλαροί διακυτταρικοί δεσμοί, η *n-cadherin* ανευρίσκεται σχεδόν πλήρως φωσφορυλιωμένη με τυροσίνη ενώ παράλληλα παρατηρείται μειωμένη έκφραση της *β-catenin*²⁴⁸. Τα ευρήματα αυτά καθιστούν την *n-cadherin* και την *β-catenin* βασικούς καθοριστικούς παράγοντες της μεσοθηλιακής παρακυτταρικής διαπερατότητας.

Όπως προαναφέρθηκε, η αναγνώριση ενός μικροβίου από τα μεσοθηλιακά κύτταρα προκαλεί την απελευθέρωση RNIs, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στη συσσώρευση μεταγραφικών παραγόντων όπως ο HIF-1α (hypoxia inducible factor-1α) και ο NFκB (nuclear factor-kappa-B) εντός των μεσοθηλιακών κυττάρων. Η συσσώρευση του HIF-1α προκαλεί υπερέκφραση του VEGF (vascular endothelial growth factor, VEGF) στα μεσοθηλιακά κύτταρα μέσω μιας HIF-1α-εξαρτώμενης οδού²⁴⁹. Ο VEGF προκαλεί μειωμένη έκφραση των δομικών πρωτεϊνών *cadherins* και *catenins* που συγκρατούν συνδεδεμένα τα μεσοθηλιακά κύτταρα μεταξύ τους, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη υπεζωκοτική διαπερατότητα και κινητικότητα των κυττάρων αυτών. Και τα δύο αυτά γεγονότα συμβάλλουν στη μετακίνηση υγρού και πρωτεϊνών διαμέσου των κενών που δημιουργούνται ανάμεσα στα μεσοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας τελικά τη δημιουργία υπεζωκοτικής συλλογής. Ορισμένα μικρόβια όπως ο *S.aureus* έχουν την ικανότητα να δημιουργούν απευθείας χάσματα μεταξύ των μεσοθηλιακών κυττάρων²⁵⁰.

Β. Οξεία συστηματική φλεγμονώδης απάντηση ή συστηματική απάντηση οξείας φάσης – Η τοπική φλεγμονώδης απάντηση ακολουθείται από μια συστηματική αντίδραση (Εικόνα 4), η οποία είναι γνωστή ως «απάντηση οξείας φάσης» (acute phase response). Η

αντίδραση αυτή χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πυρετού, αυξημένη σύνθεση ορμονών όπως η ACTH και η υδροκορτιζόλη, αυξημένη παραγωγή λευκοκυττάρων και παραγωγή ενός μεγάλου αριθμού πρωτεϊνών οξείας φάσης (acute-phase proteins) από το ήπαρ. Η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος (πυρετός) αναστέλλει την ανάπτυξη πολλών παθογόνων ενώ παράλληλα επάγει την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού έναντι των παθογόνων αυτών.

Πολλά από τα φαινόμενα της συστηματικής απάντησης οξείας φάσης οφείλονται στη συνδυασμένη δράση της IL-1, του TNF-α και της IL-6. Κάθε μία από αυτές τις κυτταροκίνες δρα στον υποθάλαμο και προκαλεί πυρετική αντίδραση. Μέσα σε 12-24 ώρες από την έναρξη της οξείας φάσης της φλεγμονώδους αντίδρασης, τα αυξημένα επίπεδα IL-1, TNF-α, IL-6, LIF (leukemia inhibitory factor - ανασταλτικός παράγοντας λευχαιμίας) και OSM (oncostatin M - ογκοστατίνη M) επάγουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης στα ηπατοκύτταρα. Η ύπαρξη τουλάχιστον πέντε κυτταροκινών που έχουν την ικανότητα να επάγουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης στο ήπαρ, οφείλεται στο ότι η αλληλεπίδραση καθεμιάς από αυτές τις κυτταροκίνες με τον αντίστοιχο υποδοχέα τους, επάγει έναν κοινό μεταγραφικό παράγοντα, τον NF-IL6 (nuclear factor – IL6). Ο TNF-α δρα επίσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα προκαλώντας την έκκριση αυξητικών παραγόντων (M-CSF, G-CSF, GM-CSF) που διεγείρουν την αιμοποίηση, με αποτέλεσμα την αύξηση των λευκοκυττάρων που είναι απαραίτητα για την καταπολέμηση της λοίμωξης.

4.6 Αποδρομή φλεγμονής και επούλωση υπεζωκότα

Η χρονική διάρκεια της ενδοϋπεζωκοτικής φλεγμονώδους διαδικασίας καθορίζεται κατά ένα σημαντικό μέρος από τα ίδια τα μεσοθηλιακά κύτταρα μέσω έκκρισης αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών και ρύθμισης της απόπτωσης των ενδοϋπεζωκοτικών φλεγμονωδών κυττάρων (ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα).

Εικόνα 4. Συνοπτική απεικόνιση των οργάνων και των μεσολαβητών που συμμετέχουν στη συστηματική απάντηση οξείας φάσης.

Η αποδρομή της ενδοϋπεζωκοτικής φλεγμονής είναι δυνατόν να οδηγήσει είτε α) στην αποκατάσταση της φυσιολογικής μεσοθηλιακής στιβάδας, χωρίς την παρουσία αναδιαμόρφωσης (remodeling) και ίνωσης, είτε β) στη δημιουργία πολλαπλών συμφύσεων και ίνωσης με επακόλουθη απώλεια της συνέχειας της μεσοθηλιακής μεμβράνης. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την πρόκληση αναδιαμόρφωσης (remodeling) της υπεζωκοτικής μεμβράνης δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Φαίνεται όμως ότι ο TGF- β (transforming growth factor- β) είναι ένας παράγοντας που συμμετέχει σε αυτή τη διαδικασία αφενός μεν μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης του και αφετέρου μέσω διέγερσης των μεσοθηλιακών κυττάρων για παραγωγή κολλαγόνου²⁵⁶.

Επιπλέον, τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν μεταλλοπρωτεϊνάσες (MT-MMP-1, -2, -3, -9) αλλά και αναστολείς μεταλοπρωτεϊνάσων (TIMP-I, -II, -III), των οποίων η παραγωγή επηρεάζεται από την προ-

φλεγμονώδη κυτταροκίνη IL-1 β και την αντιφλεγμονώδη κυτταροκίνη TGF- β 1, αντίστοιχα^{207, 208}. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ισορροπία αυτών των παραγόντων συμβάλλει στη διατήρηση της συνέχειας της μεσοθηλιακής μεμβράνης. Σε περίπτωση ανάρρωσης από υπεζωκοτική λοίμωξη, η κλίση της προαναφερθείσας ισορροπίας προς τη μία ή την άλλη κατεύθυνση είναι αυτή που καθορίζει την έκβαση της επούλωσης του υπεζωκότα²¹⁹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΙΝΩΣΗ

5.1 Εισαγωγή

Η παθογένεια της υπεζωκοτικής ίνωσης δεν διαφέρει από αυτή της ίνωσης σε άλλα όργανα του ανθρώπινου σώματος και περιλαμβάνει τους ίδιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την ανάπτυξη ινωτικού ιστού κατά την επούλωση του τραύματος²⁵⁷. Σε όλες αυτές τις καταστάσεις, η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού έναντι οποιουδήποτε ερεθίσματος (π.χ. λοίμωξη, τραύμα, τοξικές ουσίες, κ.α.) πραγματοποιείται μέσω ενεργοποίησης πολλαπλών προ-φλεγμονωδών «οδών». Οι περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των «οδών» είναι αυτές που οδηγούν τελικά σε «αναδιαμόρφωση» ή «remodeling» των ιστών και σχηματισμό ουλής. Ο ρόλος καθεμιάς από τις προ-φλεγμονώδεις «οδούς» που εμπλέκονται στην υπεζωκοτική φλεγμονή και επούλωση αναφέρθηκε στο προηγούμενω. Βασικό ρόλο στην υπεζωκοτική αναδιαμόρφωση (remodeling) και ίνωση παίζουν οι διαταραχές τόσο στην ανακύκλωση της ινικής όσο και σε άλλους μηχανισμούς πήξης και ινωδόλυσης²⁵⁸.

5.2 Διαταραχή ανακύκλωσης ινικής

Η ίνωση ύστερα από τραυματισμό κάποιου ιστού προκύπτει μέσω αναδιαμόρφωσης (remodeling) του ιστού και οργάνωσης ινικής εντός αυτού. Σχηματισμός και επακόλουθη αναδιαμόρφωση της νεοπαραγόμενης ινικής παρατηρείται σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις ιστικής καταστροφής. Ο όρος «ιστική καταστροφή» περιλαμβάνει κάθε κατάσταση που εγείρει την έναρξη οξείας φλεγμονής και επομένως δεν αναφέρεται μόνο στη μακροσκοπική έννοια του τραύματος, όπως αυτό νοείται στη χειρουργική (π.χ. λύση της συνέχειας του δέρματος), αλλά περιλαμβάνει και τις περιπτώσεις ευρείας κυτταρικής καταστροφής

οποιοδήποτε οργάνου ύστερα από επίδραση τοξικών παραγόντων (π.χ. μικροβιακές τοξίνες, τοξικές χημικές ουσίες, κ.α.). Με αυτή την έννοια λοιπόν, διαταραγμένη ανακύκλωση και αυξημένη εναπόθεση ινικής με επακόλουθη πρόκληση ίνωσης (ουλοποίηση), έχει παρατηρηθεί σε πολλά φλεγμονώδη και νεοπλασματικά νοσήματα²⁶⁰.

Αρχικά, η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που προκαλείται από την οξεία φλεγμονή, επιτρέπει τη μετακίνηση παραγόντων πήξης από το πλάσμα στον φλεγμαίνοντα ιστό. Ακολούθως, ξεκινάει η διαδικασία της πήξης στον τραυματισμένο ιστό μέσω σύνδεσης του ιστικού παράγοντα (tissue factor – TF) με τον ενεργοποιημένο παράγοντα πήξης VII (VIIa). Το σύμπλοκο TF-VIIa (εξωγενής οδός πήξης) είναι υπεύθυνο για την έναρξη του καταρράκτη της πήξης που καταλήγει στον σχηματισμό ινικής²⁵⁷. Αυτή η αρχική μορφή ινικής καλείται «μεταβατική» γιατί στη συνέχεια υφίσταται αναδιαμόρφωση υπό την επίδραση πρωτεασών που εκκρίνονται από φλεγμονώδη κύτταρα (μακροφάγα, ινοβλάστες). Όσο συνεχίζεται η εναπόθεση ινικής εξαιτίας της παρατεινόμενης φλεγμονής, δημιουργείται ένας συνεχής κύκλος σχηματισμού και απορρόφησης εξωαγγειακής ινικής που διατηρείται υπό την επίδραση κυτταροκινών και άλλων μεσολαβητών του φλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος (Εικόνα 5). Οι μεσολαβητές αυτοί μπορούν να αυξήσουν της έκφραση του ιστικού παράγοντα αλλά και να διεγείρουν την παραγωγή ενεργοποιητών πλασμινογόνου (tissue-type plasminogen activator – tPA και urokinase-type plasminogen activator – uPA) και αναστολέων τους (plasminogen activator inhibitors – PAI)²⁵⁸. Ο βασικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου που συμμετέχει στην κάθαρση ινικής στον πνεύμονα είναι ο uPA²⁶¹. Η ισορροπία μεταξύ της παραγωγής uPA και PAIs αποτελεί τον κύριο παράγοντα που καθορίζει την τοπική ινωδολυτική ικανότητα. Όσο εξελίσσεται η αναδιαμόρφωση της μεταβατικής ινικής, ξεκινάει και η εναπόθεση κολλαγόνου που οδηγεί τελικά σε προοδευτική ουλοποίηση και ινωτική αποκατάσταση των ιστών.

Τόσο ο πηκτικός όσο και ο ινωδολυτικός μηχανισμός είναι δυνατόν να επηρεάσουν τη φλεγμονώδη διαδικασία και την αποκατάσταση των ιστών

με διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα, η αλληλεπίδραση του πηκτικού ή ινωδολυτικού μηχανισμού με προ-φλεγμονώδεις παράγοντες, συστατικά του συμπληρώματος ή το σύστημα των κινινών, ενισχύει την τοπική φλεγμονώδη απάντηση ενώ ταυτόχρονα διάφορες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες διεγείρουν την έκφραση του ιστικού παράγοντα^{258, 262-264}. Επιπλέον, η φλεγμονώδης διαδικασία επηρεάζεται και από την ίδια την ινική με τα παράγωγά της, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν διακοπή της συνέχειας του ενδοθηλίου με επακόλουθη αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, καταστολή του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων και χημειοταξία μακροφάγων και ινοβλαστών²⁶⁵⁻²⁶⁷. Τέλος, η πλασμίνη, η οποία παράγεται από το πλασμινογόνο υπό την επίδραση των ενεργοποιητών πλασμινογόνου, μπορεί να ενεργοποιήσει τον TGF-β (transforming growth factor-β) και μέσω αυτού να προάγει την ινωτική αποκατάσταση των ιστών²⁶⁸. Όλες αυτές οι παρατηρήσεις υποστηρίζουν σθεναρά την υπόθεση ότι η διαταραγμένη ανακύκλωση της ινικής αποτελεί βασικό παράγοντα στην παθογένεια της υπεζωκοτικής φλεγμονής και αποκατάστασης.

5.3 Πηκτικός μηχανισμός και υπεζωκοτική φλεγμονή

Ο κύριος προπηκτικός παράγοντας στις υπεζωκοτικές συλλογές που προκαλούνται από βλάβη/τραυματισμό του υπεζωκότα, είναι ο ιστικός παράγοντας που παράγεται από κύτταρα του υπεζωκοτικού χώρου (μακροφάγα, μεσοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες)^{258,259,263}. Ταυτόχρονα, ανιχνεύονται και υψηλές συγκεντρώσεις άλλων συστατικών πήξης, όπως το ινωδογόνο. Έτσι, με την ενδοϋπεζωκοτική ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού (σύμπλοκο TF-VIIa) ύστερα από κάποιο χημικό ή λοιμώδες ερέθισμα, το ινωδογόνο μετατρέπεται σε ινική σχηματίζοντας μια μεταβατική νεοπαραγόμενη θεμέλια ουσία και επηρεάζοντας παράλληλα τη λειτουργία των μεσοθηλιακών κυττάρων μέσω του ινωδοπεπτιδίου A²⁵⁷. Το ινωδοπεπτίδιο A παράγεται ύστερα από διάσπαση του ινωδογόνου από την α-θρομβίνη και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των

μεσοθηλιακών κυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους ενισχύουν την έκφραση του ιστικού παράγοντα μέσω έκκρισης διαφόρων κυτταροκινών.

Ένας άλλος παράγοντας που έχει ανιχνευθεί στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημική πλευρόδεση, είναι ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα ή tissue factor pathway inhibitor (TFPI)^{125, 263}. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες παράγουν τόσο τον TF όσο και τον TFPI. Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευρόδεση, η ενδοϋπεζωκοτική παραγωγή TF υπερβαίνει αυτή του TFPI, γεγονός που ευθύνεται για την έντονη ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού και την μαζική εναπόθεση ινικής στην υπεζωκοτική κοιλότητα²⁵⁹.

5.4 Ινωδολυτικός μηχανισμός και υπεζωκοτική φλεγμονή

Ένας άλλος μηχανισμός που συμμετέχει στη διαδικασία της υπεζωκοτικής βλάβης και ίνωσης είναι το σύστημα «uPA-PAI-1-urokinase receptor»^{258, 259}. Ο uPA απελευθερώνεται αρχικά από τα κύτταρα ως ένα σχετικά ανενεργές προένζυμο που αποτελείται από μία πολυπεπτιδική αλυσίδα και καλείται single-chain uPA (scuPA). Ύστερα από πρωτεόλυση, το scuPA μετατρέπεται στο ενεργό ένζυμο uPA. Και τα δύο μόρια, scuPA και uPA, έχουν την ικανότητα να συνδέονται ισχυρά με τους υποδοχείς uPA (uPAR) και να εξασφαλίζουν τη δράση του PA²⁶⁹⁻²⁷¹. Η σύνδεση του scuPA στον uPAR προφυλάσσει τον πρώτο από μη-αντιστρεπτή απενεργοποίησή του από τους αναστολείς PA (PAIs) ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει τη μετατροπή του στο περισσότερο ενεργό μόριο uPA²⁶⁹⁻²⁷¹.

Τα συστατικά του ινωδολυτικού συστήματος (πλασμινογόνο, uPA, tPA, uPAR, PAIs) που υπάρχουν στην υπεζωκοτική κοιλότητα τόσο υγιών όσο και νοσούντων ατόμων, επιτελούν και διάφορες άλλες λειτουργίες πέραν της ινωδολυτικής. Καταρχήν, η ενδοϋπεζωκοτική παραγωγή πλασμίνης ύστερα από επίδραση του uPA στο πλασμινογόνο, επιτρέπει στα μεσοθηλιακά κύτταρα να αποδομήσουν την εξωκυττάρια θεμέλια

ουσία^{268, 272}. Επιπλέον, ο uPA αποτελεί χημειοτακτικό παράγοντα προσέλκυσης φλεγμονωδών κυττάρων στον υπεζωκοτικό χώρο ενώ ταυτόχρονα επάγει τον πολλαπλασιασμό των μεσοθηλιακών κυττάρων και των ινοβλαστών^{273, 274}. Τέλος, η έκφραση των uPA και uPAR επηρεάζει την έκκριση και δράση διαφόρων κυτταροκινών ενώ αντίστροφα, διάφορες κυτταροκίνες που εκκρίνονται σε περίπτωση υπεζωκοτικής φλεγμονής (π.χ. TNF-α και TGF-β) προκαλούν υπερέκφραση του uPAR στην επιφάνεια των κυττάρων^{258,275,276}. Όλα αυτά υποδηλώνουν ότι το ινωδολυτικό σύστημα αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της ενδοϋπεζωκοτικής φλεγμονώδους αντίδρασης²⁵⁹.

Οι κύριοι αναστολείς του uPA είναι οι αναστολείς του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAIs), PAI-1 και PAI-2²⁷⁷. Η αναστολή της ενδοϋπεζωκοτικής ινωδολυτικής δραστηριότητας από τους PAIs (κυρίως PAI-1) και τις αντιπλασμίνες μπορεί να οδηγήσει σε υπεζωκοτική ίνωση μέσω μειωμένης κάθαρσης ινικής από τον υπεζωκοτικό χώρο (Εικόνα 5)¹²⁵. Διάφορες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τον κεντρικό ρόλο του PAI-1 στην πρόκληση υπεζωκοτικής ίνωσης²⁵⁹.

Εικόνα 5. Ισορροπία πηκτικού – ινωδολυτικού μηχανισμού και ανακύκλωση ινικής στην υπεζωκοτική κοιλότητα.

uPA: urokinase-type plasminogen activator, uPAR: uPA receptor, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, TF: tissue factor, VIIa: ενεργοποιημένος παράγοντας πήξης VII

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

C-REACTIVE PROTEIN

6.1 Γενικά στοιχεία

Η C-reactive protein (CRP) είναι πρωτεΐνη που ανήκει σε μια φυλογενετικά αρχαία οικογένεια πρωτεϊνών, τις πεντραξίνες (pentraxins)²⁷⁸. Τόσο στον άνθρωπο όσο και σε άλλα είδη, αποτελεί μία από τις κύριες πρωτεΐνες οξείας φάσης που εμφανίζει ταχεία και σημαντική αύξηση των επιπέδων της στον ορό ύστερα από φλεγμονή ή ιστική βλάβη²⁷⁸. Ανακαλύφθηκε από τους Tillett&Francis το 1930 και έλαβε την ονομασία της ύστερα από την παρατήρηση ότι αντιδρούσε με την φωσφοχολίνη (PCh) της C-πολυσακχαρίδης (τειχοϊκό οξύ) του κυτταρικού τοιχώματος του *Streptococcus pneumoniae*²⁷⁹. Η CRP έχει επίσης την ικανότητα να συνδέει στο μόριό της και συγκεκριμένα συστατικά του πυρήνα των κυττάρων που δεν περιέχουν PCh, όπως π.χ. μικρά ριβονουκλεοτιδικά σωματίδια²⁸⁰.

Το σύμπλοκο μόριο της CRP (CRP μαζί με τα συνδεδεμένα σε αυτή μόρια) είναι σε θέση να ενεργοποιεί την κλασική οδό του συμπληρώματος αφού πρώτα συνδεθεί με τον παράγοντα C1q αλλά και να διεγείρει τα φαγοκυττάρια ύστερα από σύνδεσή του στους υποδοχείς FcγRI και FcγRIIa του τοιχώματός τους^{281, 282}. Αυτή η ικανότητα της CRP να αναγνωρίζει τα παθογόνα μικρόβια και να συμμετέχει στη διαδικασία καταστροφής τους μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος και των φαγοκυττάρων, την καθιστά βασικό συστατικό της μη-ειδικής ανοσίας του ανθρώπινου οργανισμού. Επιπλέον, φαίνεται ότι η CRP συμμετέχει και στην κάθαρση των αποπτωτικών ή νεκρών κυττάρων του ξενιστή, συμβάλλοντας έτσι στην αποκατάσταση της φυσιολογικής δομής και λειτουργίας των ιστών²⁷⁸.

Όπως συμβαίνει και με άλλα μόρια του ανοσολογικού συστήματος, η CRP δεν έχει μόνο προστατευτικό ρόλο αλλά μπορεί να είναι και

επιβλαβής σε ορισμένες περιπτώσεις. Έτσι, έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αθηρογένεσης αλλά και ιστικής βλάβης σε περίπτωση οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου²⁸³⁻²⁸⁵.

6.2 Έκφραση και παραγωγή

Η έκφραση της CRP ρυθμίζεται κυρίως στο μεταγραφικό επίπεδο, αν και διάφοροι μετα-μεταγραφικοί μηχανισμοί παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την CRP έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 1 (μεταξύ 1q21 και 1q23) και περιέχει 2263 νουκλεοτίδια (Εικόνα 6)²⁸⁶. Το προϊόν μεταγραφής αυτού του γονιδίου περιέχει μια μακρά (1.2 kb) αμετάφραστη περιοχή που θεωρείται υπεύθυνη για την ταχεία πτώση των επιπέδων της CRP μετά την αποκατάσταση της φυσιολογικής δομής και λειτουργίας των ιστών. Ο κύριος τόπος παραγωγής της CRP είναι το ήπαρ, αν και έχει περιγραφεί και εξωηπατική έκφρασή της όπως, π.χ. από τον λιπώδη ιστό και τα κυψελιδικά μακροφάγα²⁸⁷⁻²⁸⁹.

Το βασικό ερέθισμα για την παραγωγή της CRP είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) ενώ διάφορα άλλα μόρια όπως ιντερλευκίνη-1 (IL-1), γλυκοκορτικοειδή και παράγοντες ενεργοποίησης του συμπληρώματος, δρουν συνεργικά με την IL-6 για αυτό τον σκοπό ενισχύοντας τη δράση της²⁹⁰⁻²⁹². Περιοχές DNA μήκους 540 bp (bp= base pair ή ζεύγη βάσεων) upstream (κίνηση από το 3'- προς το 5'-άκρο της έλικας του DNA) και 1200 bp downstream (κίνηση από το 5'- προς το 3'-άκρο της έλικας του DNA) θεωρούνται επαρκείς για την ηπατική έκφραση του γονιδίου ενώ για τον ίδιο λόγο απαιτούνται και ορισμένες ρυθμιστικές περιοχές του DNA (cis-regulatory elements) καθώς και μεταγραφικοί παράγοντες που περιλαμβάνουν κυρίως τις C/EBPs (CCAAT/enhancer binding proteins) αλλά και τους GATA-1, GATA-2, GATA-3, TBP, Max1, c-Myc, Max, TFIID και c-Rel^{278, 293, 294}.

Η IL-6 προκαλεί σύνδεση της C/EBPβ και C/EBPδ σε πολλές περιοχές του «επαγωγέα» (επαγωγέας ή promoter: περιοχή DNA που διευκολύνει τη μεταγραφή ενός συγκεκριμένου γονιδίου), εκ των οποίων η

σημαντικότερη είναι περιοχή-53 (position-53 ή p-53)^{295, 296}. Η σύνδεση της C/EBPβ απαιτεί την παρουσία και μιας άλλης πρωτεΐνης που ονομάζεται «Rel protein p50»²⁹⁷. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες μαζί με τις αντίστοιχες περιοχές DNA στις οποίες συνδέονται, σχηματίζουν ένα τετραμερές σύμπλοκο που πιθανότατα αλληλεπιδρά με τον «επαγωγέα»²⁹⁸.

Διάφοροι μετα-μεταγραφικοί μηχανισμοί συμβάλλουν επίσης στη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της CRP. Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι ο ρυθμός έκκρισής της επιταχύνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της φλεγμονής. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η CRP συντίθεται με χαμηλό ρυθμό και συγκεντρώνεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο του ηπατικού κυττάρου, όπου και συγκρατείται από δύο καρβοξυ-εστεράσες²⁹⁹. Κατά την οξεία φάση της φλεγμονής, ο χρόνος που απαιτείται για την έξοδο του 50% αυτής της ποσότητας από το ενδοπλασματικό δίκτυο μειώνεται από τις 18 ώρες στα 75 λεπτά. Αυτή η ραγδαία επιτάχυνση της έκκρισης της CRP, πιθανότατα οφείλεται σε μείωση της συγγένειάς της με μία από τις δύο εστεράσες μέσω αναδιαμόρφωσης του μορίου της³⁰⁰.

Εικόνα 6. Εντοπισμός του γονιδίου που κωδικοποιεί την CRP στο χρωμόσωμα 1

6.3 Μοριακή δομή

Η μοριακή δομή της CRP έχει προσδιοριστεί με τη μέθοδο της «κρυσταλλογραφίας με ακτίνες Χ» (X-ray crystallography), η οποία αποκάλυψε ότι πρόκειται για ένα πενταμερές πρωτεϊνικό μόριο που αποτελείται από πέντε μονομερή τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με ετεροπολικούς δεσμούς και διατάσσονται συμμετρικά γύρω από έναν

κεντρικό πόρο (Εικόνα 7α)^{301, 302}. Η εξωτερική διάμετρος του πενταμερούς μορίου είναι 102 Å, με διάμετρο κεντρικού πόρου 30 Å και διάμετρο κάθε μονομερούς 36 Å.

Κάθε μονομερές αποτελείται από μία άλυσσο 206 αμινοξέων, η οποία αναδιπλώνεται σχηματίζοντας δύο αντιπαράλληλες επιφάνειες με επίπεδη διαμόρφωση (Εικόνα 7β). Μια μακρά α-έλικα (επίτοποι 168-176) βρίσκεται σε επαφή με μία από τις δύο αυτές επιφάνειες. Το καρβοξυτελικό άκρο αυτής της έλικας μαζί με την καμπή 177-182 της πρωτεϊνικής αλύσου σχηματίζουν τη μία από τις δύο πλευρές μιας σχισμής που εκτείνεται από το κέντρο του μονομερούς έως την άκρη του, στον κεντρικό πόρο του πενταμερούς. Η άλλη πλευρά αυτής της σχισμής σχηματίζεται από τμήματα του αμινο- και καρβοξυτελικού άκρου του μονομερούς. Η σχισμή αυτή που είναι βαθειά και στενή στην αρχή της αλλά γίνεται όλο και πιο ρηχή όσο πλησιάζει προς τον κεντρικό πόρο του πενταμερούς, πιθανότατα χρησιμεύει στη σύνδεση της CRP με τον παράγοντα συμπληρώματος C1q και τον υποδοχέα FcR^{282, 303}.

Η μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξε ότι όλα τα μονομερή που συνθέτουν το πενταμερές μόριο της CRP, έχουν τον ίδιο προσανατολισμό στον χώρο. Επομένως, θα μπορούσε να λεχθεί ότι το μόριο της CRP έχει δύο όψεις. Μία όψη «αναγνώρισης» που διαθέτει πέντε σημεία σύνδεσης φωσφατιδυλοχολίνης (σύνδεσμοι PCh) και μία όψη «δράσης» που περιέχει τα σημεία σύνδεσης των C1q και FcR (σύνδεσμοι C1q και FcR)^{278, 304}.

Η σύνδεση των μονομερών μεταξύ τους πραγματοποιείται με τρεις δεσμούς άλατος που περιλαμβάνουν κυρίως την καμπή 115-123 του ενός μονομερούς και τα τμήματα 40-42 και 197-202 του παρακείμενου. Τα μονομερή είναι στραμμένα κατά 15-20° σε σχέση με έναν άξονα παράλληλο προς την α-έλικα που διατρέχει το κέντρο τους. Αποτέλεσμα αυτής της περιστροφής είναι η α-έλικα κάθε μονομερούς να βρίσκεται πλησιέστερα στον κεντρικό άξονα του πενταμερούς μορίου. Αν και αυτή η χωροδιάταξη του μορίου της CRP παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια της κρυσταλλογραφίας, φαίνεται ότι εντός διαλύματος τα μονομερή

έχουν την ικανότητα περιστροφής γύρω από τον άξονά τους, επιτρέποντας την πολυδύναμη σύνδεση του πενταμερούς σε κυτταρικές επιφάνειες με ποικίλη κατανομή φωσφατιδυλοχολίνης³⁰². Αυτή η πολυσημειακή προσκόλληση του πενταμερούς μορίου της CRP προκαλεί περιστροφή των μονομερών της γύρω από τον άξονά τους, φέρνοντας τους συνδέσμους των C1q και FcR σε ευνοϊκότερη θέση για την πραγματοποίηση των συνδέσεων.

Κάθε σύνδεσμος PCh αποτελείται από δύο ιόντα Ca^{2+} και ένα θύλακα που σχηματίζεται από τις βάσεις Phe66, Leu64 και Thr76. Το πρώτο ιόν Ca^{2+} συμπλέκεται με τις βάσεις Asp60, Asn61, Glu138, Asp140 και την Gln138 της κύριας καρβονυλικής αλυσού. Το δεύτερο ιόν Ca^{2+} συμπλέκεται με τις βάσεις Glu138, Asp140, Gln150 και Glu147 παρέχοντας ένα ή δύο σημεία σύνδεσης. Και οι δύο περιοχές εμφανίζουν παρόμοια συγγένεια για ιόντα ασβεστίου. Κρυσταλλογραφικές αναλύσεις του συμπλόκου CRP-PCh έχουν δείξει ότι δύο άτομα οξυγόνου της φωσφορικής ομάδας της PCh συμπλέκονται με τα προαναφερθέντα ιόντα Ca^{2+} ενώ η χολινική ομάδα της PCh παραμένει εντός του υδρόφοβου θύλακα. Η εκτεθειμένη όψη της Phe66 επιτρέπει υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις με τις τρεις μεθυλιωμένες χολινικές ομάδες ενώ η πλευρική αλυσος της Glu81 που βρίσκεται στην άλλη πλευρά του θύλακα, αλληλεπιδρά με το θετικά φορτισμένο άζωτο της χολίνης.

Ο σύνδεσμος C1q βρίσκεται στην επιφάνεια «δράσης» κάθε μονομερούς και πιο συγκεκριμένα στο ανοικτό, ρηχό άκρο της σχισμής του όπου σχηματίζεται ένας άλλος θύλακας. Αυτός ο θύλακας αφορίζεται στη μία πλευρά από τις καμπές 86-92 και 112-114 ενώ στην άλλη πλευρά από την Tyr175 και το C-τελικό άκρο του μονομερούς. Οι βάσεις με τις οποίες έρχεται σε επαφή το C1q κατά τη σύνδεσή του είναι οι Asp112 και Tyr175. Η Glu88 ρυθμίζει την αναδιαμόρφωση που πρέπει να υποστεί το μόριο του C1q προκειμένου να ενεργοποιήσει με τη σειρά του την οδό του συμπληρώματος ενώ οι βάσεις Asn158 και His38 συμβάλλουν στη σωστή γεωμετρική διάταξη της περιοχής σύνδεσης.

Εικόνα 7. Η δομή του πενταμερούς μορίου της CRP (α) και καθενός μονομερούς (β) ξεχωριστά

6.4 Βιολογικές δράσεις

Η κύρια βιολογική δράση της CRP καθορίζεται από την ικανότητά της να αναγνωρίζει παθογόνους μικροοργανισμούς και κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη, και να μεσολαβεί στη διαδικασία καταστροφής τους μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος και διέγερσης των φαγοκυττάρων.

Α. Σύνδεση της CRP στα κύτταρα - Η φωσφοχολίνη (PCh), το βασικό μόριο με το οποίο συνδέεται η CRP, ανευρίσκεται διάχυτα στο τειχοϊκό οξύ, τις λιποπολυσακχαρίδες και τους υδρογονάνθρακες της κάψας διαφόρων μικροοργανισμών (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus morganii*, *Aspergillus fumigatus*)³⁰⁵⁻³⁰⁹. Επίσης, αποτελεί συστατικό της εξωτερικής επιφάνειας όλων των βιολογικών μεμβρανών όπου ανευρίσκεται στην κεφαλή της λεκιθίνης και σφιγγομυελίνης. Η πρώτη ένδειξη ότι η CRP διαθέτει ικανότητα σύνδεσης στις κυτταρικές μεμβράνες δόθηκε με την πειραματική παρατήρηση ότι σε περιοχές φλεγμονής και ιστικής νέκρωσης, εμφανίζει κάποιας μορφής αλληλεπίδραση με την κυτταρική μεμβράνη των κατεστραμμένων ή νεκρωτικών αλλά όχι με αυτή των φυσιολογικών κυττάρων^{310, 311}. Αργότερα, διαπιστώθηκε ότι είχε την ικανότητα αλληλεπίδρασης με γαλακτώματα φωσφολιπιδίων που

περιέχουν PC_h (λεκιθίνη και σφιγγομυελίνη) αλλά και ότι η σύνδεσή της σε λιποειδικές διπλοστοιβάδες απαιτούσε τη συνύπαρξη της λυσολεκιθίνης^{281, 312}. Αυτές οι παρατηρήσεις επιβεβαιώθηκαν με την πειραματική χρήση ερυθρών αιμοσφαιρίων όπου διαπιστώθηκε ότι η CRP μπορούσε να συνδεθεί στην επιφάνειά τους μόνο ύστερα από προσθήκη λυσολεκιθίνης ή έκθεσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε φωσφολιπάση A₂ (PLA₂) από δηλητήριο φιδιού *Naja Naja*³¹³. Η PLA₂ είναι ένα ένζυμο που υδρολύει τον εστερικό δεσμό των λιπαρών οξέων στη θέση 2 της λεκιθίνης και άλλων φωσφογλυκεριδίων, προκαλώντας καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης.

Σε ό,τι αφορά στη λειτουργία της CRP, περισσότερο σχετική από την PLA₂ των φιδιών είναι η ανθρώπινη εκκριτική (secretory) φωσφολιπάση A₂ (sPLA₂), η οποία εκκρίνεται από το ήπαρ ως πρωτεΐνη οξείας φάσης^{278, 314}. Η sPLA₂ καταλύει την μετατροπή των φωσφολιπιδίων σε λυσοφωσφολιπίδια αλλά αντίθετα με ό,τι ισχύει για την PLA₂ των φιδιών, δεν προκαλεί υδρόλυση των φωσφολιπιδίων της εξωτερικής επιφάνειας της μεμβράνης φυσιολογικών κυττάρων³¹⁵. Σε περίπτωση κυτταρικής βλάβης παρατηρείται ανακατανομή φωσφολιπιδίων μεταξύ εξωτερικής και εσωτερικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης κατά τέτοιο τρόπο ώστε να εμπλουτίζεται η εξωτερική επιφάνεια σε φωσφατιδυλοσερίνη και φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, οι οποίες φυσιολογικά ανευρίσκονται στην εσωτερική επιφάνεια. Αυτή η ανακατανομή καθιστά τα φωσφολιπίδια ευάλωτα σε υδρόλυση από την sPLA₂, γεγονός που οδηγεί στην παραγωγή λυσοφωσφολιπιδίων, συμπεριλαμβανομένης και της λυσολεκιθίνης, η οποία με τη σειρά της επιτρέπει τη σύνδεση της CRP στα μόρια PC_h της εξωτερικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης³¹⁴.

Παρόμοια ανακατανομή φωσφολιπιδίων παρατηρείται και σε κύτταρα που έχουν εισέλθει στη διαδικασία της απόπτωσης και τα οποία επομένως καθίστανται επίσης στόχοι για την sPLA₂ και τη CRP³¹⁶. Η ικανότητα σύνδεσης της CRP στα αποπτωτικά κύτταρα έχει αποδειχθεί πειραματικά ενώ ταυτόχρονα διαπιστώθηκε ότι έπεται τόσο της σύνδεσης της ανεξίνης V (η οποία συνδέεται στην φωσφατιδυλοσερίνη και ενεργοποιεί την οδό

της απόπτωσης) όσο και της δράσης της sPLA₂ για την παραγωγή λυσολεκθίνης³¹⁷. Η CRP έχει επίσης την ικανότητα σύνδεσης στη μεμβράνη και σε συστατικά του πυρήνα νεκρωτικών κυττάρων. Έτσι, έχει διαπιστωθεί ότι διάφορα συστατικά του πυρήνα, όπως ιστόνες, μικρές ριβονουκλεοπρωτεΐνες και ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια, συνδέονται με τη CRP μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από την παρουσία Ca²⁺ και μπορεί να ανασταλεί από την PCh^{280, 318, 319}.

Β. Ενεργοποίηση του συμπληρώματος – Το σύστημα του συμπληρώματος επιβοηθάει ή «συμπληρώνει» τη λειτουργία που επιτελούν τα αντισώματα και τα φαγοκύτταρα για την κάθαρση των παθογόνων μικροβίων και των κατεστραμμένων κυττάρων από τον οργανισμό. Ανήκει στους μηχανισμούς άμυνας της μη-ειδικής ανοσίας και αποτελείται από έναν αριθμό μικρών πρωτεϊνών που συντίθενται στο ήπαρ και φυσιολογικά ανευρίσκονται στην αιματική κυκλοφορία ως ανενεργά πρόδρομα μόρια. Η διέγερσή του από κάποιο ερέθισμα έχει ως τελικό αποτέλεσμα την ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης έναντι του μικροβιακού εισβολέα. Υπάρχουν τρεις βιοχημικοί οδοί (Εικόνα 8) που ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος και περιλαμβάνουν την κλασική οδό, την εναλλακτική οδό και την οδό της λεκτίνης (mannose-binding lectin - MBL)³²⁰. Τελικό αποτέλεσμα και των τριών οδών είναι η παραγωγή ενός ενζύμου που ονομάζεται C5-convertase και απαιτείται για τον σχηματισμό μιας μακρομοριακής δομής που καλείται «σύμπλεγμα μεμβρανικής επίθεσης» (membrane attack complex – MAC). Το MAC έχει την ικανότητα να προσκολλάται στη μεμβράνη του κυττάρου-στόχος δημιουργώντας ένα μεγάλο ρήγμα, μέσα από το οποίο διαχέονται ιόντα και μικρά μόρια στο εσωτερικό του κυττάρου προκαλώντας τελικά την καταστροφή του.

Το σύμπλοκο της CRP με το συνδεδεμένο σε αυτή μόριο (κυρίως PCh) αναγνωρίζεται από τον παράγοντα C1q του συμπληρώματος και προκαλεί τον σχηματισμό της C3-convertase μέσω της κλασικής οδού του συμπληρώματος (Εικόνα 8)^{281, 321}. Η σύνδεση του C1q στη CRP απαιτεί μεταβολή της χωροδιάταξης των μονομερών της τελευταίας προκειμένου

να αποκαλυφθεί το αντίστοιχο σημείο σύνδεσης στην επιφάνεια του μορίου της CRP. Αυτή η μεταβολή της χωροδιάταξης επιτυγχάνεται μέσω της πολυσημιακής προσκόλλησης της CRP επί της κυτταρικής μεμβράνης. Παρότι τα αποτελέσματα των δομικών αναλύσεων του μορίου της CRP υποδεικνύουν την ύπαρξη ενός σημείου σύνδεσης C1q ανά μονομερές, ο αναλογισμός των σχετικών μεγεθών της CRP και του C1q οδήγησαν στην πρόταση ότι μόνο ένα σημείο σύνδεσης ανά πενταμερές είναι διαθέσιμο για τη σύνδεση του C1q³⁰³. Αυτός φαίνεται ότι είναι και ο λόγος που απαιτούνται >1 πενταμερή της CRP, σε μικρή απόσταση το ένα από το άλλο, προκειμένου να ενεργοποιηθεί η κλασική οδός του συμπληρώματος.

Η ενεργοποίηση της οδού του συμπληρώματος από την CRP γίνεται κατά τρόπο παρόμοιο με την ενεργοποίησή του από ανοσοσυμπλέγματα. Όπως συμβαίνει και με τα ανοσοσυμπλέγματα, τα αδιάλυτα σύμπλοκα μόρια CRP-PCh διαλυτοποιούνται από το συμπλήρωμα. Κατά τη διαδικασία αυτής της διαλυτοποίησης, τμήματα του παράγοντα C3 συνδέονται στη CRP και τη PCh ενώ ταυτόχρονα η CRP συνδέεται με την α-άλυσο του παράγοντα C4^{322, 323}. Κατά συνέπεια, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος από τη CRP καταλήγει στην κάλυψη της μεμβράνης του κυττάρου-στόχος (π.χ. μικρόβιο ή κατεστραμμένο, νεκρωτικό ή αποπτωτικό κύτταρο), από οψωνικά τμήματα των παραγόντων C3 και C4, τα οποία προάγουν την φαγοκυττάρωση²⁷⁸.

Πρέπει τέλος να αναφερθεί ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος από την CRP περιορίζεται στον σχηματισμό μόνο της C3-convertase (C4b2a) της κλασικής οδού του συμπληρώματος και όχι της C5-convertase ή της C3-convertase (C3bBb) της εναλλακτικής οδού, καθώς ο σχηματισμός των δύο τελευταίων μορίων αναστέλλεται από ένα μόριο που ονομάζεται «παράγων Η» και το οποίο συνδέεται απευθείας στη CRP^{324, 325}. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος από τη CRP προάγει μόνο τη διαδικασία οψωνοποίησης του κυττάρου-στόχος προκειμένου να υποστεί φαγοκυττάρωση, χωρίς

όμως να καταλήγει στη δημιουργία του MAC και την άμεση καταστροφή του κυττάρου που απαιτεί την ύπαρξη της C5-convertase²⁷⁸.

Εικόνα 8. Η κλασική και η εναλλακτική οδός ενεργοποίησης του συμπληρώματος.

Γ. Προαγωγή φαγοκυττάρωσης ή οψωνοποίηση – Η διαδικασία διευκόλυνσης της φαγοκυττάρωσης μέσω σύνδεσης των φαγοκυττάρων σε μόρια που έχουν ήδη συνδεθεί στα κύτταρα-στόχος ονομάζεται «οψωνοποίηση». Παρότι ήταν γνωστό εδώ και πενήντα χρόνια περίπου ότι το μόριο της CRP αλληλεπιδρά με τα φαγοκύτταρα, μόλις προ 20ετίας ανευρέθηκαν οι υποδοχείς των φαγοκυττάρων στους οποίους συνδέεται η CRP προκειμένου να εκδηλώσει τις οψωνικές της ιδιότητες³²⁶⁻³²⁸. Έτσι, σήμερα γνωρίζουμε ότι η CRP συνδέεται στους ίδιους υποδοχείς φαγοκυττάρων στους οποίους συνδέεται και η IgG, και πιο συγκεκριμένα, στους υποδοχείς FcγRI και FcγRII^{282, 329-332}.

Μέσω των υποδοχέων αυτών, τα φαγοκύτταρα συνδέονται στα μόρια CRP που με τη σειρά τους βρίσκονται συνδεδεμένα στην επιφάνεια των σωματιδίων/κυττάρων-στόχος, οδηγώντας τελικά στη φαγοκυττάρωση των τελευταίων (Εικόνα 9). Τα φαγοκύτταρα που έχει βρεθεί ότι είναι σε

θέση να επιτελέσουν τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης με τη διαμεσολάβηση των οψωνικών ιδιοτήτων της CRP περιλαμβάνουν τόσο τα μακροφάγα όσο και τα ουδετερόφιλα κύτταρα^{327, 328, 333, 334}. Η φαγοκυττάρωση μέσω της CRP ενισχύεται έμμεσα από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, όπως αυτή περιγράφηκε προηγουμένως³³⁵.

Εικόνα 9. Απεικόνιση της διαδικασίας φαγοκυττάρωσης με τη διαμεσολάβηση της CRP

Η σπουδαιότητα των οψωνικών ιδιοτήτων της CRP για την αντιμετώπιση των μικροβιακών λοιμώξεων έχει αναδειχθεί σε πειράματα με τη χρήση διαγονιδιακών (human CRP transgenic – hCRPtg) ποντικών στους οποίους μεταφέρθηκε το ανθρώπινο γονίδιο της CRP. Το γεγονός ότι η CRP των ποντικών εκφράζεται σε πάρα πολύ χαμηλά επίπεδα και δεν αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης σε αυτούς, καθιστά τους διαγονιδιακούς ποντικούς που εκφράζουν hCRPtg κατά την συστηματική απάντηση οξείας φάσης, ένα πολύ καλό πειραματικό μοντέλο για τη μελέτη των *in vivo* ιδιοτήτων αυτής της πρωτεΐνης³³⁶. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι οι hCRPtg ποντικοί που μολύνθηκαν με *S.pneumoniae* εμφάνισαν αποτελεσματικότερη κάθαρση του μικροβίου από την αιματική κυκλοφορία, μεγαλύτερο μέσο χρόνο επιβίωσης και χαμηλότερη θνητότητα από την ομάδα ελέγχου²⁹². Σε παρόμοια πειράματα στα οποία δεσμεύτηκαν όλοι οι παράγοντες του συμπληρώματος, αποκαλύφθηκε ότι

το σύστημα του συμπληρώματος αποτελεί τον βασικό μηχανισμό για την εκδήλωση των αντιμικροβιακών ιδιοτήτων της CRP. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκε και άμεση αντιμικροβιακή δράση, χωρίς τη μεσολάβηση του συμπληρώματος³³⁷. Φαίνεται ότι οι δύο συνδέτες, CRP και C3b/iC3b, δρουν συνεργικά προκειμένου να ενισχύσουν τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης²⁷⁸.

Δ. Αποκλιμάκωση/καταστολή οξείας φλεγμονώδους απάντησης – Παρά το γεγονός ότι η αλληλεπίδραση της CRP με τα μονοκύτταρα/μακροφάγα προάγει και ενισχύει την οξεία φλεγμονώδη απάντηση (παραγωγή ROIs – RNIs, έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1 και TNF-α), η αλληλεπίδρασή της με τα ουδετερόφιλα καταστέλλει την ενεργοποίηση των τελευταίων³³⁸⁻³⁴⁰. Πιο συγκεκριμένα, η CRP αναστέλλει την αποκοκκίωσή των ουδετεροφίλων και την παραγωγή υπεροξειδίου από αυτά καθώς και τη χημειοτακτική μετακίνηση των ουδετεροφίλων ως απάντηση στις χημειοκίνες IL-8, FMLP (N-formyl-methionine-leucine-phenylalanine) και C5a³⁴¹⁻³⁴⁴. Επιπλέον, η CRP αποκόπτει τα μόρια L-σελεκτίνης από την επιφάνεια των ουδετεροφίλων, γεγονός που δυσχεραίνει την προσκόλλησή τους στα ενδοθηλιακά κύτταρα και επομένως μειώνει την ικανότητα μετακίνησής τους στους ιστούς³⁴⁵. Τέλος, η CRP συμμετέχει στη διαδικασία απόσπασης του υποδοχέα της IL-6 από την κυτταρική μεμβράνη των ουδετεροφίλων, επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο τη δραστηριότητα της IL-6³⁴⁶. Όλα αυτά τα στοιχεία συνηγορούν στο ότι η επίδραση της CRP στα ουδετερόφιλα έχει ως στόχο την προστασία του οργανισμού από τις επιπτώσεις της ανεξέλεγκτης συστηματικής οξείας φλεγμονώδους απάντησης^{278, 347}.

Ε. Αθηρογένεση – Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, πολυάριθμες μελέτες έχουν αναδείξει μια άμεση συσχέτιση μεταξύ των ελαφρώς αυξημένων επιπέδων CRP στον ορό και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος³⁴⁸⁻³⁵¹. Επιπλέον, διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει τον προγνωστικό ρόλο της CRP σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου³⁵²⁻³⁵⁴. Με βάση αυτά τα ευρήματα, αρχικά θεωρήθηκε ότι η

CRP ήταν απλά ένας ευαίσθητος δείκτης φλεγμονής που αποκάλυπτε την υποκείμενη φλεγμονώδη διαδικασία που ελάμβανε χώρα στο μυοκάρδιο των ασθενών αυτών. Παρόλα αυτά, οι μελέτες που ακολούθησαν αποκάλυψαν ότι η CRP δεν είναι απλά ένας δείκτης της υποκείμενης παθολογίας αλλά συμμετέχει ενεργά στην παθογένεση των αρτηριοσκληρυντικών αλλοιώσεων ή/και των ιστικών βλαβών που ακολουθούν το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου²⁸³⁻²⁸⁵.

6.5 Μέτρηση

Ένα χαρακτηριστικό της CRP που βοηθάει στην κλινική της χρήση είναι η σταθερότητα του μορίου της στον ορό ή το πλάσμα για μεγάλα χρονικά διαστήματα ανεξαρτήτως θερμοκρασίας. Η μέτρηση των επιπέδων της CRP στα διάφορα βιολογικά υγρά είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί με διάφορες εργαστηριακές μεθόδους. Συνήθως, το όριο πάνω από το οποίο τα επίπεδα της CRP στον ορό ή το πλάσμα θεωρούνται παθολογικά αυξημένα είναι τα 10 mg/L. Τιμές 10-40 mg/L θεωρείται ότι σχετίζονται με ήπια φλεγμονή ενώ συγκεντρώσεις >40 mg/L συνήθως αποδίδονται σε οξεία φλεγμονή και μικροβιακή λοίμωξη.

Αρχικά, οι μετρήσεις των επιπέδων της CRP πραγματοποιούνταν με νεφελομετρικές μεθόδους, οι οποίες όμως εμφάνιζαν χαμηλή ευαισθησία και παρείχαν τιμές μόνο όταν τα επίπεδά της CRP υπερέβαιναν τα 10 mg/L. Επειδή αργότερα διαπιστώθηκε ότι ακόμη και συγκεντρώσεις CRP <10 mg/L είναι δυνατόν να προκαλέσουν αρτηριοσκληρυντικές βλάβες αναπτύχθηκαν, για ερευνητικούς κυρίως σκοπούς, ραδιοανοσομετρικές (radioimmunoassay – RIA) μέθοδοι αλλά και διάφορες τεχνικές ELISA που είχαν τη δυνατότητα μέτρησης ακόμη και φυσιολογικών επιπέδων CRP³⁵⁵⁻³⁵⁷. Σήμερα, η μέτρηση των επιπέδων της CRP πραγματοποιείται με μεθόδους υψηλής ευαισθησίας που περιλαμβάνουν τόσο ημιαυτοματοποιημένες ή πλήρως αυτοματοποιημένες τεχνικές ELISA όσο και νεφελομετρικές μεθόδους. Αυτές οι μέθοδοι χαρακτηρίζονται ως high-sensitivity CRP (hsCRP) μέθοδοι και είναι σε θέση να ανιχνεύσουν

με μεγάλη ακρίβεια και αναπαραγωγιμότητα χαμηλές συγκεντρώσεις έως και 0.3 mg/L³⁵⁸.

6.6 Διακύμανση τιμών

Οι παράγοντες που είναι δυνατόν να επηρεάσουν τις μετρήσεις της CRP διακρίνονται σε εκείνους που υφίστανται πριν τη μέτρηση και σε εκείνους που αφορούν στη μέθοδο μέτρησης (βλ. προηγούμενη παράγραφο).³⁵⁸. Οι παράγοντες που υφίστανται πριν τη μέτρηση διακρίνονται σε επιδημιολογικούς, όπως φυλή, ηλικία, φύλο, εποχή και τρόπος ζωής, και σε παράγοντες που σχετίζονται με τη συλλογή του δείγματος, όπως νηστεία, ώρα συλλογής, τύπος και αποθήκευση δείγματος.

A. Επιδημιολογικοί παράγοντες – Τα δεδομένα από μελέτες διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων αποκάλυψαν ότι τα επίπεδα της CRP δεν εξαρτώνται από το φύλο ή την εθνικότητα³⁵⁹⁻³⁶¹. Έτσι, και για τα δύο φύλα, η 50^η εκατοστιαία αναλογία (50th percentile) των τιμών της CRP έχει βρεθεί ότι είναι περίπου 1.5 mg/L. Από την άλλη πλευρά, ελαφρώς αλλά όχι στατιστικώς σημαντικά, χαμηλότερα επίπεδα παρουσιάζουν οι γυναίκες Ιαπωνικής καταγωγής ενώ η αναφορά μιας μελέτης σε αυξημένο (κατά 17%) γεωμετρικό μέσο των επιπέδων CRP σε Ινδούς άρρενες δεν επιβεβαιώθηκε όταν η ανάλυση των αποτελεσμάτων έλαβε υπόψη την κεντρική παχυσαρκία και αντίσταση ινσουλίνης των ατόμων^{362, 363}. Οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν αναδείξει σχέση των επιπέδων της CRP ούτε με την ηλικία σε άτομα 20-70 ετών^{359, 364}. Μόνο μία μελέτη που συμπεριέλαβε 15770 γυναίκες έχει αναφέρει μικρές διαφοροποιήσεις ανάλογα με την ηλικία, με τις μέσες συγκεντρώσεις CRP στα 1.31, 1.89, 1.99 και 1.52 mg/L για άτομα ηλικίας 45-54, 55-64, 65-74 και ≥75 ετών, αντίστοιχα³⁶⁰. Τέλος, αν και έχουν διαπιστωθεί μεταβολές των επιπέδων της CRP με τον χρόνο, δεν έχει διαπιστωθεί κάποιο συγκεκριμένο πρότυπο εποχιακής διακύμανσης των τιμών της³⁶⁵.

B. Παράγοντες σχετικοί με τη συλλογή του δείγματος – Γενικώς, δεν έχουν διαπιστωθεί σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της CRP μεταξύ

δειγμάτων που ελήφθησαν από νήστες και μη ασθενείς³⁶⁶. Παρόλα αυτά, όταν για τη μέτρηση της CRP χρησιμοποιούνται μέθοδοι όπου η οπτική καθαρότητα του δείγματος είναι ιδιαίτερα σημαντική (π.χ. νεφελομετρία), τότε θεωρείται σωστότερο η συλλογή του δείγματος να πραγματοποιείται με τους ασθενείς νήστες³⁵⁸. Η ώρα της ημέρας κατά την οποία θα ληφθεί το δείγμα, επίσης δεν έχει σημασία καθώς η ημερήσια διακύμανση των επιπέδων της CRP είναι αμελητέα³⁶⁷. Η πλειοψηφία των μελετών σχετικά με τη CRP βασίζονται σε μετρήσεις δειγμάτων ορού ή πλάσματος που συλλέχθηκαν σε φιαλίδια που περιείχαν EDTA. Παρόλα αυτά, θεωρείται ότι για τη μέτρηση της CRP μπορούν να χρησιμοποιηθούν φιαλίδια που περιέχουν είτε EDTA είτε ηπαρίνη, καθώς δεν έχουν φανεί σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο αυτών τεχνικών³⁵⁸. Τέλος, σχετικά με την αποθήκευση των δειγμάτων έχει φανεί ότι τα επίπεδα της CRP παραμένουν σταθερά στους 4°C για 60 ημέρες και στους $\leq -70^{\circ}\text{C}$ για μήνες ή χρόνια^{356, 358}.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ C-REACTIVE PROTEIN ΣΤΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

7.1 Πνευμονία

Η περισσότερο ακριβής μέθοδος για τη διάγνωση μιας μικροβιακής πνευμονίας είναι η καλλιέργεια υλικού (πτύελα, βρογχικές εκκρίσεις, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, πνευμονικός ιστός) από το σημείο του πνεύμονος που φαίνεται να πάσχει. Ο χρόνος που απαιτείται μέχρι τη λήψη των αποτελεσμάτων αποτελεί όμως σημαντικό περιοριστικό παράγοντα για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία στην καθημερινή κλινική πράξη. Το γεγονός αυτό καθιστά ορισμένες φορές τη διάγνωση της μικροβιακής πνευμονίας ιδιαίτερα δύσχερη καθώς υπάρχουν μη-μικροβιακές λοιμώξεις (π.χ. ιογενείς), λοιμώξεις από μη-κοινά μικρόβια (π.χ. φυματίωση) αλλά και μη-λοιμώδη νοσήματα (π.χ. παγκρεατίτιδα, αγγειίτιδα, τραύμα, οργανούμενη πνευμονία, πλευρίτιδα του λύκου, κτλ) που εμφανίζονται με παρόμοια κλινική εικόνα. Από την άλλη πλευρά, παρότι μια μικροβιακή πνευμονία που θα αφεθεί χωρίς αγωγή πιθανότατα θα οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, η χορήγηση αντιβιοτικών σε ιογενείς λοιμώξεις ή σε μη-λοιμώδη νοσήματα όχι μόνο είναι αναποτελεσματική αλλά ταυτόχρονα συμβάλλει στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά, αυξάνει το οικονομικό κόστος και επαυξάνει τον κίνδυνο φαρμακευτικής τοξικότητας και αλλεργικών αντιδράσεων.

Για αυτούς τους λόγους αναζητούνται τις τελευταίες δεκαετίες βιοχημικοί δείκτες που αφενός να επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση των μικροβιακών λοιμώξεων και αφετέρου να είναι σε θέση να καθορίσουν την πρόγνωση των ασθενών που πάσχουν από αυτές. Πολυάριθμες έρευνες έχουν μελετήσει τον διαγνωστικό και προγνωστικό ρόλο της CRP σε διάφορες μικροβιακές λοιμώξεις. Όπως θα ήταν αναμενόμενο για κάθε

φλεγμονώδη κατάσταση λοιμώδους ή μη αιτιολογίας, οι ασθενείς με πνευμονία εμφανίζουν αυξημένα (>10 mg/L) επίπεδα CRP στον ορό³⁶⁸⁻³⁷⁶. Σχετικά με τη διαγνωστική προσέγγιση μιας πνευμονίας όμως, το ερώτημα που τίθεται είναι τι πιθανότητα έχει ένας ασθενής με εικόνα λοίμωξης κατωτέρου αναπνευστικού (lower respiratory tract infection, LRTI) και αυξημένα επίπεδα CRP ορού να πάσχει όντως από μικροβιακή πνευμονία και όχι από κάποιο άλλο λοιμώδες (π.χ. ιογενή πνευμονία, παρόξυνση ΧΑΠ, φυματίωση, κτλ) ή φλεγμονώδες (π.χ. οργανούμενη πνευμονία, αγγειίτιδα, κτλ) νόσημα των πνευμόνων.

Οι Hopstaken et al μελέτησαν προοπτικά τα επίπεδα της CRP ορού σε 95 ασθενείς που επισκέφθηκαν τον ιατρό τους με συμπτωματολογία LRTI και διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που αποδείχτηκε τελικά πως έπασχαν από πνευμονία, εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα (145 mg/L, IQ 36-213) CRP ορού από τους υπόλοιπους (26 mg/L, IQ 2-216)³⁷¹. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η διαγνωστική ακρίβεια της CRP για αυτό τον σκοπό είναι αρκετά καλή (AUC: 0.90) και ότι η χρήση των ορίων 20 mg/L και 100 mg/L παρουσίαζε 100%, 82% και 51%, 84% ευαισθησία και ειδικότητα, αντίστοιχα.

Η παρόξυνση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) φαίνεται ότι προκαλεί μικρότερη αύξηση των επιπέδων της CRP ορού συγκριτικά με την πνευμονία. Σε μία αναδρομική μελέτη 40 ασθενών με πνευμονία και 20 ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ, ανευρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP ορού (217 ± 16 mg/L vs 18 ± 3 mg/L, $p < 10^{-11}$) στους ασθενείς που έπασχαν από πνευμονία³⁷⁴. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και από τους Justo et al, οι οποίοι σε μια μελέτη 49 ασθενών με πνευμονία της κοινότητας και 36 ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ διαπίστωσαν ότι οι πρώτοι είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα (111.5 ± 104.4 mg/L vs 34.9 ± 28.6 mg/L, $p < 0.0001$) CRP ορού³⁷⁷.

Για τη διαφοροδιάγνωση της ιογενούς από την μικροβιακή πνευμονία με βάση τα επίπεδα της CRP ορού, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς πιθανότατα λόγω της χαμηλής επίπτωσης της ιογενούς πνευμονίας σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Μια πρόσφατη μελέτη κατά την

πανδημία του ιού της γρίπης H1N1 το έτος 2009 σε 44 ασθενείς με πνευμονία που οφειλόταν αμιγώς στον ιό γρίπης H1N1 και 16 ασθενείς με μικτή μικροβιακή/ιογενή πνευμονία, διαπίστωσε ότι οι τελευταίοι παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερα ($p=0.022$) επίπεδα CRP ορού³⁷⁸. Η χρήση του ορίου 10 mg/L εμφάνιζε 69% ευαισθησία και 63% ειδικότητα για τη διάγνωση μικροβιακής πνευμονίας, γεγονός που οδήγησε τους συγγραφείς να συμπεράνουν ότι η CRP ορού αποτελεί εξέταση μέτριας αξίας για αυτό τον σκοπό. Περισσότερες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά και έχουν διαπιστώσει ότι παρότι τα επίπεδα της CRP ανευρίσκονται υψηλότερα σε περίπτωση μικροβιακής λοίμωξης, η συμβολή της CRP στη διαφορική διάγνωση της μικροβιακής από την ιογενή πνευμονία είναι μικρή³⁷⁹⁻³⁸¹.

Τα επίπεδα της CRP ορού έχουν χρησιμοποιηθεί και για τη διαφορική διάγνωση της μικροβιακής πνευμονίας από πνευμονική φυματίωση. Σε μια μελέτη 87 ασθενών με πιθανή μικροβιακή πνευμονία της κοινότητας, εκ των οποίων οι 30 διαγνώστηκαν τελικά ως πάσχοντες από πνευμονική φυματίωση, ανευρέθηκαν σημαντικά ($p<0.001$) υψηλότερα επίπεδα CRP ορού στους ασθενείς με μικροβιακή πνευμονία (145.8 mg/L, εύρος τιμών: 3-366 mg/L) έναντι εκείνων με φυματίωση (52.7 mg/L, εύρος τιμών: 2.4-132 mg/L)³⁷². Η διαγνωστική ακρίβεια της CRP για αυτό τον σκοπό ήταν ικανοποιητική (AUC: 0.857) και η χρήση του ορίου 125 mg/L παρουσίασε 90% ευαισθησία με 59% ειδικότητα.

Παρά τα όσα προαναφέρθηκαν, σε μια πρόσφατη ανασκόπηση 8 μελετών στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 2194 ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι η ικανότητα της CRP να αποκλείσει την ύπαρξη πνευμονίας της κοινότητας σχετιζόταν με την πιθανότητα ύπαρξης πνευμονίας πριν την εξέταση της CRP (pre-test probability)³⁸². Έτσι, σε περιπτώσεις όπου η pre-test probability πνευμονίας είναι $>10\%$, όπως π.χ. στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, η χρήση της CRP με όριο τα 20 mg/L είναι δυνατόν να συμβάλλει στον αποκλεισμό πνευμονίας της κοινότητας. Αντίθετα, στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία (pre-test probability πνευμονίας

<10%) η CRP δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη χρησιμότητα για τον ίδιο σκοπό.

Σχετικά με την προγνωστική ικανότητα της CRP σε ασθενείς που πάσχουν από μικροβιακή πνευμονία, οι Chalmers et al έδειξαν ότι η ύπαρξη CRP >100 mg/L κατά τη διάγνωση της πνευμονίας, σε συνδυασμό με έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες: PLT >400x10⁹/L, αλβουμίνη <30 g/L, Na⁺ <130 mmol/L, ιστορικό χρήσης ενδοφλεβίων ναρκωτικών ή ιστορικό αλκοολισμού, έχει 98.5% αρνητική προγνωστική αξία για την μετέπειτα ανάπτυξη υπεζωκοτικής λοίμωξης¹³³. Από την άλλη πλευρά, έχει φανεί ότι η απουσία μείωσης της αρχικής (κατά τη διάγνωση της πνευμονίας) τιμής CRP ορού κατά τουλάχιστον 50%, 2-4 ημέρες μετά την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής, πρέπει να θέτει υποψία ανάπτυξης υπεζωκοτικής λοίμωξης¹³⁴.

7.2 Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Ο ρόλος των επιπέδων της CRP σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) έχει μελετηθεί από αρκετούς ερευνητές. Πιο συγκεκριμένα, έχει διερευνηθεί η χρησιμότητά της στον έγκαιρο εντοπισμό των ατόμων που πρόκειται να αναπτύξουν ΧΑΠ, στον καθορισμό της βαρύτητας, στη διάκριση των μικροβιακών παροξύνσεων και τέλος, στην πρόγνωση των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Οι van Durme et al προσδιόρισαν τα επίπεδα της CRP σε 6836 άτομα χωρίς ΧΑΠ και ακολούθως παρακολούθησαν ποιοι από αυτούς ανέπτυξαν ΧΑΠ προκειμένου να συσχετίσουν τα αρχικά επίπεδα της CRP με την πιθανότητα ανάπτυξης ΧΑΠ³⁸³. Οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν ότι τα υψηλά (>3 mg/L) επίπεδα CRP σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ, μόνο στους καπνιστές. Με βάση αυτό το εύρημα, ένα ερώτημα που προέκυψε ήταν αν τα αυξημένα επίπεδα CRP εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της ΧΑΠ. Για να απαντήσουν σε αυτό το ερώτημα, οι Dahl et al προσδιόρισαν τα επίπεδα της CRP σε 40.626 άτομα, πραγματοποίησαν γονοτυπική ανάλυση για τον έλεγχο τεσσάρων πολυμορφισμών του γονιδίου της CRP και έλεγξαν τον υπό μελέτη

πληθυσμό για την ύπαρξη ΧΑΠ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αποκάλυψαν ότι παρότι οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν συνήθως αυξημένα (>3 mg/L) επίπεδα CRP, η γενετικά αυξημένη CRP δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ επιπέδων CRP και ΧΑΠ³⁸⁴.

Σχετικά με τον καθορισμό της βαρύτητας της σταθερής ΧΑΠ, οι Man et al μελέτησαν, σε 4803 ασθενείς με ήπια-μέτρια ΧΑΠ, τη σχέση των επιπέδων της CRP με τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών αυτών³⁸⁵. Φάνηκε ότι τα επίπεδα της CRP σχετίζονταν τόσο με τη θνησιμότητα όσο και με την μείωση της FEV₁, γεγονός που υποδηλώνει ότι η CRP θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης βαρύτητας της νόσου προκειμένου να εντοπιστούν με μεγαλύτερη ακρίβεια οι ασθενείς με ήπια-μέτρια ΧΑΠ που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Από την άλλη πλευρά, οι Miniati et al σε μια προοπτική μελέτη 200 ασθενών με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ διαπίστωσαν ότι τα υψηλά επίπεδα CRP έχουν προγνωστική αξία μόνο σε περίπτωση σοβαρής ΧΑΠ³⁸⁶. Τέλος, οι Karadag et al αποκάλυψαν ότι τα επίπεδα της CRP σε ασθενείς με ΧΑΠ, σχετίζονται με μια άλλη παράμετρο βαρύτητας της νόσου, την υποθρεψία και το χαμηλό BMI³⁸⁷.

Στους ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, ο κλινικός ιατρός πρέπει να απαντήσει σε δύο βασικά ερωτήματα: α) εάν το αίτιο της παρόξυνσης είναι μικροβιακό και β) πόσο σοβαρή είναι η παρόξυνση ή αλλιώς, ποια είναι η βραχυπρόθεσμη πρόγνωση του ασθενούς που βρίσκεται σε παρόξυνση. Το 1998, οι Dev et al σε μια μελέτη 50 ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ ανέφεραν ότι παρότι τα υψηλά επίπεδα CRP αποτελούν δείκτη παρόξυνσης ΧΑΠ δεν είναι σε θέση να καθορίσουν αν πρόκειται για παρόξυνση μικροβιακής ή όχι αιτιολογίας³⁸⁸. Η πλειοψηφία των μελετών έκτοτε όμως, έχουν αποκαλύψει μια σημαντικότερη συμβολή της CRP για αυτό τον σκοπό. Οι Weis και Almdal σε μια μελέτη 166 ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ, αναφέρουν ότι η CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης μικροβιακής λοίμωξης προκειμένου να αποφασιστεί η χορήγηση ή όχι αντιβιοτικών³⁸⁹. Σε παρόμοιο συμπέρασμα

κατέληξαν και οι Bircan et al σε μια αναδρομική μελέτη 113 ασθενών με ΧΑΠ όπου διαπιστώθηκε πως τα υψηλά επίπεδα CRP συσχετίζονται με την παρουσία πυώδους απόχρεμψης και πρέπει να θέτουν υποψία μικροβιακής λοίμωξης³⁹⁰. Οι Lacoma et al μελέτησαν τα επίπεδα CRP σε 318 ασθενείς με ΧΑΠ και συμπέραναν ότι παρότι αυτά επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες, θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην αναγνώριση των μικροβιακών παροξύνσεων³⁹¹. Ταυτόχρονα, διαπίστωσαν ότι τα υψηλά επίπεδα CRP σχετίζονταν σημαντικά με τη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση αυτών των ασθενών, εύρημα που επιβεβαίωσε παλαιότερη διαπίστωση των Ruiz-Gonzalez et al ότι η χρήση της CRP μπορεί να συμβάλλει στην ανεύρεση των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ που βρίσκονται υψηλό κίνδυνο δυσμενούς πρόγνωσης³⁹².

7.3 Άσθμα

Το βρογχικό άσθμα είναι ένα νόσημα που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και επομένως θα ήταν λογικό να περιμένει κανείς ότι οι ασθενείς που πάσχουν από άσθμα θα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα CRP³⁹³. Πράγματι, οι Arif et al μελέτησαν τα επίπεδα CRP σε 8.020 άτομα που είχαν λάβει μέρος στη US National Health and Nutrition Examination Survey και διαπίστωσαν ότι οι ενήλικες ασθενείς με άσθμα εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα CRP ορού³⁹⁴. Ανάλογα αποτελέσματα ανέφεραν και οι Pellizzaro et al, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι οι 27 ασθενείς με άσθμα παρουσίαζαν υψηλότερα (4.2 ± 1.3 mg/L) επίπεδα CRP συγκριτικά με ομάδα ελέγχου (1.74 ± 0.47 mg/L)³⁹⁵.

Το αμέσως επόμενο ερώτημα που τέθηκε ήταν αν όλοι οι ασθματικοί ασθενείς – ατοπικοί και μη – εμφανίζουν παρόμοια επίπεδα CRP. Έτσι, οι Sahoo et al σε μια μελέτη 200 ασθματικών ασθενών, διαπίστωσαν ότι οι μη-ατοπικοί ασθματικοί εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα CRP συγκριτικά με τους ατοπικούς και συμπέραναν ότι οι μη-ατοπικοί ασθματικοί ασθενείς χαρακτηρίζονται από μια ήπια χρόνια συστηματική φλεγμονή³⁹⁶. Παρόλα αυτά, οι Butland et al προσπαθώντας να διευκρινίσουν εάν τα αυξημένα επίπεδα CRP στους μη-ατοπικούς ασθματικούς οφείλονταν σε

άλλους παράγοντες, μελέτησαν αναδρομικά 6.490 ασθενείς και διαπίστωσαν ότι οποιαδήποτε συσχέτιση των επιπέδων της CRP με την επίπτωση του μη-ατοπικού άσθματος πιθανότατα οφείλεται σε συγχυτικούς παράγοντες όπως παχυσαρκία ή κάπνισμα³⁹⁷.

Τέλος, ορισμένες προσπάθειες για τη χρήση της CRP ως προγνωστικού δείκτη ή δείκτη βαρύτητας του άσθματος, απέτυχαν πιθανότατα διότι πρόκειται για έναν μη-ειδικό δείκτη φλεγμονής που μπορεί να επηρεαστεί από πολυάριθμους παράγοντες³⁹⁸.

7.4 Υπεζωκοτικές συλλογές

Διάφοροι ερευνητές έχουν κατά καιρούς μελετήσει τόσο τον ρόλο της CRP στη διαγνωστική προσέγγιση των υπεζωκοτικών συλλογών όσο και την προγνωστική της ικανότητα σε υπεζωκοτικές συλλογές συγκεκριμένης αιτιολογίας (π.χ. παραπνευμονικές συλλογές). Ένα άλλο ενδιαφέρον θέμα που τίθεται σχετικά με τη CRP σε ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή, ανεξάρτητα από τον λόγο για τον οποίο χρησιμοποιείται, είναι το εάν θα πρέπει να αξιολογείται η CRP του ορού ή του υπεζωκοτικού υγρού ή και οι δύο.

Στα πλαίσια της διαγνωστικής προσέγγισης μιας υπεζωκοτικής συλλογής έχει καταρχήν διερευνηθεί η συμβολή της CRP στη διάκριση των εξιδρωματικών από τις διιδρωματικές συλλογές. Για πρώτη φορά το 1992, οι Castano Vidriales & Amores Antequera σε μια μελέτη 72 υπεζωκοτικών συλλογών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, πνευμονίας, φυματίωσης και κακοήθειας, διαπίστωσαν ότι οι εξιδρωματικές συλλογές είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP συγκριτικά με τις διιδρωματικές και ότι η CRP του υπεζωκοτικού υγρού (cutoff: 10 mg/L) εμφάνιζε 82% ευαισθησία, 88% ειδικότητα και 96% θετική προγνωστική αξία για τη διάκριση των εξιδρωματικών συλλογών³⁹⁹. Το 2000, οι Yilmaz-Turay et al μελέτησαν 92 υπεζωκοτικές συλλογές (καρδιακή ανεπάρκεια, n=16 - παραπνευμονική συλλογή, n=16 - φυματιώδης πλευρίτιδα, n=19 - κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή, n=35 - χρόνια μη ειδική πλευρίτιδα, n=10 - σύνδρομο Dressler, n=1) και ανέφεραν ότι η CRP του

υπεζωκοτικού υγρού (cutoff: 30 mg/L) εμφάνιζε 94% ευαισθησία, 77% ειδικότητα και 98% θετική προγνωστική αξία για τη διάκριση των εξιδρωματικών συλλογών⁴⁰⁰. Τέλος, το 2007 οι Kiroopoulos et al σε μια προοπτική μελέτη 124 ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή (καρδιακή ανεπάρκεια, n=27 - παραπνευμονική συλλογή, n=15 - φυματιώδη πλευρίτιδα, n=25 - κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή, n=57) διαπίστωσαν ότι παρότι η CRP του πλευριτικού υγρού ήταν σημαντικά υψηλότερη στις εξιδρωματικές συγκριτικά με τις διιδρωματικές συλλογές, η διαγνωστική ακρίβεια της CRP για τη εντόπιση των πρώτων δεν ήταν ικανοποιητική⁴⁰¹.

Ανεξάρτητα από το αν μπορεί η CRP να εντοπίσει τις εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές, έχει διερευνηθεί και η συμβολή της στην στοχευμένη διάγνωση συγκεκριμένων αιτιών πρόκλησης υπεζωκοτικών συλλογών. Έτσι, από 20ετίας περίπου είχε διαπιστωθεί ότι οι παραπνευμονικές συλλογές εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP συγκριτικά με όλες τις υπόλοιπες υπεζωκοτικές συλλογές, εύρημα που επιβεβαιώνεται σε όλες τις μελέτες έκτοτε³⁹⁹⁻⁴⁰¹. Επιπλέον, οι Daniil et al αναφέρουν ότι η συνδυασμένη χρήση της CRP (cutoff: 60 mg/L) και της ADA (cutoff: 40 U/L) μπορεί να επαρκεί για τη διάγνωση των τριών συχνότερων αιτιών εξιδρωματικής συλλογής, δηλαδή της παραπνευμονικής, της φυματιώδους και της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής⁴⁰². Τέλος, οι Garcia-Pachon et al διαπίστωσαν ότι σε λεμφοκυτταρικές υπεζωκοτικές συλλογές, τα επίπεδα της CRP του υπεζωκοτικού υγρού μπορούν να διαχωρίσουν τις φυματιώδεις (>50 mg/L) από τις κακοήθεις (<30 mg/L) συλλογές⁴⁰³. Παρόλα αυτά, καμία επιστημονική κοινότητα ή ερευνητής δεν έχει ενσωματώσει μέχρι σήμερα τη χρήση της CRP στις επίσημες οδηγίες της για τη διαγνωστική προσέγγιση των υπεζωκοτικών συλλογών^{48, 404}.

Πέρα από τη διαγνωστική συμβολή της CRP, υπάρχουν και μελέτες που διερευνούν την πιθανή προγνωστική της αξία στις παραπνευμονικές συλλογές. Οι Porcel et al μελέτησαν τα επίπεδα της CRP στο υπεζωκοτικό υγρό 49 ασθενών με μη-πυώδη επιπλεγμένη ΠΠΣ και 51 με μη-επιπλεγμένη ΠΠΣ, και διαπίστωσαν αφενός ότι οι πρώτοι είχαν σημαντικά

υψηλότερα επίπεδα συγκριτικά με τους τελευταίους και αφετέρου ότι η CRP (cutoff: 80 mg/L) του υπεζωκοτικού υγρού μπορούσε να εντοπίσει τις επιπλεγμένες ΠΠΣ με 72% ευαισθησία και 71% ειδικότητα⁴⁰⁵. Επίσης, οι Chen et al σε μια παρόμοια μελέτη 59 ασθενών με ΠΠΣ, αναφέρουν ότι η CRP (cutoff: 87 mg/L) του υπεζωκοτικού υγρού μπορούσε να εντοπίσει τις επιπλεγμένες (πυώδεις και μη-πυώδεις) ΠΠΣ με 97% ευαισθησία και 100% ειδικότητα⁴⁰⁶. Η μεγάλη όμως διαγνωστική ακρίβεια που αναφέρθηκε σε αυτή τη μελέτη πιθανότατα προήλθε από το ότι οι ερευνητές συμπεριέλαβαν τα εμπυήματα και τις μη-πυώδεις επιπλεγμένες ΠΠΣ στην ίδια κατηγορία. Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι α) καμία μελέτη δεν έχει δείξει ότι η CRP του υπεζωκοτικού υγρού έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από τους κλασικούς δείκτες (pH <7.20, σάκχαρο <60 mg/dl) για τον εντοπισμό των μη-πυωδών επιπλεγμένων ΠΠΣ, β) δεν υπάρχει μελέτη που να ελέγχει την ικανότητα της CRP ορού για τον εντοπισμό των μη-πυωδών επιπλεγμένων ΠΠΣ και γ) δεν υπάρχει μελέτη που να ελέγχει την αξία της CRP για την πρόβλεψη των απώτερων επιπλοκών των ΠΠΣ, όπως π.χ. υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση⁴⁰⁷.

Τέλος, δεν υπάρχουν μελέτες που να ελέγχουν τη συσχέτιση των επιπέδων της CRP στον ορό και το υπεζωκοτικό υγρό ανάλογα με το αίτιο της υπεζωκοτικής συλλογής.

7.5 Πνευμονικό οίδημα

Ιδιαίτερα μεγάλη πρόκληση για τον κλινικό ιατρό αποτελεί ο διαχωρισμός του καρδιογενούς από το μη-καρδιογενές (acute respiratory distress syndrome, ARDS / acute lung injury, ALI) πνευμονικό οίδημα στον ασθενή που εμφανίζει αναπνευστική ανεπάρκεια και αμφοτερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα. Ο ρόλος της CRP διερευνήθηκε για αυτό τον σκοπό από τους Komiya et al, οι οποίοι μελέτησαν 147 ασθενείς με πνευμονικό οίδημα (ALI/ARDS, n=53 - καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, n=71 - μικτό πνευμονικό οίδημα, n=23)⁴⁰⁸. Από αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι για τη διάκριση του καρδιογενούς από το μη-καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, η CRP είχε ικανοποιητική

διαγνωστική ακρίβεια, η οποία βελτιωνόταν ακόμη περισσότερο ύστερα από συνδυασμό της με το BNP του ορού.

7.6 Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα CRP ορού συγκριτικά με άτομα που δεν πάσχουν από αυτό το σύνδρομο⁴⁰⁹. Οι Mills et al διαπίστωσαν επίσης ότι τα επίπεδα της CRP σε ασθενείς με OSAS εμφανίζουν ημερήσια διακύμανση, με τα υψηλότερα επίπεδα να παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας, γεγονός που δεν παρατηρείται σε άτομα χωρίς OSAS⁴¹⁰. Παρότι πολλοί ερευνητές αρχικά απέδωσαν τα υψηλότερα επίπεδα CRP που παρουσιάζουν οι ασθενείς με OSAS στη μεγαλύτερη επίπτωση παχυσαρκίας που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς, οι Basoglu et al έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς με OSAS εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα CRP συγκριτικά με παχύσαρκα άτομα χωρίς OSAS⁴¹¹. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Lui et al, οι οποίοι διαπίστωσαν όχι μόνο ότι η παχυσαρκία δεν επηρεάζει τα επίπεδα CRP σε ασθενείς με OSAS αλλά και ότι τα επίπεδα της CRP παρουσιάζουν συσχέτιση με τη σοβαρότητα του συνδρόμου⁴¹². Οι Kapsimalis et al άλλωστε σε μια μελέτη 67 ασθενών με OSAS, είχαν ήδη δείξει ότι τα επίπεδα της CRP σχετίζεται με το βαθμό της νυχτερινής υποξυγοναιμίας⁴¹³. Τέλος, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή μη-επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με OSAS μειώνει τα επίπεδα της CRP⁴¹⁴.

⁴¹⁵.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

8.1 Πληθυσμός

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν προοπτικά όλοι οι ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή που διαδοχικά νοσηλεύτηκαν στις Πνευμονολογικές Κλινικές δύο τριτοβάθμιων νοσοκομείων – Γενικό Νοσοκομείο Αττικής «Σισμανόγλειο» και Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας – κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος από Νοέμβριο 2006 έως Μάιο 2009. Το πρωτόκολλο της μελέτης υποβλήθηκε στις Επιστημονικές Επιτροπές και των δύο νοσοκομείων και έλαβε έγκριση από αυτές ενώ όλοι οι ασθενείς χορήγησαν υπογεγραμμένο έγγραφο συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους στη μελέτη ύστερα από λεπτομερή ενημέρωσή τους. Η διάγνωση της παραπνευμονικής συλλογής αποδιδόταν σε κάθε ασθενή με υπεζωκοτική συλλογή που ταυτόχρονα παρουσίαζε μία ή περισσότερες από τις συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις της πνευμονίας, όπως οξεία εμπύρετο συνδρομή, απόχρεμψη, θωρακικό άλγος, λευκοκυττάρωση και διήθημα ή διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακος. Οι ασθενείς στους οποίους διαπιστωνόταν πάχος υπεζωκοτικού υγρού <10 mm στην πλάγια κατακεκλιμμένη ακτινογραφία θώρακος, εμπύημα κατά την αρχική διαγνωστική παρακέντηση ημιθωρακίου, ιστορικό παλαιότερου υπεζωκοτικού νοσήματος ή οποιαδήποτε άλλη νόσος που θα μπορούσε δυνητικά να προκαλέσει υπεζωκοτική συλλογή, όπως φυματίωση, κακοήθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, εξαιρούνταν από τη μελέτη.

8.2 Συλλογή δειγμάτων και ανάλυση

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αρχική διαγνωστική παρακέντηση ημιθωρακίου κατά τη στιγμή της διάγνωσης της παραπνευμονικής

συλλογής. Στο υπεζωκοτικό υγρό που αναρροφούνταν κατά την αρχική παρακέντηση, πραγματοποιούνταν όλες οι κλασικές εξετάσεις που προβλέπονταν από τις τρέχουσες οδηγίες διαγνωστικής προσέγγισης των υπεζωκοτικών συλλογών και περιελάμβαναν α) καθορισμό του συνολικού αριθμού και τύπου των εμπύρηνων κυττάρων, β) μέτρηση των επιπέδων των ολικών πρωτεϊνών, LDH, γλυκόζης, pH, ADA, γ) χρώσεις (Gram, Ziehl-Neelsen) και καλλιέργειες για αερόβια-αναερόβια μικρόβια και για μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, και δ) κυτταρολογική εξέταση^{6, 7}. Παράλληλα, λαμβανόταν περιφερικό αίμα προκειμένου να πραγματοποιηθούν α) γενική εξέταση αίματος, β) προσδιορισμός των επιπέδων ολικών πρωτεϊνών, LDH, γλυκόζης, ουρίας, κρεατινίνης και γ) Gram χρώση και καλλιέργεια για αερόβια-αναερόβια μικρόβια.

Τα δείγματα στα οποία επρόκειτο να πραγματοποιηθεί μικροσκοπική εξέταση τοποθετούνταν σε σωληνάρια BD Vacutainer® - Glass whole blood tube (13 x 75 mm x 3.0 mL, Lavender BD Hemogard™ closure, additive: K₃EDTA 0.073 mL 7.5% solution, 5.5mg) ενώ τα αντίστοιχα δείγματα στα οποία θα πραγματοποιούνταν βιοχημική ανάλυση σε σωληνάρια BD Vacutainer® SST II Plus plastic serum tube (16 x 100 mm x 8.5 mL, Gold BD Hemogard™ closure, additive: clot activator and gel for serum separation, silicone coated interior). Η ανάλυση των βιοχημικών παραμέτρων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας, χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμες συσκευές και σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (Olympus AU 600 & AU400, Olympus Diagnostics GmbH, Irish Branch, Lismeehan). Ο προσδιορισμός του αριθμού και του τύπου των κυττάρων πραγματοποιήθηκε με άμεση μικροσκόπηση.

Επιπλέον δείγματα υπεζωκοτικού υγρού και περιφερικού αίματος που τοποθετούνταν σε σωληνάρια BD Vacutainer® SST II Plus plastic serum tube (16 x 100 mm x 8.5 mL, Gold BD Hemogard™ closure, additive: clot activator and gel for serum separation, silicone coated interior), υποβάλλονταν σε φυγοκέντρηση στα 2500 g για 10 λεπτά και το

υπερκείμενο των δειγμάτων αποθηκευόταν στους -80°C ύστερα από τοποθέτησή του σε φιαλίδια Eppendorf.

8.3 Διαχείριση υπεζωκοτικού υγρού

Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, έλαβαν επαρκή αντιβιοτική αγωγή σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες^{72, 95}. Η απόφαση για παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού κατά την αρχική εκτίμηση των ασθενών, λαμβανόταν από τον θεράποντα ιατρό με βάση την εμπειρία του/της και την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε καθημερινή επανεκτίμηση για ύπαρξη κλινικής επιδείνωσης. Ως κλινική επιδείνωση θεωρούνταν η ύπαρξη δύο ή περισσότερων από τα ακόλουθα: α) αύξηση του μεγέθους της υπεζωκοτικής συλλογής στην ακτινογραφία θώρακος, β) αύξηση λευκοκυττάρων κατά $\geq 25\%$, γ) αύξηση ουρίας ή κρεατινίνης κατά $\geq 50\%$, δ) ανεύρεση λευκοκυττάρων $< 4000/\text{mm}^3$ ή άωρων ουδετεροφίλων $> 10\%$, ε) αρτηριακό pH < 7.35 ή PaO₂ < 60 mmHg ή PaCO₂ < 32 mmHg ή αναπνευστική συχνότητα > 20 br.p.m., στ) καρδιακή συχνότητα > 90 bpm και ζ) θερμοκρασία $> 38^{\circ}\text{C}$ ή $< 36^{\circ}\text{C}$.

Οι ασθενείς που παρουσίαζαν κλινική επιδείνωση, υποβάλλονταν σε νέα διαγνωστική παρακέντηση ημιθωρακίου. Σε περίπτωση αναρρόφησης πυώδους υπεζωκοτικού υγρού ή θετικής Gram χρώσης/καλλιέργειας μη-πυώδους υγρού, πραγματοποιούταν άμεση παροχέτευση της συλλογής. Σε αντίθετη περίπτωση, ο θεράπων ιατρός ήταν υπεύθυνος για τη διαχείριση της υπεζωκοτικής συλλογής, ανάλογα με την εμπειρία του. Οι μέθοδοι παροχέτευσης του υπεζωκοτικού υγρού που χρησιμοποιούνταν διαδοχικά, περιελάμβαναν την τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα παροχέτευσης, την θωρακοσκόπηση και την ανοικτή θωρακοτομή. Η αποτελεσματικότητα κάθε μεθόδου αξιολογούνταν με βάση την παρουσία ή απουσία περαιτέρω κλινικής επιδείνωσης.

Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων, η θεραπευτική προσέγγιση, η τελική έκβαση και οι διαγνώσεις των ακτινογραφιών θώρακος καταγράφηκαν σε ειδικά έντυπα καταγραφής δεδομένων. Όλες

αυτές οι κλινικές πληροφορίες ανασκοπήθηκαν μετά το τέλος της μελέτης. Ως επιπλεγμένη χαρακτηρίστηκε κάθε παραπνευμονική συλλογή στην οποία απαιτήθηκε παροχέτευση του υγρού.

8.4 Μέτρηση υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης

Τουλάχιστον 6 μήνες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, όλοι οι επιβιώσαντες ασθενείς υποβλήθηκαν σε μια τελική οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος προκειμένου να μετρηθεί η υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση (residual pleural thickening, RPT). Η μέτρηση της RPT στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με μέθοδο που είχε ήδη εφαρμοστεί στο παρελθόν για τον ίδιο σκοπό σε ασθενείς με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή⁴¹⁶. Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, έπρεπε στο κάτω πνευμονικό πεδίο καθεμιάς από τις τελικές ακτινογραφίες θώρακος – σύστοιχα προς το ημιθωράκιο που υπήρχε η παραπνευμονική συλλογή - να σχεδιαστεί μια οριζόντια γραμμή που να τέμνει εφαπτομενικά τον θόλο του ημιδιαφράγματος, όπως φαίνεται στην Εικόνα 10. Στο ύψος αυτής της γραμμής, μετρήθηκε το πάχος του υπεζωκότα σε χιλιοστόμετρα (millimeter, mm) με τη χρήση βαθμονομημένου κανόνα (χάρακα). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από δύο διαφορετικούς ερευνητές και η RPT που τελικά καταγράφηκε σε κάθε ασθενή, αποτελούσε τον μέσο όρο των δύο μετρήσεων.

Η υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση θεωρήθηκε ως σημαντική όταν υπερέβαινε τα 10mm επειδή αυτός ο βαθμός υπεζωκοτικής πάχυνσης έχει φανεί ότι αποτελεί δείκτη υψηλής ειδικότητας για την εμφάνιση περιοριστικού συνδρόμου σε ασθενείς με φυματιώδη πλευρίτιδα⁴¹⁶.

Εικόνα 10. Μέθοδος ακτινολογικής μέτρησης της υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης

8.5 Μέτρηση C-Reactive Protein

Για τον προσδιορισμό των επιπέδων της CRP στο υπεζωκοτικό υγρό και τον ορό των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, αποψύχθηκαν τα αντίστοιχα δείγματα που φυλάσσονταν στους -80°C και μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της CRP σε εμπορικά διαθέσιμο αναλυτή (Behring Nephelometer Analyzer II, BNII) με τη μέθοδο της ανοσονεφελομετρίας και με τη χρήση της συλλογής αντιδραστηρίων υψηλής ευαισθησίας (N High Sensitivity kit, Dade Behring GmbH, Marburg, Germany). Τα κατάλληλα αντιδραστήρια ελέγχου (control και standard sera) χορηγήθηκαν από τον κατασκευαστή του αναλυτή. Οι μετρήσεις της CRP πραγματοποιήθηκαν από ερευνητή της μελέτης που δεν γνώριζε τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Η μέθοδος της ανοσονεφελομετρίας βασίζεται στην αντίδραση μεταξύ ενός διαλυτού μορίου και του αντίστοιχου αντισώματός του που βρίσκεται συνδεδεμένο σε σωματίδια πολυστυρένης (polystyrene particles). Για τη μέτρηση της CRP, χρησιμοποιούνται σωματίδια αποτελούμενα από έναν πυρήνα πολυστυρένης που καλύπτεται από ένα υδρόφιλο περίβλημα, επάνω στο οποίο έχουν συνδεθεί anti-CRP αντισώματα. Ένα διάλυμα του υπό εξέταση δείγματος αναμιγνύεται με τέτοια σωματίδια που φέρουν στην επιφάνειά τους μονοκλωνικά anti-CRP αντισώματα επίμυος. Με αυτό τον τρόπο, η CRP που υπάρχει στο υπό εξέταση δείγμα σχηματίζει συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος με τα σωματίδια πολυστυρένης, γεγονός που μειώνει τη διαυγαστικότητα του διαλύματος ή με άλλα λόγια, προκαλεί θόλωσή του. Η σκέδαση του φωτός που διέρχεται μέσα από το διάλυμα, όπως αυτή μετράται με τη διαδικασία της νεφελομετρίας (Εικόνα 11), είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της CRP στο υπό εξέταση δείγμα. Οι πραγματικές συγκεντρώσεις της CRP στα υπό εξέταση δείγματα υπολογίζονται με βάση μια καμπύλη αναφοράς (standard/calibration curve).

Εικόνα 11. Απεικόνιση της διαδικασίας της νεφελομετρίας για τη μέτρηση της σκέδασης του φωτός

8.6 Επαναληψιμότητα μετρήσεων

Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων της CRP ελέγχθηκε με την πραγματοποίηση δύο διαδοχικών μετρήσεων την ίδια ημέρα σε δείγματα υπεζωκοτικού υγρού και ορού από μια υπο-ομάδα 15 ασθενών που επιλέχθηκαν τυχαία. Από αυτούς τους ασθενείς, οι εννέα έπασχαν από μη-επιπλεγμένα και οι έξι από επιπλεγμένα παραπνευμονικά συλλογή. Επιπλέον, δώδεκα από αυτούς τους ασθενείς ανήκαν στην ομάδα ασθενών με και τρεις στην ομάδα ασθενών χωρίς υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι διάφορες μεταβλητές της μελέτης διακρίθηκαν σε συνεχείς και κατηγορικές. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως ποσοστά. Οι συνεχείς μεταβλητές που εμφάνιζαν κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως μέσος όρος (mean) $\pm$ SD (σταθερή διακύμανση) ενώ οι αντίστοιχες που εμφάνιζαν μη-κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως διάμεσος (median) με ταυτόχρονη αναφορά της διαφοράς των ενδιαμέσων τεταρτημορίων $Q_{75\%} - Q_{25\%}$ (interquartile range). Προκειμένου να διαπιστωθούν διαφορές σε κατηγορικές μεταβλητές μεταξύ διαφόρων ομάδων ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Fischer (Fischer's exact test). Για να συγκριθούν οι μέσοι όροι ή οι διάμεσοι μεταξύ δύο διαφορετικών ομάδων ασθενών για συνεχείς μεταβλητές που εμφάνιζαν κανονική ή μη-κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες t-test ή Mann-Whitney test, αντίστοιχα.

Η αξιολόγηση των διαφόρων δεικτών για την πρόβλεψη επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής και υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης βασίστηκε στη δημιουργία ROC (receiver operating characteristic)-καμπυλών, από τις οποίες υπολογίστηκαν οι περιοχές κάτω από την καμπύλη (area under curve, AUC), οι ευαισθησίες και ειδικότητες με 95% εύρος αξιοπιστίας (confidence interval, CI) καθώς και οι θετικές ή και αρνητικές πιθανότητες (likelihood ratios, LR). Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP στο υπεζωκοτικό υγρό (CRP_{pf}) και στον ορό (CRP_{ser}) εκτιμήθηκε με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson (Pearson's correlation coefficient).

Προκειμένου να καθοριστεί εάν η CRP παρουσίαζε ανεξάρτητη σχέση με την ύπαρξη υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση με τη χρήση μοντέλου διαδοχικών βημάτων. Οι παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτό το

μοντέλο ήταν εκείνοι που εμφάνιζαν στατιστικώς σημαντική σχέση με την ύπαρξη υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση.

Σε όλες τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν, στατιστικώς σημαντικές θεωρήθηκαν τιμές $p < 0.05$ (δύο κατευθύνσεων). Τέλος, το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για τις αναλύσεις αυτές ήταν το GraphPad Prism 4.00 (San Diego, CA, USA) και το STATA 9.0 (StataCorp LP, Lakeway, TX, USA).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

10.1 Δημογραφικά – εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών

Κατά τη διάρκεια της 30-μηνιας μελέτης, εντάχθηκαν στη μελέτη συνολικά 57 ασθενείς. Τρεις (5%) από αυτούς απεβίωσαν λόγω σήψης πριν τη παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού και κατά συνέπεια εξαιρέθηκαν από τη μελέτη επειδή η δυσμενής τους πρόγνωση ήταν δυνατόν να οφείλεται στη βαρύτητα της υποκείμενης πνευμονίας, ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού τους υγρού. Η μέση ηλικία των 54 ασθενών που τελικά παρέμειναν στη μελέτη ήταν 64 ± 11 έτη. Το 70% ($n=38$) αυτών ήταν άρρενες και το 30% ($n=16$) θήλεις. Οι 21 (39%) από τους 54 ασθενείς εμφάνιζαν συνοδά νοσήματα, όπως καρδιαγγειακή νόσο ($n=9$), νευροψυχιατρική νόσο ($n=2$), νόσο του γαστρεντερικού συστήματος ($n=6$), σακχαρώδη διαβήτη ($n=4$) και χρήση τοξικών ουσιών ($n=2$). Κατά την τελική ανάλυση, δεν υπήρχαν αποτελέσματα pH, LDH, γλυκόζης, CRP_{pf} και CRP_{ser} σε 5 (9%), 5 (9%), 7 (12%), 3 (5%) και 4 (7%) ασθενείς αντίστοιχα, για τεχνικούς λόγους που περιελάμβαναν κυρίως την πήξη ή την ανεπάρκεια του δείγματος. Τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών της μελέτης παρατίθενται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

εργαστ/κά χαρ/κά	NCC _{pf} ($\times 10^9/L$)	Neut _{pf} ($\times 10^9/L$)	pH _{pf}	LDH _{pf} (IU/L)	Prot _{pf} (g/L)	Glucose _{pf} (mg/L)	CRP _{pf} (mg/L)	CRP _{ser} (mg/L)
n	46	46	46	46	42	46	48	47
μέσος $\pm$ SD ή διάμεσος (I Q)	7500 (12450)	6000 (11379)	7.32 (0.59)	625 (2362)	4.43 ± 1.13	77 ± 59	69.4 ± 52.6	152 ± 98.9

pf: υπεζωκοτικό υγρό (pleural fluid), ser: ορός (serum)

10.2 Αναγνώριση επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής

Επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή παρατηρήθηκε σε 20 (37%) από τους 54 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με επιπλεγμένη και μη-επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή φαίνονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. Χαρακτηριστικά ασθενών με επιπλεγμένη και μη-επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή				
Χαρακτηριστικό	N	CPPEs (n=20)	UCPPEs (n=34)	p-value
Ηλικία (έτη) [§]	54	60±10	69±11	0.01*
Άρρεν φύλο (n, %)	54	15, 75%	23, 68%	0.76
Συνοδά νοσήματα (n, %)	21	6, 30%	15, 44%	0.79
καρδιαγγειακή νόσος	9	1, 5%	8, 24%	0.50
νευροψυχιατρική νόσος	2	1, 4%	1, 3%	1.00
γαστρεντερική νόσος	6	1, 5%	5, 15%	0.39
σακχαρώδης διαβήτης	4	2, 9%	2, 6%	1.00
χρήση τοξικών ουσιών	2	1, 4%	1, 3%	1.00
NCC _{pf} (x10 ⁹ /L) [†]	46	12250 (3100-35500)	6700 (2300-10950)	0.07
Neutrophils _{pf} (n) [†]	46	9588 (2848-29695)	4690 (1240-8285)	0.03*
pH _{pf} [†]	46	6.81 (6.37-7.00)	7.39 (7.34-7.42)	<0.0001*
LDH _{pf} (IU/L) [†]	46	2803 (1411-8600)	495 (366-624)	<0.0001*
Prot _{pf} (g/dl) [§]	42	4.46±1.24	4.40±1.06	0.86
Glu _{pf} (mg/dl) [§]	46	34.40±43.62	108±49.14	<0.0001*
CRP _{pf} (mg/L) [§]	48	96.8±53.3	51.8±44.6	0.002*
CRP _{ser} (mg/L) [§]	47	188.9±104.0	127.3±88.8	0.03*

CPPE: επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (complicated parapneumonic effusion), UCPPE: μη-επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (uncomplicated parapneumonic effusion), §: μέσος±SD, †: διάμεσος (quartile range), pf: pleural fluid, ser: serum, *: στατιστικώς σημαντική διαφορά (p<0.05), NCC: εμπύρηνια κύτταρα, pf: υπεζωκοτικό υγρό (pleural fluid), ser: ορός (serum), Prot: ολικές πρωτεΐνες, Glu: γλυκόζη, οι τιμές εντός παρενθέσεων παριστούν το εύρος τεταρτημορίων (quartile range)

Καταρχήν, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή εμφάνιζαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP στο υπεζωκοτικό υγρό (p=0.002) και στον ορό (p=0.03) συγκριτικά με εκείνους που έπασχαν από μη-επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (Εικόνα 12).

Εικόνα 12. Επίπεδα CRP υπεζωκοτικού υγρού (CRPpf) και ορού (CRPser) σε ασθενείς με επιπλεγμένη (CPPE) και μη-επιπλεγμένη (UCPPE) παραπνευμονική συλλογή

Ακολουθώντας, ελέγχθηκε εάν στις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές υπήρχε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της CRP μεταξύ των ασθενών στους οποίους τοποθετήθηκε μόνο θωρακικός σωλήνας παροχέτευσης (ΘΣΠ) και εκείνων στους οποίους απαιτήθηκε τελικά θωρακοσκόπηση ή ανοικτή θωρακοτομή. Από τους 20 ασθενείς με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή, ΘΣΠ τοποθετήθηκε στους 18 ενώ δύο υποβλήθηκαν σε θωρακοσκόπηση ή ανοικτή θωρακοτομή. Η σύγκριση (Εικόνα 13) των επιπέδων CRP υπεζωκοτικού υγρού και ορού μεταξύ των δύο αυτών ομάδων δεν έδειξε σημαντική διαφορά ($p=0.42$).

ROC ανάλυση - Προκειμένου να εκτιμηθεί η ακρίβεια με την οποία η CRP αναγνώρισε τις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές, δημιουργήθηκαν ROC-καμπύλες τόσο για την CRP του υπεζωκοτικού υγρού (CRPpf) όσο και για την CRP ορού (CRPser). Το ίδιο πραγματοποιήθηκε και για τους κλασικούς δείκτες αναγνώρισης των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών (pH, LDH και γλυκόζη) του υπεζωκοτικού υγρού, ώστε να συγκριθούν οι διαγνωστικές ακρίβειες όλων αυτών των δεικτών. Τόσο η CRPpf (AUC: 0.73) όσο και η CRPser (AUC: 0.68) ήταν λιγότερο ακριβείς από τους κλασικούς δείκτες ενώ το pH_{pf} έδειξε την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια για αυτό τον σκοπό (Εικόνα 14 και Πίνακας 10).

Εικόνα 13. Επίπεδα CRP υπεζωκοτικού υγρού (CRP_{pf}) και ορού (CRP_{ser}) σε ασθενείς με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή που υποβλήθηκαν μόνο σε τοποθέτηση ΘΣΠ (thoracostomy) και σε εκείνους που υποβλήθηκαν τελικά σε θωρακοσκόπηση ή θωρακοτομή (thoracoscopy/thoracotomy)

Από την ανάλυση των ROC-καμπυλών διαπιστώθηκε ότι τιμές CRP_{pf} >78.5 mg/L και CRP_{ser} >83 mg/L παρουσίαζαν 84% και 47% ευαισθησία με 65% και 87% ειδικότητα αντίστοιχα, για την αναγνώριση των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών.

Πίνακας 10. ROC ανάλυση για την εκτίμηση της ακρίβειας διαφόρων δεικτών στην αναγνώριση επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών						
δείκτης	Cut-off	Sensitivity %	Specificity %	LR (+)	LR (-)	AUC
pH _{pf}	7.248	90 (73-98)	95 (75-100)	17.93	0.11	0.93 (0.85-1.00)
LDH _{pf}	828 IU/L	83 (64-94)	89 (67-99)	7.86	0.19	0.90 (0.80-0.99)
Glucose _{pf}	66 mg/dl	93 (76-99)	85 (62-97)	6.17	0.08	0.90 (0.78-1.00)
CRP _{pf}	78.5 mg/L	84 (66-95)	65 (41-85)	2.40	0.25	0.74 (0.60-0.88)
CRP _{ser}	83 mg/L	47 (28-66)	85 (62-97)	3.11	0.62	0.69 (0.54-0.84)

Pf: υπεζωκοτικό υγρό (pleural fluid), ser: ορός (serum), LR: likelihood ratio, AUC: area under curve, οι τιμές εντός παρενθέσεων παριστούν 95%CI

Και τα δύο αυτά κριτήρια ήταν κατώτερα των κλασικών κριτηρίων αναγνώρισης των επιπλεγμένων ΠΠΣ ενώ την μεγαλύτερη ακρίβεια για

αυτό τον σκοπό έδειξε το $pH_{pf} < 7.20$ με 91% ευαισθησία και 93% ειδικότητα.

Εικόνα 14. ROC-καμπύλες για την αξιολόγηση της ακρίβειας με την οποία CRP ορού (CRP_{ser}) και CRP (CRP_{pf}), pH (pH_{pf}), LDH (LDH_{pf}) και γλυκόζη (Glu_{pf}) υπεζωκοτικού υγρού αναγνώρισαν τις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές

Τέλος, σε μια προσπάθεια να ελεγχθεί η ικανότητα της CRP να αυξήσει τη διαγνωστική ακρίβεια των κλασικών κριτηρίων αναγνώρισης των επιπλεγμένων ΠΠΣ, πραγματοποιήθηκαν δύο αναλύσεις κατά τις οποίες συνδυάστηκε η CRP με τα κλασικά κριτήρια. Στην πρώτη ανάλυση ο συνδυασμός των κριτηρίων έγινε με τη χρήση «ΚΑΙ» κανόνα ενώ στη δεύτερη με τη χρήση «Η΄» κανόνα. Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων που φαίνονται στον Πίνακα 11, έδειξαν ότι ο συνδυασμός των κλασικών κριτηρίων με τη CRP με τη χρήση «ΚΑΙ» ή «Η΄» κανόνα, βελτίωσε την θετική (PPV) ή την αρνητική (NPV) προγνωστική τους αξία, αντίστοιχα. Έτσι, φάνηκε ότι η ύπαρξη CRP_{pf} >78.5 mg/L και Glu_{pf} <60 mg/dl είχε 100% PPV ενώ αντίθετα, η ανεύρεση CRP_{ser} >83 mg/L και pH_{pf} <7.20 καθώς και η ύπαρξη CRP_{ser} >83 mg/L ή Glu_{pf} <60 mg/dl είχαν 100% NPV.

Πίνακας 11. Απόδοση κλασικών κριτηρίων για την αναγνώριση των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών, όταν χρησιμοποιήθηκαν μόνο τους ή σε συνδυασμό με τη CRP υπεζωκοτικού υγρού και ορού						
Δείκτες	Ευαισθησία %	Ειδικότητα%	LR (+)	LR (-)	PPV %	NPV %
pH_{pf} <7.20	90 (68-99)	93 (77-99)	13.05 (4.01-54.79)	0.11 (0.03-0.33)	90 (68-99)	93 (77-99)
LDH_{pf} >1000 IU/L	85 (62-97)	86 (68-96)	6.16 (2.57-14.04)	0.17 (0.05-0.45)	81 (58-95)	89 (72-98)
Glu_{pf} <60 mg/dl	80 (56-94)	96 (81-100)	21.60 (4.00-430.5)	0.21 (0.15-0.43)	94 (71-100)	87 (69-96)
“ΚΑΙ” κανόνας						
CRP_{pf} >78.5 mg/L ΚΑΙ						
pH_{pf} <7.20	60 (36-81)	93 (77-99)	8.70 (2.25-53.89)	0.43 (0.32-0.71)	86 (57-98)	77 (60-90)
LDH_{pf} >1000 IU/L	55 (32-77)	90 (73-98)	5.32 (1.65-22.23)	0.50 (0.35-0.81)	79 (49-95)	74 (57-88)
Glu_{pf} <60 mg/dl	45 (23-68)	100 (87-100)	-	0.55 (0.55-0.79)	100 (66-100)	71 (54-85)
CRP_{ser} >83 mg/L ΚΑΙ						
pH_{pf} <7.20	80 (56-94)	97 (82-100)	23.20 (4.28-462.4)	0.21 (0.15-0.43)	94 (71-100)	88 (71-96)
LDH_{pf} >1000 IU/L	75 (51-91)	90 (73-98)	7.25 (2.51-27.07)	0.28 (0.15-0.56)	83 (59-96)	84 (66-95)
Glu_{pf} <60 mg/dl	65 (41-85)	100 (87-100)	-	0.35 (0.35-0.57)	100 (75-100)	79 (62-91)
“Η” rule						
CRP_{pf} >78.5 mg/L Η’						
pH_{pf} <7.20	95 (75-100)	83 (64-94)	5.50 (2.70-7.14)	0.06 (0.003-0.31)	79 (58-93)	96 (80-100)
LDH_{pf} >1000 IU/L	95 (75-100)	79 (60-92)	4.59 (2.39-5.72)	0.06 (0.003-0.33)	76 (55-91)	96 (79-100)
Glu_{pf} <60 mg/dl	95 (75-100)	81 (62-94)	5.13 (2.52-6.64)	0.06 (0.003-0.32)	79 (58-93)	96 (78-100)
CRP_{ser} >83 mg/L Η’						
pH_{pf} <7.20	100 (83-100)	41 (24-61)	1.71 (1.21-1.71)	0.00 (0-0.52)	54 (37-71)	100 (74-100)
LDH_{pf} >1000 IU/L	95 (75-100)	41 (24-61)	1.62 (1.11-1.80)	0.12 (0.006-0.74)	53 (35-70)	92 (64-100)
Glu_{pf} <60 mg/dl	100 (83-100)	37 (19-58)	1.59 (1.14-1.59)	0.00 (0-0.60)	54 (37-71)	100 (69-100)

pf: υπεζωκοτικό υγρό (pleural fluid), ser: ορός (serum), Glu: γλυκόζη, οι τιμές εντός παρενθέσεων παριστούν 95%CI

10.3 Πρόβλεψη υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης

Υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση (residual pleural thickening, RPT) >10mm παρατηρήθηκε σε 11 (20%) από τους 54 επιβιώσαντες ασθενείς που ελέγχθηκαν με ακτινογραφία θώρακος 6 μήνες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Τα δημογραφικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με και εκείνων χωρίς RPT παρατίθενται στον Πίνακα 12.

Τα χαρακτηριστικά που φάνηκε ότι παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν και εκείνων που δεν εμφάνισαν RPT ήταν η ανάγκη παροχέτευσης του μολυσμένου

υπεζωκοτικού υγρού κατά την οξεία φάση της νόσου ($p=0.01$), τα επίπεδα pH ($p=0.02$), LDH ($p=0.003$) και γλυκόζης ($p=0.04$) στο υπεζωκοτικό υγρό καθώς και τα επίπεδα CRP ορού ($p=0.0002$).

Πίνακας 12. Δημογραφικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών με και χωρίς υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση

Χαρακτηριστικό	N	RPT (n=11)	no-RPT (n=43)	p-value
Ηλικία (έτη) [§]	54	65±14	66±11	0.32
Άρρεν φύλο (n, %)	54	9 (82%)	31 (67%)	0.35
Συνοδά νοσήματα	24	2 (18%)	22 (51%)	0.09
καρδιαγγειακή νόσος	11	1 (9%)	10 (23%)	0.43
νευροψυχιατρική νόσος	2	1 (9%)	1 (2%)	0.37
γαστρεντερική νόσος	7	0 (0%)	7 (16%)	0.32
σακχαρώδης διαβήτης	4	0 (0%)	4 (9%)	0.57
χρήση τοξικών ουσιών	2	0 (0%)	2 (5%)	1.00
Παροχέτευση (n, %)	20	8 (73%)	12 (28%)	0.01*
θωρακικός σωλήνας	18	5 (45%)	12 (28%)	0.48
Θωρακοσκόπηση	1	1 (9%)	0 (0%)	0.20
Θωρακοτομή	1	1 (9%)	0 (0%)	0.20
NCC ($\times 10^9/L$) [†]	52	11400 (2050-39000)	6950 (2450-13250)	0.30
Neutrophils (n) [†]	52	7600 (1353-33150)	5850 (1684-11013)	0.34
pH _{pf} [†]	52	6.96 (6.70-7.29)	7.37 (6.87-7.42)	0.02*
LDH _{pf} (IU/L) [†]	52	2810 (1426-8600)	555 (410-26640)	0.003*
Prot _{pf} (g/dl) [§]	46	4.73±0.75	4.27±1.30	0.37
Glu _{pf} (mg/dl) [§]	50	44.28±43.41	85.80±61.26	0.04*
CRP _{pf} (mg/L) [§]	54	93.5±53.9	65.1±51.1	0.11
CRP _{ser} (mg/L) [§]	53	247.7±95.7	127.7±82.88	0.0002*

RPT: υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση (residual pleural thickening), [§]: μέσος±SD, [†]: διάμεσος (quartile range), pf: pleural fluid, ser: serum, *: στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p<0.05$), NCC: εμπύρηντα κύτταρα

ROC ανάλυση – Προκειμένου να εκτιμηθεί η ακρίβεια με την οποία οι προαναφερθέντες δείκτες μπορούσαν να προβλέψουν την μελλοντική εγκατάσταση RPT, δημιουργήθηκαν ROC-καμπύλες και υπολογίστηκαν οι AUC για κάθε δείκτη ξεχωριστά. Με βάση αυτές τις καμπύλες,

διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της CRP ορού (AUC: 0.82) ήταν ακριβέστερος δείκτης για αυτό τον σκοπό (Εικόνα 15).

Εικόνα 15. ROC-καμπύλες για την αξιολόγηση της ακρίβειας διαφόρων δεικτών να προβλέψουν την εγκατάσταση υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης σε ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή. Οι τιμές εντός παρενθέσεων παριστούν 95%CI.

Ακολουθώντας, πραγματοποιήθηκε ανάλυση των ROC-καμπυλών προκειμένου να προσδιοριστούν για κάθε δείκτη, οι cut-off (όρια) τιμές με τη μέγιστη διαγνωστική ακρίβεια. Η CRP_{ser} >150 mg/L είχε 61% ευαισθησία, 91% ειδικότητα και LR(+): 6.66 για την πρόβλεψη RPT. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης παρατίθενται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13. ROC ανάλυση για την εκτίμηση της ακρίβειας διαφόρων δεικτών να προβλέψουν τη μελλοντική εγκατάσταση RPT σε ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή						
Δείκτης	Cut-off	Ευαισθησία %	Ειδικότητα %	LR (+)	LR (-)	AUC
pH _{pf}	7.360	53 (36-69)	91 (59-100)	5.79	0.52	0.74 (0.61-0.88)
LDH _{pf}	687 IU/L	63 (46-78)	91 (59-100)	6.95	0.41	0.80 (0.67-0.93)
Glucose _{pf}	57 mg/dl	75 (58-88)	73 (39-94)	2.75	0.34	0.69 (0.51-0.86)
CRP _{pf}	68 mg/L	68 (51-83)	73 (39-94)	2.51	0.44	0.66 (0.47-0.84)
CRP _{ser}	150 mg/L	61 (43-76)	91 (59-100)	6.66	0.43	0.82 (0.69-0.95)

RPT: υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση, pf: υπεζωκοτικό υγρό, ser: ορός, LR: likelihood ratio, AUC: area under curve, οι τιμές εντός παρενθέσεων παριστούν 95%CI

Πολυπαραγοντική ανάλυση – Ένα σημαντικό ερώτημα που τέθηκε ύστερα από την ανάγνωση των παραπάνω αποτελεσμάτων ήταν μήπως η στατιστικώς σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε στους προαναφερθέντες δείκτες (pH, LDH και γλυκόζη υπεζωκοτικού υγρού και CRP ορού) μεταξύ ασθενών με και χωρίς RPT, οφειλόταν στην ύπαρξη κάποιου άλλου παράγοντα που απαντούσε συχνότερα σε μια από τις δυο παραπάνω ομάδες ασθενών, όπως π.χ. η παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού ($p=0.01$, Πίνακας 12). Για να απαντηθεί αυτό το ερώτημα πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση, στην οποία συμπεριλήφθηκαν όλοι οι παράγοντες (παροχέτευση μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού, pH_{pf} , LDH_{pf} , $Glupf$ και CRP_{ser}) που φάνηκε ότι παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση. Από την ανάλυση αυτή, της οποίας τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 14, διαπιστώθηκε ότι η CRP_{ser} και $Glupf$ ήταν οι μόνοι παράγοντες που παρουσίαζαν ανεξάρτητη συσχέτιση με την RPT. Αυτό σημαίνει ότι τα σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP_{ser} στους ασθενείς που αργότερα ανέπτυξαν RPT, δεν μπορούν να αποδοθούν στην πιθανή φλεγμονή που προκάλεσε η επεμβατική παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού αλλά πρέπει να δεχτούμε ότι οφείλονταν αποκλειστικά στη φλεγμονώδη αντίδραση που προκλήθηκε από την υποκείμενη λοίμωξη, και οδήγησε με τη σειρά της στην ανάπτυξη RPT.

Πίνακας 14. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που σχετίζονταν με RPT

μονοπαραγοντική ανάλυση			
μεταβλητή	OR	95% CI	p value
$Glupf$	0.98	0.96-0.99	0.047
παροχέτευση	5.77	1.29-25.70	0.021
CRP_{ser}	1.16	1.05-1.27	0.002
πολυπαραγοντική ανάλυση			
μεταβλητή	adjusted OR	95% CI	p value
$Glupf$	0.80	0.66-0.98	0.031
CRP_{ser}	1.18	1.06-1.33	0.004

RPT: υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση, OR: odds ratio

10.4 Συσχέτιση CRP υπεζωκοτικού υγρού και ορού

Η παρατήρηση ότι από τη μία πλευρά η CRP_{pf} εμφάνισε μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από την CRP_{ser} για την αναγνώριση των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών και από την άλλη ότι μόνο η CRP_{ser} αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα ανάπτυξης RPT, ώθησε στη διερεύνηση της συσχέτισης των επιπέδων της CRP στον ορό και το υπεζωκοτικό υγρό σε ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή. Αυτή η διερεύνηση πραγματοποιήθηκε αρχικά στο σύνολο των ασθενών και ακολούθως ξεχωριστά στους ασθενείς με επιπλεγμένη ή μη-επιπλεγμένη ΠΠΣ καθώς και σε εκείνους που εμφάνισαν ή όχι RPT. Τα αποτελέσματα αυτής της διερεύνησης έδειξαν ότι σε καμία από τις παραπάνω περιπτώσεις δεν υπήρχε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CRP στον ορό και το υπεζωκοτικό υγρό (Εικόνα 16).

Εικόνα 16. Συσχέτιση επιπέδων CRP ορού και υπεζωκοτικού υγρού σε ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή.

PPE: παραπνευμονική συλλογή, RPT: υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση

10.5 Επαναληψιμότητα μετρήσεων

Για να ελεγχθεί η επαναληψιμότητα των μετρήσεων της CRP στον ορό και το υπεζωκοτικό υγρό, πραγματοποιήθηκαν δύο διαδοχικές μετρήσεις την ίδια ημέρα σε δείγματα ορού και υπεζωκοτικού υγρού από μια υπο-ομάδα 15 ασθενών που επιλέχθηκαν τυχαία. Στη συνέχεια, συγκρίθηκαν οι μέσοι όροι των δύο μετρήσεων προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ τους (Εικόνα 17). Τα αποτελέσματα των συγκρίσεων αυτών που φαίνονται στον Πίνακα 15, έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μετρήσεων και επομένως η μέθοδος μέτρησης παρουσίαζε ικανοποιητική επαναληψιμότητα.

Πίνακας 15. Αποτελέσματα ελέγχου επαναληψιμότητας μετρήσεων CRP				
	1 ^η μέτρηση	2 ^η μέτρηση	CV	p-value
CRP _{pf} (mg/L) *	75.61±45.14	75.45±44.13	59.70%	0.94
CRP _{ser} (mg/L) *	121.60±82.36	117.7±76.10	58.49%	0.27

*: μέσος± SD, CV: συντελεστής διακύμανσης (coefficient of variance)

Εικόνα 17. Σύγκριση μέσων όρων δύο διαδοχικών μετρήσεων της CRP υπεζωκοτικού υγρού και ορού

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του προγνωστικού ρόλου της CRP στους ασθενείς με μη-πυώδεις παραπνευμονικές συλλογές. Πιο συγκεκριμένα, διερευνήθηκε η χρησιμότητα της CRP στην πρόβλεψη υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης αλλά και στον καθορισμό της ανάγκης για παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού σε ασθενείς με μη-πυώδεις παραπνευμονικές συλλογές. Τα αποτελέσματα από τους 54 ασθενείς που μελετήθηκαν υποδηλώνουν ότι η CRP θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης στις παραπνευμονικές συλλογές. Ειδικότερα, φάνηκε ότι η CRP_{ser} όχι μόνο ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που τελικά ανέπτυξαν υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση αλλά επίσης, αποτελούσε τον ακριβέστερο δείκτη που συσχετίζεται με αυτή. Επιπλέον, η CRP_{ser} ήταν σημαντικά υψηλότερη στις παραπνευμονικές συλλογές στις οποίες απαιτήθηκε παροχέτευση του υγρού για τη θεραπεία τους, κάτι που ίσχυε επίσης και για την CRP_{pf}. Τόσο η CRP_{ser} όσο και η CRP_{pf} ήταν λιγότερο ακριβείς από τους κλασικούς δείκτες (pH, LDH, γλυκόζη) για την αναγνώριση των παραπνευμονικών συλλογών που απαιτούν παροχέτευση. Παρόλα αυτά, ο συνδυασμός των κλασικών δεικτών με τη CRP με τη χρήση ενός «ΚΑΙ» ή «Η'» κανόνα βελτίωσε την θετική και αρνητική τους προγνωστική αξία, αντίστοιχα.

Η επίπτωση (20%) της υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης στους ασθενείς της παρούσας μελέτης ανήλθε στα ίδια περίπου επίπεδα με αυτά που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς προηγούμενων μελετών (14-17%)⁴¹⁷.⁴¹⁸. Η ανεύρεση επιπέδων CRP_{ser} >150 mg/L είχε 61% ευαισθησία και 91% ειδικότητα για την πρόβλεψη υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης ενώ αντίθετα, η CRP_{pf} δεν φάνηκε να είναι χρήσιμη για αυτό

τον σκοπό. Κάτι ανάλογο έχει αναφερθεί και σε παλαιότερη μελέτη ασθενών με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή, κατά την οποία επίσης διαπιστώθηκε ότι η CRP_{ser} αλλά όχι η CRP_{pf} θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης. Αυτό το φαινόμενο πιθανότατα οφείλεται στο ότι τα επίπεδα της CRP στον ορό αντανακλούν απευθείας το μέγεθος της παραγωγής αυτής της πρωτεΐνης από το ήπαρ. Αντίθετα, τα επίπεδα της CRP στο υπεζωκοτικό υγρό σε ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή, επηρεάζονται από τη διαπερατότητα της υπεζωκοτικής μεμβράνης, η οποία σε γενικές γραμμές αυξάνεται ή μειώνεται σε περίπτωση υπεζωκοτικής φλεγμονής ή ίνωσης, αντίστοιχα⁴¹⁹. Αυτή πιθανότατα είναι και η εξήγηση για την ασθενή συσχέτιση των επιπέδων της CRP μεταξύ ορού και υπεζωκοτικού υγρού αλλά και για το γεγονός ότι η CRP_{pf} δεν φάνηκε να αποτελεί ικανοποιητικό προγνωστικό δείκτη υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης.

Η ανάγκη για παροχέτευση μιας παραπνευμονικής συλλογής είναι αναμφίβολα επιβαλλόμενη σε περίπτωση που αναρροφηθεί πυώδες υγρό από την υπεζωκοτική κοιλότητα ή σε περίπτωση που απομονωθούν μικρόβια από ένα μη-πυώδες υπεζωκοτικό υγρό^{3, 6, 51}. Εάν ληφθεί υπόψη όμως η χαμηλή ευαισθησία (20-40%) των καλλιιεργειών υπεζωκοτικού υγρού, γίνεται κατανοητό ότι η απόφαση για παροχέτευση είναι ιδιαίτερα δύσκολη στην πλειοψηφία των ασθενών με μη-πυώδη παραπνευμονική συλλογή⁵. Τα κλασικά κριτήρια που συμβάλλουν στη λήψη της ορθής απόφασης σε τέτοιες περιπτώσεις, περιλαμβάνουν την ανεύρεση pH <7.20, LDH >1000 IU/L και γλυκόζη <60 mg/dl στο υπεζωκοτικό υγρό^{3, 6, 51, 63}. Αν και οι τρέχουσες οδηγίες για την αντιμετώπιση των παραπνευμονικών συλλογών προτείνουν το pH <7.20 ως το ακριβέστερο κριτήριο για αυτό τον σκοπό, οι Jimenez et al σε μια μελέτη 238 ασθενών με παραπνευμονική συλλογή διαπίστωσαν ότι σε ορισμένους ασθενείς με pH: 7.20-7.37 απαιτήθηκε τελικά παροχέτευση ενώ από την άλλη πλευρά, 33% των παραπνευμονικών συλλογών με pH: 7.00-7.20

υποχώρησαν με τη χορήγηση μόνο αντιβιοτικής αγωγής⁴¹⁷. Επιπλέον, έχει αποδειχτεί ότι η ακρίβεια της μέτρησης του pH στο υπεζωκοτικό υγρό εξαρτάται σημαντικά από τη μέθοδο συλλογής του δείγματος και ότι παράγοντες όπως η παραμονή αέρα ή ξυλοκαΐνης στη σύριγγα συλλογής του υγρού καθώς και η καθυστέρηση στη διενέργεια της μέτρησης μπορούν να μεταβάλλουν σημαντικά την τιμή του μετρούμενου pH και να επηρεάσουν τις κλινικές αποφάσεις⁴²⁰. Στην παρούσα μελέτη, το κριτήριο pH <7.20 είχε την καλύτερη διαγνωστική απόδοση για τον εντοπισμό των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών, επιδεικνύοντας 91% ευαισθησία, 93% ειδικότητα και 93% αρνητική προγνωστική αξία. Παρόλα αυτά, εάν η απόφαση για παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού βασιζόταν αποκλειστικά και μόνο σε αυτό το κριτήριο, περίπου ένας στους δέκα ασθενείς θα υποβαλλόταν σε άσκοπους επεμβατικούς χειρισμούς ενώ ανάλογο ποσοστό ασθενών θα εμφάνιζε σηπτικό σύνδρομο εξαιτίας της καθυστέρησης στην παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού.

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε την αξία της CRP_{ser} για την αναγνώριση των μη-πυωδών παραπνευμονικών συλλογών που απαιτούν παροχέτευση. Παλαιότερες μελέτες άλλων ερευνητών έχουν εκτιμήσει τη χρησιμότητα της CRP_{pf} για αυτό τον σκοπό. Έτσι, σε δύο μελέτες ασθενών με μη-πυώδεις παραπνευμονικές συλλογές, οι Porcel et al αναφέρουν ότι επίπεδα CRP_{pf} >80 mg/L (AUC: 0.79 και 0.81) είναι σε θέση να αναγνωρίσουν τις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές με ~70% ευαισθησία και ~73% ειδικότητα^{405, 407}. Επιπλέον, οι Chen et al έχουν δημοσιεύσει ότι σε μια μελέτη τους τα επίπεδα CRP_{pf} >87 mg/L (AUC: 0.94) έδειξαν 80% ευαισθησία και 97% ειδικότητα για την αναγνώριση των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών⁴⁰⁶. Παρόλα αυτά, η σημαντικά υψηλότερη ακρίβεια της CRP_{pf} που αναφέρθηκε σε αυτή τη μελέτη, πιθανότατα προέκυψε εξαιτίας του ότι οι ερευνητές συμπεριέλαβαν και ασθενείς με πυώδεις παραπνευμονικές συλλογές, γεγονός που δεν είναι κλινικά συμβατό^{6, 51}.

Προκειμένου να συγκριθεί η CRP με τα κλασικά διαγνωστικά κριτήρια επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής, η απόφαση για παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού στην παρούσα μελέτη βασίστηκε στην εμπειρία του θεράποντος ιατρού. Για αυτόν λοιπόν τον σκοπό, επίπεδα $CRP_{ser} > 83$ mg/L και $CRP_{pf} > 78.5$ mg/L έδειξαν 47% και 84% ευαισθησία, με 87% και 65% ειδικότητα, αντίστοιχα. Και οι δύο αυτές παράμετροι ήταν κατώτερες των κλασικών κριτηρίων για να προσδιορίσουν την ανάγκη παροχέτευσης μιας παραπνευμονικής συλλογής. Παρόλα αυτά, ο συνδυασμός των κλασικών κριτηρίων με τη CRP χρησιμοποιώντας έναν «ΚΑΙ» ή «Η'» κανόνα, βελτίωσε τη θετική και αρνητική τους προγνωστική αξία, αντίστοιχα. Αυτός ο συνδυασμός των κριτηρίων μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμος σε αμφίβολες περιπτώσεις όπου οι τιμές των κλασικών δεικτών (pH, LDH, γλυκόζη) βρίσκονται πολύ κοντά στα συνιστώμενα όρια (cut-offs: 7.20, 1000 IU/L και 60 mg/dl, αντίστοιχα). Για παράδειγμα, στις παραπνευμονικές συλλογές που εμφανίζουν pH > 7.20 αλλά < 7.30 , η συνύπαρξη επιπέδων $CRP_{ser} < 83$ mg/L θα εντόπιζε τις συλλογές που σίγουρα θα υποχωρούσαν με χορήγηση μόνο αντιβιοτικής αγωγής (NPV: 100%). Από την άλλη πλευρά, επίπεδα $CRP_{ser} > 83$ mg/L σε παραπνευμονικές συλλογές που εμφανίζουν γλυκόζη υπεζωκοτικού υγρού μεταξύ 50 mg/dl και 60 mg/dl, θα εντόπιζε με απόλυτη ασφάλεια τις συλλογές που δεν θα υποχωρούσαν χωρίς την παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού (PPV: 100%).

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Καταρχήν, ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είναι δυνατόν να περιορίζει την ισχύ των συμπερασμάτων της. Δεύτερον, το γεγονός ότι η απόφαση για παροχέτευση των παραπνευμονικών συλλογών βασίστηκε στην εμπειρία του θεράποντος ιατρού, θα μπορούσε να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματα. Όπως προαναφέρθηκε όμως, δεν υπάρχει στην παρούσα φάση κάποιο «gold standard» κριτήριο που να συμβάλλει στην απόλυτα ορθή λήψη απόφασης σχετικά με το εάν πρέπει

ή όχι να παροχετευθεί μια μη-πυώδης παραπνευμονική συλλογή. Επιπλέον, είναι πιθανό οι θεράποντες ιατροί να έλαβαν υπόψη τους τα επίπεδα των pH, LDH και γλυκόζης του υπεζωκοτικού υγρού προκειμένου να αποφασίσουν για την αναγκαιότητα παροχέτευσης της συλλογής, γεγονός που θα μπορούσε να έχει επηρεάσει περαιτέρω τα αποτελέσματα της μελέτης. Τρίτον, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η ανίχνευση της υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης στην ακτινογραφία θώρακος δεν θα έπρεπε να χρησιμοποιηθεί ως έκβαση των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή καθώς δεν αποτελεί εγγύηση ότι ο ασθενής θα εμφανίζει και συνοδό περιοριστικό σύνδρομο και επομένως δεν έχει κλινικό αντίκτυπο. Η αλήθεια είναι ότι η ιδανική προσέγγιση για την ανάδειξη πιθανής διαταραχής της λειτουργικότητας των πνευμόνων στους 6 μήνες μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο, θα ήταν η διενέργεια λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού αλλά δυστυχώς αυτό δεν πραγματοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη. Παρόλα αυτά, παλαιότερη μελέτη έχει δείξει ότι η ύπαρξη υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης >10 mm στην ακτινογραφία θώρακος, έχει 96% ειδικότητα για την πρόβλεψη περιοριστικού συνδρόμου σε ασθενείς με φυματιώδη πλευρίτιδα⁴²¹. Τέλος, η CT θώρακος θα ήταν πιθανότατα περισσότερο ακριβής από την απλή ακτινογραφία θώρακος για την ανίχνευση και μέτρηση της υπολειμματικής υπεζωκοτικής πάχυνσης αλλά δεν χρησιμοποιήθηκε επειδή σχετιζόταν με έκθεση των ασθενών σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην παρούσα μελέτη αποδείχτηκε ότι η C-reactive protein αποτελεί έναν βιολογικό δείκτη που είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα για την εκτίμηση της πρόγνωσης των μη-πυωδών παραπνευμονικών συλλογών. Ειδικότερα, αναδείχθηκε η αξία της στην πρόβλεψη τόσο των βραχυπρόθεσμων (υπεζωκοτική λοίμωξη) όσο και των μακροπρόθεσμων (υπολειμματική υπερζωκοτική πάχυνση) υπερζωκοτικών επιπλοκών σε ασθενείς με μη-πυώδη παραπνευμονική συλλογή.

Αναλυτικότερα, τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης είναι τα ακόλουθα:

1. Τα επίπεδα της CRP ορού αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα ανάπτυξης υπολειμματικής υπερζωκοτικής πάχυνσης σε ασθενείς με μη-πυώδη παραπνευμονική συλλογή. Αντίθετα, τα επίπεδα της CRP υπερζωκοτικού υγρού σε αυτούς τους ασθενείς, δεν σχετίζονται με τη μελλοντική (6 μήνες) εγκατάσταση υπολειμματικής υπερζωκοτικής πάχυνσης και δεν αποτελούν αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη για αυτό τον σκοπό.

2. Η CRP ορού αποτελεί ακριβέστερο βιολογικό δείκτη για την πρόβλεψη μελλοντικής (6 μήνες) εγκατάστασης υπολειμματικής υπερζωκοτικής πάχυνσης σε ασθενείς με μη-πυώδεις παραπνευμονικές συλλογές, συγκριτικά με τους κλασικούς δείκτες (pH, LDH και γλυκόζη υπερζωκοτικού υγρού) που χρησιμοποιούνται σήμερα για την εκτίμηση του βαθμού της υπερζωκοτικής φλεγμονής σε αυτούς τους ασθενείς. Επίπεδα CRP ορού >150 mg/L παρουσιάζουν 91% ειδικότητα, 61% ευαισθησία και LR(+): 6.7 για αυτό τον σκοπό.

3. Οι ασθενείς με μη-πυώδη παραπνευμονική συλλογή, η οποία απαιτεί παροχέτευση για την αντιμετώπισή της, εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP ορού και υπεζωκοτικού υγρού συγκριτικά με εκείνους στους οποίους η συλλογή υποχωρεί με τη χορήγηση μόνο αντιβιοτικών. Η CRP ορού και υπεζωκοτικού υγρού είναι δυνατόν να αναγνωρίσουν τις παραπνευμονικές συλλογές που απαιτούν παροχέτευση για την αντιμετώπισή τους. Παρόλα αυτά, η διαγνωστική τους ακρίβεια για αυτό τον σκοπό είναι κατώτερη των κλασικών δεικτών (pH, LDH και γλυκόζη υπεζωκοτικού υγρού). Επίπεδα CRP ορού >83 mg/L και CRP υπεζωκοτικού υγρού >78.5 mg/L αναγνωρίζουν τις μη-πυώδεις παραπνευμονικές συλλογές που απαιτούν παροχέτευση με 47% και 84% ευαισθησία και 85% και 65% ειδικότητα, αντίστοιχα.

4. Ο συνδυασμός της CRP ορού ή υπεζωκοτικού υγρού με τα κλασικά κριτήρια (pH <7.20 , LDH >1000 IU/L, γλυκόζη <60 mg/dl στο υπεζωκοτικό υγρό) αναγνώρισης των μη-πυωδών παραπνευμονικών συλλογών που απαιτούν παροχέτευση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της διαγνωστικής απόδοσης των τελευταίων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι παραπνευμονικές συλλογές (parapneumonic effusions, PPE) που απαιτούν παροχέτευση για την αντιμετώπισή τους, ονομάζονται επιπλεγμένες (complicated PPE, CPPE). Μετά την υποχώρηση μιας παραπνευμονικής συλλογής, είναι δυνατόν να παραμείνει υπολειμματική υπεζωκοτική πάχυνση (residual pleural thickening, RPT).

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η υπόθεση ότι τα επίπεδα της CRP στο υπεζωκοτικό υγρό (CRP_{pf}) και στον ορό (CRP_{ser}) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση των CPPE και την πρόβλεψη της RPT.

Υλικό και Μέθοδος: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς με μη-πυώδη PPE που εισήχθησαν σε δυο τριτοβάθμια νοσοκομεία κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 30-μηνών. Τα αρχικά επίπεδα των CRP_{pf} και CRP_{ser} συγκρίθηκαν μεταξύ ασθενών με επιπλεγμένη ή μη-επιπλεγμένη PPE (uncomplicated PPE, UCPPE) καθώς και μεταξύ ασθενών με ή χωρίς RPT >10mm, 6 μήνες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Πραγματοποιήθηκε ROC-ανάλυση προκειμένου να προσδιοριστούν οι cut-off τιμές για την αναγνώριση των CPPE και την πρόβλεψη της RPT. Τέλος, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση (logistic regression analysis) προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση της CRP με την RPT.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 54 ασθενείς. Οι ασθενείς με CPPE (n=23) εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP_{pf} και CRP_{ser} συγκριτικά με εκείνους που έπασχαν από UCPPE. Για την αναγνώριση των CPPE, επίπεδα CRP_{pf} >78.5 mg/L και CRP_{ser} >83 mg/L είχαν 84% και 47% ευαισθησία, με 65% και 87% ειδικότητα, αντίστοιχα. Τα κλασικά κριτήρια (pH <7.20, LDH >1000 IU/L, γλυκόζη <60 mg/dl στο υπεζωκοτικό υγρό) ήταν ανώτερα για αυτό τον σκοπό. Ο συνδυασμός των κλασικών κριτηρίων με τη CRP χρησιμοποιώντας έναν

«ΚΑΙ» ή «Η'» κανόνα, βελτίωσε τη θετική και αρνητική προγνωστική τους αξία, αντίστοιχα. Η CRP_{ser} αποδείχτηκε ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την ανάπτυξη RPT (adjusted OR: 1.18). Επίπεδα CRP_{ser} >150 mg/L είχαν 91% ειδικότητα και 61% ευαισθησία για την πρόβλεψη RPT.

Συμπέρασμα: Η παρούσα μελέτη ανέδειξε την αξία της CRP_{ser} για την πρόβλεψη της RPT σε ασθενείς με PPE. Επιπλέον, φάνηκε ότι όταν τα επίπεδα της CRP χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τα κλασικά κριτήρια, μπορεί να αποτελέσουν σημαντικό βοήθημα για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με μη-πυώδη παραπνευμονική συλλογή.

ABSTRACT

Background: Parapneumonic effusions (PPE) that require drainage are referred to as complicated parapneumonic effusions (CPPE). Following resolution of these effusions, residual pleural thickening (RPT) may persist.

Objectives: We hypothesize that the concentrations of CRP in pleural fluid (CRPpf) and serum (CRPser) can be used to identify CPPE and to predict RPT.

Methods: All patients with non-purulent PPE, who were admitted to two tertiary hospitals during a 30-month period, were enrolled in the study. Baseline CRPpf and CRPser levels were compared between patients with complicated or uncomplicated PPE, as well as between patients with or without RPT of >10 mm, 6 months after discharge from hospital. Cutoff values for identification of CPPE and prediction of RPT were determined by receiver operating characteristic curve analysis. Logistic regression analysis was performed to assess the association between CRP levels and RPT.

Results: Fifty-four patients were included in the study. Patients with CPPE ($n = 23$) had significantly higher levels of both CRPpf and CRPser than those with uncomplicated PPE. For identification of CPPE, a CRPpf level >78.5 mg/L and a CRPser level >83 mg/L gave 84% and 47% sensitivity, with 65% and 87% specificity, respectively. Classical criteria (pleural fluid pH <7.20, LDH >1000 IU/L, glucose <600 mg/L) were superior for this purpose. A combination of classical biomarkers with **CRP levels using an 'AND' or 'OR' rule improved** the positive and negative predictive values, respectively. CRPser was an independent predictor for development

of RPT (adjusted OR 1.18). A CRPser level >150 mg/L had 91% specificity and 61% sensitivity for prediction of RPT.

Conclusions: This study demonstrated the value of CRPser for prediction of RPT in patients with PPE. Moreover, when used in combination with classical biomarkers, CRP levels may be a useful adjunct for decision-making in relation to treatment of patients with non-purulent PPE.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. *Chest* 1993; 104(5): 1486-9
2. Light RW. Approach to the patient. In: Light RW (ed.). *Pleural Diseases*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 109-119
3. Light RW. Parapneumonic Effusions and Empyema. In: Light RW (ed.). *Pleural Diseases*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 179-210
4. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, et al. The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM* 1996; 89(4): 285-9
5. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, et al. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7): 817-23
6. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118(4): 1158-71
7. Davies CW, Gleeson FV, Davies RJ. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 2003; 58(S2): 18-28
8. Rahman NM, Wang NS. Anatomy of the pleura. In: Light RW and Lee YCG (ed.). *Textbook of pleural diseases*, 2nd ed. Hodder Arnold, London, 2008; 13-25
9. West JB, Fu Z, Gaeth AP, Short RV. Fetal lung development in the elephant reflects the adaptations required for snorkeling in adult life. *Respir Physiol Neurobiol*, 2003; 138(2-3): 325-33
10. Wilson A. On the history of disease-concepts: the case of pleurisy. *Hist Sci*, 2000; 3(121): 271-319
11. Tassi GF, Marchetti GP. Pleural disease: historic perspective. In: Light RW and Lee YCG (ed.). *Textbook of pleural diseases*, 2nd ed. Hodder Arnold, London, 2008; 1-9
12. Aristotle, Lennox JG. *On the parts of animals*. Clarendon Aristotle series. Clarendon Press, Oxford University Press, Oxford, 2001
13. Wilson LG, Erasistratus. *Galen and the pneuma*. *Bull Hist Med* 1959; 33: 293-314
14. Pliny, Bostock J, Riley HT. *The natural history of Pliny*. H. G. Bohn, London, 1855
15. Galen, Duckworth WLH, Towers B. *On anatomical procedures, the later books*. University Press, Cambridge, 1962

16. Aretaeus, Adams F. *The extant works of Aretaeus, the Cappadocian*. Milford House, Boston, 1972
17. Patten BM, Carlson BM. *Foundations of embryology*, 3rd ed. McGraw-Hill, New York, 1974
18. Hesseldahl H, Larsen JF. Ultrastructure of human yolk sac: endoderm, mesenchyme, tubules and mesothelium. *Am J Anat* 1969; 126(3): 315-35
19. Light RW. Anatomy of the pleura. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 1-6
20. Parungo CP, Colson YL, Kim SW, et al. Sentinel lymph node mapping of the pleural space. *Chest* 2005; 127(5): 1799-804
21. Wang NS. The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111(1): 12-20
22. Li YY, Li JC. Ultrastructure and three-dimensional study of the lymphatic stomata in the costal pleura of the rabbit. *Microsc Res Tech* 2003; 62(3): 240-6
23. Li YY, Li JC. Ultrastructural study of pleural lymphatic drainage unit and effect of nitric oxide on the drainage capacity of pleural lymphatic stomata in the rat. *Ann Anat* 2004; 186(1): 25-31
24. Wang NS. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110(5): 623-33
25. Michailova KN. The serous membranes in the cat. Electron microscopic observations. *Ann Anat* 1996; 178(5): 413-24
26. Mariassy AT, Wheeldon EB. The pleura: a combined light microscopic, scanning, and transmission electron microscopic study in the sheep. I. Normal pleura. *Exp Lung Res* 1983; 4(4): 293-314
27. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, Staub NC. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am J Anat* 1982; 165(3): 277-94
28. Michailova K, Wassilev W, Wedel T. Scanning and transmission electron microscopic study of visceral and parietal peritoneal regions in the rat. *Ann Anat* 1999; 181(3): 253-60
29. Andrews PM, Porter KR. The ultrastructural morphology and possible functional significance of mesothelial microvilli. *Anat Rec* 1973; 177(3): 409-26
30. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997; 10(1): 219-25
31. Noppen M. Normal physiological fluid and cellular contents. In: Light RW and Lee YCG (ed). *Textbook of pleural diseases*, 2nd ed. Hodder Arnold, London, 2008; 39-42

32. Noppen M. Normal volume and cellular contents of pleural fluid. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7(4): 180-2
33. Rolf LL, Travis DM. Pleural fluid-plasma bicarbonate gradients in oxygen-toxic and normal rats. *Am J Physiol* 1973; 224(4): 857-61
34. Mills PC, Chen Y, Hills YC, Hills BA. Comparison of surfactant lipids between pleural and pulmonary lining fluids. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(4): 292-6
35. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev* 2004; 84(2): 385-410
36. Miserocchi G, Venturoli D, Negrini D, Del Fabbro M. Model of pleural fluid turnover. *J Appl Physiol* 1993; 75(4): 1798-806
37. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 2002; 20(6): 1545-58
38. Light RW. Physiology of the pleural space. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 7-16
39. Light RW. Radiographic examinations. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 54-72
40. Capper SJ, Ross JJ, Sandstrom E, et al. Transoesophageal echocardiography for the detection and quantification of pleural fluid in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2007; 98(4): 442-6
41. Light RW, Jenkinson SG, Minh VD, George RB. Observations on pleural fluid pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121(5): 799-804
42. Eid AA, Keddissi JI, Kinasewitz GT. Hypoalbuminemia as a cause of pleural effusions. *Chest* 1999; 115(4): 1066-9
43. Aiba M, Inatomi K, Homma H. Lymphatic system or hydro-oncotic forces. Which is more significant in drainage of pleural fluid? *Jpn J Med* 1984; 23(1): 27-33
44. Leckie WJ, Tothill P. Albumin turnover in pleural effusions. *Clin Sci* 1965; 29(2): 339-52
45. Allen SJ, Laine GA, Drake RE, Gabel JC. Superior vena caval pressure elevation causes pleural effusion formation in sheep. *Am J Physiol* 1988; 255(3): 492-5
46. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology* 2008; 108(4): 735-48
47. Tang KJ, Robbins IM, Light RW. Incidence of pleural effusions in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension patients. *Chest* 2009; 136(3): 688-93

48. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician* 2006; 73(7): 1211-20
49. Light RW. Clinical Manifestations and Useful Tests. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 73-108
50. Antony VB, Bellew BF. Pleural inflammation and infection. In: Light RW and Lee YCG (ed). *Textbook of pleural diseases*, 2nd ed. Hodder Arnold, London, 2008; 59-70
51. Davies HE, Davies RJ, Davies CW. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline. *Thorax* 2010; 65 (S2): 41-53
52. Lisboa T, Waterer GW, Lee YG. Pleural Infection: Changing Bacteriology and Its Implications. *Respirology* 2011; 16(4): 598-603
53. Bowditch HI. Paracentesis thoracic: an analysis of 25 cases of pleuritic effusion. *Am Med Monthly* 1853: 3-45
54. Hewitt C. Drainage of empyema. *Br Med J* 1876; 1: 317
55. Estlander JA. Sur le resection des cote dans l'empyeme cgronique. *Rev Mens Med Chir* 1897; 8: 885
56. Schede M. Die Behandlung der empyeme. *Verh Innere Med Weisbaden* 1890; 9: 41
57. Eggers C. Radical Operation for Chronic Empyema. *Ann Surg* 1923; 77(3): 327-53
58. Fowler GR. A case of thoracoplasty for the removal of a large cicatricial fibrous growth from the interior of the chest, the result of an old empyema. *Med Rec* 1893; 44: 938
59. Beck C. Thoracoplasty in America and visceral pleurectomy with report of a case. *JAMA* 1897; 28: 58
60. Stone WJ. The management of postpneumonic empyema based upon 310 cases. *Am J Med Sci* 1919; 158: 1-29
61. Commission E. Cases of empyema at Camp Lee, Virginia. *JAMA* 1918; 71: 366-373
62. Tillett WS, Sherry S, Read CT. The use of streptokinase-streptodornase in the treatment of postneumonic empyema. *J Thorac Surg* 1951; 21(3): 275-97
63. Rahman NM, Davies RJO. Effusions from infections: parapneumonic effusion and empyema. In: Light RW and Lee YCG (ed). *Textbook of pleural diseases*. Hodder Arnold, London, 2008; 341-366
64. Light RW, MacGregor MI, Ball WC, Jr., Luchsinger PC. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO₂. *Chest* 1973; 64(5): 591-6

65. Glenert J. Sugar levels in pleural effusions of different etiologies. *Acta Tuberc Pneumol Scand* 1962; 42: 222-7
66. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69(4): 507-12
67. Ferguson MK. Thoracoscopy for empyema, bronchopleural fistula, and chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(3): 644-5
68. Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(3): 813-17
69. Menendez R, Torres A, Zalacain R, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59(11): 960-5
70. Hasley PB, Albaum MN, Li YH, et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? *Arch Intern Med* 1996; 156(19): 2206-12
71. Espana PP, Capelastegui A, Quintana JM, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21(4): 695-701
72. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (S2): 27-72
73. Bartlett JG, Finegold SM. Anaerobic infections of the lung and pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110(1): 56-77
74. Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1978; 74(2): 170-3
75. Kaye MG, Fox MJ, Bartlett JG, et al. The clinical spectrum of Staphylococcus aureus pulmonary infection. *Chest* 1990; 97(4): 788-92
76. Hendren WH 3rd, Haggerty RJ. Staphylococcal pneumonia in infancy and childhood; analysis of seventy-five cases. *J Am Med Assoc* 1958; 168(1): 6-16
77. Welch CC, Tombridge TL, Baker WJ, Kinney RJ. beta-hemolytic streptococcal pneumonia: report of an outbreak in a military population. *Am J Med Sci* 1961; 242: 157-65
78. Basiliere JL, Bistrong HW, Spence WF. Streptococcal pneumonia. Recent outbreaks in military recruit populations. *Am J Med* 1968; 44(4): 580-9
79. Shafazand S, Doyle R, Ruoss S, et al. Inhalational anthrax: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest* 1999; 116(5): 1369-76

80. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(6): 933-44
81. Tillotson JR, Lerner AM. Characteristics of pneumonias caused by *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1967; 277(3): 115-22
82. Winer-Muram HT, Jennings SG, Wunderink RG, et al. Ventilator-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: radiographic findings. *Radiology* 1995; 195(1): 247-52
83. Sexauer WP, Quezado Z, Lippmann ML, Goldberg SK. Pleural effusions in right-sided endocarditis: characteristics and pathophysiology. *South Med J* 1992; 85(12): 1176-80
84. Holmes RB. Friedlander's pneumonia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1956; 75(4): 728-45
85. Braman SS, Donat WE. Explosive pleuritis. Manifestation of group A beta-hemolytic streptococcal infection. *Am J Med* 1986; 81(4): 723-6
86. Levin DC, Schwarz MI, Matthay RA, LaForce FM. Bacteremic hemophilus influenzae pneumonia in adults. A report of 24 cases and a review of the literature. *Am J Med* 1977; 62(2): 219-24
87. Asmar BI, Slovis TL, Reed JO, Dajani AS. Hemophilus influenzae type b pneumonia in 43 children. *J Pediatr* 1978; 93(3): 389-93
88. Ginsburg CM, Howard JB, Nelson JD. Report of 65 cases of Haemophilus influenzae b pneumonia. *Pediatrics* 1979; 64(3): 283-6
89. Tillotson JR, Lerner AM. Characteristics of pneumonias caused by *Bacillus proteus*. *Ann Intern Med* 1968; 68(2): 287-94
90. Evans AF, Oakley RH, Whitehouse GH. Analysis of the chest radiograph in Legionnaires' disease. *Clin Radiol* 1981; 32(4): 361-5
91. Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, et al. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest* 2000; 117(2): 398-403
92. Kroboth FJ, Yu VL, Reddy SC, Yu AC. Clinicoradiographic correlation with the extent of Legionnaire disease. *Am J Roentgenol* 1983; 141(2): 263-8
93. Randolph KA, Beekman JF. Legionnaires' disease presenting with empyema. *Chest* 1979; 75(3): 404-6
94. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine* 2000; 79(4): 210-21

95. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416
96. Shah RM, Wechsler R, Salazar AM, Spirn PW. Spectrum of CT findings in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Thorac Imaging* 2002; 17(1): 53-7
97. Pettersson T, Nyberg P, Nordstrom D, Riska H. Similar pleural fluid findings in pleuropulmonary tularemia and tuberculous pleurisy. *Chest* 1996; 109(2): 572-5
98. Patel SB, Mahler R. Clostridial pleuropulmonary infections: case report and review of the literature. *J Infect* 1990; 21(1): 81-5
99. Al-Anazi AR, Aziz S, Fouda MA. Brucellosis: haemorrhagic pleural effusion. *Med Princ Pract* 2005; 14(2): 118-20
100. Cooney TG, Harwood BR, Meisner DJ. *Haemophilus parainfluenzae* thoracic empyema. *Arch Intern Med* 1981; 141(7): 940-1
101. Bekemeyer WB, Zimmerman GA. Life-threatening complications associated with *Bacillus cereus* pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(3): 466-9
102. Madrazo A, Henderson MD, Baker L, et al. Massive empyema due to *Citrobacter diversus*. *Chest* 1975; 68(1): 105-6
103. Mazzulli T, Salit IE. Pleural fluid infection caused by *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13(4): 564-70
104. Skouras V, Polychronopoulos V, Light R. Bacteriology of pleural infection: "Streptococcus milleri group" in the limelight. *Pneumon* 2009; 22(1): 54-64
105. Finland M, Barnes MW. Changing ecology of acute bacterial empyema: occurrence and mortality at Boston City Hospital during 12 selected years from 1935 to 1972. *J Infect Dis* 1978; 137(3): 274-91
106. Bartlett JG, Gorbach SL, Thadepalli H, Finegold SM. Bacteriology of empyema. *Lancet* 1974; 1(7853): 338-40
107. Varkey B, Rose HD, Kutty CP, Politis J. Empyema thoracis during a ten-year period. Analysis of 72 cases and comparison to a previous study (1952 to 1967). *Arch Intern Med* 1981; 141(13): 1771-6
108. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospitals. *Chest* 1993; 103(5): 1502-7
109. Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ. Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2006; 119(10): 877-83

110. Thadepalli H, Gangopadhyay PK. Rapid diagnosis of anaerobic empyema by direct gas-liquid chromatography of pleural fluid. *Chest* 1980; 77(4): 507-13
111. Lampe RM, Chottipitayasunondh T, Sunakorn P. Detection of bacterial antigen in pleural fluid by counterimmunoelectrophoresis. *J Pediatr* 1976; 88(4): 557-60
112. Saito T, Iinuma Y, Takakura S, et al. Feasibility of flow cytometry for the detection of bacteria from body fluid samples. *J Infect Chemother* 2005; 11(5): 220-5
113. Ploton C, Freydiere AM, Benito Y, et al. Streptococcus pneumoniae thoracic empyema in children: rapid diagnosis by using the Binax NOW immunochromatographic membrane test in pleural fluids. *Pathol Biol* 2006; 54(8-9): 498-501
114. Saglani S, Harris KA, Wallis C, Hartley JC. Empyema: the use of broad range 16S rDNA PCR for pathogen detection. *Arch Dis Child* 2005; 90(1): 70-3
115. Lin YC, Chen HJ, Liu YH, et al. A 30-month experience of thoracic empyema in a tertiary hospital: emphasis on differing bacteriology and outcome between the medical intensive care unit (MICU) and medical ward. *South Med J* 2008; 101(5): 484-9
116. Liang SJ, Chen W, Lin YC, et al. Community-acquired thoracic empyema in young adults. *South Med J* 2007; 100(11): 1075-80
117. Jerng JS, Hsueh PR, Teng LJ, et al. Empyema thoracis and lung abscess caused by viridans streptococci. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(5): 1508-14
118. Tu CY, Hsu WH, Hsia TC, et al. The changing pathogens of complicated parapneumonic effusions or empyemas in a medical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2006; 32(4): 570-6
119. Wiener-Kronish JP, Sakuma T, Kudoh I, et al. Alveolar epithelial injury and pleural empyema in acute P. aeruginosa pneumonia in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol* 1993; 75(4): 1661-9
120. Kroegel C, Antony VB. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J* 1997; 10(10): 2411-8
121. Broaddus VC, Boylan AM, Hoeffel JM, et al. Neutralization of IL-8 inhibits neutrophil influx in a rabbit model of endotoxin-induced pleurisy. *J Immunol* 1994; 152(6): 2960-7
122. Broaddus VC, Hebert CA, Vitangcol RV, et al. Interleukin-8 is a major neutrophil chemotactic factor in pleural liquid of patients with empyema. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(4): 825-30
123. Light RW. Management of parapneumonic effusions. *Arch Intern Med* 1981; 141(10): 1339-41

124. Sahn SA, Reller LB, Taryle DA, et al. The contribution of leukocytes and bacteria to the low pH of empyema fluid. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(5): 811-5
125. Idell S, Girard W, Koenig KB, et al. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(1): 187-94
126. Aleman C, Alegre J, Monasterio J, et al. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. *Clin Sci* 2003; 105(5): 601-7
127. Mutsaers SE, Kalomenidis I, Wilson NA, Lee YC. Growth factors in pleural fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(4): 251-8
128. Sasse SA, Jadus MR, Kukes GD. Pleural fluid transforming growth factor-beta1 correlates with pleural fibrosis in experimental empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(6): 700-5
129. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997; 10(5): 1150-6
130. Landreneau RJ, Keenan RJ, Hazelrigg SR, et al. Thoracoscopy for empyema and hemothorax. *Chest* 1996; 109(1): 18-24
131. Neff CC, vanSonnenberg E, Lawson DW, Patton AS. CT follow-up of empyemas: pleural peels resolve after percutaneous catheter drainage. *Radiology* 1990; 176(1): 195-7
132. Van de Water JM. The treatment of pleural effusion complicating pneumonia. *Chest* 1970; 57(3): 259-62
133. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, et al. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64(7): 592-7
134. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121(3): 219-25
135. Brixey AG, Luo Y, Skouras V, et al. The efficacy of chest radiographs in detecting parapneumonic effusions. *Respirology* 2011; 16(6): 1000-4
136. Stavas J, vanSonnenberg E, Casola G, Wittich GR. Percutaneous drainage of infected and noninfected thoracic fluid collections. *J Thorac Imaging* 1987; 2(3): 80-7
137. Wu RG, Yuan A, Liaw YS, et al. Image comparison of real-time gray-scale ultrasound and color Doppler ultrasound for use in diagnosis of minimal pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(2): 510-4

138. Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, Gleeson FV. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* 2000; 55(7): 542-7
139. Stark DD, Federle MP, Goodman PC, et al. Differentiating lung abscess and empyema: radiography and computed tomography. *Am J Roentgenol* 1983; 141(1): 163-7
140. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004; 231(2): 440-5
141. Joseph J, Sahn SA. Connective tissue diseases and the pleura. *Chest* 1993; 104(1): 262-70
142. Hindle W, Yates DA. Pyopneumothorax Complicating Rheumatoid Lung Disease. *Ann Rheum Dis* 1965; 24: 57-60
143. Jones FL Jr, Blodgett RC Jr. Empyema in rheumatoid pleuropulmonary disease. *Ann Intern Med* 1971; 74(5): 665-71
144. Light RW. Pleural disease due to collagen vascular diseases. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 278-287
145. Light RW, Erozan YS, Ball WC, Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132(6): 854-60
146. Romano M, Catalano A, Nutini M, et al. 5-lipoxygenase regulates malignant mesothelial cell survival: involvement of vascular endothelial growth factor. *FASEB J* 2001; 15(13): 2326-36
147. Strizzi L, Vianale G, Catalano A, et al. Basic fibroblast growth factor in mesothelioma pleural effusions: correlation with patient survival and angiogenesis. *Int J Oncol* 2001; 18(5): 1093-8
148. Edwards JG, Cox G, Andi A, et al. Angiogenesis is an independent prognostic factor in malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2001; 85(6): 863-8
149. Aelony Y, Yao JF, King RR. Prognostic value of pleural fluid pH in malignant epithelial mesothelioma after talc poudrage. *Respiration* 2006; 73(3): 334-9
150. Heffner JE, Heffner JN, Brown LK. Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest* 2003; 123(6): 1887-94
151. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000; 117(1): 79-86
152. Martinez-Moragon E, Aparicio J, Sanchis J, et al. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration* 1998; 65(2): 108-13

153. Skouras V, Kalomenidis I. Chylothorax: diagnostic approach. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(4): 387-93
154. Bynum LJ, Wilson JE, 3rd. Radiographic features of pleural effusions in pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117(5): 829-34
155. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology* 1993; 189(1): 133-6
156. Light RW. Pleural effusions. *Med Clin North Am* 1977; 61(6): 1339-52
157. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64(S3): 1-55
158. Taryle DA, Good JT, Jr., Morgan EJ, 3rd, et al. Antibiotic concentrations in human parapneumonic effusions. *J Antimicrob Chemother* 1981; 7(2): 171-7
159. Hughes CE, Van Scoy RE. Antibiotic therapy of pleural empyema. *Semin Respir Infect* 1991; 6(2): 94-102
160. Niwa T, Nakamura A, Kato T, et al. Pharmacokinetic study of pleural fluid penetration of carbapenem antibiotic agents in chemical pleurisy. *Respir Med* 2006; 100(2): 324-31
161. Liapakis IE, Kottakis I, Tzatzarakis MN, et al. Penetration of newer quinolones in the empyema fluid. *Eur Respir J* 2004; 24(3): 466-70
162. Liapakis IE, Light RW, Pitiakoudis MS, et al. Penetration of clarithromycin in experimental pleural empyema model fluid. *Respiration* 2005; 72(3): 296-300
163. Saroglou M, Ismailos G, Tryfon S, et al. Penetration of azithromycin in experimental pleural empyema fluid. *Eur J Pharmacol* 2010; 626(2-3): 271-5
164. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(6): 1589-96
165. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 296-327
166. Snider GL, Saleh SS. Empyema of the thorax in adults: review of 105 cases. *Dis Chest* 1968; 54(5): 410-5
167. Davies CW, Kearney SE, Gleeson FV, Davies RJ. Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5): 1682-7
168. Miller KS, Sahn SA. Chest tubes. Indications, technique, management and complications. *Chest* 1987; 91(2): 258-64

169. Rahman NM, Maskell NA, Davies CW, et al. The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. *Chest* 2010; 137(3): 536-43
170. Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949; 28(1): 173-90
171. Barletta JF. Streptokinase and urokinase for the treatment of pleural effusions and empyemas. *Ann Pharmacother* 1999; 33(4): 495-8
172. Tuncozgun B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2001; 55(10): 658-60
173. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, et al. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions: a prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1): 291-5
174. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, et al. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1): 37-42
175. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52(5): 416-21
176. Talib SH, Verma GR, Arshad M, et al. Utility of intrapleural streptokinase in management of chronic empyemas. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 464-8
177. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, et al. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(1): 49-53
178. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352(9): 865-74
179. Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* 2011; 365(6): 518-26
180. LeMense GP, Strange C, Sahn SA. Empyema thoracis. Therapeutic management and outcome. *Chest* 1995; 107(6): 1532-7
181. Melloni G, Carretta A, Ciriaco P, et al. Decortication for chronic parapneumonic empyema: results of a prospective study. *World J Surg* 2004; 28(5): 488-93
182. Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43(5): 563-7
183. Dajczman E, Gordon A, Kreisman H, Wolkove N. Long-term postthoracotomy pain. *Chest*, 1991; 99(2): 270-4

184. Brutsche MH, Tassi GF, Gyorik S, et al. Treatment of sonographically stratified multiloculated thoracic empyema by medical thoracoscopy. *Chest* 2005; 128(5): 3303-9
185. Waller DA, Rengarajan A, Nicholson FH, Rajesh PB. Delayed referral reduces the success of video-assisted thoracoscopic debridement for post-pneumonic empyema. *Respir Med* 2001; 95(10): 836-40
186. Bilgin M, Akcali Y, Oguzkaya F. Benefits of early aggressive management of empyema thoracis. *ANZ J Surg* 2006; 76(3): 120-2
187. Wurnig PN, Wittmer V, Pridun NS, Hollaus PH. Video-assisted thoracic surgery for pleural empyema. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(1): 309-13
188. Angelillo Mackinlay TA, Lyons GA, Chimondeguy DJ, et al. VATS debridement versus thoracotomy in the treatment of loculated postpneumonia empyema. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(6): 1626-30
189. Katariya K, Thurer RJ. Surgical management of empyema. *Clin Chest Med* 1998; 19(2): 395-406
190. Nwilo J, Freeman H, McCord C. Malnutrition: an important determinant of fatal outcome in surgically treated pulmonary suppurative disease. *J Natl Med Assoc* 1989; 81(5): 525-9
191. Hewlett EL. Toxins and other virulence factors. In: Mandell G, Douglas R, and Bennett J (ed). *Principles and practice of infectious diseases*. Edinburgh: Churchill Livingstone, New York, 1995; 2-11
192. Christensen GD, Simpson WA, Beachey EH. Adhesion of bacteria to animal tissues: complex mechanisms. In: Savage DCFM, (ed). *Bacterial adhesion*. Plenum Press, New York, 1985; 279-306
193. Ofek I. General concepts and principles of bacterial adherence in animals and man. In: Beachey EH (ed). *Bacterial adherence*. Chapman and Hall, London, 1980; 1-29
194. Falkow S, Small P, Isberg R, et al. A molecular strategy for the study of bacterial invasion. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (S5): 450-5
195. Finlay BB, Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity. *Microbiol Rev* 1989; 53(2): 210-30
196. Beachey EH, Ofek I. Epithelial cell binding of group A streptococci by lipoteichoic acid on fimbriae denuded of M protein. *J Exp Med* 1976; 143(4): 759-71
197. Ohtsuka A, Yamana S, Murakami T. Localization of membrane-associated sialomucin on the free surface of mesothelial cells of the pleura, pericardium, and peritoneum. *Histochem Cell Biol* 1997; 107(6): 441-7

198. Payne NR, Horwitz MA. Phagocytosis of *Legionella pneumophila* is mediated by human monocyte complement receptors. *J Exp Med* 1987; 166(5): 1377-89
199. Dowling JN, Saha AK, Glew RH. Virulence factors of the family Legionellaceae. *Microbiol Rev* 1992; 56(1): 32-60
200. Hacker J, Ott M, Ludwig B, Rdest U. Intracellular survival and expression of virulence determinants of *Legionella pneumophila*. *Infection* 1991; 19 (S4): 198-201
201. Arp L. Bacterial infection of mucosal surfaces: an overview of cellular and molecular mechanisms. In: Roth J (ed). *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*. American Society of Microbiology, Washington DC, 1988; 3-27
202. Eidels L, Proia RL, Hart DA. Membrane receptors for bacterial toxins. *Microbiol Rev* 1983; 47(4): 596-620
203. Schlievert PM. Role of superantigens in human disease. *J Infect Dis* 1993; 167(5): 997-1002
204. Birnbaumer LM, Yatani A. Recent advances in the understanding of multiple roles of G proteins in coupling of receptors to ionic channels and other effectors. In: Moss J and Vaughan M (ed). *ADP-ribosylating toxins and G proteins: insights into signal transduction*. American Society for Microbiology, Washington DC, 1990; 225-266
205. Lee PK, Vercellotti GM, Deringer JR, Schlievert PM. Effects of staphylococcal toxic shock syndrome toxin 1 on aortic endothelial cells. *J Infect Dis* 1991; 164(4): 711-9
206. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990; 248(4956): 705-11
207. Ma C, Tarnuzzer RW, Chegini N. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in mesothelial cells and their regulation by transforming growth factor-beta1. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 477-85
208. Martin J, Yung S, Robson RL, et al. Production and regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 2000; 20(5): 524-33
209. Zannettino AC, Buhning HJ, Niutta S, et al. The sialomucin CD164 (MGC-24v) is an adhesive glycoprotein expressed by human hematopoietic progenitors and bone marrow stromal cells that serves as a potent negative regulator of hematopoiesis. *Blood* 1998; 92(8): 2613-28
210. Sasseti C, Van Zante A, Rosen SD. Identification of endoglycan, a member of the CD34/podocalyxin family of sialomucins. *J Biol Chem* 2000; 275(12): 9001-10
211. Doyonnas R, Kershaw DB, Duhme C, et al. Anuria, omphalocele, and perinatal lethality in mice lacking the CD34-related protein podocalyxin. *J Exp Med* 2001; 194(1): 13-27

212. Hilkens J, Ligtenberg MJ, Vos HL, Litvinov SV. Cell membrane-associated mucins and their adhesion-modulating property. *Trends Biochem Sci* 1992; 17(9): 359-63
213. Hjelle JT, Golinska BT, Waters DC, et al. Lectin staining of peritoneal mesothelial cells in vitro. *Perit Dial Int* 1991; 11(4): 307-16
214. Leak LV. Distribution of cell surface charges on mesothelium and lymphatic endothelium. *Microvasc Res* 1986; 31(1): 18-30
215. Frank MM, Joiner K, Hammer C. The function of antibody and complement in the lysis of bacteria. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (S5): 537-45
216. Fearon DT, Austen KF. Current concepts in immunology: the alternative pathway of complement--a system for host resistance to microbial infection. *N Engl J Med* 1980; 303(5): 259-63
217. Joiner KA. Complement evasion by bacteria and parasites. *Annu Rev Microbiol* 1988; 42: 201-30
218. Medzhitov R, Janeway CA, Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9(1): 4-9
219. Veena BA, Brendan FB. Pleural inflammation and infection. In: Light RW and Lee YCG (ed). *Textbook of pleural diseases*, 2nd ed. Hodder Arnold, London, 2008; 59-70
220. Zhang G, Ghosh S. Toll-like receptor-mediated NF-kappaB activation: a phylogenetically conserved paradigm in innate immunity. *J Clin Invest* 2001; 107(1): 13-9
221. Arriero MM, Rodriguez-Feo JA, Celdran A, et al. Expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneal tissue: regulation by Escherichia coli lipopolysaccharide. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(10): 1848-56
222. Chen JY, Chiu JH, Chen HL, et al. Human peritoneal mesothelial cells produce nitric oxide: induction by cytokines. *Perit Dial Int* 2000; 20(6): 772-7
223. Owens MW, Grisham MB. Nitric oxide synthesis by rat pleural mesothelial cells: induction by cytokines and lipopolysaccharide. *Am J Physiol* 1993; 265(2): 110-6
224. Lehrer RI, Barton A, Daher KA, et al. Interaction of human defensins with Escherichia coli. Mechanism of bactericidal activity. *J Clin Invest* 1989; 84(2): 553-61
225. Antony VB, Hott JW, Kunkel SL, et al. Pleural mesothelial cell expression of C-C (monocyte chemotactic peptide) and C-X-C (interleukin 8) chemokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12(6): 581-8
226. Burton DR, Woof JM. Human antibody effector function. *Adv Immunol* 1992; 51: 1-84

- 227. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature* 1997; 385(6617): 640-4
- 228. Hausmann MJ, Rogachev B, Weiler M, et al. Accessory role of human peritoneal mesothelial cells in antigen presentation and T-cell growth. *Kidney Int* 2000; 57(2): 476-86
- 229. Payne CM, Glasser L, Tischler ME, et al. Programmed cell death of the normal human neutrophil: an in vitro model of senescence. *Microsc Res Tech* 1994; 28(4): 327-44
- 230. Weinmann P, Gaehtgens P, Walzog B. Bcl-Xl- and Bax-alpha-mediated regulation of apoptosis of human neutrophils via caspase-3. *Blood* 1999; 93(9): 3106-15
- 231. Jonjic N, Peri G, Bernasconi S, et al. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med* 1992; 176(4): 1165-74
- 232. Krieger M, Stern DM. Series introduction: multiligand receptors and human disease. *J Clin Invest* 2001; 108(5): 645-7
- 233. Locksley R, Wilson C. Cell-mediated immunity and its role in host defence. In: Mandell G, Douglas R, and Bennett J (ed). *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, 1995; 102-49
- 234. Ellner JJ, Barnes PF, Wallis RS, Modlin RL. The immunology of tuberculous pleurisy. *Semin Respir Infect* 1988; 3(4): 335-42
- 235. Klein A, Talvani A, Silva PM, et al. Stem cell factor-induced leukotriene B4 production cooperates with eotaxin to mediate the recruitment of eosinophils during allergic pleurisy in mice. *J Immunol* 2001; 167(1): 524-31
- 236. Goldsby RA. *Immunology*, 5th ed. W.H. Freeman, New York, 2003
- 237. Malech H. Phagocytic cells: egress from marrow and diapedesis. In: Gallin J, Goldstein I, and Snyderman R (ed). *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. Raven Press, New York, 1988; 297-308
- 238. Weiss J, Elsbach P, Olsson I, Odeberg H. Purification and characterization of a potent bactericidal and membrane active protein from the granules of human polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* 1978; 253(8): 2664-72
- 239. Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, et al. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest* 1985; 76(4): 1427-35
- 240. Cox G, Gauldie J, Jordana M. Bronchial epithelial cell-derived cytokines (G-CSF and GM-CSF) promote the survival of peripheral blood neutrophils in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7(5): 507-13

241. Coxon A, Tang T, Mayadas TN. Cytokine-activated endothelial cells delay neutrophil apoptosis in vitro and in vivo. A role for granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999; 190(7): 923-34
242. Antony VB, Sahn SA, Antony AC, Repine JE. Bacillus Calmette-Guerin-stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit pleural spaces and in vitro. *J Clin Invest* 1985; 76(4): 1514-21
243. Mantovani A, Garlanda C. Novel pathways for negative regulation of inflammatory cytokines centered on receptor expression. *Dev Biol Stand* 1999; 97: 97-104
244. Imai T, Hieshima K, Haskell C, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91(4): 521-30
245. Zhang XY, Pettengell R, Nasiri N, et al. Characteristics and growth patterns of human peritoneal mesothelial cells: comparison between advanced epithelial ovarian cancer and non-ovarian cancer sources. *J Soc Gynecol Investig* 1999; 6(6): 333-40
246. Corada M, Liao F, Lindgren M, et al. Monoclonal antibodies directed to different regions of vascular endothelial cadherin extracellular domain affect adhesion and clustering of the protein and modulate endothelial permeability. *Blood* 2001; 97(6): 1679-84
247. Blankesteyn WM, van Gijn ME, Essers-Janssen YP, et al. Beta-catenin, an inducer of uncontrolled cell proliferation and migration in malignancies, is localized in the cytoplasm of vascular endothelium during neovascularization after myocardial infarction. *Am J Pathol* 2000; 157(3): 877-83
248. Dejana E. Endothelial adherens junctions: implications in the control of vascular permeability and angiogenesis. *J Clin Invest* 1996; 98(9): 1949-53
249. Yano S, Shinohara H, Herbst RS, et al. Production of experimental malignant pleural effusions is dependent on invasion of the pleura and expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor by human lung cancer cells. *Am J Pathol* 2000; 157(6): 1893-903
250. Mohammed KA, Nasreen N, Ward MJ, Antony VB. Induction of acute pleural inflammation by Staphylococcus aureus. I. CD4+ T cells play a critical role in experimental empyema. *J Infect Dis* 2000; 181(5): 1693-9
251. Becker PM, Alcasabas A, Yu AY, et al. Oxygen-independent upregulation of vascular endothelial growth factor and vascular barrier dysfunction during ventilated pulmonary ischemia in isolated ferret lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22(3): 272-9
252. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax* 1999; 54(8): 707-10

253. D'Arcangelo D, Facchiano F, Barlucchi LM, et al. Acidosis inhibits endothelial cell apoptosis and function and induces basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor expression. *Circ Res* 2000; 86(3): 312-8
254. Haslinger B, Mandl-Weber S, Sellmayer A, Sitter T. Hyaluronan fragments induce the synthesis of MCP-1 and IL-8 in cultured human peritoneal mesothelial cells. *Cell Tissue Res* 2001; 305(1): 79-86
255. Underhill C. CD44: the hyaluronan receptor. *J Cell Sci* 1992; 103 (2): 293-8
256. Lee YC, Lane KB, Zoia O, et al. Transforming growth factor-beta induces collagen synthesis without inducing IL-8 production in mesothelial cells. *Eur Respir J* 2003; 22(2): 197-202
257. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315(26): 1650-9
258. Idell S. Coagulation, fibrinolysis and fibrin deposition in lung injury and repair. In: Lenfant C (ed). *Lung biology in health and disease*. Marcel Dekker, New York, 1995; 743-76
259. Shetty S, John J, Idell S. Pleural fibrosis. In: Light RW and Lee YCG (ed). *Textbook of pleural diseases*, 2nd ed. Hodder Arnold, London, 2008; 101-12
260. Brown LF, Dvorak AM, Dvorak HF. Leaky vessels, fibrin deposition, and fibrosis: a sequence of events common to solid tumors and to many other types of disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(4): 1104-7
261. Idell S. Extravascular coagulation and fibrin deposition in acute lung injury. *New Horiz* 1994; 2(4): 566-74
262. Strange C, Baumann MH, Sahn SA, Idell S. Effects of intrapleural heparin or urokinase on the extent of tetracycline-induced pleural disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2): 508-15
263. Idell S, Pendurthi U, Pueblitz S, et al. Tissue factor pathway inhibitor in tetracycline-induced pleuritis in rabbits. *Thromb Haemost* 1998; 79(3): 649-55
264. Stevens T, Garcia JG, Shasby DM, et al. Mechanisms regulating endothelial cell barrier function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279(3): 419-22
265. Dang CV, Bell WR, Kaiser D, Wong A. Disorganization of cultured vascular endothelial cell monolayers by fibrinogen fragment D. *Science* 1985; 227(4693): 1487-90
266. Edgington TS, Curtiss LK, Plow EF. A linkage between the hemostatic and immune systems embodied in the fibrinolytic release of lymphocyte suppressive peptides. *J Immunol* 1985; 134(1): 471-7

267. Ciano PS, Colvin RB, Dvorak AM, et al. Macrophage migration in fibrin gel matrices. *Lab Invest* 1986; 54(1): 62-70
268. Vassalli JD, Sappino AP, Belin D. The plasminogen activator/plasmin system. *J Clin Invest* 1991; 88(4): 1067-72
269. Mazar AP, Henkin J, Goldfarb RH. The urokinase plasminogen activator system in cancer: implications for tumor angiogenesis and metastasis. *Angiogenesis* 1999; 3(1): 15-32
270. Higazi AA, Bdeir K, Hiss E, et al. Lysis of plasma clots by urokinase-soluble urokinase receptor complexes. *Blood* 1998; 92(6): 2075-83
271. Agrenius V, Chmielewska J, Widstrom O, Blomback M. Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(5): 1381-5
272. Alfano D, Iaccarino I, Stoppelli MP. Urokinase signaling through its receptor protects against anoikis by increasing BCL-xL expression levels. *J Biol Chem* 2006; 281(26): 17758-67
273. Shetty S, Kumar A, Johnson AR, Idell S. Regulation of mesothelial cell mitogenesis by antisense oligonucleotides for the urokinase receptor. *Antisense Res Dev* 1995; 5(4): 307-14
274. Shetty S, Kumar A, Johnson A, et al. Urokinase receptor in human malignant mesothelioma cells: role in tumor cell mitogenesis and proteolysis. *Am J Physiol* 1995; 268(6): 972-82
275. Chapman HA. Plasminogen activators, integrins, and the coordinated regulation of cell adhesion and migration. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9(5): 714-24
276. Gyetko MR, Sitrin RG, Fuller JA, et al. Function of the urokinase receptor (CD87) in neutrophil chemotaxis. *J Leukoc Biol* 1995; 58(5): 533-8
277. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987; 69(2): 381-7
278. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38(2-3): 189-97
279. Tillett WS, Francis T. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52(4): 561-71
280. Du Clos TW. C-reactive protein reacts with the U1 small nuclear ribonucleoprotein. *J Immunol* 1989; 143(8): 2553-9
281. Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol* 1974; 112(6): 2135-47

282. Marnell LL, Mold C, Volzer MA, et al. C-reactive protein binds to Fc gamma RI in transfected COS cells. *J Immunol* 1995; 155(4): 2185-93
283. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9): 2094-9
284. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103(9): 1194-7
285. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999; 190(12): 1733-40
286. Woo P, Korenberg JR, Whitehead AS. Characterization of genomic and complementary DNA sequence of human C-reactive protein, and comparison with the complementary DNA sequence of serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1985; 260(24): 13384-8
287. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54
288. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* 1996; 156: 4815-20
289. Memoli B, Procino A, Calabro P, et al. Inflammation may modulate IL-6 and C-reactive protein gene expression in the adipose tissue: the role of IL-6 cell membrane receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 1030-5
290. Toniatti C, Arcone R, Majello B, et al. Regulation of the human C-reactive protein gene, a major marker of inflammation and cancer. *Mol Biol Med* 1990; 7: 199-212
291. Ganapathi MK, Rzewnicki D, Samols D, et al. Effect of combinations of cytokines and hormones on synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in Hep 3B cells. *J Immunol* 1991; 147: 1261-65
292. Szalai AJ, Briles DE, Volanakis JE. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol* 1995; 155: 2557-63
293. Li SP, Liu TY, Goldman ND. cis-acting elements responsible for interleukin-6 inducible C-reactive protein gene expression. *J Biol Chem* 1990; 265(7): 4136-42
294. Ramji DP, Vitelli A, Tronche F, et al. The two C/EBP isoforms, IL-6DBP/NF-IL6 and C/EBP delta/NF-IL6 beta, are induced by IL-6 to promote acute phase gene transcription via different mechanisms. *Nucleic Acids Res* 1993; 21(2): 289-94

295. Majello B, Arcone R, Toniatti C, Ciliberto G. Constitutive and IL-6-induced nuclear factors that interact with the human C-reactive protein promoter. *EMBO J* 1990; 9(2): 457-65
296. Li SP, Goldman ND. Regulation of human C-reactive protein gene expression by two synergistic IL-6 responsive elements. *Biochemistry* 1996; 35(28): 9060-8
297. Cha-Molstad H, Agrawal A, Zhang D, et al. The Rel family member P50 mediates cytokine-induced C-reactive protein expression by a novel mechanism. *J Immunol* 2000; 165(8): 4592-7
298. Agrawal A, Cha-Molstad H, Samols D, Kushner I. Transactivation of C-reactive protein by IL-6 requires synergistic interaction of CCAAT/enhancer binding protein beta (C/EBP beta) and Rel p50. *J Immunol* 2001; 166(4): 2378-84
299. Macintyre S, Samols D, Dailey P. Two carboxylesterases bind C-reactive protein within the endoplasmic reticulum and regulate its secretion during the acute phase response. *J Biol Chem* 1994; 269(39): 24496-503
300. Yue CC, Muller-Greven J, Dailey P, et al. Identification of a C-reactive protein binding site in two hepatic carboxylesterases capable of retaining C-reactive protein within the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1996; 271(36): 22245-50
301. Shrive AK, Cheetham GM, Holden D, et al. Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nat Struct Biol* 1996; 3(4): 346-54
302. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999; 7(2): 169-77
303. Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volanakis JE. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *J Immunol* 2001; 166(6): 3998-4004
304. Roux KH, Kilpatrick JM, Volanakis JE, Kearney JF. Localization of the phosphocholine-binding sites on C-reactive protein by immunoelectron microscopy. *J Immunol* 1983; 131(5): 2411-5
305. Brundish DE, Baddiley J. Pneumococcal C-substance, a ribitol teichoic acid containing choline phosphate. *Biochem J* 1968; 110(3): 573-82
306. Weiser JN, Shchepetov M, Chong ST. Decoration of lipopolysaccharide with phosphorylcholine: a phase-variable characteristic of Haemophilus influenzae. *Infect Immun* 1997; 65(3): 943-50
307. Serino L, Virji M. Phosphorylcholine decoration of lipopolysaccharide differentiates commensal Neisseriae from pathogenic strains: identification of licA-type genes in commensal Neisseriae. *Mol Microbiol* 2000; 35(6): 1550-9
308. Potter M. Antigen-binding myeloma proteins in mice. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 190: 306-21

309. Longbottom JL, Pepys J. Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Immunological Significance of Antigens and C-Substance in *Aspergillus Fumigatus*. *J Pathol Bacteriol* 1964; 88: 141-51
310. Kushner I, Kaplan MH. Studies of acute phase protein. I. An immunohistochemical method for the localization of Cx-reactive protein in rabbits. Association with necrosis in local inflammatory lesions. *J Exp Med* 1961; 114: 961-74
311. Kushner I, Rakita L, Kaplan MH. Studies of acute-phase protein. II. Localization of Cx-reactive protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. *J Clin Invest* 1963; 42: 286-92
312. Volanakis JE, Wirtz KW. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers. *Nature* 1979; 281(5727): 155-7
313. Narkates AJ, Volanakis JE. C-reactive protein binding specificities: artificial and natural phospholipid bilayers. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 172-82
314. Hack CE, Wolbink GJ, Schalkwijk C, et al. A role for secretory phospholipase A2 and C-reactive protein in the removal of injured cells. *Immunol Today* 1997; 18(3): 111-5
315. Fourcade O, Simon MF, Viode C, et al. Secretory phospholipase A2 generates the novel lipid mediator lysophosphatidic acid in membrane microvesicles shed from activated cells. *Cell* 1995; 80(6): 919-27
316. Martin SJ, Reutelingsperger CP, McGahon AJ, et al. Early redistribution of plasma membrane phosphatidylserine is a general feature of apoptosis regardless of the initiating stimulus: inhibition by overexpression of Bcl-2 and Abl. *J Exp Med* 1995; 182(5): 1545-56
317. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192(9): 1353-64
318. Du Clos TW, Zlock LT, Rubin RL. Analysis of the binding of C-reactive protein to histones and chromatin. *J Immunol* 1988; 141(12): 4266-70
319. Pepys MB, Booth SE, Tennent GA, et al. Binding of pentraxins to different nuclear structures: C-reactive protein binds to small nuclear ribonucleoprotein particles, serum amyloid P component binds to chromatin and nucleoli. *Clin Exp Immunol* 1994; 97(1): 152-7
320. Janeway C. *Immunobiology : the immune system in health and disease*, 6th ed. Garland Science, New York, 2005
321. Siegel J, Osmand AP, Wilson MF, Gewurz H. Interactions of C-reactive protein with the complement system. II. C-reactive protein-mediated consumption of complement by poly-L-lysine polymers and other polycations. *J Exp Med* 1975; 142(3): 709-21

322. Volanakis JE. Complement-induced solubilization of C-reactive protein-pneumococcal C-polysaccharide precipitates: evidence for covalent binding of complement proteins to C-reactive protein and to pneumococcal C-polysaccharide. *J Immunol* 1982; 128(6): 2745-50
323. Volanakis JE, Narkates AJ. Binding of human C4 to C-reactive protein-pneumococcal C-polysaccharide complexes during activation of the classical complement pathway. *Mol Immunol* 1983; 20(11): 1201-7
324. Mold C, Kingzette M, Gewurz H. C-reactive protein inhibits pneumococcal activation of the alternative pathway by increasing the interaction between factor H and C3b. *J Immunol* 1984; 133(2): 882-5
325. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999; 42(1-3): 23-30
326. Hokama Y, Coleman MK, Riley RF. In vitro effects of C-reactive protein on phagocytosis. *J Bacteriol* 1962; 83: 1017-24
327. Kindmark CO. Stimulating effect of C-reactive protein on phagocytosis of various species of pathogenic bacteria. *Clin Exp Immunol* 1971; 8(6): 941-8
328. Mortensen RF, Duszkievicz JA. Mediation of CRP-dependent phagocytosis through mouse macrophage Fc-receptors. *J Immunol* 1977; 119(5): 1611-6
329. Crowell RE, Du Clos TW, Montoya G, et al. C-reactive protein receptors on the human monocytic cell line U-937. Evidence for additional binding to Fc gamma RI. *J Immunol* 1991; 147(10): 3445-51
330. Bharadwaj D, Stein MP, Volzer M, et al. The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is fcgamma receptor II. *J Exp Med* 1999; 190(4): 585-90
331. Stein MP, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein binding to murine leukocytes requires Fc gamma receptors. *J Immunol* 2000; 164(3): 1514-20
332. Mold C, Gresham HD, Du Clos TW. Serum amyloid P component and C-reactive protein mediate phagocytosis through murine Fc gamma Rs. *J Immunol* 2001; 166(2): 1200-5
333. Mortensen RF, Osmand AP, Lint TF, Gewurz H. Interaction of C-reactive protein with lymphocytes and monocytes: complement-dependent adherence and phagocytosis. *J Immunol* 1976; 117(3): 774-81
334. Kilpatrick JM, Volanakis JE. Opsonic properties of C-reactive protein. Stimulation by phorbol myristate acetate enables human neutrophils to phagocytize C-reactive protein-coated cells. *J Immunol* 1985; 134(5): 3364-70

335. Edwards KM, Gewurz H, Lint TF, Mold C. A role for C-reactive protein in the complement-mediated stimulation of human neutrophils by type 27 Streptococcus pneumoniae. *J Immunol* 1982; 128(6): 2493-6
336. Ciliberto G, Arcone R, Wagner EF, Ruther U. Inducible and tissue-specific expression of human C-reactive protein in transgenic mice. *EMBO J* 1987; 6(13): 4017-22
337. Szalai AJ, Briles DE, Volanakis JE. Role of complement in C-reactive-protein-mediated protection of mice from Streptococcus pneumoniae. *Infect Immun* 1996; 64(11): 4850-3
338. Zeller JM, Landay AL, Lint TF, Gewurz H. Enhancement of human peripheral blood monocyte respiratory burst activity by aggregated C-reactive protein. *J Leukoc Biol* 1986; 40(6): 769-83
339. Tebo JM, Mortensen RF. Internalization and degradation of receptor bound C-reactive protein by U-937 cells: induction of H₂O₂ production and tumoricidal activity. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1095(3): 210-6
340. Galve-de Rochemonteix B, Wiktorowicz K, Kushner I, Dayer JM. C-reactive protein increases production of IL-1 alpha, IL-1 beta, and TNF-alpha, and expression of mRNA by human alveolar macrophages. *J Leukoc Biol* 1993; 53(4): 439-45
341. Buchta R, Gennaro R, Pontet M, et al. C-reactive protein decreases protein phosphorylation in stimulated human neutrophils. *FEBS Lett* 1988; 237(1-2): 173-7
342. Dobrinich R, Spagnuolo PJ. Binding of C-reactive protein to human neutrophils. Inhibition of respiratory burst activity. *Arthritis Rheum* 1991; 34(8): 1031-8
343. Kew RR, Hyers TM, Webster RO. Human C-reactive protein inhibits neutrophil chemotaxis in vitro: possible implications for the adult respiratory distress syndrome. *J Lab Clin Med* 1990; 115(3): 339-45
344. Zhong W, Zen Q, Tebo J, et al. Effect of human C-reactive protein on chemokine and chemotactic factor-induced neutrophil chemotaxis and signaling. *J Immunol* 1998; 161(5): 2533-40
345. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of In vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* 1997; 100(3): 522-9
346. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, et al. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med* 1999; 189(3): 599-604
347. Xia D, Samols D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(6): 2575-80
348. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on

- Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349(9050): 462-6
349. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99(2): 237-42
350. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999; 84(9): 1018-22
351. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342(12): 836-43
352. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83(12): 1595-9
353. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343(16): 1139-47
354. Nikfardjam M, Mullner M, Schreiber W, et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 2000; 247(3): 341-5
355. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 1981; 117(1): 13-23
356. Wilkins J, Gallimore JR, Moore EG, Pepys MB. Rapid automated high sensitivity enzyme immunoassay of C-reactive protein. *Clin Chem* 1998; 44(6): 1358-61
357. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 43(1): 52-8
358. Myers GL, Rifai N, Tracy RP, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation* 2004; 110(25): e545-9
359. Ford ES, Giles WH, Myers GL, Mannino DM. Population distribution of high-sensitivity C-reactive protein among US men: findings from National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Clin Chem* 2003; 49(4): 686-90

360. Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin Chem* 2003; 49(4): 666-9
361. Imhof A, Frohlich M, Loewel H, et al. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. *Clin Chem* 2003; 49(4): 669-72
362. Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, et al. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population : Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153(12): 1183-90
363. Chambers JC, Eda S, Bassett P, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 2001; 104(2): 145-50
364. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol* 2000; 27(10): 2351-9
365. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, et al. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47(3): 444-50
366. Ledue TB, Rifai N. High sensitivity immunoassays for C-reactive protein: promises and pitfalls. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(11): 1171-6
367. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47(3): 426-30
368. Garcia Vazquez E, Martinez JA, Mensa J, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21(4): 702-5
369. Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125(4): 1335-42
370. Harimurti K, Setiati S. C-reactive protein levels and decrease of albumin levels in hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia. *Acta Med Indones* 2007; 39(1): 13-8
371. Hopstaken RM, Cals JW, Dinant GJ. Accuracy of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and fibrinogen compared to C-reactive protein (CRP) in differentiating pneumonia from acute bronchitis in primary care. *Prim Care Respir J* 2009; 18(3): 227-30
372. Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, et al. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009; 24(4): 337-42

- 373. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011; 139(6): 1410-8
- 374. Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 107(4): 1028-31
- 375. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, et al. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108(5): 1288-91
- 376. Adnet F, Borron SW, Vicaut E, et al. Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest* 1997; 112(2): 466-71
- 377. Justo D, Lachmi S, Saar N, et al. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia. *Eur J Intern Med* 2009; 20(5): 518-21
- 378. Ahn S, Kim WY, Hong S, et al. Role of procalcitonin and C-reactive protein in differentiation of mixed bacterial infection from 2009 H1N1 viral pneumonia. *Influenza Other Respi Viruses* 2011; 5(6): 398-403
- 379. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(2): 95-99
- 380. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-acquired pneumonia in children in primary healthcare settings. *Scand J Infect Dis* 2000; 32(4): 399-402
- 381. Toikka P, Irjala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(7): 598-602
- 382. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009; 26(1): 10-21
- 383. van Durme YM, Verhamme KM, Aarnoudse AJ, et al. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(5): 375-82
- 384. Dahl M, Vestbo J, Zacho J, et al. C reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomisation approach. *Thorax* 2011; 66(3): 197-204
- 385. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61(10): 849-53

386. Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Prognostic value of C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Emerg Med* 2011; 6(5): 423-30
387. Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2008; 19(2): 104-8
388. Dev D, Wallace E, Sankaran R, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92(4): 664-7
389. Weis N, Almdal T. C-reactive protein--can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Intern Med* 2006; 17(2): 88-91
390. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O, et al. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Med Princ Pract* 2008; 17(3): 202-8
391. Lacoma A, Prat C, Andreo F, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 157-69
392. Ruiz-Gonzalez A, Lacasta D, Ibarz M, et al. C-reactive protein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2008; 13(7): 1028-33
393. Bateman E. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (update) <http://www.ginaasthma.org>. Accessed 15 March 2012
394. Arif AA, Delclos GL, Colmer-Hamood J. Association between asthma, asthma symptoms and C-reactive protein in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Respirology* 2007; 12(5): 675-82
395. Pellizzaro AM, Heuertz RM. C-reactive protein levels are elevated in asthma and asthma-like conditions. *Clin Lab Sci* 2010; 23(4): 223-7
396. Sahoo RC, Acharya PR, Noushad TH, et al. A study of high-sensitivity C-reactive protein in bronchial asthma. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2009; 51(4): 213-6
397. Butland BK, Strachan DP, Rudnicka AR. C-reactive protein, obesity, atopy and asthma symptoms in middle-aged adults. *Eur Respir J* 2008; 32(1): 77-84
398. Ramirez D, Patel P, Casillas A, et al. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein as a marker of airway inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(6): 485-9
399. Castano Vidriales JL, Amores Antequera C. Use of pleural fluid C-reactive protein in laboratory diagnosis of pleural effusions. *Eur J Med* 1992; 1(4): 201-7

400. Yilmaz Turay U, Yildirim Z, Turkoz Y, et al. Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions. *Respir Med* 2000; 94(5): 432-5
401. Kiropoulos TS, Kostikas K, Oikonomidi S, et al. Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions. *Respir Med* 2007; 101(5): 910-8
402. Daniil ZD, Zintzaras E, Kiropoulos T, et al. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J* 2007; 30(5): 957-64
403. Garcia-Pachon E, Soler MJ, Padilla-Navas I, et al. C-reactive protein in lymphocytic pleural effusions: a diagnostic aid in tuberculous pleuritis. *Respiration* 2005; 72(5): 486-9
404. Hooper C, Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline. *Thorax* 2010; 65 (S2): 4-17
405. Porcel JM, Galindo C, Esquerda A, et al. Pleural fluid interleukin-8 and C-reactive protein for discriminating complicated non-purulent from uncomplicated parapneumonic effusions. *Respirology* 2008; 13(1): 58-62
406. Chen SC, Chen W, Hsu WH, et al. Role of pleural fluid C-reactive protein concentration in discriminating uncomplicated parapneumonic pleural effusions from complicated parapneumonic effusion and empyema. *Lung* 2006; 184(3): 141-5
407. Porcel JM, Vives M, Cao G, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J* 2009; 34(6): 1383-9
408. Komiya K, Ishii H, Teramoto S, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein combined with brain natriuretic peptide in acute pulmonary edema: a cross sectional study. *Respir Res* 2011; 12: 83
409. Guven SF, Turkkani MH, Ciftci B, et al. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16(1): 217-21
410. Mills PJ, Natarajan L, von Kanel R, et al. Diurnal variability of C-reactive protein in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009; 13(4): 415-20
411. Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med* 2011; 6(3): 120-5
412. Lui MM, Lam JC, Mak HK, et al. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest* 2009; 135(4): 950-6
413. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, et al. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung* 2008; 186(4): 209-17

414. Schiza SE, Mermigkis C, Panagiotis P, et al. C-reactive protein evolution in obstructive sleep apnoea patients under CPAP therapy. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(11): 968-75
415. Ishida K, Kato M, Kato Y, et al. Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2009; 136(1): 125-9
416. de Pablo A, Villena V, Echave-Sustaeta J, Encuentra AL. Are pleural fluid parameters related to the development of residual pleural thickening in tuberculosis? *Chest* 1997; 112(5): 1293-7
417. Jimenez Castro D, Diaz G, Perez-Rodriguez E, Light RW. Prognostic features of residual pleural thickening in parapneumonic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003; 21(6): 952-5
418. Papaioannou AI, Kostikas K, Tsopa P, et al. Residual pleural thickening is related to vascular endothelial growth factor levels in parapneumonic pleural effusions. *Respiration* 2010; 80(6): 472-9
419. Kim A, Capitano B, Nightingale CH. Pleural pharmacokinetics. In: Light RW and Lee YCG (ed). *Textbook of pleural diseases*, 2nd ed. Hodder Arnold, London, 2008; 151-168
420. Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, et al. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(5): 483-90
421. Candela A, Andujar J, Hernandez L, et al. Functional sequelae of tuberculous pleurisy in patients correctly treated. *Chest* 2003; 123(6): 1996-2000