

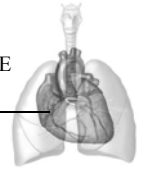
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**

**ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ MMP-2, MMP-8 ΚΑΙ MMP-9 ΣΤΟ**  
**ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟ ΥΓΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟ ΑΙΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ**  
**ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΣΜΑΡΑΓΔΑ-ΕΛΕΝΗ Δ. ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗ**  
**ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ-ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2009**

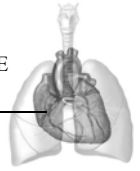


## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Κ.Γουργουλιάνη, Διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, για την επιστημονική βοήθεια, τις συμβουλές και τις πολύτιμες παρατηρήσεις του.

Τον κ. Θ.Κυρόπουλο, επιστημονικό συνεργάτη της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής, για την πολύτιμη καθοδήγησή του στην εκτέλεση των πειραμάτων και την συγγραφή της εργασίας. Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στους συνεργάτες και φίλους κ. Τσιλιώνη Ειρήνη, Βιοχημικό-Βιοτεχνολόγο και κ.Κωστίκα Κωνσταντίνο, ιατρό Πνευμονολόγο, διότι η ουσιαστική τους βοήθεια και το ενδιαφέρον τους συντέλεσε στη πραγματοποίηση αυτής της μελέτης.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή Παθολογίας κ. Νταλέκο Γεώργιο και τον αναπληρωτή καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας κ. Στεφανίδη Ιωάννη για την κριτική ανάγνωση της εργασίας αυτής, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.



### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης**

Καθηγητής Πνευμονολογίας

**Γεώργιος Νταλέκος**

Καθηγητής Παθολογίας

**Ιωάννης Στεφανίδης**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας

**Γεώργιος Νταλέκος**, Καθηγητής Παθολογίας

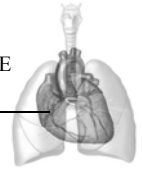
**Ιωάννης Στεφανίδης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

**Αναστάσιος Γερμενής**, Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας

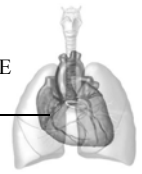
**Ευθυμία Πετεινάκη**, Επικ. Καθηγήτρια Μικροβιολογίας

**Παναγιώτης Λιάκος**, Επικ. Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας

**Τσακάλωφ Ανδρέας**, Επικ. Καθηγητής Ιατρικής Χημείας

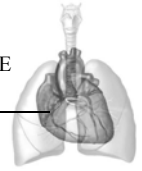


*Στους ασθενείς της Πνευμονολογικής Κλινικής που  
πέρασαν και έφυγαν...  
Σε εκείνους που με στήριξαν με την αγάπη τους και  
την υπομονή τους.*

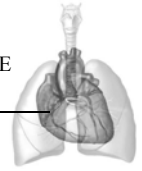


## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....</b>	<b>7</b>
<b>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....</b>	<b>15</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>16</b>
<b>1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....</b>	<b>17</b>
<b>2. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ.....</b>	<b>19</b>
2.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ.....	19
2.2. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟ ΥΓΡΟ.....	21
2.3. ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ .....	21
2.4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΙΕΣΕΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ.....	22
2.5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ.....	24
<b>3. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ.....</b>	<b>25</b>
3.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ.....	28
3.2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ .....	28
3.3. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ.....	29
<b>4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ .....</b>	<b>30</b>
4.1. ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΪΔΡΩΜΑΤΑ .....	30
4.2. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΔΙΪΔΡΩΜΑΤΩΝ.....	31
4.3. ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ.....	32
4.4. ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ .....	32
4.5. ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ .....	33
4.6. ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΟΣ ΤΩΝ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ .....	33
4.7. ΜΕΤΡΗΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ .....	34
4.8. ΜΕΤΡΗΣΗ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗΣ ΔΕΪΔΡΟΓΕΝΑΣΗΣ (LDH).....	35
4.9. ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ.....	36
4.10. ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ .....	36
4.11. ΡΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ .....	37
4.12. ΝΑΤΡΙΟΥΡΕΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ (PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE-PRO-BNP) .....	39
4.13. ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ (POLYMERASE CHAIN REACTION-PCR).....	39
4.14. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ .....	39
4.15. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ.....	40
4.15.1. Ρευματοειδής παράγοντας .....	40
4.15.2. Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA).....	40
4.15.3. Κύτταρα ερυθρηματώδους λύκου .....	40
4.15.4. Κύτταρα ρευματοειδούς αρθρίτιδας .....	41
4.15.5. Επίπεδα συμπληρώματος .....	41
4.15.6. Ανοσο-σύμπλοκα .....	41
<b>5. ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ.....</b>	<b>42</b>
5.1. ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ .....	42
5.2. ΠΑΡΑΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΕΜΠΥΗΜΑ .....	43
5.3. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ.....	46



5.4. ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ .....	48
5.5. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ .....	50
5.5.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	50
5.5.2. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος .....	51
<b>6. ΛΥΣΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ.....</b>	<b>52</b>
<b>7. ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ .....</b>	<b>53</b>
7.1. ΖΕΛΑΤΙΝΑΣΕΣ (MMP-2 & MMP-9) .....	54
7.1.2. <i>Ενεργοποίηση και αναστολή των ζελατινασών</i> .....	55
7.2. ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΚΗ ΚΟΛΛΑΓΕΝΑΣΗ (MMP-8).....	55
<b>8. ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....</b>	<b>57</b>
8.1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	57
8.2. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ).....	58
8.3. ΆΣΘΜΑ .....	59
8.4. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ.....	61
8.5. ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΪΝΩΣΗ.....	62
8.6. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ.....	63
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>66</b>
<b>9. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....</b>	<b>67</b>
9.1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ .....	67
9.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ .....	67
9.3. ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ.....	68
9.4. ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ MMP-2, MMP-8 ΚΑΙ MMP-9 .....	69
9.4.1. <i>Αρχή της μεθόδου</i> .....	69
<b>10. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....</b>	<b>71</b>
<b>11. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>72</b>
-ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ.....	72
ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΗ-2 (MMP-2).....	73
▶ <i>Τα επίπεδα της MMP-2 στις παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές</i> .....	75
ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΗ-9 (MMP-9).....	77
▶ <i>Τα επίπεδα της MMP-9 στις παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές</i> .....	79
ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΗ-8 (MMP-8).....	81
▶ <i>Τα επίπεδα της MMP-8 στις παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές</i> .....	83
Η MMP-2, MMP-8 ΚΑΙ MMP-9 ΣΤΗ ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΙΣ ΜΗ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΕΣ ΠΑΡΑΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ.....	85
<b>12. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>86</b>
<b>13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>92</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....</b>	<b>93</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>95</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>97</b>



## **ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**ΕΠΩΝΥΜΟ:** Οικονομίδη  
**ΟΝΟΜΑ:** Σμαράγδα-Ελένη  
**ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ:** Δημήτριος  
**ΗΜΕΡ. ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:** 3/1/1983  
**ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:** Μόναχο Γερμανίας  
**ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:** Άγαμη  
**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:** Κολοκοτρώνη 36, Λάρισα, Τ.Κ. 41223  
**ΤΗΛΕΦΩΝΟ:** 2410-288971  
**ΚΙΝΗΤΟ:** 6944847606  
**E-mail:** smoikono@med.uth.gr

### **ΣΠΟΥΔΕΣ**

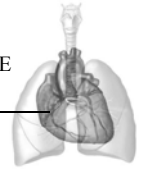
- **2005:** Υποψήφια Διδάκτωρ στο Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- **2005:** Πτυχιούχος ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ & ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ με γενικό βαθμό πτυχίου 7,42 / 10
- **2000:** Απόφοιτος του 1<sup>ου</sup> Ενιαίου Λυκείου Βόλου με γενικό βαθμό απολυτηρίου 18 7/12 / 20 και διαγωγή Κοσμοιάτη

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

- Αγγλικά, (Michigan Certificate of Competency in English)

### **ΓΝΩΣΗ Η/Υ**

- Windows/Ms Office (Ms Word, Ms Excel, Ms Access, Ms PowerPoint)
- Internet Explorer
- Λογισμικό Στατιστικής Ανάλυσης (SPSS, MedCalc, Prism)



## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ**

- Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ**

- Συμμετοχή στη λειτουργία του εργαστηρίου Μελέτης Υπεζωκοτικών Συλλογών της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, το οποίο παρέχει υπηρεσίες διάγνωσης, παρακολούθησης και έρευνας σε νοσήματα που προκαλούν υπεζωκοτική συλλογή.

## **ΤΙΜΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

### **Έπαινοι & Βραβεία σε συνέδρια**

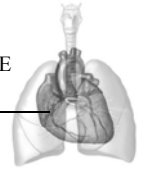
- Η εργασία με τίτλο "Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΑΥΞΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ (VEGF), ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΣΙΝΟΔΕΑΜΙΝΑΣΗΣ (ADA) ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ-Γ IFN-Γ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ (ΦΥΜΑΤΙΩΔΕΙΣ-ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ) ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ" έλαβε έπαινο καλύτερης ανακοίνωσης στην ενότητα "Νοσήματα Υπεζωκότα" στο 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος (Αθήνα - Δεκέμβριος 2007).
- Η εργασία με τίτλο "ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΕΜΦΥΣΗΜΑΤΟΣ, ΤΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ" έλαβε το 3<sup>ο</sup> Βραβείο Πλήρους Εργασίας στο 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος (Αλεξανδρούπολη - Νοέμβριος 2008).

## **ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ**

### **A. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (ΜΕ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΩΝ ΚΡΙΤΩΝ)**

1. T. S. Kiriopoulos, K. Kostikas, **S. Oikonomidi**, I. Tsilioni, D. Nikoulis, A. Germenis, and K. I. Gourgoulianis. ACUTE PHASE MARKERS FOR THE DIFFERENTIATION OF INFECTIOUS AND MALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS. *Respir Med* 2007;**101**(5):910-918.





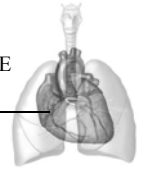
**2. S. Oikonomidi**, K. Kostikas, I. Tsilioni, K. Tanou, K. I. Gourgoulisanis and T. S. Kiriopoulos. MATRIX METALLOPROTEINASES IN RESPIRATORY DISEASES: FROM PATHOGENESIS TO POTENTIAL CLINICAL IMPLICATIONS. *Curr Med Chem* 2009;**16**(10):1214-28. Review.

### **B. ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΕΙΣΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΥΠΟΒΑΛΛΟΜΕΝΕΣ ΓΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ**

1. T. S. Kiriopoulos, K. Kostikas, I. Tsilioni, **S. Oikonomidi**, A. I. Papaioannou, and K. I. Gourgoulisanis. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN THE DIFFERENTIATION BETWEEN TUBERCULOUS AND MALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS: Comparison with Adenosine Deaminase (ADA) and Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ).
2. **S. Oikonomidi**, K. Kostikas, I. Kalomenidis, I. Tsilioni, C. Daenas, K. I. Gourgoulisanis and T. S. Kiriopoulos. MATRIX METALLOPROTEINASE LEVELS IN THE DIFFERENTIATION OF PARAPNEUMONIC PLEURAL EFFUSIONS.
3. I. Tsilioni, K. Kostikas, I. Kalomenidis, **S. Oikonomidi**, V. Tsolaki, M. Minas, K. I. Gourgoulisanis and T. S. Kiriopoulos. BIOMARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN THE DIFFERENTIATION OF PARAPNEUMONIC PLEURAL EFFUSIONS.
4. K. Tepetes, G. Christodoulidis, M. Spyridakis, T. Kiriopoulos, **S. Oikonomidi**, I. Tsilioni, D. Symeonidis, K. Gourgoulisanis and C. Hatzitheofilou. THE MATRIX METALLOPROTEINASE-2 AND -9 SERUM LEVELS AS POTENTIAL MARKERS OF INTRAPERITONEAL ADHESIONS.

### **Γ. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. T. S. Kiriopoulos, K. T. Kostikas, I. Tsilioni, **S. Oikonomidi**, K. I. Gourgoulisanis. CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  in Pleural Effusions. American Thoracic Society (ATS), San Diego California, USA. May 19-24, 2006.
2. T. S. Kiriopoulos, K. T. Kostikas, **S. Oikonomidi**, I. Tsilioni, K. I. Gourgoulisanis. VEGF levels in pleural fluid and serum of patients with pleural effusions. American Thoracic Society (ATS), San Diego California, USA. May 19-24, 2006.
3. T. S. Kiriopoulos, K. Kostikas, **S. Oikonomidi**, I. Tsilioni, K. I. Gourgoulisanis. The Role of Leptin in the Differential Diagnosis of Malignant and Tuberculous Pleural Effusions. American Thoracic Society (ATS), San Francisco California, USA. May 18-23, 2007.



4. **S. Oikonomidi**, I. Tsilioni, K. Gourgoulianis, T. Kiropoulos. The Diagnostic Value of Matrix Metalloproteinases in Pleural Effusions. 18<sup>th</sup> ERS Annual Congress, Berlin 2008. Eur Respir J 2008; 32 (Suppl. 52).

5. I. Tsilioni, **S. Oikonomidi**, K. Gourgoulianis, T. Kiropoulos. Oxidative Stress and Pleural Effusions. 18<sup>th</sup> ERS Annual Congress, Berlin 2008. Eur Respir J 2008; 32 (Suppl. 52).

6. A. Papaioannou, A. Koutsokera, K. Tanou, T. Kiropoulos, I. Tsilioni, **S. Oikonomidi**, K. Liadaki, K. Gourgoulianis, K. Kostikas. Acute Effect of Smoking in Normal and Asthmatic Smokers. 18<sup>th</sup> ERS Annual Congress, Berlin 2008. Eur Respir J 2008; 32 (Suppl. 52).

#### **Δ. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

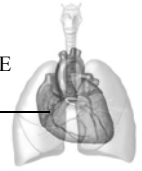
1. Θ. Κυρόπουλος, Κ. Κωστίκας, **Σ. Οικονομίδη**, Ε. Τσιλιώνη, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Επίπεδα VEGF στο πλευριτικό υγρό και στον ορό ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή. 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 1-4 Δεκεμβρίου 2005. Προφορική Ανακοίνωση.

2. Θ. Κυρόπουλος, Κ. Κωστίκας, Ε. Τσιλιώνη, **Σ. Οικονομίδη**, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. CRP, IL-6 και TNF-α σε Υπεζωκοτικές Συλλογές. 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 1-4 Δεκεμβρίου 2005. Προφορική Ανακοίνωση.

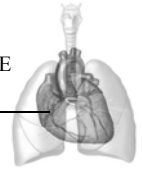
3. **Σ. Οικονομίδη**, Θ. Κυρόπουλος, Ε. Τσιλιώνη, Κ. Κωστίκας, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Επίπεδα μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-8 & MMP-9) στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή. 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Κρήτη 2-5 Νοεμβρίου 2006. Προφορική Ανακοίνωση.

4. Ε. Τσιλιώνη, Θ. Κυρόπουλος, **Σ. Οικονομίδη**, Κ. Κωστίκας, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Προσδιορισμός 8-ισοπροστανίου (8-isoprostane) και Cu/Zn υπεροξειδικής δισμουτάσης (Cu/ZnSOD) σε ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή. 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Κρήτη 2-5 Νοεμβρίου 2006. Προφορική Ανακοίνωση.

5. Α.Ι. Παπαϊωάννου, Ζ. Δανιήλ, Η. Ζινζαράς, Θ. Κυρόπουλος, Α. Κουτσοκέρα, Ε. Τσιλιώνη, **Σ. Οικονομίδη**, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Διαφορική διάγνωση των εξιδρωματικών πλευριτικών συλλογών με τη χρήση πολλαπλών βιολογικών παραμέτρων. 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Κρήτη 2-5 Νοεμβρίου 2006. Προφορική Ανακοίνωση.



- 6. Σ. Οικονομίδη**, Ε. Τσιλιώνη, Θ. Κυρόπουλος, Κ. Κωστίκας, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Επίπεδα μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-8 & MMP-9) στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 6-9 Δεκεμβρίου 2007. Αναρτημένη Ανακοίνωση.
- 7. Ε. Τσιλιώνη, Σ. Οικονομίδη**, Θ. Κυρόπουλος, Κ. Κωστίκας, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Προσδιορισμός 8-ισοπροστανίου (8-isoprostane) και Cu/Zn υπεροξειδικής δισμουτάσης (Cu/ZnSOD) σε ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 6-9 Δεκεμβρίου 2007. Αναρτημένη Ανακοίνωση.
- 8. Θ. Κυρόπουλος, Κ. Κωστίκας, Ε. Τσιλιώνη, Σ. Οικονομίδη**, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Η συμβολή του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), της αδενοσινοδεαμινάσης (ADA) και της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) στη διαφοροδιάγνωση των λεμφοκυτταρικών (φυματιώδεις-κακοήθεις) υπεζωκοτικών συλλογών. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 6-9 Δεκεμβρίου 2007. Προφορική Ανακοίνωση. Η εργασία έλαβε **έπαινο καλύτερης ανακοίνωσης στην ενότητα “Νοσήματα Υπεζωκότα”**.
- 9. Θ. Ζάγκα, Θ. Κυρόπουλος, Ε. Τσιλιώνη, Σ. Οικονομίδη**, Α. Δαμνιανός, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Ο ρόλος του υαλουρονικού οξέος στη διαφορική διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 6-9 Δεκεμβρίου 2007. Αναρτημένη Ανακοίνωση.
- 10. Π. Τσόπα, Α.Ι. Παπαϊωάννου, Σ. Οικονομίδη**, Ε. Τσιλιώνη, Θ. Κυρόπουλος, Κ. Κωστίκας, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Συσχέτιση των επιπέδων μεταλλοπρωτεϊνών, οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων σε παραπνευμονικές συλλογές με την εμφάνιση παχυπλευριτιδικών αλλοιώσεων. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 6-9 Δεκεμβρίου 2007. Προφορική Ανακοίνωση.
- 11. Σ. Οικονομίδη**, Ε. Τσιλιώνη, Θ. Κυρόπουλος, Κ. Κωστίκας, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Τα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών -2, -8, -9 (MMP-2, -8, -9) στην κλιμάκωση της φλεγμονής. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αλεξανδρούπολη 20-23 Νοεμβρίου 2008. Προφορική ανακοίνωση.
- 12. Ε. Τσιλιώνη, Σ. Οικονομίδη**, Θ. Κυρόπουλος, Κ. Κωστίκας, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Οξειδωτικό stress και ένταση της φλεγμονής στις παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αλεξανδρούπολη 20-23 Νοεμβρίου 2008. Προφορική ανακοίνωση.



**13.** Α.Ι. Παπαϊωάννου, Κ. Τανού, Α. Κουτσοκέρα, Θ. Κυρόπουλος, Ε. Τσιλιώνη, **Σ. Οικονομίδη**, Κ. Λιαδάκη, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Κ. Κωστίκας. Άμεσες επιδράσεις του καπνίσματος σε υγιείς και ασθματικούς καπνιστές. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αλεξανδρούπολη 20-23 Νοεμβρίου 2008. Προφορική ανακοίνωση.

**14.** Α.Ι. Παπαϊωάννου, Κ. Κωστίκας, Α. Μαζιώτη, Θ. Κυρόπουλος, Δ. Νικούλης, Ε. Τσιλιώνη, Α. Κουτσοκέρα, **Σ. Οικονομίδη**, Κ. Τανού, Μ. Νταλαπάσχα, Ε. Ζακυνθινός, Α. Γερμενής, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Παρουσία εμφυσήματος, τοπική και συστηματική φλεγμονή σε ασθενείς με ΧΑΠ. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αλεξανδρούπολη 20-23 Νοεμβρίου 2008. Προφορική ανακοίνωση. Η εργασία έλαβε το **3<sup>ο</sup> βραβείο καλύτερης ανακοίνωσης**.

**15.** Θ. Ζάγκα, Θ. Κυρόπουλος, Ε. Τσιλιώνη, **Σ. Οικονομίδη**, Α. Δαμιανός, Κ. Γουργουλιάνης. Η συσχέτιση των επιπέδων του υαλουρονικού οξέος (HA) στο πλευριτικό υγρό με εκείνα προφλεγμονωδών κυττοκινών - TNF-Α. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αλεξανδρούπολη 20-23 Νοεμβρίου 2008. Αναρτημένη ανακοίνωση.

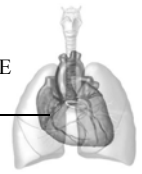
## **ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ (ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΣΥΝΕΔΡΙΑ-ΗΜΕΡΙΔΕΣ)**

### ***Διεθνή***

- 13<sup>th</sup> State-of-the-Art. Approach to Pleural Cancers. Athens, May 2009.
- European Respiratory Society Annual Congress 2008. Berlin, Germany, October 4-8, 2008. CME Credits Documented: 25.

### ***Ελληνικά***

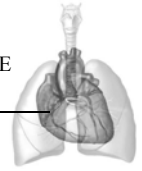
- Cartilage Biology. International Symposium, Λάρισα, 18-20 Ιουνίου 2009. CME Credits: 11.
- 9<sup>ο</sup> Παιδιατρικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδος, Λάρισα, 4-5 Απριλίου 2009. CME Credits: 9.
- Ημερίδα με θέμα “Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας”, Λάρισα 13 Φεβρουαρίου 2009.
- 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αλεξανδρούπολη, 20-23 Νοεμβρίου 2008. CME Credits: 18.
- Συμπόσιο με θέμα “Παιδική και εφηβική γυναικολογία”, Λάρισα, 1-2 Νοεμβρίου 2008. CME Credits: 5.



- Ημερίδα με θέμα “Ψυχιατρικές Διαταραχές στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας”, Λάρισα, 1 Νοεμβρίου 2008.
- 1<sup>ο</sup> Νευροχειρουργικό Συμπόσιο, Λάρισα, 31 Οκτωβρίου-2 Νοεμβρίου 2008.
- 2<sup>ες</sup> Αλλεργιολογικές Εξελίξεις 2008, Λάρισα, 24-26 Οκτωβρίου 2008. CME Credits: 10.
- 11<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, Λάρισα, 9-12 Οκτωβρίου 2008. CME Credits: 18.
- 2<sup>ο</sup> Σεμινάριο Ακτινολογίας με θέμα “Απεικόνιση Παθήσεων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος”, Λάρισα, 11 Οκτωβρίου 2008. CME Credits: 8.
- Ημέρες Πνευμονολογίας 2008, Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Καρδίτσα, 12-13 Σεπτεμβρίου 2008.
- Ημερίδα με θέμα “Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας από τη Θεωρία στη Πράξη”, Λάρισα, 23 Φεβρουαρίου 2008.
- 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα, 6-9 Δεκεμβρίου 2007. CME Credits: 21.
- Ημέρες Πνευμονολογίας 2007, Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Βόλος, 21-23 Σεπτεμβρίου 2007.
- 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Κρήτη, 2-5 Νοεμβρίου 2006.
- Ημέρες Πνευμονολογίας 2006, Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006.
- 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη, 1-4 Δεκεμβρίου 2005.
- Ημέρες Πνευμονολογίας 2005, Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λ. Πλαστήρα, 2-4 Σεπτεμβρίου 2005.
- Σεμινάριο με θέμα “Μικροσφαιριδιακή Κυτταρομετρία Ροής”, Λάρισα, 16-17 Απριλίου 2005.
- 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελευθέρων Ριζών και Οξειδωτικού Στρες, Λάρισα, 7-10 Οκτωβρίου 2004.
- 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Βιολογίας, Βόλος, 27-30 Μαΐου 2004.
- 55<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας & Μοριακής Βιολογίας, Αθήνα, 13-15 Νοεμβρίου 2003.
- Ημερίδα με θέμα “Νεότερες Κυτταρικές Θεραπείες-Πολλαπλούν Μυέλωμα”, Βόλος, 20 Σεπτεμβρίου 2003.



- 9<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Αθήνα, 9-11 Μαΐου 2003.
- Ημερίδα με θέμα “Σύγχρονα Θέματα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής”, Αλεξανδρούπολη, 29 Ιουνίου 2002.
- 7<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα, 27-29 Απριλίου 2001.
- 52<sup>η</sup> Συνεδρία της Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας & Μοριακής Βιολογίας, Θεσσαλονίκη, 24-25 Νοεμβρίου 2000.



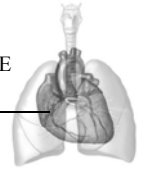
## **ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

- LDH: Lactate dehydrogenase (Γαλακτική Δεϋδρογενάση)
- ADA: Adenosine deaminase (Αδενοσινοδιαμινάση)
- IFN- $\gamma$ : Interferon gamma (Ιντερφερόνη- $\gamma$ )
- PCR: Polymerase chain reaction (Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης)
- CEA: Carcinoembryonic antigen (Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο)
- MPO: Myeloperoxidase (Μυελοϋπεροξειδάση)
- MMPs: Matrix metalloproteinases (Μεταλλοπρωτεϊνάσες, π.χ. MMP-2, MMP-8, MMP-9 κ.λ.π.)
- TIMPs: Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (Αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών)
- IL: Interleukin (Ιντερλευκίνη, π.χ. IL-1, IL-8 κ.λ.π.)
- TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor (Νεκρωτικός παράγοντας των όγκων)
- bFGF: Basic fibroblast growth factor (Βασικός παράγοντας αύξησης των ινοβλαστών)
- VEGF: Vascular endothelial growth factor (Αγγειακός παράγοντας αύξησης του ενδοθηλίου)
- TGF- $\beta$ : Tumor growth factor (Παράγοντας αύξησης των όγκων)
- ERK: Extracellular signal-regulated kinase
- JNK: c-Jun N-terminal kinase
- PI3-K: Phosphoinositide kinase-3
- SD: Standard deviation (Σταθερά απόκλιση)
- CI: Confidence interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





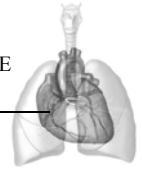
## 1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Εκατομμύρια άνθρωποι κάθε χρόνο αναπτύσσουν υπεζωκοτικές συλλογές, ως αποτέλεσμα της επιπλοκής διαφόρων νοσημάτων. Παρ' όλη την βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων ένα μεγάλο ποσοστό υπεζωκοτικών συλλογών παραμένει με αδιευκρίνιστη αιτιολογία. Κατά τα τελευταία χρόνια έγιναν μεγάλες προσπάθειες να ερμηνευτεί η παρουσία ενός μεγάλου αριθμού βιοχημικών παραμέτρων στο υπεζωκοτικό υγρό, καθώς και οι μεταβολές τους, ανάλογα με την αιτία που προκάλεσε την υπεζωκοτική συλλογή.

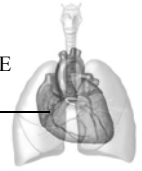
Η παρουσία του υπεζωκοτικού υγρού, σηματοδοτεί μια ανώμαλη παθοφυσιολογική κατάσταση, αποτέλεσμα της διαταραχής της ισορροπίας σχηματισμού-απομάκρυνσής του. Η υπεύθυνη νόσος συνηθέστερα βρίσκεται στους πνεύμονες ή την υπεζωκοτική κοιλότητα, μπορεί όμως να είναι εξωπνευμονική, δηλαδή να ευθύνεται η καρδιά (καρδιακή ανεπάρκεια), οι νεφροί (νεφρωσικό σύνδρομο), το ήπαρ (κίρρωση με ασκίτη), το πάγκρεας (οξεία παγκρεατίτιδα) κ.λ.π. Υπεζωκοτική συλλογή έχουμε επίσης σε συστηματικές νόσους, όπως στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, την ρευματοειδή αρθρίτιδα, ή και σαν επακόλουθο αντίδρασης σε κάποια φάρμακα.

Η παρουσία του υπεζωκοτικού υγρού προσφέρει στον κλινικό γιατρό την δυνατότητα να διαγνώσει, από αυτό, την υπεύθυνη νόσο σε ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων. Με τη βοήθεια διαφόρων βιοχημικών εξετάσεων (микροβιολογικών, βιοχημικών, κυτταρολογικών) και τη κλινική εικόνα του ασθενούς, μπορούμε να έχουμε διάγνωση στο 85% περίπου των περιπτώσεων.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν ο προσδιορισμός των μεταλλοπρωτεϊνών -2, -8 και -9 (MMP-2, MMP-8, MMP-9) στο υπεζωκοτικό υγρό και στο αίμα ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή, με σκοπό να εκτιμηθεί ο ρόλος τους στην παθογένεση των υπεζωκοτικών συλλογών. Υποθέσαμε ότι οι συγκεντρώσεις των παραπάνω μεταλλοπρωτεϊνών είναι υψηλότερες στα εξιδρώματα σε σχέση με τα διιδρώματα, λόγω της τοπικής φλεγμονώδους



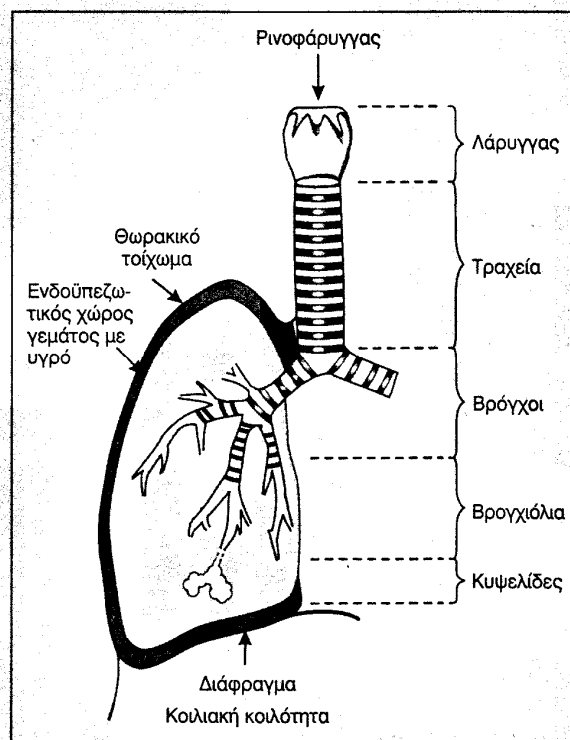
διαδικασίας. Επιπλέον ερευνήθηκε η χρησιμότητα αυτών των δεικτών στη διάκριση μεταξύ επιπλεγμένων και μη επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών σε μια προσπάθεια να διευκρινιστεί ο ρόλος τους στην κλιμάκωση της φλεγμονής, ώστε να παρέχουμε επιπλέον βοήθεια στην καθημερινή κλινική πράξη.



## 2. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ

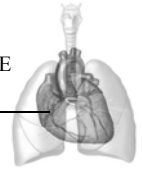
### 2.1. Ανατομία υπεζωκότα

Ο υπεζωκότας είναι ένας ημιδιαφανής υμένας που καλύπτει τους πνεύμονες, το μεσαύλιο, το διάφραγμα και το εσωτερικό τοίχωμα του θωρακικού κλωβού. Αποτελείται από δύο πέταλα, το σπλαχνικό, που καλύπτει όλο τον πνεύμονα και τις μεσολόβιες σχισμές και το τοιχωματικό, που καλύπτει την έσω επιφάνεια του θωρακικού κλωβού, το μεσαύλιο και το διάφραγμα<sup>1</sup> (Εικόνα 1). Ο υπεζωκότας συμβάλλει ουσιαστικά στη φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων, προστατεύοντας τους και δρώντας ως μία λεία ελαστική επιφάνεια η οποία διευκολύνει τη μετακίνηση των πνευμόνων κατά την εισπνοή και την εκπνοή<sup>2</sup>.



**Εικόνα 1.** Δεξιάς πνεύμονας. Ενδοϋπεζωκοτικό υγρό συγκρατεί τον πνευμονικό και τοιχωματικό υπεζωκότα σε επαφή.

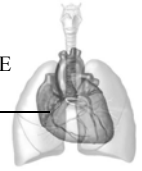
Ο υπεζωκότας αποτελείται από μια μονήρη στιβάδα μεσοθηλιακών κυττάρων η οποία επικαλύπτει τη στιβάδα του συνδετικού ιστού η οποία είναι πλούσια σε αιμοφόρα αγγεία, νεύρα και λεμφαγγεία. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα



φέρουν στην επιφάνειά τους μικρολάχνες, μεταξύ των οποίων υπάρχει γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε υαλουρονικό οξύ, που συμβάλλει στην ελάττωση των τριβών μεταξύ των δύο πετάλων του υπεζωκότα<sup>3</sup>. Σε αντίθεση με το παρελθόν, όπου τα μεσοθηλιακά κύτταρα θεωρούνταν ότι απλά εξασφαλίζουν ένα παθητικό «φάκελο» των ορογόνων κοιλοτήτων, σήμερα αναγνωρίζονται ως ενεργά κύτταρα και εμπλέκονται σε πολλές ιστολογικές και μεταβολικές λειτουργίες. Συνθέτουν μακρομόρια για τον υποκείμενο συνδετικό ιστό και βιολογικά ενεργά μόρια, ανταποκρίνονται στη φλεγμονή και εκκρίνουν κυτταροκίνες, αυξητικούς και χημειοτακτικούς παράγοντες<sup>4</sup>.

Το πάχος του τοιχωματικού υπεζωκότα αυξάνει με το μέγεθος του ζώου (από ~7μm στο ποντίκι σε 30-40 μm στον άνθρωπο) και είναι αρκετά σταθερό<sup>5</sup>. Τα τριχοειδή του τοιχωματικού υπεζωκότα αιματώνονται αποκλειστικά από τη συστηματική κυκλοφορία. Η φλεβική απαγωγή γίνεται στις άζυγες φλέβες και στην κοίλη φλέβα (φλεβική συστηματική κυκλοφορία). Ο σπλαχνικός υπεζωκότας είναι πιο παχύς στον άνθρωπο και αιματώνεται κυρίως από τη βρογχική (συστηματική) κυκλοφορία με μια μικρή συμβολή από την πνευμονική κυκλοφορία<sup>5</sup>. Η απαγωγή του φλεβικού αίματος γίνεται διαμέσου των πνευμονικών φλεβών. Η απόσταση των αγγείων από το μεσοθήλιο του πνευμονικού υπεζωκότα είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη απόσταση στο τοιχωματικό πέταλο και αυξάνεται από τους άνω προς τους κάτω λοβούς<sup>4</sup>.

Ένα εκτεταμένο και πυκνό δίκτυο λεμφαγγείων διατρέχει παντού τον σπλαχνικό υπεζωκότα και είναι υπεύθυνο για την απαγωγή της λέμφου κυρίως από τους πνεύμονες. Τα λεμφαγγεία του τοιχωματικού υπεζωκότα απομακρύνουν υγρό, κύτταρα και μεγαλομοριακές ενώσεις από την υπεζωκοτική κοιλότητα. Τα τοιχωματικά υπεζωκοτικά λεμφαγγεία επικοινωνούν με την υπεζωκοτική κοιλότητα διαμέσου ανοιγμάτων (στόματα), μεγέθους 2 με 6 μm στην υπεζωκοτική επιφάνεια. Τα στόματα ανοίγουν προς διευρυμένα λεμφικά αγγεία που ονομάζονται λεμφόκολποι. Η κατανομή των στομάτων και των λεμφόκολπων περιορίζεται. Βρίσκονται κυρίως στο μεσοπνευμόνιο και μεσοπλεύριο υπεζωκότα με μεγαλύτερη συγκέντρωση στα κατώτερα τμήματα του θώρακα<sup>4, 6</sup>.



## 2.2. Υπεζωκοτικό υγρό

Φυσιολογικά εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας εύρους 10-20mm υπάρχει μικρή ποσότητα υγρού ο όγκος του οποίου στον άνθρωπο έχει υπολογιστεί πρόσφατα σε  $0,26 \pm 0,1 \text{ ml/kg}^7$ . Η σύσταση του υπεζωκοτικού υγρού είναι παρόμοια, αλλά όχι ίδια με τη σύσταση του διάμεσου υγρού και του πλάσματος. Επιπλέον η σύσταση πολλών υπεζωκοτικών συλλογών είναι σημαντικά διαφορετική από το φυσιολογικό υπεζωκοτικό ή διάμεσο υγρό<sup>8</sup>. Το υπεζωκοτικό υγρό είναι διαυγές, άχρωμο και περιέχει πρωτεΐνη σε συγκέντρωση ( $<1,5 \text{ g/100ml}$ ), μικρό αριθμό κυττάρων στα οποία επικρατούν τα μεσοθηλιακά, τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα, και μεγαλομοριακές ενώσεις όπως η γαλακτική δεϋδρογενάση LDH (MB=134.000) η συγκέντρωση της οποίας είναι μικρότερη από το 50% της συγκέντρωσης της στο αίμα<sup>3, 9</sup>. Η συγκέντρωση νατρίου και χλωρίου στο υπεζωκοτικό υγρό είναι μικρότερη κατά 2-5% και 6-9% αντίστοιχα σε σχέση με το πλάσμα, τα διπτανθρακικά είναι αυξημένα κατά 20-25%, άρα και το pH είναι περισσότερο αλκαλικό, ενώ η γλυκόζη και το κάλιο κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα<sup>2</sup>.

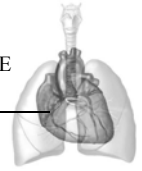
## 2.3. Διακίνηση του υπεζωκοτικού υγρού κάτω από φυσιολογικές συνθήκες

Ο όγκος του υπεζωκοτικού υγρού προκύπτει από την ισορροπία της κίνησης του υγρού μέσα και έξω από την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η κίνηση αυτή διέπεται από τις δυνάμεις του Starling, την απαγωγή του υγρού από τα στόματα των λεμφαγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα και από την ανταλλαγή υγρού και ηλεκτρολυτών διάμεσου του μεσοθηλίου και των δύο πετάλων του υπεζωκότα<sup>9</sup>. Σύμφωνα με την κλασική εξίσωση του Starling η διαϋπεζωκοτική κίνηση υγρού ( $J_v$ ) είναι ίση με την συνολική διαφορά πίεσης ( $\Delta P$ ) κατά πλάτος του τοιχωματικού ή του πνευμονικού υπεζωκότα:

$$J_v = L_p S \Delta P$$

όπου  $L_p$  είναι η σταθερά υδατικής διαπερατότητας της μεμβράνης,  $S$  είναι το εμβαδόν της επιφάνειας της μεμβράνης και η  $\Delta P$  καθορίζεται από τον τύπο:

$$[(P_c - P_{liq}) - \sigma(\pi_{liq} - \pi_c)]$$

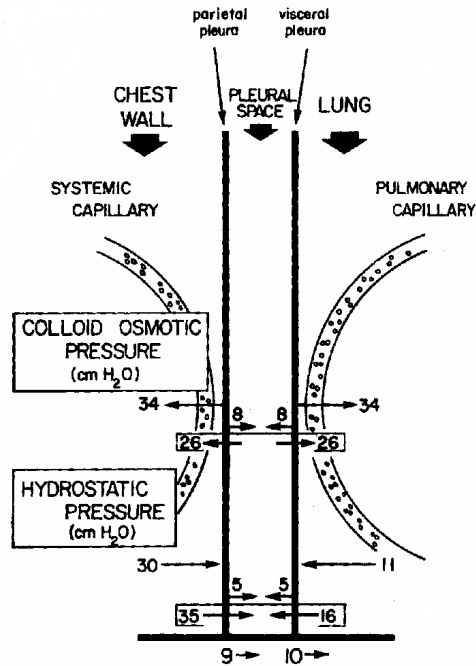
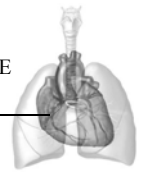


όπου  $P_c$  είναι η υδροστατική πίεση στα τριχοειδή,  $P_{liq}$  η υδροστατική πίεση του υπεζωκοτικού υγρού,  $\pi_{liq}$  η κολλοειδοσμητική πίεση του υπεζωκοτικού υγρού,  $\pi_c$  η κολλοειδοσμητική πίεση στα τριχοειδή και  $\sigma$  μία σταθερά που καθορίζεται από την διαπερατότητα της μεμβράνης στις πρωτεΐνες και άλλα μακρομόρια<sup>9</sup>.

#### **2.4. Ο ρόλος των πιέσεων στη διακίνηση του υπεζωκοτικού υγρού**

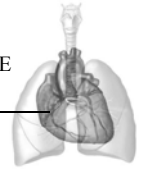
Για περισσότερο από εβδομήντα χρόνια η θεωρία που επικρατούσε στηριζόταν στην ισορροπία μεταξύ της υδροστατικής και της κολλοειδοσμητικής πίεσης που υπάρχει στα πέταλα του υπεζωκότα. Η καθιερωμένη αντίληψη που θεωρούσε ότι το υγρό φυσιολογικά μετακινείται δια της υπεζωκοτικής κοιλότητας από τον τοιχωματικό υπεζωκότα, λόγω των υψηλών πιέσεων, στον σπλαχνικό υπεζωκότα που χαρακτηρίζεται από χαμηλές πιέσεις, έχει αλλάξει. Η νέα θεωρία που επικρατεί, θεωρεί ότι το υγρό φυσιολογικά έρχεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα κυρίως από τα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας του τοιχωματικού υπεζωκότα, αλλά και από τα αγγεία του σπλαχνικού υπεζωκότα<sup>9</sup>.

Τα τριχοειδή του τοιχωματικού υπεζωκότα προέρχονται από την συστηματική κυκλοφορία και έχουν, όπως όλα τα τριχοειδή, υδροστατική πίεση  $30\text{cmH}_2\text{O}$ . Οι δυνάμεις ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων καθιστούν την ενδοθωρακική πίεση μικρότερη της ατμοσφαιρικής κατά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα της αναπνοής, με αποτέλεσμα η μέση τιμή της να είναι  $-5\text{cmH}_2\text{O}$ . Αυτή η διαφορά [ $30\text{cmH}_2\text{O}-(-5\text{cmH}_2\text{O})$ ] προκαλεί μία καθαρή υδροστατική πίεση  **$35\text{cmH}_2\text{O}$** , η οποία τείνει να μεταφέρει υγρό από τον τοιχωματικό υπεζωκότα προς την υπεζωκοτική κοιλότητα (Εικόνα 2). Τα τριχοειδή του σπλαχνικού υπεζωκότα προέρχονται κυρίως από την πνευμονική κυκλοφορία, με υδροστατική πίεση  $11\text{cmH}_2\text{O}$ . Η διαφορά μεταξύ της υδροστατικής πίεσης του σπλαχνικού υπεζωκότα και της πίεσης της υπεζωκοτικής κοιλότητας, η οποία είναι  **$16\text{cmH}_2\text{O}$**  [ $11\text{cmH}_2\text{O}-(-5\text{cmH}_2\text{O})$ ], συντελεί στην ροή υγρού από τον σπλαχνικό υπεζωκότα στην υπεζωκοτική κοιλότητα (Εικόνα 2)<sup>3, 9, 10</sup>.



**Εικόνα 2.** Διαγραμματική παρουσίαση των αναπτυσσόμενων πιέσεων κατά το σχηματισμό και απορρόφηση του υπεζωκοτικού υγρού.

Η κολλοειδωσμητική πίεση και στα δύο πέταλα του υπεζωκότα είναι  $34\text{cmH}_2\text{O}$ , ενώ μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι μικρότερη ( $8\text{cmH}_2\text{O}$ ), καθώς μόνο ένα μικρό ποσοστό μεγάλων μορίων μπορεί να περάσει το ενδοθήλιο των τριχοειδών και να εισέλθει στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Η οσμωτική πίεση τείνει να συγκρατήσει το υγρό. Έτσι, η διαφορά πίεσης μεταξύ του τοιχωματικού υπεζωκότα και της υπεζωκοτικής κοιλότητας ( $26\text{cmH}_2\text{O}$ ) συνεπάγεται την μετακίνηση υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα προς τον τοιχωματικό υπεζωκότα. Η ίδια διαφορά ( $26\text{cmH}_2\text{O}$ ) υπάρχει μεταξύ του σπλαχνικού υπεζωκότα και της υπεζωκοτικής κοιλότητας, προκαλώντας ροή υγρού από την κοιλότητα στον σπλαχνικό υπεζωκότα. Τελικά, υπάρχει μία διαφορά πιέσεων  $35\text{cmH}_2\text{O}-26\text{cmH}_2\text{O}=9\text{cmH}_2\text{O}$  που οδηγεί το υγρό από τον τοιχωματικό υπεζωκότα προς την υπεζωκοτική κοιλότητα και μία διαφορά  $26\text{cmH}_2\text{O}-16\text{cmH}_2\text{O}=10\text{cmH}_2\text{O}$ , που ωθεί το υγρό έξω από την κοιλότητα προς τον σπλαχνικό υπεζωκότα (Εικόνα 2). Η ανατομική διαφορά ανάμεσα στα τριχοειδή του σπλαχνικού και του τοιχωματικού πετάλου του υπεζωκότα είναι ο βασικός παράγοντας που δημιουργεί τη φυσική ροή του υγρού από τον τοιχωματικό στον σπλαχνικό υπεζωκότα, μέσω της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Η απομάκρυνση του υγρού,



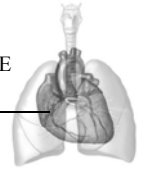
υπό φυσιολογικές συνθήκες, γίνεται από τα λεμφαγγεία του τοιχωματικού υπεζωκότα, τα οποία αποτελούν το λεμφικό σύστημα του υπεζωκότα και συνδέονται άμεσα με την υπεζωκοτική κοιλότητα<sup>3, 10</sup>.

## **2.5. Παθοφυσιολογία παραγωγής του υπεζωκοτικού υγρού**

Η παθολογική αύξηση του υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα μπορεί να οφείλεται σε έναν ή και περισσότερους από τους παρακάτω μηχανισμούς<sup>10, 11</sup>:

- 1.** Αύξηση της υδροστατικής πίεσης στη μικροκυκλοφορία του υπεζωκότα. Ευθύνεται συχνά για την υπεζωκοτική συλλογή που παρατηρείται στην *καρδιακή ανεπάρκεια*.
- 2.** Ελάττωση της υδροστατικής πίεσης εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας (*ατελεκτασία πνεύμονα*). Έχει διαπιστωθεί ότι, στην ολική ατελεκτασία πνεύμονα, η υπεζωκοτική πίεση μπορεί να κατέλθει σε επίπεδα  $< -20\text{cmH}_2\text{O}$ . Οι αρνητικές αυτές πιέσεις προκαλούν απόλυτη αύξηση της υδροστατικής πίεσης και υπεζωκοτική συλλογή.
- 3.** Ελάττωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης (*υπολευκωματιναιμία, νεφρωτικό σύνδρομο*). Μόνη της σπάνια προκαλεί υπεζωκοτική συλλογή, λόγω της μεγάλης απορροφητικής ικανότητας των λεμφαγγείων. Αν όμως συνδυαστεί με την παρεμπόδιση της λεμφικής παροχέτευσης είναι δυνατόν να δημιουργηθούν μεγάλες υπεζωκοτικές συλλογές.
- 4.** Αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών του υπεζωκότα (*πλευρίτιδα*). Αποτελεί την δεύτερη, μετά την αύξηση της υδροστατικής πίεσης, αιτία της υπεζωκοτικής συλλογής. Η διαπερατότητα των τριχοειδών αυξάνεται στις φλεγμονές του υπεζωκότα, όπου παρεμποδίζεται η παροχέτευση του υγρού που συγκεντρώνεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα με την απόφραξη των λεμφικών στομάτων.
- 5.** Απόφραξη του λεμφικού συστήματος από το ύψος των “στομάτων” μέχρι των μεσαυλικών λεμφαδένων. Συχνά αίτια είναι οι νεοπλασίες, οι φλεγμονές και η ίνωση.





6. Παθητική μετακίνηση του περιτοναϊκού υγρού μέσω διαφραγματικών ελλειμμάτων, λόγω της υφιστάμενης διαφοράς πίεσης μεταξύ περιτοναϊκής και υπεζωκοτικής κοιλότητας.

### 3. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ

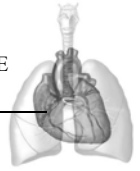
Ως υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίζεται η αύξηση του υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας, σε ποσότητα ικανή να αποκαλυφθεί στον ακτινολογικό έλεγχο. Για τη συλλογή αυτή ευθύνονται διαταραχές στη σχέση παραγωγής-απορρόφησης του υπεζωκοτικού υγρού. Η πρωτοπαθής νόσος αφορά συχνότερα τον υπεζωκότα και τον πνεύμονα και σπανιότερα άλλα παρακείμενα όργανα (ήπαρ, πάγκρεας, οισοφάγο). Επίσης, υπεζωκοτικές συλλογές εμφανίζονται σε συστηματικά νοσήματα, σε κακώσεις και μετά από λήψη φαρμάκων<sup>12</sup>.

Οι υπεζωκοτικές συλλογές διακρίνονται σε δύο μεγάλες ομάδες: τις εξιδρωματικές και τις διϊδρωματικές (Πίνακας 1). Οι εξιδρωματικές είναι το αποτέλεσμα φλεγμονής του υπεζωκότα (πλευρίτιδες) και χαρακτηρίζονται από αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών σε μεγαλομοριακές ενώσεις (λευκώματα). Αντίθετα, στις διϊδρωματικές ο υπεζωκότας είναι αμέτοχος και η διϊδρωση οφείλεται στην αύξηση της πίεσης διήθησης (υδροστατική-κολλοειδωσμητική) στα τριχοειδή του<sup>13</sup>.

Οι αιτίες πρόκλησης υπεζωκοτικής συλλογής μπορούν να διαιρεθούν σε τρεις κατηγορίες<sup>9</sup>:

1. Αυτές που τροποποιούν την ισορροπία των ενδοϋπεζωκοτικών πιέσεων.
2. Αυτές που εμποδίζουν την λεμφική παροχέτευση.
3. Αυτές που αυξάνουν τη διαπερατότητα του μεσοθηλίου του υπεζωκότα ή του ενδοθηλίου των τριχοειδών.

Οι αιτίες που τροποποιούν την ισορροπία των δυνάμεων του Starling είναι συνήθως εξωϋπεζωκοτικές, αυτές που μειώνουν την λεμφική παροχέτευση μπορεί να αφορούν τα υπεζωκοτικά ή τα εξωϋπεζωκοτικά λεμφαγγεία, ενώ αυτές που προκαλούν απώλεια της εκλεκτικότητας της μεμβράνης

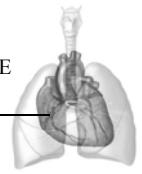


υποχρεωτικά εμπλέκουν το μεσοθήλιο του υπεζωκότα<sup>9</sup>. Εκτός από την πρώτη περίπτωση η συγκέντρωση των πρωτεϊνών του υπεζωκοτικού υγρού αυξάνει πάνω από το φυσιολογικό. Αυτό το χαρακτηριστικό οδηγεί στο διαχωρισμό των υπεζωκοτικών συλλογών σε διϊδρώματα (με φυσιολογική συγκέντρωση πρωτεΐνης υπεζωκοτικού υγρού) και εξιδρώματα<sup>9</sup>.



<b>Διΐδρώματα</b>	<b>Νοσήματα κολλαγόνου</b>
Καρδιακή ανεπάρκεια	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Νεφρική ανεπάρκεια	ΣΕΛ
Κίρρωση	Σύνδρομο Churg-Strauss
Περιτοναϊκή κάθαρση	Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού
Νόσος περικαρδίου	Ανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια
Νεφρωσικό σύνδρομο	Σύνδρομο Sjogren
Υποθυρεοειδισμός	Κοκκιωμάτωση Wegener
Πνευμονική εμβολή	<b>Μετά από χειρουργικές επεμβάσεις</b>
Υπολευκωματιναιμία	Μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη
Ουρινοθώρακας	Χειρουργική επέμβαση κοιλίας
Σύνδρομο Meigs	Μεταμόσχευση πνεύμονα
Σαρκοείδωση	Σκληροθεραπεία κιστών οισοφάγου
<b>Εξιδρώματα</b>	<b>Άλλα</b>
<b>Νεοπλάσματα</b>	Πνευμονική εμβολή
Κακήθες μεσοθηλίωμα	Σύνδρομο Dressler
Μεταστατικό καρκίνωμα	Έκθεση σε αμίαντο
Λέμφωμα	Σαρκοείδωση
<b>Λοιμώδη νοσήματα</b>	Σύνδρομο Meigs
Φυματίωση	Σύνδρομο κίτρινων νυχιών
Βακτηριακές λοιμώξεις	Φάρμακα
Ιογενείς λοιμώξεις	Ουραιμική πλευρίτιδα
Μυκητιασικές λοιμώξεις	Μετακτινική πλευρίτιδα
Παρασιτικές λοιμώξεις	Ηλεκτρικά εγκαύματα
<b>Νοσήματα ΓΣ</b>	Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών
Ρήξη οισοφάγου	Χυλοθώρακας
Παγκρεατίτιδα	Αιμοθώρακας
Ενδοκοιλιακό απόστημα	Παγιδευμένος πνεύμονας

**Πίνακας 1.** Αίτια υπεζωκοτικών συλλογών.



### 3.1. Αιτιολογία υπεζωκοτικών συλλογών

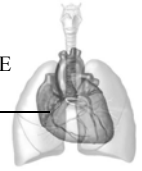
Η αιτιολογία των υπεζωκοτικών συλλογών είναι διαφορετική και συνήθως εξαρτάται από τη γεωγραφική περιοχή. Για παράδειγμα, στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης και στις ΗΠΑ οι πιο σημαντικές αιτίες υπεζωκοτικής συλλογής είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, οι μη-φυματιώδης λοιμώξεις και οι κακοήθειες, ενώ στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες η φυματίωση είναι συχνή αιτία<sup>14</sup>. Κάποιοι τύποι συλλογών, όπως αυτές που οφείλονται σε παθήσεις του κολλαγόνου ή σε έκθεση σε αμίαντο, περιγράφονται σχεδόν αποκλειστικά στο δυτικό κόσμο<sup>14</sup> (Πίνακας 2).

<b>Η κατά προσέγγιση ετήσια επίπτωση των διαφόρων τύπων υπεζωκοτικής συλλογής στις ΗΠΑ</b>			
<b>Αιτιολογία</b>	<b>Αριθμός</b>	<b>Ποσοστό %</b>	<b>Ποσοστό συλλογών μη καρδιακής αιτιολογίας</b>
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	500.000	37.5	
Άλλα αίτια		62.5	
Πνευμονία	400.000		48.0
Κακοήθειες παθήσεις	200.000		24.0
Πνευμονική εμβολή	150.000		18.0
Κίρρωση με ασκίτη	50.000		5.5
Παθήσεις του γαστρεντερικού	25.000		3.0
Νοσήματα του κολλαγόνου	6.000		0.7
Φυματίωση	2.500		0.3
Αμιάντωση	2.000		0.3
Μεσοθηλίωμα	1.500		0.2
<b>Σύνολο</b>	<b>1.337.000</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Πίνακας 2. Αιτιολογία υπεζωκοτικών συλλογών.

### 3.2. Κλινικά χαρακτηριστικά υπεζωκοτικής συλλογής

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της υπεζωκοτικής συλλογής εξαρτώνται από την αιτία που την προκάλεσε. Μικρές υπεζωκοτικές συλλογές είναι συνήθως



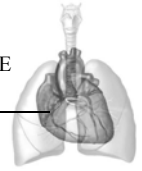
ασυμπτωματικές, όπως και οι μεγάλες συλλογές όταν αθροίζονται με αργό ρυθμό<sup>13</sup>.

Τα κύρια συμπτώματα μίας υπεζωκοτικής συλλογής είναι η πλευροδυνία, ο βήχας και η δύσπνοια<sup>15</sup>. Η δύσπνοια είναι το συνηθέστερο μη-ειδικό σύμπτωμα και χαρακτηρίζει τις μεγάλες υπεζωκοτικές συλλογές. Η πλευροδυνία υποδηλώνει φλεγμονή του υπεζωκότα και είναι ενδεικτική εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής όπως κακοήθεια, υπεζωκοτική συλλογή που οφείλεται σε λοίμωξη και πνευμονικό έμφρακτο<sup>16</sup>, ενώ ξηρός και υποτροπιάζων βήχας παρατηρείται συνήθως σε ταχεία συλλογή υγρού<sup>12</sup>.

Με την κλινική εξέταση διαπιστώνεται μείωση της έκπτυξης του θώρακα και η θέση της τραχείας στη σφαγή μπορεί να αποκαλύψει μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τη αντίθετη της υπεζωκοτικής συλλογής πλευρά, κυρίως σε μεγάλες συγκεντρώσεις υγρού<sup>17</sup>. Στην ψηλάφηση, σύστοιχα προς τη συλλογή, οι φωνητικές δονήσεις υπολείπονται ή απουσιάζουν. Επικρουστικά υπάρχει αμβλύτητα και στην ακρόαση παρατηρείται μείωση έως και εξαφάνιση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος<sup>13</sup>. Σε μεγάλη συλλογή υγρού, ενδέχεται να ακούγεται βρογχική αναπνοή (πλευρικό φύσημα)<sup>13</sup>.

### **3.3. Ακτινολογικά χαρακτηριστικά υπεζωκοτικής συλλογής**

Γενικά τα ακτινολογικά ευρήματα εξαρτώνται από την ποσότητα και τη διάταξη του υγρού (ελεύθερο-εγκυστωμένο), από τη θέση του ασθενούς (όρθια-κατακεκλιμένη) και από τη συνύπαρξη παρεγχυματικής νόσου. Η άμβλυνση της πλευροδιαφραγματικής γωνίας είναι το χαρακτηριστικό ακτινολογικό σημείο της αρχόμενης υπεζωκοτικής συλλογής<sup>18</sup>. Αν υπάρχει αμφιβολία για την παρουσία ελεύθερου υγρού, τότε η πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία θώρακα θα βοηθήσει. Μεγαλύτερη συλλογή υγρού ασαφτοποιεί το ημιδιάφραγμα (σημείο σιλουέτας). Οι εγκυστωμένες συλλογές, η συλλογή υγρού στις μεσολόβιες σχισμές και η φαινομενική ανύψωση του ημιδιαφράγματος, ιδιαίτερα δεξιά μπορεί να προκαλέσουν διαγνωστική δυσκολία. Η παρουσία αέρα με υγρό (υδραερικό επίπεδο) υποδηλώνει



υδροπνευμοθώρακα και μερικές φορές είναι δύσκολη η διάκριση από ενδοπνευμονική βλάβη με υδραερικό επίπεδο<sup>19</sup>.

Στην ακτινολογική διερεύνηση των υπεζωκοτικών συλλογών, εκτός από την απλή ακτινογραφία θώρακα, χρησιμοποιούνται οι υπέρηχοι, η αξονική τομογραφία, το σπινθηρογράφημα πνεύμονα και η πνευμονική αγγειογραφία<sup>19, 20</sup>. Το υπερηχογράφημα συμβάλει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ εγκυστωμένων συλλογών και νεοπλασιών, στην εντόπιση μιας μικρής συλλογής, στη θωρακοκέντηση και στη βιοψία υπεζωκότα<sup>19-21</sup>. Η αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται κυρίως στον έλεγχο του υποκείμενου πνευμονικού παρεγχύματος σε εκτεταμένη υπεζωκοτική βλάβη, και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στον καθορισμό και στην αντιμετώπιση των εγκυστωμένων υπεζωκοτικών συλλογών. Επίσης η αξονική τομογραφία και οι υπέρηχοι χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο παθήσεων της κοιλίας και της πυέλου που σχετίζονται με υπεζωκοτικές συλλογές<sup>22-24</sup>.

Το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης και ενίοτε η πνευμονική αγγειογραφία χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο υπεζωκοτικής συλλογής που οφείλεται σε πνευμονική εμβολή.

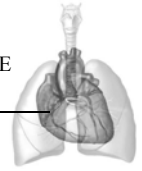
#### **4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ**

##### ***4.1. Διάκριση των εξιδρωμάτων από τα διϊδρώματα***

Το πρώτο ερώτημα που τίθεται για ένα ασθενή με υπεζωκοτική συλλογή είναι κατά πόσο η συλλογή είναι διϊδρωμα ή εξιδρωμα.

Ο προσδιορισμός των ολικών πρωτεϊνών και της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) ταυτόχρονα στο υπεζωκοτικό υγρό και στο πλάσμα αποτελεί το πρώτο βήμα για τη διάκριση μεταξύ εξιδρώματος και διϊδρώματος. Τα εξιδρώματα έχουν τουλάχιστον ένα και τα διϊδρώματα κανένα από τα παρακάτω τρία κριτήρια, γνωστά και σαν κριτήρια του Light<sup>25</sup>:

1. Η σχέση των πρωτεϊνών του υπεζωκοτικού υγρού προς τις πρωτεΐνες του ορού είναι >0.5.



2. Η σχέση της LDH του υπεζωκοτικού υγρού προς την LDH του ορού είναι >0.6.

3. Τα επίπεδα της LDH του υπεζωκοτικού υγρού είναι >2/3 των ανωτέρων φυσιολογικών τιμών του ορού.

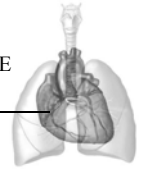
Με την εκτίμηση των λευκωμάτων και της LDH ολοκληρώνεται ο έλεγχος στο 35-40% των συλλογών, δηλαδή των διϊδρωμάτων και στη συνέχεια αντιμετωπίζεται η κύρια νόσος.

Εκτός των κριτηρίων του Light και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση ενός εξιδρώματος. Επίπεδα χοληστερόλης του υπεζωκοτικού υγρού υψηλότερα από 60mg/dl<sup>26</sup> ή 45mg/dl<sup>27</sup>, ο λόγος της χολερυθρίνης του υπεζωκοτικού υγρού προς τη χολερυθρίνη του ορού μεγαλύτερος από 0.6<sup>28</sup> και ο λόγος της χοληστεράσης του υπεζωκοτικού υγρού προς αυτή του ορού περίπου 0.23<sup>29</sup>.

Τα κριτήρια του Light είναι οι πιο αξιόπιστοι δείκτες στη διάκριση των εξιδρωμάτων από τα διϊδρώματα, ωστόσο χαρακτηρίζουν ορισμένα διϊδρώματα σαν εξιδρώματα<sup>30</sup>. Γι' αυτό, όταν ένας ασθενής με βάση τα κλινικά κριτήρια είναι πιθανότερο να έχει διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή, αλλά από τη βιοχημική ανάλυση φαίνεται εξιδρωματική, πρέπει να προσδιορίζεται η κλίση της μεταβολής της λευκωματίνης πλάσματος-υπεζωκοτικού υγρού. Αν είναι μεγαλύτερη από 1.2mg/dl, ο ασθενής πιθανότερα έχει διϊδρωμα και ο χαρακτηρισμός της με βάση τα κριτήρια του Light θα πρέπει να αγνοηθεί<sup>30, 31</sup>.

#### **4.2. Χαρακτηριστικά των διϊδρωμάτων**

Τα διϊδρώματα έχουν χαμηλό ειδικό βάρος (<1015) ενώ τα περισσότερα από αυτά έχουν όψη διαυγή-αχυρόχρωμη, είναι μη ιξώδη και άοσμα. Περίπου το 15% έχουν ερυθρά πάνω από 10000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Συνεπώς η αιματηρή χροιά του υπεζωκοτικού υγρού δε σημαίνει ότι το υγρό δεν είναι διϊδρωματικό. Ο αριθμός των λευκών στα περισσότερα διϊδρώματα είναι μικρότερος από 1000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, αλλά περίπου το 20% των διϊδρωμάτων έχουν λευκά που ξεπερνούν τα 1000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Τα επίπεδα της γλυκόζης του υπεζωκοτικού υγρού είναι όμοια με αυτά του ορού, αλλά η



αμυλάση του υπεζωκοτικού υγρού είναι χαμηλότερη από την αμυλάση του ορού. Το pH του υπεζωκοτικού υγρού είναι υψηλότερο από το pH του αίματος, πιθανώς λόγω της ενεργητικής μεταφοράς διττανθρακικών από το αίμα στην υπεζωκοτική κοιλότητα<sup>11, 32</sup>.

#### **4.3. Εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές**

Αν ένας ασθενής έχει εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή απαιτούνται επιπλέον εξετάσεις στο υπεζωκοτικό υγρό, ώστε να προσδιοριστεί η αιτία που προκαλεί τη συλλογή.

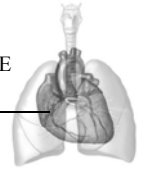
Στο υπεζωκοτικό υγρό της πρώτης παρακέντησης θα πρέπει να εξετασθούν τα παρακάτω<sup>13</sup>:

1. Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά
2. Κυτταρολογική του υπεζωκοτικού υγρού
3. Αριθμός και τύπος των λευκοκυττάρων
4. Μέτρηση γλυκόζης
5. Μέτρηση γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH)
6. Καλλιέργεια του υπεζωκοτικού υγρού
7. Δείκτες φυματίωσης

#### **4.4. Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού**

Αν το υγρό είναι αιματηρό θα πρέπει να μετράται ο αιματοκρίτης. Συνήθως ο αιματοκρίτης του υπεζωκοτικού υγρού είναι χαμηλότερος από ότι θα υπέθετε κανείς από την όψη του υγρού. Η παρουσία αίματος στο υγρό δεν προσδίδει κάτι σοβαρό όταν ο αιματοκρίτης είναι χαμηλότερος από 1%. Σε περίπτωση που είναι μεγαλύτερος από 1%, ο ασθενής είναι πολύ πιθανό να έχει κακοήθεια, πνευμονική εμβολή ή τραύμα<sup>13, 16</sup>, ενώ όταν είναι πάνω από 50% σε σχέση με το περιφερικό αίμα τότε ο ασθενής έχει αιμοθώρακα<sup>13</sup>.





Όταν το υπεζωκοτικό υγρό είναι θολό, γαλακτώδες ή αιματηρό θα πρέπει να φυγοκεντρηθεί και κατόπιν να εξετασθεί. Η θολερότητα του υγρού κατά τη στιγμή της λήψης αλλά όχι μετά τη φυγοκέντρωση, οφείλεται σε κύτταρα ή υπολείμματα, ενώ εάν αυτή παραμένει μετά τη φυγοκέντρωση, ο ασθενής πιθανότερα έχει χυλοθώρακα ή ψευδοχυλοθώρακα. Η διάκριση του χυλοθώρακα από τον ψευδοχυλοθώρακα γίνεται με τη μέτρηση των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης στο υπεζωκοτικό υγρό. Ο χυλοθώρακας έχει υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (>110mg/dl) και φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, ενώ ο ψευδοχυλοθώρακας χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα χοληστερόλης (>200mg/dl) και χαμηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων<sup>33-35</sup>.

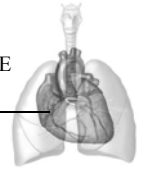
Σημαντικές πληροφορίες μας δίνει η οσμή του υπεζωκοτικού υγρού. Όταν κυριαρχεί η οσμή του σάπιου τότε αυτό υποδηλώνει εμπύημα, ενώ όταν το υπεζωκοτικό υγρό έχει οσμή ουρίας τότε πιθανώς υποδηλώνεται ουρινοθώρακας. Η διάγνωση του ουρινοθώρακα επιβεβαιώνεται όταν η κρεατινίνη του υπεζωκοτικού υγρού είναι υψηλότερη από τη κρεατινίνη του ορού<sup>36, 37</sup>.

#### **4.5. Κυτταρολογική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού**

Η κυτταρολογική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού είναι μια ταχεία, αποτελεσματική και ελάχιστα επεμβατική εξέταση σε ασθενείς που πάσχουν από κακοήθεια. Είναι θετική στο πρώτο δείγμα σε ποσοστό πάνω από 50%, ενώ με το τρίτο δείγμα η θετική διάγνωση θα ξεπεράσει το 80%<sup>38</sup>. Σχεδόν όλα τα αδενοκαρκινώματα δίνουν θετική κυτταρολογική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού, αλλά η ευαισθησία της εξέτασης μειώνεται στα επιδερμοειδή καρκινώματα, στη νόσο του Hodgkin και στα σαρκώματα. Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με αρνητική κυτταρολογική εξέταση, ενδέχεται η υπεζωκοτική συλλογή να μην οφείλεται σε νεοπλασματική διήθηση του υπεζωκότα, αλλά σε άλλα αίτια (απόφραξη λεμφαγγείων, ατελεκτασία πνεύμονα)<sup>38</sup>.

#### **4.6. Αριθμός και τύπος των λευκοκυττάρων**

Όταν το υπεζωκοτικό υγρό προορίζεται για μέτρηση του αριθμού και του τύπου των λευκών θα πρέπει να συλλέγεται και να στέλνεται στο



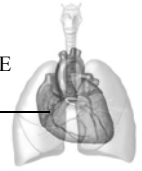
εργαστήριο σε δοκιμαστικό σωλήνα με αντιπηκτικό<sup>32</sup>. Τα περισσότερα εξιδρώματα έχουν αριθμό λευκοκυττάρων πάνω από 1000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Αριθμός λευκοκυττάρων πάνω από 10000 κύτταρα/mm<sup>3</sup> παρατηρείται συχνότερα στη παραπνευμονική συλλογή, αλλά και σε συλλογές όπως η πνευμονική εμβολή, η φυματίωση, η παγκρεατίτιδα και ο ερυθηματώδης λύκος. Ο αριθμός των λευκών στα εμπυήματα είναι συνήθως κάτω από 10000 κύτταρα/mm<sup>3</sup> όταν το υπεζωκοτικό υγρό είναι καθαρό πύο, λόγω ύπαρξης νεκρών κυττάρων και άλλων υπολειμμάτων<sup>13, 32</sup>.

Ο τύπος των λευκών είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στο προσδιορισμό της αιτιολογίας της υπεζωκοτικής συλλογής. Η επικράτηση των ουδετερόφιλων κυττάρων είναι αποτέλεσμα οξείας νόσου που προσβάλλει τον υπεζωκότα όπως πνευμονία, παγκρεατίτιδα και πνευμονική εμβολή. Όταν τα ηωσινόφιλα του υπεζωκοτικού υγρού είναι πάνω από 10% αυτό πιθανώς σημαίνει παρουσία αέρα ή αίματος στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Αν ο ασθενής δεν έχει ούτε αέρα, ούτε αίμα στην υπεζωκοτική κοιλότητα τότε κάθε νόσος είναι πιθανή. Πολύ συχνά δε μπορεί να τεθεί καμία διάγνωση σε ασθενείς με ηωσινοφιλική πλευρίτιδα<sup>14,39</sup>.

Η επικράτηση των λεμφοκυττάρων στο υπεζωκοτικό υγρό σε ποσοστό πάνω από 50% υποδηλώνει τη χρόνια φύση της υπεζωκοτικής συλλογής. Η παρουσία των λεμφοκυττάρων στο υπεζωκοτικό υγρό έχει μεγάλη σημασία στη διαφοροδιάγνωση των εξιδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών. Όταν στο υπεζωκοτικό υγρό επικρατούν τα λεμφοκύτταρα σε ποσοστό πάνω από 80%, ο ασθενής έχει πιθανότερα φυματιώδη πλευρίτιδα, χυλοθώρακα, πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές λέμφωμα του υπεζωκότα, σύνδρομο κιτρίνων ονύχων, υπεζωκοτική συλλογή μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη και σαρκοείδωση<sup>12, 39, 40</sup>. Οι κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές χαρακτηρίζονται επίσης από την επικράτηση των λεμφοκυττάρων, το οποίο συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 50 και 70%<sup>40</sup>.

#### **4.7. Μέτρηση γλυκόζης**

Τα επίπεδα της γλυκόζης σε όλα τα διϊδρώματα και στα περισσότερα εξιδρώματα είναι παράλληλα με αυτά του ορού. Τιμές γλυκόζης κάτω από 60mg/dl περιορίζουν τη διάγνωση σε μια από τις παρακάτω τέσσερις αιτίες



υπεζωκοτικής συλλογής: επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή, κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή, φυματιώδη πλευρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>13</sup>. Άλλες σπάνιες περιπτώσεις υπεζωκοτικών συλλογών με χαμηλά επίπεδα γλυκόζης περιλαμβάνουν την παραγονιμίαση, τον αιμοθώρακα το σύνδρομο Churg-Straus και πιθανότατα τη πλευρίτιδα του λύκου<sup>13</sup>. Σύμφωνα με τον Light<sup>13</sup> δεν είναι απαραίτητο να μετρά κανείς τα επίπεδα της γλυκόζης σε συνθήκες νηστείας ή να λαμβάνεται υπόψη η γλυκόζη του ορού όταν αξιολογούνται τα επίπεδά της στο υπεζωκοτικό υγρό.

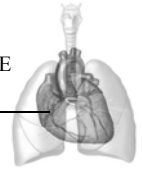
Περίπου το 15%-25% των ασθενών με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή έχουν τιμές γλυκόζης κάτω από 60mg/dl, ενώ μπορεί να βρεθεί και κάτω από 10mg/dl<sup>41</sup>. Οι ασθενείς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή και χαμηλά επίπεδα γλυκόζης έχουν μεγαλύτερο νεοπλασματικό φορτίο στον υπεζωκοτικό χώρο, σε σύγκριση με όσους έχουν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης. Επιπλέον οι ασθενείς με χαμηλές τιμές γλυκόζης στο υπεζωκοτικό υγρό είναι πιθανότερο να έχουν θετική κυτταρολογική και θετική βιοψία υπεζωκότα. Επίσης στους ασθενείς αυτούς η πλευρόδεση δεν εμφανίζει ικανοποιητικά αποτελέσματα και έχουν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης<sup>41</sup>.

Η πλειοψηφία των ασθενών με φυματιώδη πλευρίτιδα έχει τιμές γλυκόζης υπεζωκοτικού υγρού περίπου 80mg/dl<sup>11, 41</sup>. Όμως περίπου το 20% αυτών των ασθενών παρουσιάζουν επίπεδα γλυκόζης κάτω από 60mg/dl, χωρίς αυτό να σχετίζεται με κακή πρόγνωση<sup>13</sup>.

Η πλειοψηφία των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζει χαμηλές τιμές γλυκόζης κάτω από 30mg/dl. Η εξήγηση για τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα φαίνεται να είναι ένας εκλεκτικός φραγμός στην είσοδο της γλυκόζης εντός της υπεζωκοτικής συλλογής<sup>13</sup>.

#### **4.8. Μέτρηση γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH)**

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Light τα επίπεδα της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) στο υπεζωκοτικό υγρό χρησιμεύουν στη διάκριση των διϊδρωμάτων από τα εξιδρώματα<sup>25</sup>. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που έχουν εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή με βάση τη μέτρηση της LDH αλλά



όχι με βάση τη μέτρηση των πρωτεϊνών έχουν παραπνευμονική συλλογή ή κακοήγη πλευρίτιδα<sup>13</sup>.

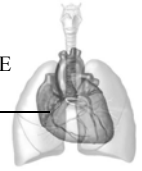
Ο Light<sup>13</sup> αναφέρει ότι τα επίπεδα της LDH στο υπεζωκοτικό υγρό σχετίζονται με το βαθμό της φλεγμονής και θα μπορούσαν να μετρώνται κάθε φορά που παρακεντάται ασθενής με αδιάγνωστη υπεζωκοτική συλλογή. Αν μετά από επανειλημμένες παρακεντήσεις η LDH του υπεζωκοτικού υγρού αυξάνεται, η φλεγμονή του υπεζωκότα επιδεινώνεται και η νόσος θα πρέπει να αντιμετωπιστεί επεμβατικά, ενώ σε αντίθετη περίπτωση υπάρχει ύφεση της φλεγμονής του υπεζωκότα και η επεμβατική επιλογή απομακρύνεται<sup>13</sup>.

#### **4.9. Καλλιέργεια του υπεζωκοτικού υγρού**

Το υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με αδιάγνωστη εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή θα πρέπει να καλλιεργείται για βακτήρια (σε αερόβιες και αναερόβιες συνθήκες), μυκοβακτηρίδια και μύκητες. Για αερόβια και αναερόβια βακτήρια η καλλιέργεια είναι καλύτερα να γίνεται δίπλα στο κρεβάτι του ασθενούς, γιατί αυξάνει η ευαισθησία της εξέτασης<sup>42</sup>. Για την καλλιέργεια των μυκοβακτηριδίων προτείνεται η χρήση του συστήματος BACTEC δίπλα στο κρεβάτι του ασθενούς, διότι παίρνουμε ταχύτερα και πιο αξιόπιστα αποτελέσματα<sup>43</sup>.

#### **4.10. Δείκτες φυματίωσης**

Τα τελευταία σαράντα χρόνια η διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας γινόταν με βιοψία υπεζωκότα. Ωστόσο, νέες διαγνωστικές δοκιμασίες, όπως η μέτρηση της αδενουσινοδεαμινάσης (ADA) και της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) θέτουν σε πολύ μεγάλο ποσοστό τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας, μειώνοντας έτσι την ανάγκη για βιοψία υπεζωκότα<sup>13</sup>. Η μέτρηση της ADA στο υπεζωκοτικό υγρό είναι διαγνωστικά χρήσιμη, εφόσον είναι υψηλότερη στη φυματιώδη πλευρίτιδα σε σχέση με τα άλλα εξιδρώματα. Σύμφωνα με διαφορετικές μελέτες, όταν η ADA του υπεζωκοτικού υγρού έχει τιμή πάνω από 70U/L, η διάγνωση της φυματίωσης τίθεται με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, ενώ τιμές ADA κάτω από 40U/L αποκλείουν αυτή τη διάγνωση. Η ADA του υγρού είναι αυξημένη επίσης στο



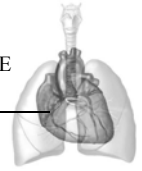
εμπύημα και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όμως η διάγνωση τους είναι εύκολη με βάση το ιστορικό και τη κλινική εικόνα του ασθενούς<sup>44-46</sup>.

Η τιμή της IFN- $\gamma$  στο υπεζωκοτικό υγρό αυξάνει στη φυματιώδη πλευρίτιδα, με αποτέλεσμα να μπορεί να διακριθεί με ασφάλεια από άλλες αιτίες εξιδρωματικών συλλογών<sup>47</sup>. Οι Villena *et al.*<sup>48</sup> έδειξαν με όριο τη τιμή 3.7U/mL, ότι η IFN- $\gamma$  έχει ευαισθησία και ειδικότητα 99% και 98% αντίστοιχα σε μια σειρά 388 υπεζωκοτικών συλλογών, από τις οποίες οι 73 ήταν φυματιώδους αιτιολογίας.

#### **4.11. pH υπεζωκοτικού υγρού**

Η τιμή του pH στο υπεζωκοτικό υγρό υγιών ατόμων είναι 7.64 υψηλότερη δηλαδή της τιμής του pH του αίματος, πιθανώς εξαιτίας της ενεργητικής μεταφοράς των διττανθρακικών από το αίμα στον υπεζωκοτικό χώρο<sup>11</sup>. Εάν η τιμή του pH στο υπεζωκοτικό υγρό είναι χαμηλή θα πρέπει ταυτόχρονα να ελεγχθεί και το pH του αρτηριακού αίματος για να εξακριβωθεί ότι ο ασθενής δεν έχει συστηματική οξέωση. Εφόσον διαπιστωθεί ότι η συλλογή είναι εξιδρωματική η τιμή του pH στο υπεζωκοτικό υγρό πέφτει σημαντικά κάτω από αυτή του αρτηριακού αίματος.

Όταν το pH του υπεζωκοτικού υγρού χρησιμοποιείται ως διαγνωστική δοκιμασία, θα πρέπει να μετράται με την ίδια προσοχή που μετράται το αρτηριακό pH. Το υπεζωκοτικό υγρό πρέπει να συλλέγεται αναερόβια σε ηπαρινισμένη σύριγγα και να μετράται σε αναλυτή αερίων<sup>13, 49</sup>. Οι μετρήσεις του pH με ειδικό χάρτινο strip ή pHμετρο δεν είναι αξιόπιστες<sup>50</sup>. Αν το υπεζωκοτικό υγρό παραμείνει εκτεθειμένο στον ατμοσφαιρικό αέρα, το διοξείδιο του άνθρακα θα «αφήσει» το υπεζωκοτικό υγρό και το μετρούμενο pH θα είναι ψευδώς υψηλό<sup>51</sup>. Φαίνεται ότι δεν είναι απαραίτητο να τοποθετείται η σύριγγα με το υπεζωκοτικό υγρό σε πάγο εάν το pH πρόκειται να μετρηθεί σε διάστημα μιας ώρας<sup>51</sup>. Αξιόπιστα αποτελέσματα δίνει η μέτρηση του pH όταν το υπεζωκοτικό υγρό μεταφερθεί από μία μεγαλύτερη σύριγγα στην ηπαρινισμένη σύριγγα που απαιτείται για τον αναλυτή αερίων, ενώ σε μικρές συλλογές στις οποίες απαιτείται τοπική αναισθησία ίσως επηρεαστεί το υπεζωκοτικό pH δίνοντας ψευδώς χαμηλές τιμές. Σε γενικές γραμμές χαμηλή τιμή pH, σε συνδυασμό με φυσιολογικές τιμές pH αίματος



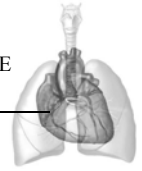
απαντάται στις συλλογές εκείνες που χαρακτηρίζονται από χαμηλή τιμή γλυκόζης και υψηλή LDH και υποδηλώνουν έντονη φλεγμονή του υπεζωκότα. Εάν το εργαστήριο αναφέρει χαμηλό pH υπεζωκοτικού υγρού με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης και χαμηλά LDH η μέτρηση του είναι πιθανότατα λανθασμένη, όπως επίσης συμβαίνει και στη περίπτωση που αναφέρει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης με φυσιολογικό pH και χαμηλή LDH<sup>13</sup>.

Η μέτρηση του υπεζωκοτικού pH είναι χρήσιμη τόσο στη διαφοροδιάγνωση της μη επιπλεγμένης από την επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή και εμπύημα όσο και στο να ληφθεί η απόφαση για το αν χρειάζεται να τοποθετηθεί ενδοθωρακικός σωλήνας<sup>8, 11</sup>. Όταν η τιμή του pH στο υπεζωκοτικό υγρό βρεθεί κάτω από 7.0 ο ασθενής έχει επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή και θα πρέπει να παροχετευθεί όλη η ποσότητα του υπεζωκοτικού υγρού με παρακέντηση ή την τοποθέτηση ενδοθωρακικού σωλήνα. Εάν η τιμή του pH είναι πάνω από 7.2 η πρόγνωση του ασθενούς είναι καλή και δεν απαιτείται ανάγκη παροχέτευσης του υπεζωκοτικού υγρού<sup>52</sup>.

Άλλες περιπτώσεις εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής με χαμηλό pH είναι<sup>13</sup>:

1. ρήξη οισοφάγου
2. ρευματοειδής αρθρίτιδα
3. φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή
4. κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή
5. αιμοθώρακας
6. συστηματική οξέωση
7. παραγονιμίαση
8. πλευρίτιδα του λύκου
9. ουρινοθώρακας

Η χαμηλή τιμή του pH στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές (<7.30) έχει συσχετισθεί με την κακή πρόγνωση της ασθένειας καθώς και με την αποτυχία πλευρόδεσης με τετρακυκλίνη<sup>13</sup>. Το υπεζωκοτικό pH των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι σχεδόν πάντα χαμηλότερο από 7.2 και η ίδια τιμή μπορεί να βρεθεί σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με πλευρίτιδα του λύκου, ενώ στη πλειοψηφία αυτών των ασθενών το pH έχει τιμή πάνω από



7.35<sup>13</sup>. Σε οισοφαγική ρήξη το pH είναι συνήθως χαμηλότερο του 6.0, εξαιτίας της έντονης φλεγμονής του μεσαυλικού και υπεζωκοτικού χώρου<sup>13</sup>.

#### **4.12. Νατριουρετικό πεπτιδίο (*pro-Brain Natriuretic Peptide-pro-BNP*)**

Πρόσφατες μελέτες<sup>53-56</sup> έδειξαν ότι το αμινοτελικό τμήμα του νατριουρετικού πεπτιδίου (NT-proBNP) μπορεί να διακρίνει με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα τις υπεζωκοτικές συλλογές που οφείλονται σε καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ από τη βιοχημική ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού οι συλλογές αυτές φαίνεται ότι είναι εξιδρωματικές. Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των μελετών τα επίπεδα του NT-proBNP βρέθηκαν αυξημένα έως και 10 φορές πιο πάνω, τόσο στο υπεζωκοτικό υγρό όσο και στον ορό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με αυτούς με εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή.

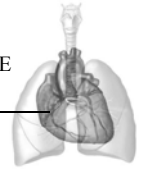
#### **4.13. Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (*Polymerase Chain Reaction-PCR*)**

Αρκετοί ερευνητές προσπάθησαν να ερευνήσουν τη χρησιμότητα της PCR στη διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών με σημαντικά όμως ανόμοια αποτελέσματα<sup>57-61</sup>. Συγκεκριμένα η ευαισθησία της PCR στο υπεζωκοτικό υγρό σε σχέση με άλλα βιολογικά υλικά ποικίλλει από 20-81% πιθανώς λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης των βακίλων της φυματίωσης στο δείγμα<sup>57-61</sup>.

Έτσι η χαμηλή ευαισθησία σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος των αντιδραστηρίων και εξοπλισμού καθώς και την ύπαρξη ειδικευμένου προσωπικού δεν επιτρέπουν τη χρήση της στη κλινική πράξη<sup>13</sup>.

#### **4.14. Καρκινικοί δείκτες**

Οι πιο γνωστοί και ευρέως χρησιμοποιούμενοι καρκινικοί δείκτες είναι το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA)<sup>62, 63</sup>, τα καρκινικά αντιγόνα (CA15-3<sup>64, 65</sup>, CA19-9<sup>66</sup>, CA549<sup>67</sup>, CA125<sup>65</sup>), η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE)<sup>68, 69</sup> και η τελομεράση<sup>70, 71</sup>. Σύμφωνα με τον Light<sup>13</sup>, ο προσδιορισμός των καρκινικών δεικτών στο υπεζωκοτικό υγρό δεν έχει διαγνωστική αξία και δεν θα πρέπει να



χρησιμοποιούνται στην εκτίμηση ασθενών με αδιάγνωστη υπεζωκοτική συλλογή.

#### **4.15. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ**

Περίπου 5% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 50% των ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο μπορεί να παρουσιάσουν υπεζωκοτική συλλογή<sup>13, 72</sup>. Το κυριότερο πρόβλημα είναι η αναγνώριση αν η συλλογή οφείλεται δευτεροπαθώς στην κολλαγόνωση ή σε διάφορες άλλες πιθανές καταστάσεις. Για τον λόγο αυτό, πολλές μελέτες εστιάζονται στη διαγνωστική αξία ανοσολογικών δεικτών του υπεζωκοτικού υγρού<sup>13</sup>.

##### **4.15.1. Ρευματοειδής παράγοντας**

Ο ρευματοειδής παράγοντας έχει βρεθεί αυξημένος στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ωστόσο, υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες σχετικά με τη διαγνωστική του αξία, καθώς κάποιοι υποστηρίζουν ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί διαγνωστικά, ενώ άλλοι θεωρούν ότι, όταν ο ρευματοειδής παράγοντας του υπεζωκοτικού υγρού είναι  $\geq 1:320$  και μεγαλύτερος ή ίσος από τον αντίστοιχο του ορού, ο ασθενής έχει υπεζωκοτική συλλογή, η οποία οφείλεται σε ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>13, 72</sup>.

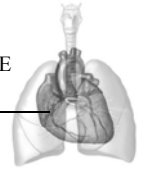
##### **4.15.2. Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)**

Ο προσδιορισμός των επιπέδων των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) στο υπεζωκοτικό υγρό, φαίνεται ότι αποτελούσε την ιδανικότερη εξέταση για τη διάγνωση της πλευρίτιδας από συστηματικό ερυθηματώδη λύκο<sup>73, 74</sup>. Ωστόσο, δύο μεταγενέστερες μελέτες δηλώνουν ότι ο προσδιορισμός των επιπέδων του τίτλου των ANA στο υπεζωκοτικό υγρό, δεν προσφέρει ουσιαστικά τίποτε παραπάνω, σε σχέση με τον προσδιορισμό τους στον ορό, στη διαφοροδιάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών<sup>75, 76</sup>.

##### **4.15.3. Κύτταρα ερυθηματώδους λύκου**

Οι περισσότερες υπεζωκοτικές συλλογές που οφείλονται δευτεροπαθώς στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, περιέχουν κύτταρα





ερυθηματώδους λύκου (LE κύτταρα). Στο παρελθόν, η παρουσία αυτών των κυττάρων σε μία υπεζωκοτική συλλογή θεωρείτο ότι έθετε τη διάγνωση της πλευρίτιδας από λύκο<sup>73</sup>. Ωστόσο, σχετική μελέτη σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο έδειξε, ότι η παρουσία LE κυττάρων στο υπεζωκοτικό υγρό δεν παρουσιάζει διαγνωστικό ενδιαφέρον. Ο εργαστηριακός έλεγχος για την ύπαρξη αυτών των κυττάρων δεν συνιστάται, καθώς υπάρχουν καλύτερες ανοσολογικές εξετάσεις για τη διάγνωση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου<sup>77, 78</sup>.

#### **4.15.4. Κύτταρα ρευματοειδούς αρθρίτιδας**

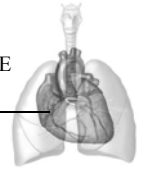
Η κυτταρολογική εικόνα μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της ρευματοειδούς πλευρίτιδας. Σχετική μελέτη περιγράφει μία σπάνια κυτταρολογική εικόνα, η οποία χαρακτηρίζεται από μεγάλα επιμηκυμένα ή ωοειδή εμπύρηνα κύτταρα και υπόβαθρο ενός άμορφου κοκκιώδους υλικού<sup>13</sup>.

#### **4.15.5. Επίπεδα συμπληρώματος**

Οι περισσότεροι ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή, η οποία οφείλεται δευτεροπαθώς στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, έχουν μειωμένα επίπεδα συμπληρώματος στο υπεζωκοτικό υγρό<sup>13</sup>. Παρόλο που υπάρχουν μελέτες, οι οποίες παρουσιάζουν τη διαγνωστική αξία του συμπληρώματος του υπεζωκοτικού υγρού, η μέτρησή του δεν συνιστάται, καθώς άλλες μετρήσεις (ANA ορού, ρευματοειδής παράγοντας) διαχωρίζουν με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα τους ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή ρευματοειδή αρθρίτιδα από εκείνους με άλλη εξιδρωματική συλλογή<sup>79-81</sup>.

#### **4.15.6. Ανοσο-σύμπλοκα**

Οι ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή, η οποία οφείλεται δευτεροπαθώς στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα ανοσο-συμπλόκων στο υπεζωκοτικό υγρό, σε σχέση με τους ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή άλλης αιτιολογίας<sup>82, 83</sup>. Η



διαγνωστική τους αξία δεν παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, εφόσον ένα σημαντικό ποσοστό των άλλων εξιδρωματικών συλλογών εμφανίζει υψηλά επίπεδα ανοσο-συμπλόκων στο υπεζωκοτικό υγρό. Γι' αυτό το λόγο, η μέτρησή τους συνιστάται μόνο για ερευνητικό σκοπό<sup>13</sup>.

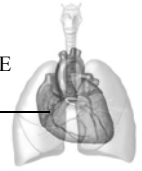
## **5. ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ**

### **5.1. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια**

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι η πιο συχνή αιτία των διϊδρωμάτων και πιθανόν η πιο συχνή αιτία όλων των υπεζωκοτικών συλλογών. Η υπεζωκοτική συλλογή που οφείλεται στην καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη (60-88%) ή να εντοπίζεται στο ένα ημιθωράκιο<sup>84</sup>. Εξαιτίας της ισχυρής σχέσης μεταξύ καρδιακής ανεπάρκειας και υπεζωκοτικής συλλογής, η θωρακοκέντηση συνιστάται μόνο όταν υπάρχει συλλογή στο ένα ημιθωράκιο ή είναι αμφοτερόπλευρη αλλά ανόμοιου μεγέθους και όταν ο ασθενής έχει πνευμονικό άλγος ή πυρετό<sup>85</sup>.

Το υπεζωκοτικό υγρό είναι διαυγές αχυρόχρουν και στο 75% των περιπτώσεων τα επίπεδα των λευκωμάτων είναι χαμηλότερα από 3.0g/dL. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι χαμηλότερος από 1000/μL (κυρίως μονοπύρρηνα), ενώ η τιμή του pH είναι παρόμοια με αυτή του αίματος. Το ειδικό βάρος στο 90% των ασθενών είναι <1016. Η τιμή της γαλακτικής δεϋδρογενάσης είναι <200U/L, ενώ αυτή της χοληστερόλης <60mg/dL<sup>1, 31</sup>.

Παρόλο που είναι γενικά παραδεκτό ότι η καρδιακή ανεπάρκεια προκαλεί διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή, πολλοί ασθενείς έχουν εξιδρωματικές συλλογές. Όταν συμβαίνει αυτό, δύο παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη. Πρώτον, η λήψη διουρητικών που μετακινεί υγρό έξω από την υπεζωκοτική κοιλότητα και οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης πρωτεϊνών και LDH στο υπεζωκοτικό υγρό και δεύτερον οι επανειλημμένες θωρακεντήσεις που αυξάνουν την LDH του υπεζωκοτικού υγρού εξαιτίας κυτταρικής βλάβης<sup>85</sup>.



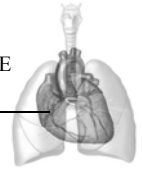
Όταν η καρδιακή ανεπάρκεια θεραπεύεται με επιτυχία, η υπεζωκοτική συλλογή υποχωρεί σε λιγότερο από ένα μήνα. Περιστασιακά, σε επιμένουσες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθούν επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις ή χημική πλευρόδεση για την ανακούφιση των συμπτωμάτων<sup>86</sup>.

## 5.2. Παραπνευμονική συλλογή και εμπύημα

Η παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή είναι το επακόλουθο μιας λοίμωξης του πνεύμονα όπως είναι η πνευμονία, το απόστημα ή οι βρογχεκτασίες<sup>87</sup>. Κάθε μικροοργανισμός που προσβάλλει του πνεύμονες, όπως βακτήρια, άτυποι μικροοργανισμοί, παράσιτα, μύκητες και πρωτόζωα μπορεί να προκαλέσουν παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή. Πάνω από 40% των ασθενών με πνευμονία αναπτύσσουν υπεζωκοτική συλλογή και το ποσοστό αυξάνει στο 57% στην πνευμονία από πνευμονιόκοκκο<sup>88</sup>. Η παραπνευμονική συλλογή, η οποία είναι η συχνότερη αιτία υπεζωκοτικής συλλογής που προσβάλλει νεαρά σε ηλικία άτομα<sup>89</sup>, διακρίνεται σε μη επιπλεγμένη, επιπλεγμένη και εμπύημα<sup>90</sup>. Η βιοχημική ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού βοηθάει στο διαχωρισμό μεταξύ μη επιπλεγμένης και επιπλεγμένης συλλογής (Πίνακας 3). Η μη επιπλεγμένη υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίζεται από pH >7.20, LDH <1000U/l και γλυκόζη >40mg/dl στο υπεζωκοτικό υγρό, ενώ οι αντίστοιχες τιμές στην επιπλεγμένη συλλογή είναι pH <7.20, LDH >1000U/l και γλυκόζη <40mg/dl<sup>87</sup>.

Εμπύημα είναι η συλλογή πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα ή υγρού με θετική καλλιέργεια ή Gram χρώση<sup>87</sup>. Στο σχήμα 1 φαίνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση των παραπνευμονικών συλλογών και του εμπύηματος. Η αντιμετώπιση των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή ή εμπύημα πάντα περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής.

Όπου είναι δυνατόν τα αντιβιοτικά θα πρέπει να είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα των καλλιεργειών, διαφορετικά χορηγούνται αντιβιοτικά που καλύπτουν τα συνηθέστερα παθογόνα βακτήρια και αναερόβιους μικροοργανισμούς<sup>8</sup>. Όταν η συλλογή είναι μη επιπλεγμένη έχει καλή πρόγνωση με τη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Σε

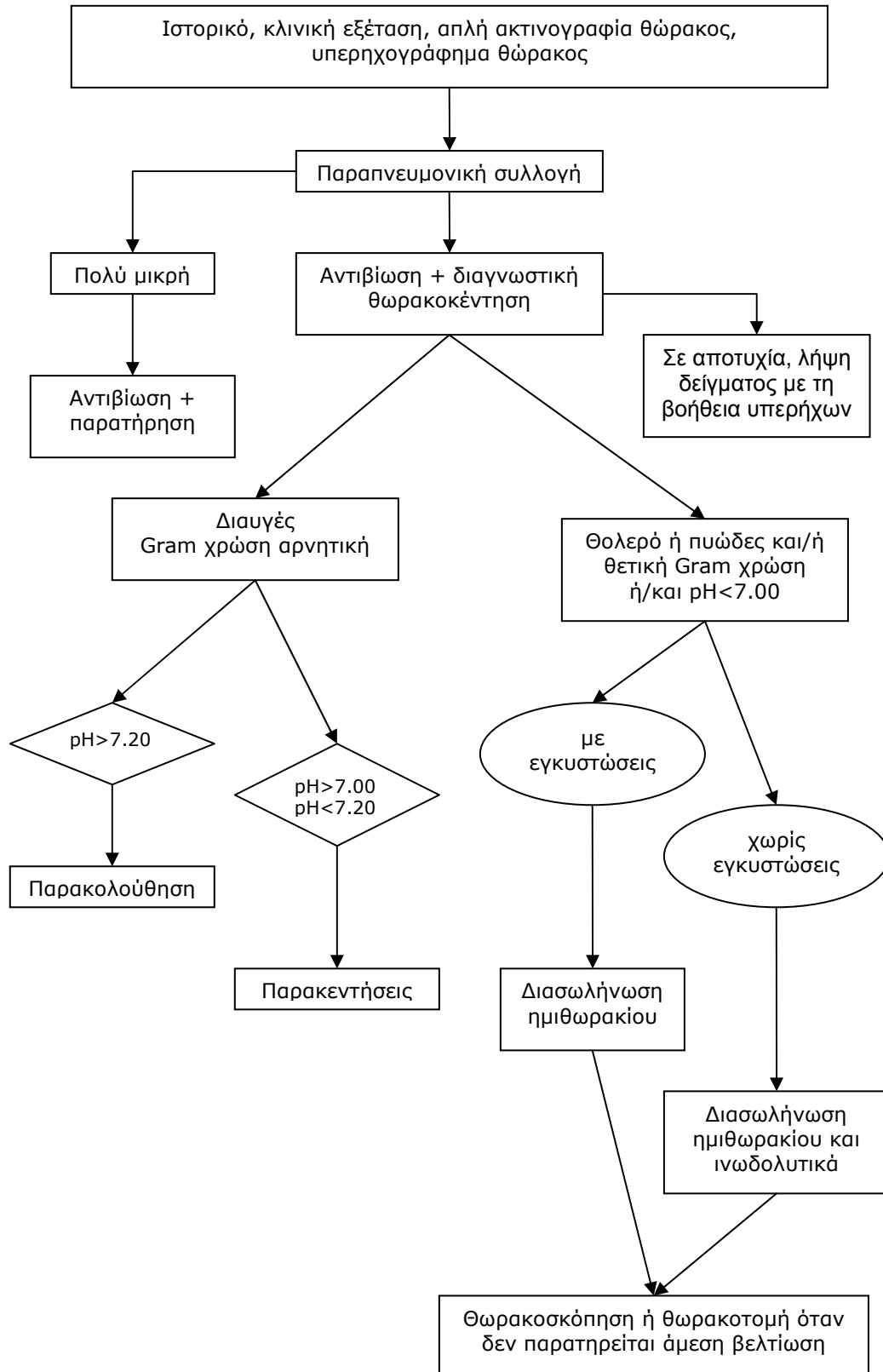
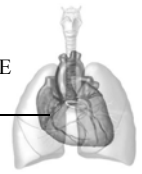


επιπλεγμένη συλλογή η παροχέτευση με χρήση ενδοθωρακικού σωλήνα είναι απαραίτητη, για την αποφυγή της εξέλιξης σε εμπύημα, από τη στιγμή που οι επανειλημμένες παρακεντήσεις συνήθως δεν είναι αποτελεσματικές<sup>91</sup>. Η παρατεταμένη και ανεπιτυχής διασωλήνωση του ημιθωρακίου συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και υψηλή θνητότητα που φτάνει το 20% και στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να λαμβάνονται αποφάσεις για πιο επεμβατική αντιμετώπιση<sup>90</sup>. Όταν οι τιμές του pH είναι μεταξύ 7.0 και 7.2, η LDH περίπου 1000U/l και η γλυκόζη 40mg/dl θα πρέπει να γίνεται επανάληψη των θωρακεντήσεων και εργαστηριακή ανάλυση του υγρού σε 24 και 48 ώρες<sup>52</sup> (Πίνακας 3).

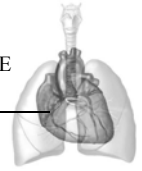
Στάδια	Μακροσκοπικά ευρήματα υπεζωκοτικού υγρού	Χαρακτηριστικά υπεζωκοτικού υγρού	Σχόλια
Μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή	Διαυγές υγρό	pH >7.20 LDH <1000U/l γλυκόζη >40mg/dl Όχι μικροοργανισμοί στην καλλιέργεια ή στη Gram χρώση	Συνήθως υποχωρεί με αντιβίωση. Παροχέτευση του υγρού για ανακούφιση των συμπτωμάτων αν χρειάζεται.
Επιπλεγμένη υπεζωκοτική συλλογή	Διαυγές ή θολερό υγρό	pH <7.20 LDH >1000U/l γλυκόζη <40mg/dl Πιθανή θετική καλ/γεια / Gram χρώση	Απαιτεί παροχέτευση με ενδοθωρακικό σωλήνα.
Εμπύημα	Καθαρό πύο	Πιθανή θετική καλ/γεια / Gram χρώση	Απαιτεί παροχέτευση με ενδοθωρακικό σωλήνα.

**Πίνακας 3.** Χαρακτηριστικά των παραπνευμονικών υπεζωκοτικών συλλογών.

Στις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και στο εμπύημα πρέπει να γίνεται υπερηχογράφημα θώρακος για τη διαπίστωση της ύπαρξης εγκυστώσεων. Αν διαπιστωθούν εγκυστώσεις συνίσταται η χορήγηση ινωδολυτικών παραγόντων ενδοϋπεζωκοτικά<sup>52</sup>.



**Σχήμα 1.** Διαγνωστικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση των παραπνευμονικών συλλογών και του εμπυήματος.

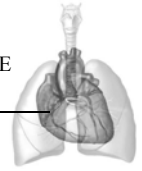


### 5.3. Φυματίωση

Η φυματίωση είναι η συχνότερη αιτία θανάτου λοιμώδους αιτιολογίας. Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας περισσότεροι από 8.000.000 νοσούν κάθε έτος παγκοσμίως, ενώ δύο εκατομμύρια άνθρωποι περίπου πεθαίνουν ετησίως. Το 95% των περιπτώσεων εμφανίζεται στις αναπτυσσόμενες χώρες<sup>92</sup>. Η συχνότητα της φυματιώδους πλευρίτιδας ως εκδήλωση της φυματίωσης ποικίλλει. Στις ΗΠΑ<sup>93</sup> η φυματιώδη πλευρίτιδα αντιπροσωπεύει το 5% όλων των περιπτώσεων φυματίωσης, ενώ στην Ισπανία<sup>94</sup> το αντίστοιχο ποσοστό είναι 23%. Τα ποσοστά αυτά αυξάνουν στις χώρες της Βορείου Αφρικής<sup>89</sup> με 31% όλων των περιπτώσεων φυματίωσης και 37% για τη Σαουδική Αραβία<sup>89</sup>. Στις χώρες με υψηλή συχνότητα φυματίωσης, η φυματιώδη πλευρίτιδα παρατηρείται τυπικά κατά τη πρωτοπαθή λοίμωξη και προσβάλλει κυρίως νέα άτομα, ενώ σε χώρες όπου η φυματίωση είναι σπάνια εμφανίζεται συχνά στα πλαίσια αναζωπύρωσης της νόσου και προσβάλλει μεγαλύτερης ηλικίας άτομα<sup>12</sup>.

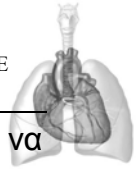
Η υπόθεση για τη παθογένεια της φυματιώδους πλευρίτιδας είναι ότι μετά από ρήξη μιας περιφερικής παρεγχυματικής τυρώδους εστίας εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας, 6-12 εβδομάδες μετά τη πρωτοπαθή λοίμωξη ακολουθεί η είσοδος μικρού αριθμού μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης στην υπεζωκοτική κοιλότητα, τα οποία αλληλεπιδρούν με T-κύτταρα με αποτέλεσμα να προκαλείται μια φλεγμονώδη αντίδραση υπερευαισθησίας. Αποτέλεσμα της αντίδρασης αυτής είναι η αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών του υπεζωκότα και η αύξηση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών στο υπεζωκοτικό υγρό με συνέπεια την αύξηση του σχηματισμού και τη συσσώρευση του υπεζωκοτικού υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας<sup>95</sup>.

Οι ασθενείς με φυματιώδη πλευρίτιδα έχουν υποξεία συμπτώματα όπως πνευροδυνία, πυρετό και βήχα, αν και μπορεί να είναι έντονα σε μερικές περιπτώσεις<sup>96</sup>. Η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή συνήθως είναι ετερόπλευρη καταλαμβάνοντας μικρή έως μέτρια έκταση, ενώ δεν αποκλείεται να είναι μαζική σε μικρότερο ποσοστό<sup>86</sup>. Αμφοτερόπλευρη συλλογή παρατηρείται περίπου στο 10% των περιπτώσεων, ενώ είναι συχνότερη



στους θετικούς με HIV ασθενείς<sup>47, 89</sup>. Στο 93% των περιπτώσεων τα λεμφοκύτταρα είναι πάνω από 90%<sup>10</sup>, ενώ επικράτηση των πολυμορφοπύρηνων μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων<sup>10, 45</sup>. Εάν πάνω από το 10% των λευκοκυττάρων είναι ηωσινόφιλα η συλλογή είναι απίθανο να είναι φυματιώδους αιτιολογίας, εκτός σε περιπτώσεις πνευμοθώρακα ή αν έχει προηγηθεί παρακέντηση<sup>10</sup>. Ομοίως, σπάνια η συλλογή είναι φυματιώδης αν πάνω από το 5% των κυττάρων είναι μεσοθηλιακά<sup>45</sup>. Το υπεζωκοτικό υγρό είναι ορώδες εξίδρωμα, οι πρωτεΐνες συνήθως είναι πάνω από 5 g/dl, και η LDH πάνω από 500U/L<sup>89</sup>. Η γλυκόζη του υπεζωκοτικού υγρού είναι όμοια με αυτή του ορού, ενώ στο 20% των περιπτώσεων μπορεί να είναι κάτω από 60 mg/dL<sup>89</sup>. Το pH είναι σχεδόν πάντα περίπου 7.40 και στο 20% των περιπτώσεων μπορεί να είναι κάτω από 7.30. Το ειδικό βάρος του υπεζωκοτικού υγρού είναι >1016, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζουν η απαμινάση της αδενοσίνης (>40U/L) και η ιντερφερόνη-γ (>10U/mL)<sup>97</sup>.

Η διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας επιβεβαιώνεται με την ανεύρεση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στα πτύελα, στο υπεζωκοτικό υγρό και στο ιστοτεμάχιο της βιοψίας υπεζωκότα καθώς και με την ανεύρεση κοκκιώματος στον τοιχωματικό υπεζωκότα<sup>98</sup>. Ωστόσο πολλές φορές μπορεί να είναι δύσκολη. Το 1/3 των ασθενών έχουν αρνητική δερμοαντίδραση φυματίνης<sup>98, 99</sup> και μόνο περίπου το 5% ανιχνεύεται με τη χρώση Ziehl-Nielsen, η οποία απαιτεί συγκέντρωση βακίλων τουλάχιστον 10000/ml<sup>98</sup>. Η καλλιέργεια του Μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στο υπεζωκοτικό υγρό έχει ευαισθησία στο 10-47%<sup>12</sup> των περιπτώσεων και χρειάζεται 2-6 εβδομάδες, η καλλιέργεια πτυέλων είναι θετική στο 30-50%, και η ευαισθησία της PCR<sup>100</sup> ποικίλλει από 20-81% εξαρτώμενη κυρίως από τη συγκέντρωση των βακίλων στο δείγμα. Η καλλιέργεια υλικού βιοψίας υπεζωκότα έχει ευαισθησία από 55 έως 85%<sup>12</sup>, ενώ η ιστολογική εξέταση υλικού βιοψίας υπεζωκότα έχει ευαισθησία από 50-85%<sup>12</sup>. Ο συνδυασμός της καλλιέργειας και της ιστολογικής εξέτασης υλικού βιοψίας υπεζωκότα αυξάνει τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας έως και 86% των περιπτώσεων, αλλά ενδέχεται να δώσουν αρνητικά αποτελέσματα στο 10 με 20% των περιπτώσεων<sup>12</sup>.



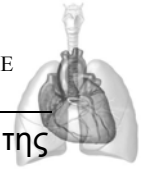
Οι ασθενείς με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή θα πρέπει να λαμβάνουν αντιφυματική αγωγή όπως οι ασθενείς με φυματίωση. Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει εξάμηνο θεραπευτικό σχήμα με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη και πυραζιναμίδη τους πρώτους δύο μήνες και ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη τους επόμενους τέσσερις μήνες<sup>45</sup>.

#### 5.4. Κακοήθειες

Οι κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές είναι από τις συχνότερες αιτίες υπεζωκοτικής συλλογής στις αναπτυγμένες χώρες και προσβάλλει κυρίως άτομα άνω των 60 ετών. Ο καρκίνος του πνεύμονα και του μαστού είναι οι συχνότεροι όγκοι που προκαλούν κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή αντιπροσωπεύοντας το 65% των περιπτώσεων<sup>101</sup>. Ακολουθούν ο καρκίνος των ωοθηκών και του γαστρεντερικού σωλήνα, οι οποίοι είναι οι επόμενοι δύο πιο συχνοί τύποι που κάνουν μετάσταση στον υπεζωκότα και αντιπροσωπεύουν το 6 με 10% και το λέμφωμα που συναντάται περίπου στο 10% των κακοηθών υπεζωκοτικών συλλογών<sup>102</sup>. Υπεζωκοτικές συλλογές από άγνωστη πρωτοπαθή εστία είναι υπεύθυνες για το 7-15% όλων των κακοηθών υπεζωκοτικών συλλογών<sup>101</sup>. Οι κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές είναι κατά κανόνα μαζικές. Παρόλα αυτά ένα ποσοστό (μεγαλύτερο από 25%) ασθενών είναι ασυμπτωματικοί κατά την προσέλευση και διαγιγνώσκονται από τυχαία ακτινογραφία θώρακος ή φυσική εξέταση. Η δύσπνοια είναι το πιο συχνό σύμπτωμα και μπορεί να συνοδεύεται από βήχα και θωρακικό άλγος. Συνοδά συμπτώματα όπως η απώλεια βάρους, η ανορεξία και η κακουχία συνυπάρχουν με τα συμπτώματα του αναπνευστικού<sup>102</sup>.

Το υπεζωκοτικό υγρό μπορεί να είναι ορώδες, οροαιματηρό ή συνηθέστερα αιματηρό, εξίδρωμα και πλούσιο σε T-λεμφοκύτταρα, ενώ ένα μικρό ποσοστό (περίπου 5%) των κακοηθών υπεζωκοτικών συλλογών είναι διϊδρώματα<sup>103</sup>. Η σχέση των πρωτεϊνών του υπεζωκοτικού υγρού προς τις πρωτεΐνες του ορού είναι χαμηλότερη από 0.5 περίπου στο 20% των κακοηθών υπεζωκοτικών συλλογών, αλλά η αντίστοιχη σχέση της LDH είναι πάντα πάνω από 0.6<sup>104</sup>. Η γλυκόζη και το pH του υπεζωκοτικού υγρού είναι χαμηλά περίπου στο 30% των ασθενών με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή<sup>105</sup>. Η χαμηλή τιμή της γλυκόζης, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 30 και 50 mg/dl και





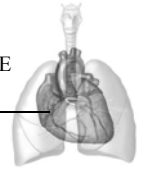
του pH που είναι μεταξύ 7.05 και 7.29 συνδέονται με κακή πρόγνωση της πορείας των ασθενών και πιθανή αποτυχία της χημικής πλευρόδεσης<sup>106</sup>.

Η διάγνωση στηρίζεται στην εύρεση κακοηθών κυττάρων στο υπεζωκοτικό υγρό ή κακοηθών διηθήσεων στην βιοψία υπεζωκότα. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των δύο αυτών τεχνικών ανέρχεται στο 65-90%<sup>107</sup>. Βιοψίες μετά από θωρακοσκόπηση είναι θετικές σε ποσοστό μεγαλύτερο από 90% των περιπτώσεων. Τέλος θωρακοτομή ενδείκνυται σε λίγες περιπτώσεις όπου υπάρχει ισχυρή υποψία νεοπλασματος και οι παραπάνω τεχνικές είναι αρνητικές<sup>108</sup>.

Οι θεραπευτικές επιλογές για τις κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές καθορίζονται από διάφορους παράγοντες: τα συμπτώματα και τη γενική κατάσταση του αρρώστου, τον πρωτοπαθή όγκο και την ανταπόκριση στη συστηματική θεραπεία και από την επανέκπτυξη του πνεύμονα μετά την απομάκρυνση του υπεζωκοτικού υγρού. Η χημειοθεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική σε συλλογές εξαιτίας λεμφώματος, μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος και καρκίνου μαστού. Ασθενείς με μεγάλες συμπτωματικές συλλογές και προσδόκιμο επιβίωσης περισσότερο από ένα μήνα θα πρέπει να θεραπεύονται με χημική πλευρόδεση. Στον πίνακα 4 φαίνονται οι θεραπευτικές επιλογές για τις κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές<sup>101</sup>.

	Θεραπευτική επιλογή	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Συνήθεις επιλογές	Παρακολούθηση	Ενδείκνυται για μικρές ασυμπτωματικές συλλογές.	Συνήθως αυξάνονται σε μέγεθος και απαιτείται παρέμβαση.
	Θεραπευτική θωρακοκέντηση	Παροδική και γρήγορη ανακούφιση από τη δύσπνοια, ελάχιστα επεμβατική, κατάλληλη για εξωτερικούς ασθενείς.	Υψηλό ποσοστό επανάληψης, κίνδυνος για ιατρογενές εμπύημα και πνευμοθώρακα.
	Ενδοθωρακικός σωλήνας και έγχυση χημικού παράγοντα Θωρακοσκόπηση και πλευρόδεση με τάλκη	Ποσοστό επιτυχίας >40%, λίγες επιπλοκές. Υψηλό ποσοστό επιτυχίας (90%).	Παρενέργειες χημικών παραγόντων. Επεμβατική διαδικασία, μπορεί να μην είναι διαθέσιμη.
Λιγότερο συνήθεις επιλογές	Μεγάλης διάρκειας ενδοθωρακικός καθετήρας για παροχέτευση Πλευρο-περιτοναϊκή βαλβίδα	Κατάλληλος για εξωτερικούς ασθενείς, μέτριος βαθμός επιτυχίας. Χρήσιμη για δύσκολες συλλογές και εγκλωβισμένο πνεύμονα.	Τοπική λοίμωξη, κίνδυνος διασποράς όγκου σε μεσοθηλίωμα. Λοίμωξη, σύγκλιση.
	Πλευρεκτομή	Πολύ χαμηλό ποσοστό επανάληψης.	Επεμβατική διαδικασία, σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

**Πίνακας 4.** Θεραπευτικές επιλογές για τις κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές.



## **5.5. Αυτοάνοσα νοσήματα**

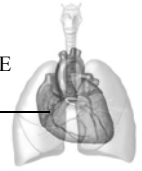
Οι ασθενείς με παθήσεις του συνδετικού ιστού μπορεί να παρουσιάσουν υπεζωκοτικές συλλογές, η διάγνωση των οποίων μερικές φορές είναι δύσκολη. Το κυριότερο πρόβλημα είναι η αναγνώριση αν η συλλογή οφείλεται δευτεροπαθώς στην κολλαγόνωση ή σε διάφορες άλλες πιθανές καταστάσεις, όπως είναι η λοίμωξη του πνεύμονα και η καρδιακή ανεπάρκεια.

### **5.5.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

Περίπου 5% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα αναπτύσσουν υπεζωκοτικές συλλογές<sup>109</sup>. Η πλειοψηφία είναι άνδρες, πάνω από 35 ετών με μακράς διάρκειας συμπτωματική αρθρίτιδα, οι οποίοι συνήθως προσέρχονται με μικρές ή μέτριες ετερόπλευρες συλλογές<sup>110</sup>. Η κλινική εικόνα των ασθενών μπορεί να μιμείται βακτηριδιακή πνευμονία ή να είναι ασυμπτωματικοί.

Το υπεζωκοτικό υγρό είναι συνήθως εξίδρωμα με όψη θολή και κιτρινοπράσινη χροιά. Τα εμπύρηννα κύτταρα ποικίλουν από 100 κύτταρα/μL σε χρόνια συλλογή έως 15000 κύτταρα/μL στην οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα ουδετερόφιλα επικρατούν στην οξεία φάση της νόσου, ενώ τα λεμφοκύτταρα στη χρόνια μορφή της<sup>111</sup>. Η τιμή της πρωτεΐνης του υπεζωκοτικού υγρού είναι υψηλή, ακόμη και πάνω από 7g/dl. Χαρακτηριστικό της χρόνιας ρευματοειδούς πλευρίτιδας είναι η κλασική τριάδα με επίπεδα γλυκόζης <30 mg/dl, pH <7.20 και LDH >1000U/L<sup>111</sup>. Σε οξεία ρευματοειδή πλευρίτιδα τα επίπεδα γλυκόζης και pH μπορεί να είναι φυσιολογικά<sup>112</sup>. Το συμπλήρωμα και τα επίπεδα του ρευματοειδούς παράγοντα (>1:320) του υπεζωκοτικού υγρού είναι ίδια ή υψηλότερα από αυτά του πλάσματος<sup>72</sup>. Στη βιοψία υπεζωκότα μπορεί να φανούν τα τυπικά ρευματικά οζίδια ή πιο συχνά υπεζωκοτική ίνωση. Η διάγνωση στηρίζεται στην αναγνώριση της ρευματικής ασθένειας και στον αποκλεισμό άλλων αιτιών, και όχι τόσο σε ειδικά ευρήματα από το υπεζωκοτικό υγρό και την ιστολογική εξέταση<sup>112</sup>.

Αν και τα κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά έχουν δοκιμαστεί, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για τη ρευματική



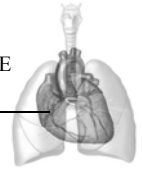
πλευρίτιδα<sup>88</sup>. Σε αυτούς τους ασθενείς, επειδή ο κίνδυνος για λοιμώξεις είναι υψηλός, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε χειρισμούς της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Στην πλειοψηφία των ασθενών οι συλλογές υποχωρούν αυτόματα. Παρόλα αυτά μπορεί να αναπτυχθεί υπεζωκοτική ίνωση, η οποία αν εμποδίζει τον αερισμό των πνευμόνων πιθανόν να χρειαστεί αποφλοίωση<sup>88</sup>.

### **5.5.2. Συστηματικός ερυθματώδης λύκος**

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ), πρωτοπαθής και φαρμακευτικός επηρεάζει τον υπεζωκότα πιο συχνά από οποιαδήποτε άλλη ασθένεια του κολλαγόνου. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι γυναίκες, οποιαδήποτε ηλικίας, και σε μερικές περιπτώσεις είναι η πρώτη εκδήλωση της ασθένειας<sup>73</sup>. Το πιο συχνό σύμπτωμα είναι η πλευροδυνία και μπορεί να συνυπάρχουν βήχας, δύσπνοια ή πυρετός. Η υπεζωκοτική συλλογή των ασθενών με ΣΕΛ μπορεί να οφείλεται και σε άλλους λόγους, όπως νεφρωσικό σύνδρομο και υποπρωτεϊναιμία, ουραιμία, πνευμονία, πνευμονική εμβολή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή φαρμακευτικό λύκο<sup>73</sup>.

Το υπεζωκοτικό υγρό είναι συνήθως εξίδρωμα με επίπεδα γλυκόζης >60 mg/dl και αυτό αποτελεί διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο από την πλευρίτιδα που συνοδεύει την ρευματοειδή αρθρίτιδα, pH >7.35 και LDH <500U/L<sup>72</sup>. Η ανεύρεση αντιπυρηνικών αντισωμάτων και κυττάρων λύκου στο υπεζωκοτικό υγρό βοηθάει στη διάγνωση, αλλά δεν είναι απαραίτητη η μέτρηση τους, αφού ελάχιστα προσθέτουν στην πληροφορία που λαμβάνεται όταν αυτές οι μετρήσεις γίνονται στο πλάσμα<sup>13</sup>. Η ακτινολογική εικόνα δείχνει συνήθως συλλογές μικρές προς μέτριες, αμφοτερόπλευρες, αν και έχουν αναφερθεί ετερόπλευρες, μαζικές συλλογές<sup>73</sup>.

Σε αντίθεση με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η πλευρίτιδα του λύκου ανταποκρίνεται θεαματικά στη χορήγηση κορτικοστεροειδών<sup>113</sup>. Οι υπεζωκοτικές συλλογές ερυθματώδους λύκου σπάνια είναι μεγάλες και συνήθως δεν χρειάζεται διασωλήνωση υπεζωκότα και παροχέτευση. Στις περιπτώσεις όπου οι συλλογές είναι μεγάλες και δεν ανταποκρίνονται στη



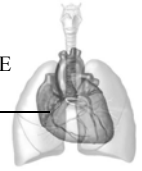
χορήγηση κορτικοστεροειδών, η χημική πλευρόδεση ή η πλευρο-περιτοναϊκή βαλβίδα είναι χρήσιμες<sup>114</sup>.

## 6. ΛΥΣΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών αναφέρεται στη παθοφυσιολογία και τα χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού που βοηθούν τον γιατρό στον καθορισμό του διαγνωστικού και θεραπευτικού πλάνου για τις υπεζωκοτικές συλλογές. Αντίθετα ελάχιστες πληροφορίες υπάρχουν σχετικά με το χρόνο λύσης μιας υπεζωκοτικής συλλογής.

Για παράδειγμα ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή εξαιτίας συμφορητικής ανεπάρκειας όταν αντιμετωπιστούν επιτυχώς η συλλογή υποχωρεί σε λιγότερο διάστημα από ένα μήνα<sup>86</sup>. Σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή χωρίς ακτινολογικά εμφανή παρεγχυματική βλάβη (έμφρακτο), η συλλογή συνήθως υποχωρεί πλήρως σε 7-10 ημέρες. Αντίθετα όταν υπάρχει έμφρακτο ορατό ακτινολογικά, η λύση της συλλογής απαιτεί 2-3 εβδομάδες<sup>86</sup>. Η υπεζωκοτική συλλογή που οφείλεται σε οξεία παγκρεατίτιδα υποχωρεί, καθώς υφύεται η φλεγμονή του παγκρέατος και λύεται σε 1-2 εβδομάδες<sup>86, 115</sup>, ενώ η ουραιμική υπεζωκοτική συλλογή υποχωρεί σε 4-6 εβδομάδες με συνεχιζόμενη αιμοδιάλυση<sup>86</sup>. Μία φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή έχει αυτόματο χρόνο λύσης 2-4 μήνες<sup>116</sup>. Θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να μειώσει το χρόνο λύσης της συλλογής, αλλά η χρήση τους δεν συνιστάται σαν θεραπεία ρουτίνας, παρά μόνο αν υπάρχουν οξέα συμπτώματα, όπως πυρετός, θωρακικό άλγος ή δύσπνοια που επιβαρύνουν τον ασθενή<sup>117</sup>. Οι περισσότερες υπεζωκοτικές συλλογές εξαιτίας ρευματοειδούς αρθρίτιδας υποχωρούν σε 3-4 μήνες<sup>86</sup>. Οι υπεζωκοτικές συλλογές μετά από έκθεση σε αμίαντο τυπικά λύνονται μετά από 3-4 μήνες και το διάστημα λύσης κυμαίνεται από 1-17 μήνες<sup>86</sup>.

Η διαφορική διάγνωση των συλλογών που επιμένουν για περισσότερο από ένα χρόνο, περιλαμβάνει το σύνδρομο κίτρινων νυχιών, παγιδευμένο πνεύμονα, λεμφαγγειεκτασίες, χυλοθώρακα και σπάνια ρευματοειδή αρθρίτιδα, έκθεση σε αμίαντο και κακοήθεια<sup>86</sup>.



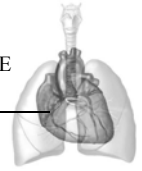
## 7. ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ

Το 1962 οι *Gross* και *Lapierre* πρώτοι έδειξαν, ότι ένζυμα παραγόμενα από τμήματα εκφυλισμένης ουράς γυρίνου, είχαν την ικανότητα να αποικοδομούν ινώδες κολλαγόνο<sup>118</sup>. Από τότε, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (**Matrix MetalloProteinases-MMPs**-) αποτελούν μία νέα οικογένεια ενδοπεπτιδασών, υπεύθυνες για την αποικοδόμηση και αναδιοργάνωση της εξωκυττάριας ουσίας. Η πρωτεολυτική τους ικανότητα στηρίζεται στην παρουσία μεταλλικών ιόντων ψευδαργύρου στο ενεργό τους κέντρο, καθώς αποικοδομούν συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας, όπως ελαστίνη, κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες, λαμινίνη και φιμπρονεκτίνη<sup>119, 120</sup>.

Η γενική δομή των μεταλλοπρωτεϊνών περιλαμβάνει: (i) την ακολουθία οδηγό (*signal peptide domain*), η οποία οδηγεί το ένζυμο στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο κατά τη διάρκεια της σύνθεσης, (ii) την περιοχή του προ-ενζύμου (*propeptide domain*) στο N-τελικό άκρο, η οποία διατηρεί το ένζυμο στην ανενεργή του μορφή, (iii) την καταλυτική περιοχή (*catalytic domain*), η οποία περιέχει δύο ιόντα ψευδαργύρου ( $Zn^{2+}$ ) και είναι υπεύθυνη για την πρωτεολυτική δράση του ενζύμου, (iv) την hemorexin-like περιοχή στο C-τελικό άκρο, η οποία καθορίζει την ειδικότητα της κάθε μεταλλοπρωτεϊνάσης, και (v) μία μικρή hinge περιοχή, η οποία επιτρέπει στην hemorexin περιοχή να παρουσιάσει το υπόστρωμα στο ενεργό κέντρο της καταλυτικής περιοχής<sup>121, 122</sup>.

Σύμφωνα με τα παραπάνω δομικά χαρακτηριστικά, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες ταξινομούνται σε έξι κατηγορίες: τις κολλαγενάσες (*collagenases*), τις ζελατινάσες (*gelatinases*), τις στρωμελυσίνες (*stromelysins*), τις ματριλυσίνες (*matrilysins*), τις μεμβρανικές μεταλλοπρωτεϊνάσες (*membrane type MMPs-MT-MMPs*) και τις μεταλλοπρωτεϊνάσες, οι οποίες δεν έχουν ταυτοποιηθεί πλήρως<sup>119, 123, 124</sup> (Πίνακας 5).

Η έκφρασή τους ρυθμίζεται σε επίπεδο μεταγραφής από ορμόνες, αυξητικούς παράγοντες και κυττοκίνες, ενώ η πρωτεολυτική τους δράση αναστέλλεται από ενδογενείς (π.χ.  *$\alpha_2$ -macroglobulin*) ή ιστοειδικούς αναστολείς (**Tissue Inhibitors of MetalloProteinases-TIMPs**-)<sup>122</sup>. Οι

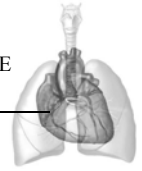


τελευταίοι, ιδιαίτερα ο TIMP-1 και TIMP-2, παρεμποδίζουν τη δράση των περισσότερων μεταλλοπρωτεϊνών, ενώ παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση ισορροπίας κατά την απόθεση και αποικοδόμηση εξωκυττάριας ουσίας<sup>122</sup>.

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες παράγονται από κύτταρα του συνδετικού ιστού, όπως ινοβλάστες, οστεοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και από φλεγμονώδη κύτταρα, όπως μακροφάγα, ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα. Στους πνεύμονες, κύριες πηγές μεταλλοπρωτεϊνών αποτελούν τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών και τα ηωσινόφιλα<sup>120</sup>. Τα ένζυμα αυτά συμβάλλουν στη μορφογένεση των βρόγχων και στη φυσιολογική ανάπτυξη των αεραγωγών, ενώ διαταραχή στα επίπεδά τους έχει παρατηρηθεί σε ασθένειες, όπως ο καρκίνος πνεύμονα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το άσθμα, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, τα διάμεσα νοσήματα και οι υπεζωκοτικές συλλογές<sup>125</sup>.

### **7.1. Ζελατινάσες (MMP-2 & MMP-9)**

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες -2 και -9 είναι γνωστές ως ζελατινάση A και B αντίστοιχα, εφόσον η ζελατίνη αποτελεί ένα από τα κύρια υποστρώματά τους<sup>126</sup>. Εκτός από τη ζελατίνη αποικοδομούν και άλλα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας, όπως κολλαγόνο τύπου IV, V και XI, ελαστίνη, λαμινίνη, βιτρονεκτίνη και αγκρικάνη<sup>127</sup>. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες -2 και -9 διαθέτουν τρεις επαναλήψεις φιμπρονεκτίνης τύπου II στην καταλυτική τους περιοχή, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την υψηλή συγγένεια των ενζύμων αυτών με την ζελατίνη και την ελαστίνη<sup>128</sup>. Στον πνεύμονα, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, μόνο το ενδοθήλιο παράγει MMP-2, ενώ σε καταστάσεις μόλυνσης και φλεγμονής, η MMP-9 παράγεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους, όπως επιθηλιακά κύτταρα, κυψελιδικά κύτταρα τύπου II, λεία μυϊκά κύτταρα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, μακροφάγα και λεμφοκύτταρα. Επίσης τα καρκινικά κύτταρα στις περιπτώσεις πρωτοπαθών ή δευτεροπαθών όγκων του πνεύμονα, παράγουν MMP-2 και MMP-9<sup>126, 129</sup>.



### **7.1.2. Ενεργοποίηση και αναστολή των ζελατινάσων**

Οι ζελατινάσες, όπως όλες σχεδόν οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, εκκρίνονται στην ανενεργή τους μορφή και στη συνέχεια ενεργοποιούνται εξωκυτταρικά<sup>126</sup>. Η ανενεργή μορφή της MMP-2 έχει μοριακό βάρος 72kDa, ενώ η ενεργή της μορφή έχει μοριακό βάρος 66kDa. Ομοίως, τα μοριακά βάρη για την MMP-9 είναι 92 και 84kDa αντίστοιχα<sup>126</sup>. Η MMP-2 μπορεί να ενεργοποιηθεί μέσω των μεμβρανικών μεταλλοπρωτεϊνάσων, καθώς η ανενεργή της μορφή (pro-MMP-2), ο αναστολέας των μεταλλοπρωτεϊνάσων τύπου 2 (TIMP-2) και η μεμβρανική μεταλλοπρωτεϊνάση τύπου 1 (MT-MMP-1) συνθέτουν ένα σύμπλοκο στην κυτταρική επιφάνεια, το οποίο πυροδοτεί τη διαδικασία απομάκρυνσης της προ-ενζυμικής περιοχής<sup>126</sup>. Επίσης, το κολλαγόνο τύπου I, η θρομβίνη και η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) μπορούν να ενεργοποιήσουν την MMP-2<sup>130-132</sup>. Αντίστοιχα, η MMP-9 ενεργοποιείται από πρωτεάσες της σερίνης και άλλες μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP-2, MMP-3)<sup>133</sup>, ενώ υπάρχουν πληροφορίες ότι οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να ενεργοποιήσουν απευθείας την MMP-9<sup>134</sup>.

Οι βασικοί αναστολείς των ζελατινάσων είναι η  $\alpha_2$ -macroglobulin και οι TIMPs. Η δέσμευση με την  $\alpha_2$ -macroglobulin οδηγεί στην απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία με την βοήθεια των φαγοκυττάρων<sup>126</sup>, ενώ ο TIMP-1 (αναστολή της MMP-9) και ο TIMP-2 (αναστολή της MMP-2) διατηρούν τις ζελατινάσες στην ανενεργή τους μορφή<sup>135, 136</sup>.

### **7.2. Ουδετεροφιλική κολλαγενάση (MMP-8)**

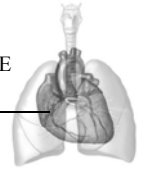
Η μεταλλοπρωτεϊνάση-8 γνωστή ως ουδετεροφιλική κολλαγενάση αποθηκεύεται στην ανενεργή της μορφή σε ειδικά κοκκία των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων<sup>137</sup>. Η MMP-8 αποικοδομεί συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας, κυρίως κολλαγόνο τύπου I, II και III<sup>137</sup>. Η ανενεργή μορφή του ενζύμου (85kDa) μπορεί να μετατραπεί στην ενεργή μορφή (64kDa) με τη βοήθεια μορίων, όπως η καθεψίνη G και η χυμοθρυψίνη αλλά και άλλων μεταλλοπρωτεϊνάσων (MMP-3, -7, -10, -14)<sup>137-142</sup>. Σε καταστάσεις φλεγμονής, παράγοντες όπως η IL-1, η IL-8 και ο TNF- $\alpha$  διεγείρουν την απελευθέρωσή της από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα<sup>137</sup>.



**Πίνακας 5.** Η οικογένεια των μεταλλοπρωτεϊνών.

Common name	MMP number	Molecular mass (kDa) L/A	Additional domains	Chromosomal location		ECM substrates
				Human	Mouse	
Collagenase-1	MMP-1	52/42	hinge, hemopexin/vitronectin	11q22-q23	9 (A1-A2)	Collagen I,II,III,VII,VIII,X,XI; gelatin, entactin/nidogen, fibronectin, laminin, perlecan vitronevtn, aggrecan
Collagenase-2	MMP-8	85/64	hinge, hemopexin/vitronectin	11q21-q22	9p24.1	Collagen I,II,III; gelatin, entactin, aggrecan, tenascin
Collagenase-3	MMP-13	52/42	hinge, hemopexin/vitronectin	11q22.3	9 (A1-A2)	Collagen I,II,III,VI,IX,X,XIV; gelatin, fibronectin, vitronectin, aggrecan, osteonectin
Gelatinase-A	MMP-2	72/66	hinge, hemopexin, fibronectin repeats	16q13	8 (42.9)	Collagen I,III,IV,V,VII,X,XI; gelatin, fibrillin, fibronectin, elastin, vitronevtn, aggrecan, osteonectin, tenascin, laminin-5
Gelatinase-B	MMP-9	92/84	hinge, hemopexin, fibronectin repeats	20q11.2-q13.1	2 (H1-H2)	Collagen IV,V,XI,XIV; gelatin, decorin, elastin, fibrillin, laminin, vitronectin, aggrecan
Stromelysin-1	MMP-3	57/45	extended hinge, hemopexin/vitronectin	11q23	9 (1.0)	Collagen III,IV,V,VII,IX,X,XI; gelatin, decorin, elastin, entactin/nidogen, fibrillin, fibronectin, laminin, vitronectin, aggrecan, osteonectin
Stromelysin-2	MMP-10	54/44	extended hinge, hemopexin/vitronectin	11q22.3-q23	9p24.1	Collagen III,IV,V; gelatin, elastin, fibronectin, aggrecan
MT-MMP-1	MMP-14	66/54	hinge, hemopexin/vitronectin, transmembrane, furin-activation site	14q11-q12	14 (12.5)	Collagen I,II,III; gelatin, fibronectin, vitronectin, aggrecan
MT-MMP-2	MMP-15	72/60	hinge, hemopexin/vitronectin, transmembrane, furin-activation site	16q13-q21	8 (45.5)	Proteoglycan
MT-MMP-3	MMP-16	64/53	hinge, hemopexin/vitronectin, transmembrane, furin-activation site	8q21	4 (3.6)	Collagen III, fibronectin
MT-MMP-4	MMP-17	57/53	hinge, hemopexin/vitronectin, transmembrane, furin-activation site	12q24.3	5 (1.0)	Gelatin, fibrin/fibrinogen
MT-MMP-5	MMP-24	73/62	hinge, hemopexin/vitronectin, transmembrane, furin-activation site	20q11.2-q12	2 (1.0)	Fibronectin, proteoglycans, gelatin
MT-MMP-6	MMP-25	63/62	hinge, hemopexin/vitronectin, transmembrane, furin-activation site	16p13.3		Collagen IV, gelatin, laminin-1, fibronectin, proteoglycans, fibrin/fibrinogen
Matrilysin-1	MMP-7	28/19	None. Is the smallest member of the family. Its structure consists of only the propeptide and the catalytic domain.	11q21-q22	9 (1.0)	Collagen I,IV; decorin, elastin, fibrillin, fibronectin, laminin, vitronectin, aggrecan, osteonectin
Stromelysin-3	MMP-11	64/46	hinge, hemopexin/vitronectin, furin-activation site	22q11.2	10 (40.9)	Fibronectin, laminin, aggrecan
Elastase	MMP-12	54/22	hinge, hemopexin/vitronectin	11q22.2-q22.3	9 (1.0)	Fibronectin, elastin, laminin, proteoglycan, fibrin/fibrinogen
RASI-1	MMP-19	54/45	hinge, hemopexin/vitronectin	12q14	10 (71.0)	Collagen IV, gelatin, laminin, fibronectin, fibrin/fibrinogen
Enamelysin	MMP-20	54/22	hinge, hemopexin/vitronectin	11q22.3	9 (1.0)	Amelogenin, aggrecan
CA-MMP	MMP-23	44/31	short prodomain, short carboxy-terminal domain with no sequence similarity to hemopexin	1p36.3		Gelatin



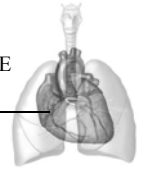


## 8. ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

### 8.1. Καρκίνος Πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα που έχει λάβει τη μορφή πανδημίας, είναι ο συχνότερος τύπος καρκίνου μεταξύ των ανδρών και ο δεύτερος ή τρίτος συχνότερος μεταξύ των γυναικών του δυτικού κόσμου. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, τόσο η επίπτωση όσο και η θνησιμότητα παρουσιάζουν σταδιακή αύξηση με εντυπωσιακούς ρυθμούς<sup>143</sup>. Υπολογίζεται ότι η επίπτωση αυξάνεται κατά 0.5% το χρόνο, κυρίως λόγω της εξαπλούμενης επιδημίας του καπνίσματος. Το 90% του καρκίνου στους πνεύμονες αποδίδεται στο κάπνισμα, ενώ άλλοι σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες αποτελούν η επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, η περιβαλλοντική ρύπανση, το παθητικό κάπνισμα κ.ά<sup>143, 144</sup>.

Ο πνεύμονας αποτελεί συχνά πρωτοπαθή εστία όγκου, με συχνότερους τύπους το αδενοκαρκίνωμα και το καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου. Οι όγκοι αυτού του τύπου απαιτούν τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων, με σκοπό να διηθηθούν και να μεταναστεύσουν. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν το μικροπεριβάλλον του κυττάρου, και αποικοδομώντας τα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας να διευκολύνουν τη δημιουργία, τη διήθηση και τη μετάσταση του όγκου. Τα καρκινικά κύτταρα διεγείρουν τη παραγωγή των μεταλλοπρωτεϊνών από παρακείμενα στρωματικά κύτταρα, μέσω μονοπατιών τα οποία περιλαμβάνουν ιντερλευκίνες, ιντερφερόνες, αυξητικούς παράγοντες και τον ενεργοποιητικό παράγοντα EMMPRIN (*Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer*)<sup>145</sup>. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση<sup>146</sup>. Κατά τη διάρκεια αυτού του φαινομένου, τα ένζυμα αυτά συμβάλλουν στο σχηματισμό ανοιγμάτων κατά μήκος της εξωκυττάριας μήτρας, μέσα από τα οποία μπορούν να επεκταθούν τα τριχοειδή αγγεία<sup>146</sup>. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες προάγουν την αγγειογένεση, ενεργοποιώντας αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως ο βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (bFGF), ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού τύπου β (TGF-β)<sup>147, 148</sup>.

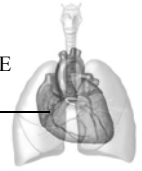


Οι ζελατινάσες θεωρούνται τα κυριότερα ένζυμα που συμβάλλουν στη παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα<sup>129</sup>. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έδειξαν έκφραση MMP-2 και MMP-9<sup>149, 150</sup> σε ασθενείς με μη μικρο-κυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Επίσης, έκφραση mRNA των MMP-2 και MMP-9 έχει ανιχνευθεί σε ασθενείς με μη μικρο-κυτταρικό καρκίνο πνεύμονα με υψηλότερα επίπεδα mRNA της MMP-9 στο στάδιο III σε σχέση με τα στάδια I και II, υποδηλώνοντας ότι η MMP-9 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης<sup>151</sup>. Εκτός από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες -2 και -9, έχει βρεθεί υπερέκφραση MMP-1 σε ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα, ενώ στα πλακώδη καρκινώματα, τα αυξημένα επίπεδα MMP-7 έχουν συσχετιστεί με χαμηλή πρόγνωση των ασθενών<sup>152</sup>. Σε ασθενείς με μικρο-κυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, η έκφραση των MMP-11, MMP-13 και MMP-14 βρέθηκε περισσότερο έντονη σε σχέση με τις MMP-1 και MMP-9<sup>153</sup>.

Αν και η κατανομή των μεταλλοπρωτεϊνάσων φαίνεται να διαφέρει ανάμεσα στον μικρο-κυτταρικό και μη μικρο-κυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι μεταλλοπρωτεϊνάσες συμβάλλουν στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου βρίσκεται κάτω από συνεχή μελέτη και έρευνα.

## **8.2. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)**

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η οποία περιλαμβάνει το εμφύσημα, τη χρόνια βρογχίτιδα και τη χρόνια αποφρακτική βρογχιολίτιδα, αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Χαρακτηρίζεται από προοδευτικό περιορισμό της ροής του αέρα και μείωση της ελαστικότητας του πνεύμονα<sup>154, 155</sup>. Η κατάσταση αυτή σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή στους αεραγωγούς, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων (π.χ. μακροφάγα, ουδετερόφιλα) και την απελευθέρωση παραγόντων φλεγμονώδους απόκρισης (χυμοκίνες, κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες)<sup>156</sup>. Παρόλο που οι εξωτερικοί παράγοντες μόλυνσης, όπως η επαγγελματική έκθεση σε σκόνη, συμβάλλουν στην ανάπτυξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, το κάπνισμα αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα. Μετά την έκθεση σε καπνό τσιγάρου υπάρχει ενεργοποίηση των κυψελιδικών μακροφάγων και



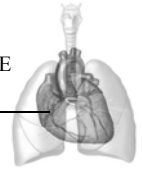
των επιθηλιακών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά είναι σε θέση να απελευθερώσουν σημαντικές ποσότητες μεταλλοπρωτεϊνών, συμβάλλοντας στη παθογένεση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας<sup>157</sup>.

Η μεταλλοπρωτεϊνάση-12 φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση του εμφυσήματος. Στον πνεύμονα, η MMP-12 προέρχεται κυρίως από τα κυψελιδικά μακροφάγα. Ωστόσο, *in vitro* μελέτες δείχνουν ότι τόσο τα επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων, όσο και τα δενδριτικά κύτταρα μπορούν να απελευθερώσουν MMP-12<sup>158, 159</sup>. Πειράματα έδειξαν, ότι ποντίκια με ανεπάρκεια MMP-12 που εκτέθηκαν στον καπνό του τσιγάρου, δεν ανέπτυξαν εμφύσημα, σε αντίθεση με τα αγρίου τύπου, τα οποία παρουσίασαν αύξηση του κυψελιδικού χώρου<sup>160</sup>. Παρόλα αυτά, περιορισμένα είναι τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της MMP-12 στην ανάπτυξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας σε ανθρώπινα μοντέλα, κυρίως λόγω ανεπάρκειας διαγνωστικών εργαλείων. Πρώτοι οι *Demedts et al.*<sup>161</sup> έδειξαν αυξημένα επίπεδα MMP-12 στα προκλητά πτύελα ασθενών με ΧΑΠ σε σχέση με καπνιστές που δεν έπασχαν από ΧΑΠ, πρώην καπνιστές και μη καπνιστές. Επίσης, οι *Molet et al.*<sup>162</sup> έδειξαν αυξημένα επίπεδα MMP-12 στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και στη βιοψία ασθενών με ΧΑΠ σε σχέση με υγιή άτομα. Εκτός από την MMP-12, υψηλά επίπεδα MMP-1 και MMP-9 ανιχνεύθηκαν στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με εμφύσημα<sup>163, 164</sup>, ενώ στο πνευμονικό παρέγχυμα ασθενών με ΧΑΠ βρέθηκε υψηλή έκφραση και δραστικότητα MMP-2, MMP-9 και MT1-MMP<sup>165</sup>.

Αν και οι κύριοι συντελεστές στη παθογένεση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, σήμερα η έρευνα στρέφεται στο σχεδιασμό αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών, με στόχο μία νέα μορφή θεραπείας.

### 8.3. Άσθμα

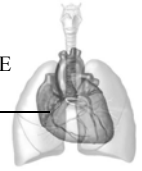
Το άσθμα αποτελεί ένα χρόνια φλεγμονώδες νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από φλεγμονή στα τοιχώματα των βρόγχων και υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών. Οι σημαντικότερες δομικές μεταβολές που παρατηρούνται στους αεραγωγούς ασθενών με άσθμα είναι η



υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων, η εναπόθεση κολλαγόνου III και V κάτω από τη βασική μεμβράνη του βρογχικού επιθηλίου και οι μεταβολές στα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας. Σχετικές μελέτες δείχνουν ότι αυτές οι μεταβολές οφείλονται σε μόρια διαμεσολαβητές, τα οποία απελευθερώνονται από φλεγμονώδη (μακροφάγα, T-λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα,) και δομικά (επιθηλιακά, ενδοθηλιακά, λεία μυϊκά) κύτταρα<sup>166</sup>. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες εκκρίνονται από φλεγμονώδη κύτταρα και θεωρούνται από τα βασικά μόρια διαμεσολαβητές στο άσθμα<sup>167</sup>.

Η μεταλλοπρωτεϊνάση-9 ήταν η πρώτη μεταλλοπρωτεϊνάση, η οποία μελετήθηκε, με σκοπό να διαλευκανθεί ο ρόλος της στην παθογένεση του άσθματος. Αυξημένα επίπεδά της βρέθηκαν στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα<sup>167</sup>, στα πτύελα<sup>168, 169</sup> και στον ορό<sup>170</sup> ασθενών με άσθμα. Επίσης, τα επίπεδα MMP-9 στα πτύελα ασθενών με σοβαρό άσθμα, ιδιαίτερα εκείνων με μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών, βρέθηκαν υψηλότερα σε σχέση με εκείνα των ασθενών με ήπιο άσθμα, αποδεικνύοντας ότι η σοβαρότητα του άσθματος επηρεάζει την έκκριση των πρωτεασών<sup>171</sup>. Φαίνεται ότι ο πιθανός ρόλος της MMP-9 στο άσθμα είναι η συμμετοχή στη χημειοταξία των κυττάρων και η απόκριση στη φλεγμονή των αεραγωγών<sup>171</sup>. Εκτός από την παραγωγή MMP-9, αυξημένη έκφραση MMP-8 βρέθηκε στις βιοψίες βρόγχου και στο BAL ασθενών με άσθμα<sup>172</sup>. Επίσης, η MMP-12 φαίνεται ότι υποβοηθά την φλεγμονή στους αεραγωγούς, διεγείροντας την μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων και μεσολαβεί στην δομική αναδιαμόρφωση των αεραγωγών, αποικοδομώντας συστατικά της εξωκυττάριας μήτρας<sup>173</sup>. Οι *Xie et al.*<sup>174</sup> έδειξαν ότι τα λεία μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών εκφράζουν mRNA και πρωτεΐνη της MMP-12. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η IL-1β φαίνεται να διεγείρει την έκφραση του γονιδίου, την παραγωγή πρωτεΐνης και την έκκριση του ενζύμου, μέσω σηματοδοτικών μονοπατιών (ERK, JNK, PI3-K)<sup>174</sup>.

Η υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων στους αεραγωγούς αποτελεί ένα σημαντικό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό του άσθματος, το οποίο συμβάλει στην απόφραξη των αεραγωγών και στον έντονο βρογχόσπασμο<sup>175</sup>. Σχετική έρευνα έδειξε υψηλά επίπεδα MMP-1 στα λεία



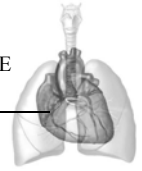
μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών σε ασθενείς με άσθμα, υποδηλώνοντας τον ρόλο της στην υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων<sup>176</sup>.

Αυτό που καθιστά το άσθμα μοναδικό, είναι η ικανότητα των ερευνητών να προκαλούν πλήρως αναστρέψιμη έξαρση υπό ελεγχόμενες συνθήκες, χρησιμοποιώντας γνωστούς παράγοντες πυροδότησης (αλλεργιογόνα, ρύποι), χωρίς να τροποποιείται η πορεία της νόσου. Αυτό έχει καταστήσει εφικτή τη συλλογή μιας τεράστιας ποσότητας γνώσεων σχετικά με τους βασικούς μηχανισμούς του άσθματος, οδηγώντας σε καλύτερη θεραπεία και ανάπτυξη νέων ενώσεων που στοχεύουν σε ειδικούς διαμεσολαβητές της φλεγμονώδους διαδικασίας, όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες<sup>177</sup>.

#### **8.4. Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας και Οξεία Πνευμονική Βλάβη**

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας είναι η κλινική εκδήλωση βλάβης του πνεύμονα από μία ποικιλία παραγόντων και μία σημαντική αιτία σοβαρής οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας<sup>178</sup>. Τα παθολογικά χαρακτηριστικά του πνεύμονα σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας είναι αποτέλεσμα της εξελισσόμενης διαδικασίας φλεγμονής, της λύσης και της αναδιαμόρφωσης του πνευμονικού παρεγχύματος<sup>179</sup>. Η εξιδρωματική φάση της νόσου χαρακτηρίζεται από διάχυτη κυψελιδική βλάβη, η οποία επεκτείνεται στο διάμεσο χώρο προκαλώντας την εμφάνιση οιδήματος και την παραγωγή ινώδους. Στο κυψελιδικό τοίχωμα οι ινοβλάστες πολλαπλασιάζονται και οι μυοϊνοβλάστες μεταναστεύουν μέσω των ατελών συνδέσεων της κυψελιδικής μεμβράνης στο ενδοκυψελιδικό εξίδρωμα, το οποίο μετατρέπεται σε κοκκιωματώδη και τελικά σε ινώδη ιστό. Ακολουθεί η ινωτική φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ανακατασκευή του πνεύμονα<sup>180-182</sup>.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι μεταλλοπρωτεϊνάσες συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος. Παρόλα αυτά, η ρήξη της βασικής μεμβράνης και η ανακατασκευή του διάμεσου ιστού, αποδίδουν κάποιο ρόλο σ' αυτές. Παράγοντες όπως η IL-1 και ο TNF-α προάγουν την αποικοδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας, διεγείροντας την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών<sup>183</sup>, ενώ κυτταροκίνες όπως



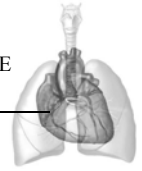
ο TGF- $\beta$  καταστέλλει την έκφρασή τους, αυξάνοντας την παραγωγή των αναστολέων τους (TIMPs)<sup>183, 184</sup>. Μελέτες στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, έδειξαν υψηλά επίπεδα μεταλλοπρωτεϊνών -2 και -9, οι οποίες πιθανόν να διευκολύνουν την αναδιοργάνωση, απομακρύνοντας το κολλαγόνο τύπου III που εναποτίθεται μετά από την βλάβη του πνεύμονα<sup>185-187</sup>. Πρόσφατη επίσης μελέτη έδειξε υψηλά επίπεδα MMP-2, MMP-8 και MMP-9 στο BAL ενήλικων ασθενών με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ενώ η MMP-1 και MMP-3 ανιχνεύθηκαν σε μία μικρή ομάδα ασθενών<sup>188</sup>.

Η καταστροφή του ιστού σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής θεωρείται ένα σύνθετο φαινόμενο. Αν και τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των μεταλλοπρωτεϊνών στο φαινόμενο αυτό είναι ελάχιστα, τα υψηλά επίπεδά τους στο BAL ασθενών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας αποτελούν μία νέα πληροφορία για το μηχανισμό της χρόνιας φλεγμονής.

### **8.5. Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση**

Η πνευμονική ίνωση θεωρείται το τελικό αποτέλεσμα πολλών και ποικίλων παθολογικών διεργασιών. Πολλές από αυτές είναι άγνωστης αιτιολογίας, αλλά έχουν χαρακτηριστικά γνωρίσματα που τους επιτρέπουν να ταξινομηθούν ως ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες. Μεταξύ αυτών είναι και η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, η οποία χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό μεσεγχυματικών κυττάρων, συσσώρευση εξωκυττάριας ουσίας στα κυψελιδικά τοιχώματα και εκτεταμένη επαναδιαμόρφωση του πνευμονικού παρεγχύματος<sup>189, 190</sup>.

Η παθογένεση της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης φαίνεται ότι εδράζεται στην ενεργοποίηση των κυψελιδικών μακροφάγων. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν χημειοτακτικούς παράγοντες που οδηγούν στη συγκέντρωση σημαντικού αριθμού ουδετερόφιλων και ηωσινόφιλων κυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους, μέσω της παραγωγής οξειδωτικών ουσιών και πρωτεασών προκαλούν τοπική πνευμονική βλάβη<sup>189, 191</sup>. Η παραγωγή κυτταροκινών που προάγουν την ίνωση από τα κύτταρα αυτά και από τα λεμφοκύτταρα, καταλήγει στην ρήξη του κολλαγόνου, η οποία σε



συνδυασμό με τον κατεστραμμένο πνευμονικό ιστό, αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου<sup>192</sup>.

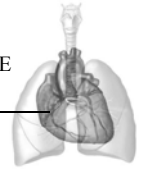
Στην πνευμονική ίνωση, η έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών και των αναστολέων τους διαφοροποιείται, ανάλογα με το στάδιο της νόσου<sup>193, 194</sup>. Στα πρώιμα στάδια, παρατηρείται έντονη δράση της μεταλλοπρωτεϊνάσης-9, η οποία συμβάλλει στη διάσπαση της κυψελιδικής μεμβράνης και την εισβολή των ινοβλαστών στον κυψελιδικό χώρο. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, η μεταλλοπρωτεϊνάση-2 παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη των επιθηλιακών κυττάρων<sup>195-197</sup>. Επίσης, ανάλυση με μικροσυστοιχίες γονιδίων σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, έδειξε υπερέκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί για την μεταλλοπρωτεϊνάση-7<sup>198</sup>, ενώ πειράματα σε ποντίκια με πνευμονική ίνωση έδειξαν μειωμένη έκφραση MMP-8 και MMP-13.

Η έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών στους ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, συνοδεύεται από υπερέκφραση των αναστολέων τους (TIMPs), με αποτέλεσμα την έλλειψη ισορροπίας ανάμεσα στα επίπεδά τους<sup>199</sup>. Η ανισορροπία ανάμεσα στις μεταλλοπρωτεϊνάσες και τους αναστολείς τους προκαλεί μεγαλύτερο ρυθμό εναπόθεσης, απ' ό,τι αποικοδόμησης της θεμέλιας ουσίας, με αποτέλεσμα την προοδευτική αύξηση της εξωκυττάριας ουσίας<sup>200</sup>.

Η επαναφορά και η ρύθμιση της ισορροπίας πρωτεασών/αντιπρωτεασών, αποτελεί τον βασικό στόχο κάθε θεραπευτικής προσπάθειας. Οι *Corbel et al.*<sup>201</sup> έδειξαν ότι η επαγόμενη με μπλεομυκίνη πνευμονική ίνωση, παρεμποδίζεται με την χορήγηση ειδικού αναστολέα των μεταλλοπρωτεϊνών. Η προσπάθεια αυτή υποδηλώνει, ότι η αυστηρή ρύθμιση της δράσης των μεταλλοπρωτεϊνών μέσω αναστολέων, θα μπορούσε να αποτελέσει μία θεραπευτική προσέγγιση της νόσου.

## 8.6. Υπεζωκοτικές Συλλογές

Ως υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίζεται η συσσώρευση υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας, για την οποία ευθύνονται διαταραχές στη σχέση παραγωγής-απορρόφησης του υπεζωκοτικού υγρού<sup>202</sup>. Κατά την ανάπτυξη των εξιδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών, φλεγμονώδεις και ινοδωλυτικές διαδικασίες συμβάλλουν στη συσσώρευση του υπεζωκοτικού υγρού. Οι

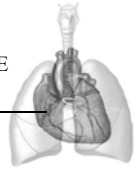


φλεγμονώδεις διαδικασίες χαρακτηρίζονται από την παρουσία πρωτεολυτικών ενζύμων, ικανών να μεταβάλλουν την ακεραιότητα του στρώματος των μεσοθηλιακών κυττάρων και την αγγειακή διαπερατότητα, με αποτέλεσμα την εισροή υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα<sup>203, 204</sup>.

Η έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνάσων και των αναστολέων τους έχει μελετηθεί σε υπεζωκοτικές συλλογές διαφόρου αιτιολογίας, ενώ κάποια από τα ένζυμα αυτά φαίνεται να υπερέχουν σε συγκεκριμένα νοσήματα<sup>203-206</sup>. Οι *Iglesias και συν.*<sup>207</sup>, έδειξαν ότι οι επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και τα εμπυήματα διαθέτουν τα υψηλότερα επίπεδα MMP-1, MMP-8 και MMP-9 σε σχέση με τις υπόλοιπες εξιδρωματικές υποομάδες. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, τα υψηλά επίπεδα MMP-1 μπορεί να σχετίζονται με την απελευθέρωση του ενζύμου από τα μεσοθηλιακά κύτταρα μετά τη διέγερσή τους από φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές<sup>207</sup>. Οι υψηλές συγκεντρώσεις MMP-8 και MMP-9 στις λοιμώδεις υπεζωκοτικές συλλογές, ιδιαίτερα στα εμπυήματα, υποδηλώνουν την έντονη απόκριση των ουδετερόφιλων κυττάρων στη λοίμωξη, καθώς αποθηκεύονται στα κύτταρα αυτά<sup>207</sup>. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι στις παραπνευμονικές συλλογές υπάρχει θετική συσχέτιση των MMP-1, MMP-8 και MMP-9 με την IL-8, τον TNF-α και την πολυμορφοπυρηνική ελαστάση, υποδηλώνοντας ότι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες αυτές εμπλέκονται στην υπεζωκοτική φλεγμονώδη απόκριση<sup>207</sup>.

Οι φυματιώδεις υπεζωκοτικές συλλογές χαρακτηρίζονται από μεγάλο αριθμό μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων<sup>208</sup>. In vitro και in vivo μελέτες έδειξαν ότι όταν τα μονοκύτταρα προσβάλλονται με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, εκκρίνουν κυττοκίνες (TNF-α, IL-1β), οι οποίες επάγουν την έκκριση MMP-9 από μη μολυσμένα μονοκύτταρα, μεσοθηλιακά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες<sup>209-212</sup>. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η MMP-9 σχετίζεται με τον σχηματισμό κοκκιωμάτων σε ασθενείς με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή<sup>208</sup>. Οι *Hoheisel et al.*<sup>213</sup> έδειξαν υψηλότερα επίπεδα MMP-1, MMP-2, MMP-8 και MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή σε σχέση με τους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η συσσώρευσή τους στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με φυματιώδη πλευρίτιδα, υποδηλώνει την πιθανή συμβολή τους στις ινωτικές αντιδράσεις, οι οποίες συνοδεύουν τη βλάβη στον υπεζωκότα<sup>213</sup>.

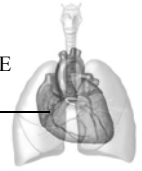




Κύριο χαρακτηριστικό της διήθησης και μετάστασης ενός όγκου είναι η αποικοδόμηση της βασικής μεμβράνης, τα συστατικά της οποίας αποτελούν βασικά υποστρώματα των MMP-2 και MMP-9<sup>206</sup>. Στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να συμβάλλουν στην παραγωγή ζελατινών<sup>206</sup>. Οι *Jin et al.*<sup>214</sup> έδειξαν υψηλότερα επίπεδα VEGF και MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με καρκίνο πνεύμονα σε σχέση με εκείνους που έπασχαν από φυματίωση, υποδηλώνοντας ότι πιθανόν συμβάλλουν στη συσσώρευση του υπεζωκοτικού υγρού στο καρκίνο πνεύμονα. Σε αντίθεση με τη προηγούμενη μελέτη, οι *Park et al.*<sup>215</sup> έδειξαν υψηλότερα επίπεδα MMP-9 στις φυματιώδεις σε σχέση με τις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές. Ωστόσο, οι παραπάνω μελέτες θεωρούν ότι τα μεσοθηλιακά κύτταρα δεν αποτελούν την μοναδική πηγή μεταλλοπρωτεϊνών στις υπεζωκοτικές συλλογές<sup>214, 215</sup>.



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **9. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **9.1. Πληθυσμός**

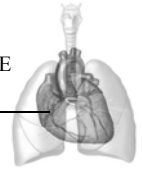
Στη μελέτη έλαβαν μέρος 208 ασθενείς (152 άνδρες και 56 γυναίκες), οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, για διαγνωστική διερεύνηση υπεζωκοτικής συλλογής κατά το χρονικό διάστημα Σεπτέμβριο 2005 έως Νοέμβριο 2008. Σε όλους τους ασθενείς συμπληρώθηκε κοινό πρωτόκολλο, στο οποίο καταγράφηκαν τα ακόλουθα:

- 1- Η αιτία εισόδου, ο εντοπισμός της υπεζωκοτικής συλλογής (Αριστερά, Δεξιά, Άμφω) και η τελική διάγνωση.
- 2- Η βιοψία υπεζωκότα για τις περιπτώσεις όπου υπήρχε ένδειξη.
- 3- Η κυτταρολογική του υπεζωκοτικού υγρού.
- 4- Η μικροβιολογική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού.
- 5- Η καλλιέργεια του υπεζωκοτικού υγρού.
- 6- Η γενική αίματος (αριθμός και τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, Τ.Κ.Ε.).
- 7- Ο προσδιορισμός του σακχάρου, LDH, ολικών λευκωμάτων και ολικής ADA στο υπεζωκοτικό υγρό και το αίμα.

Η διάκριση των συλλογών σε εξιδρώματα ή διιδρώματα έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του Light<sup>25</sup>: (i) η σχέση των πρωτεϊνών του υπεζωκοτικού υγρού προς τις πρωτεΐνες του αίματος είναι >0.5 (ii) η σχέση της LDH του υπεζωκοτικού υγρού προς την LDH του αίματος είναι >0.6 (iii) η απόλυτη τιμή της LDH στο υπεζωκοτικό υγρό είναι >2/3 των ανώτερων φυσιολογικών τιμών του πλάσματος.

### **9.2. Κριτήρια διάγνωσης**

Ο προσδιορισμός της αιτίας που προκάλεσε την υπεζωκοτική συλλογή βασίστηκε στη κλινική εικόνα, τον εργαστηριακό έλεγχο και την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή. Μια συλλογή χαρακτηρίζεται ως λεμφοκυτταρικό εξίδρωμα με βάση τα κριτήρια του Light και αν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο υπεζωκοτικό υγρό είναι πάνω από 50%. Οι συλλογές ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες ομάδες σύμφωνα με τη τελική διάγνωση:



(1) Κακοήθεις συλλογές (n=89): Η διάγνωση τέθηκε σε όλους τους ασθενείς με τη θετική κυτταρολογική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού ή τη βιοψία υπεζωκότα.

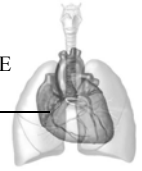
(2) Φυματιώδης πλευρίτιδα (n=24): Η τελική διάγνωση τέθηκε με απομόνωση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης: α) στην καλλιέργεια πτυέλων και υπεζωκοτικού υγρού β) με χρώση Zielh Neelsen και γ) με βιοψία υπεζωκότα.

(3) Παραπνευμονική συλλογή (n=60): Η διάγνωση στηρίχθηκε στη παρουσία λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Ως μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές χαρακτηρίστηκαν οι μη πυώδεις συλλογές, οι οποίες ανταποκρίνονταν στη θεραπεία με αντιβιοτικά, ενώ ως επιπλεγμένες χαρακτηρίστηκαν εκείνες οι οποίες απαιτούσαν τη χρήση θωρακικού σωλήνα ή κάποιας άλλης μεθόδου παροχέτευσης για την θεραπεία τους. Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού στις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές ήταν  $pH > 7.20$ ,  $LDH < 1000 IU/L$  και  $γλυκόζη > 2.2 mmol/L$ , ενώ αντίστοιχα στις επιπλεγμένες ήταν  $pH < 7.20$ ,  $LDH > 1000 IU/L$  και  $γλυκόζη < 2.2 mmol/L$ . Τέλος, εμπύημα χαρακτηρίστηκε η συλλογή πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα ή υγρού με θετική καλλιέργεια ή Gram χρώση.

(4) Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (n=35): Η διάγνωση βασίστηκε στο ιστορικό των ασθενών, στην κλινική εικόνα και τα αντικειμενικά ευρήματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και τα εργαστηριακά ευρήματα του υπεζωκοτικού υγρού που το χαρακτήριζαν ως διΐδρωμα.

### 9.3. Συλλογή και ανάλυση δειγμάτων

Από κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας συλλέχθηκε το υπεζωκοτικό υγρό της πρώτης παρακέντησης και ταυτόχρονα 10mL φλεβικού αίματος. Το υπεζωκοτικό υγρό και το αίμα υποβλήθηκε σε ανάλυση για τον ολικό αριθμό και τον τύπο των κυττάρων, καθώς και τα επίπεδα της γλυκόζης, των ολικών πρωτεϊνών και της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH). Η ανάλυση των βιοχημικών χαρακτηριστικών έγινε με ηλεκτροχημειοφωταύγεια,



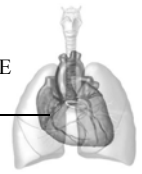
χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμες μεθόδους και σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (Olympus AU 600, Olympus Diagnostics GmbH, Irish Branch, Lismeehan). Ο αριθμός και ο τύπος των κυττάρων έγινε με άμεση μικροσκόπηση. Όλα τα δείγματα υποβλήθηκαν σε κυτταρολογική εξέταση και καλλιέργεια για αερόβια και αναερόβια βακτήρια. Το υπεζωκοτικό υγρό και ο ορός που προοριζόταν για τον προσδιορισμό των μεταλλοπρωτεϊνών 2, 8 και 9, αμέσως μετά την λήψη τους υποβάλλονταν σε φυγοκέντρηση στις 1500 στροφές για 15 λεπτά στους 4°C και το υπερκείμενο αποθηκεύονταν στους -80°C μέχρι τη στιγμή της ανάλυσής τους.

#### **9.4. Μέθοδος προσδιορισμού MMP-2, MMP-8 και MMP-9**

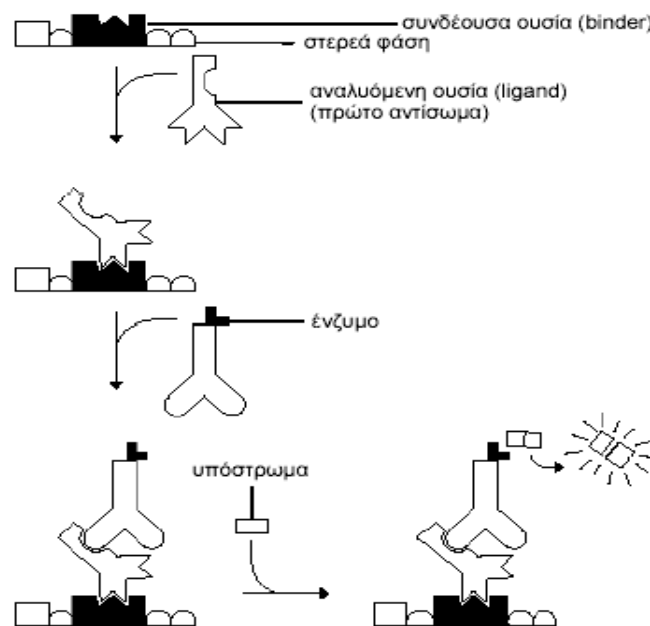
Οι συγκεντρώσεις της MMP-2, MMP-8 και MMP-9 προσδιορίστηκαν με εμπορικά διαθέσιμα kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) και σύμφωνα με τις αρχές του πρωτοκόλλου της κατασκευάστριας εταιρείας. Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης για την MMP-2 ήταν 0.16 ng/mL, για την MMP-8 0.02 ng/mL, και για την MMP-9 0.156 ng/mL. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των παραπάνω δεικτών επιτεύχθηκε με την χρήση της ανοσοπροσροφητικής ανάλυσης στερεάς φάσεως με σύνδεση ενζύμου (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assays, ELISA*).

##### **9.4.1. Αρχή της μεθόδου**

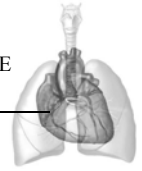
Η βασική αρχή της μεθόδου (Εικόνα 3) στηρίζεται σε ένα ολιγοκλωνικό σύστημα, στο οποίο μονοκλωνικά αντισώματα στοχεύουν συγκεκριμένα επίτοπα του αντιγόνου. Τα αντιγόνα επωάζονται σε ισότονο διάλυμα αλάτων μέσα στα βοθρία της μικροπλάκας, με αποτέλεσμα να προσδένονται στα παγιδευμένα αντισώματα (**MAbsI**). Το ελεύθερο αντιγόνο απομακρύνεται με πλύση. Το πρώτο αντίσωμα (**MAbI**) ανιχνεύεται από ένα δεύτερο αντίσωμα (**MAbII**) σημασμένο με υπεροξειδάση (**HRP**). Ακολουθεί επώαση κατά την οποία δημιουργείται το σύμπλοκο της μορφής: *παγιδευμένο MAbI•αντιγόνο-MAbII•HRP* και στη συνέχεια η μικροπλάκα πλένεται, ώστε να απομακρυνθούν τα μη προσδεμένα σημασμένα αντισώματα<sup>216</sup>. Το σημασμένο αντίσωμα καθίσταται ορατό με την προσθήκη χρωμογόνου υπό μορφή διαλύματος (**TMB+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**), επάνω στο οποίο δρα η υπεροξειδάση για



να παραχθεί ένα έγχρωμο τελικό προϊόν. Ακολουθεί επώαση και τερματισμός της αντίδρασης με την προσθήκη  $H_2SO_4$ . Το ποσό του υποστρώματος που έχει καταναλωθεί, προσδιορίζεται εκτιμώντας την ποσότητα του έγχρωμου τελικού προϊόντος με σάρωση της οπτικής πυκνότητας του πλακιδίου στα 450nm. Η τιμή της απορρόφησης που καταγράφεται είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του αντιγόνου (MMP-2, MMP-8 ή MMP-9) στο δείγμα.



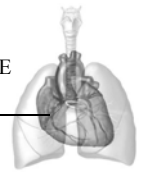
**Εικόνα 3.** Διαγραμματική παράσταση της ανοσοπροσροφητικής ενζυμικής δοκιμασίας (ELISA).



## 10. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση (SD) όταν η κατανομή είναι κανονική και ως διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>, 75<sup>η</sup> εκατοστιαία τιμή) όταν η κατανομή δεν είναι κανονική. Ο έλεγχος της κανονικής κατανομής έγινε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk's test. Η σύγκριση περισσότερων των δύο ομάδων ελέγχθηκε με one-way analysis of variance.  $p < 0.05$  υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά. Για να εκτιμηθεί η ικανότητα των MMP-2, MMP-8 και MMP-9 στη διάκριση μεταξύ επιπλεγμένων και μη επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών χρησιμοποιήθηκε ανάλυση ROC (Receiver operator characteristics curves). Ως καταλληλότερο όριο που προέκυψε από τη ανάλυση ROC θεωρήθηκε αυτό που παρείχε την καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το πρόγραμμα GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, Ca USA) και η ROC ανάλυση με το MedCalc 9.0 (MedCalc, Mariakerke, Belgium).



## 11. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### -Γενικά Χαρακτηριστικά Υπεζωκοτικών Συλλογών

Η αιτιολογία των υπεζωκοτικών συλλογών φαίνεται στον Πίνακα 6. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού των 208 ασθενών που μελετήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

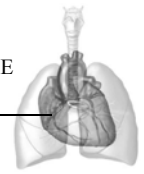
Αίτιο	Αριθμός ασθενών	%
Διϊδρώματα (ΣΚΑ)	35	16.8
Εξιδρώματα	173	83.2
Παραπνευμονική + Εμπύημα	60	28.9
Φυματίωση	24	11.5
Κακοήθεια	89	42.8

Πίνακας 6. Ταξινόμηση Υπεζωκοτικών Συλλογών (n=208).

	ΣΚΑ (n=35)	Κακοήθεια (n=89)	Φυματίωση (n=24)	ΠΣ + ΕΜΠ (n=60)
Ηλικία (έτη)	74.2 ± 15.9	66.2 ± 10.4	50.9 ± 18.9	58.9 ± 16.9
Φύλο (Α/Θ)	24/11	62/27	17/7	49/11
Αριθμός κυττάρων ΥΥ	500.0 (417.5, 1000.0)	1865.0 (1250.0, 3500.0)	3239.0 ± 2385.0	6200.0 (2988.0, 41300.0)
Αριθμός λεμφοκυττάρων ΥΥ (%)	45.4 ± 28.6	56.2 ± 26.1	78.6 ± 11.0	10.0 (5.0, 19.0)
Αριθμός πολυμορφοπύρηνων κυττάρων ΥΥ (%)	28.7 ± 33.8	10.0 (3.5, 20.5)	15.4 ± 10.5	74.2 ± 18.2
Γλυκόζη ΥΥ (mmol/L)	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.4
pH ΥΥ	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.3 ± 0.1	7.2 ± 0.3
Ολικές πρωτεΐνες ΥΥ (g/L)	3.1 ± 0.8	4.4 ± 1.2	5.4 ± 0.6	4.4 ± 1.3
Ολικές πρωτεΐνες ορού (g/L)	6.6 ± 0.8	6.7 ± 0.9	7.2 ± 0.7	6.4 ± 0.8
Ολικές πρωτεΐνες ΥΥ/Ορού	0.5 ± 0.1	0.7 (0.6, 0.7)	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.2
LDH ΥΥ (UI/L)	148.6 ± 102.3	305.0 (201.5, 556.0)	633.2 ± 389.7	1134.0 (518.0, 2626.0)
LDH ορού (UI/L)	270.8 ± 120.2	238.0 (192.0, 311.5)	212.2 ± 62.3	212.5 (158.5, 288.0)
LDH ΥΥ/ορού	0.8 ± 0.9	1.3 (0.8, 2.1)	3.3 ± 2.3	4.9 (2.4, 11.9)

Πίνακας 7. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά υπεζωκοτικού υγρού. LDH: Γαλακτική Δεϋδρογενάση, ΥΥ: Υπεζωκοτικό Υγρό, ΣΚΑ: Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΠΣ: Παραπνευμονική Συλλογή, ΕΜΠ: Εμπύημα.





## **ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΗ-2 (MMP-2)**

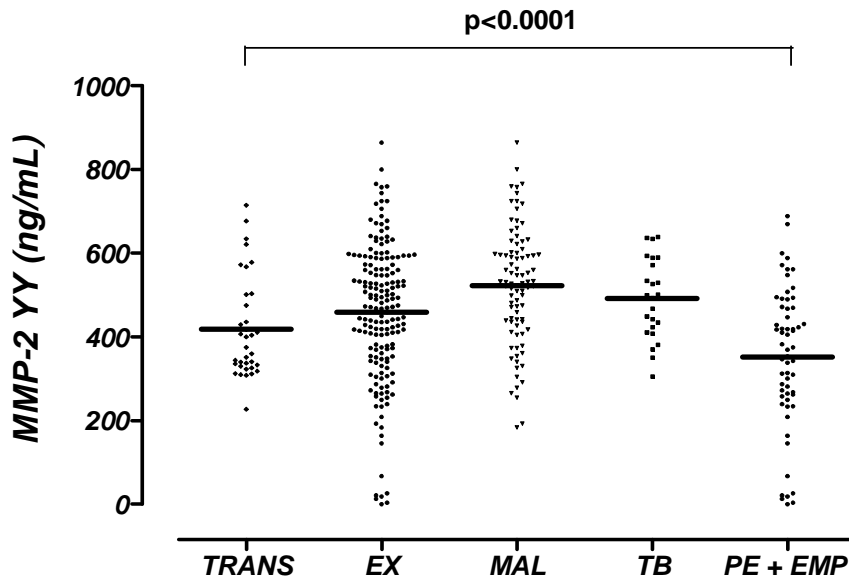
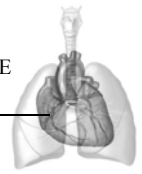
Τα επίπεδα της MMP-2 στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό των ασθενών με διϊδρωματική και εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή διαφορετικής αιτιολογίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Τα επίπεδα της MMP-2 στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή ( $522.60 \pm 139.20$  ng/mL) βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα συγκρινόμενα με αυτά της διϊδρωματικής συλλογής ( $374.90$  ng/mL), ( $p < 0.0001$ ), (Πίνακας 8, Διάγραμμα 1). Επίσης, σημαντικά αυξημένες βρέθηκαν οι τιμές της MMP-2 στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με κακοήγη ( $522.60 \pm 139.20$  ng/mL) και φυματιώδη συλλογή ( $491.60 \pm 95.93$  ng/mL) σε σχέση με αυτές των ασθενών με παραπνευμονική ( $351.70 \pm 170.10$  ng/mL) συλλογή, ( $p < 0.0001$  και  $p < 0.01$  αντίστοιχα), (Πίνακας 8, Διάγραμμα 1).

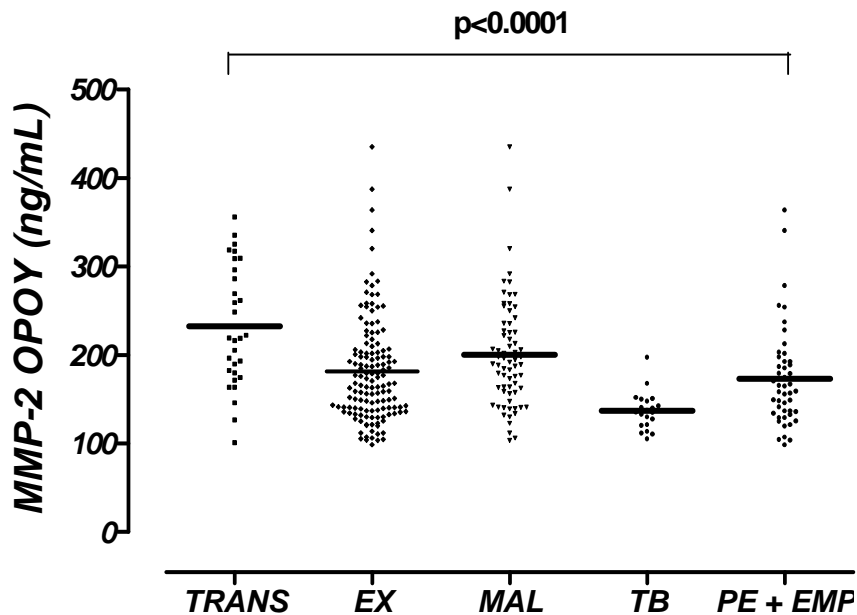
Στον ορό, σημαντικά αυξημένες τιμές της MMP-2 παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με διϊδρωματική συλλογή ( $232.40 \pm 68.21$  ng/mL), σε σχέση με αυτές των ασθενών με φυματιώδη πλευρίτιδα ( $136.80 \pm 21.13$  ng/mL,  $p < 0.0001$ ) και παραπνευμονική συλλογή ( $159.20$  ng/mL,  $p < 0.0001$ ), (Πίνακας 8, Διάγραμμα 2). Επίσης, σημαντικά υψηλότερες βρέθηκαν οι τιμές στον ορό των ασθενών με κακοήγη συλλογή ( $191.90$  ng/mL) σε σχέση με αυτές των ασθενών με φυματιώδη πλευρίτιδα ( $136.80 \pm 21.13$  ng/mL,  $p < 0.0001$ ), (Πίνακας 8, Διάγραμμα 2).

	<b>Διϊδρωμα</b> <b>(n=35)</b>	<b>Εξιδρωμα</b> <b>(n=173)</b>	<b>Κακοήθεια</b> <b>(n=89)</b>	<b>Φυματίωση</b> <b>(n=24)</b>	<b>ΠΣ+ΕΜΠ</b> <b>(n=60)</b>
<b>ΥΥ</b>	374.90 (330.00, 501.30)	473.40 (357.40, 573.00)	$522.60 \pm 139.20^{*,\ddagger}$	$491.60 \pm 95.93^{\#}$	$351.70 \pm 170.10$
<b>MMP-2</b> (ng/mL)					
<b>Ορός</b>	$232.40 \pm 68.21$	$167.90$ (138.50, 205.50)*	$191.90$ (158.40, 231.30) <sup>§</sup>	$136.80 \pm 21.13^*$	$159.20$ (134.30, 192.80)*
<b>ΥΥ/Ορ</b>	$1.89 \pm 0.46$	$2.67$ (2.13, 3.34)*	$2.77 \pm 0.77^{*,\ddagger}$	$3.48 \pm 0.55^{*,\#}$	$2.26$ (1.66, 2.67)

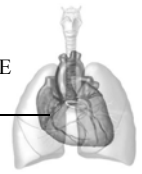
**Πίνακας 8.** Επίπεδα της MMP-2 στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό των ασθενών με διϊδρωματική ή εξιδρωματική συλλογή. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλιση (SD) όταν η κατανομή είναι κανονική και ως διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>, 75<sup>η</sup> εκατοστιαία τιμή) όταν η κατανομή δεν είναι κανονική. ΥΥ: Υπεζωκοτικό Υγρό, Ορ: Ορός, ΠΣ: Παραπνευμονική συλλογή, ΕΜΠ: Εμπύημα. Στατιστική σημαντικότητα ( $p < 0.05$ ) ανάμεσα σε: \*: εξιδρωματικές (κακοήθειες, φυματιώδεις ή παραπνευμονικές συλλογές) και διϊδρωματικές συλλογές, <sup>§</sup>: κακοήθειες και φυματιώδεις συλλογές, <sup>†</sup>: κακοήθειες και παραπνευμονικές συλλογές, <sup>#</sup>: φυματιώδεις και παραπνευμονικές συλλογές.



**Διάγραμμα 1.** Επίπεδα της MMP-2 στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με διϊδρωματική (TRANS) και εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή (EX). MAL: Κακοήθεια, TB: Φυματίωση, PE: Παραπνευμονική συλλογή, EMP: Εμπύημα. Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των πέντε ομάδων.



**Διάγραμμα 2.** Επίπεδα της MMP-2 στον ορό ασθενών με διϊδρωματική (TRANS) και εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή (EX). MAL: Κακοήθεια, TB: Φυματίωση, PE: Παραπνευμονική συλλογή, EMP: Εμπύημα. Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των πέντε ομάδων.

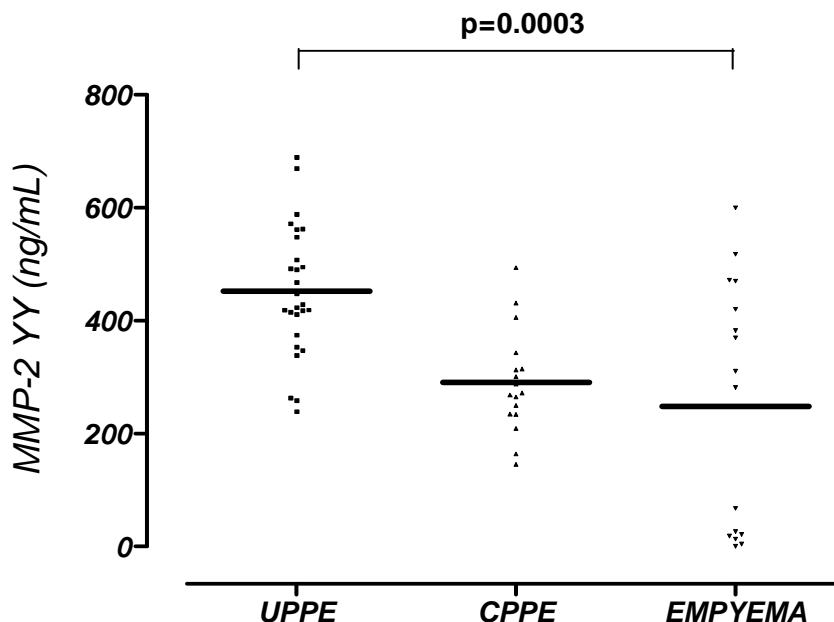


► **Τα επίπεδα της MMP-2 στις παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές**

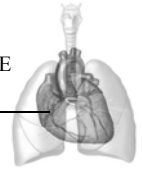
Τα επίπεδα της MMP-2 βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή ( $451.90 \pm 115.10$  ng/mL) σε σχέση με αυτά των ασθενών με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή ( $290.00 \pm 90.68$  ng/mL,  $p < 0.01$ ) και εμπύημα ( $295.70$  ng/mL,  $p < 0.01$ ), (Πίνακας 9, Διάγραμμα 3).

	ΜΕΠΣ (n=27)	ΕΠΣ (n=17)	Εμπύημα (n=16)
ΥΥ	$451.90 \pm 115.10^{§,+}$	$290.00 \pm 90.68$	$295.70$ (19.39, 457.20)
MMP-2 (ng/mL)			
Ορός	$174.90$ (142.60, 213.10)	$146.20 \pm 34.40$	$171.50 \pm 47.47$
ΥΥ/Ορ	$2.52 \pm 0.61^+$	$2.02 \pm 0.55$	$1.52 \pm 1.26$

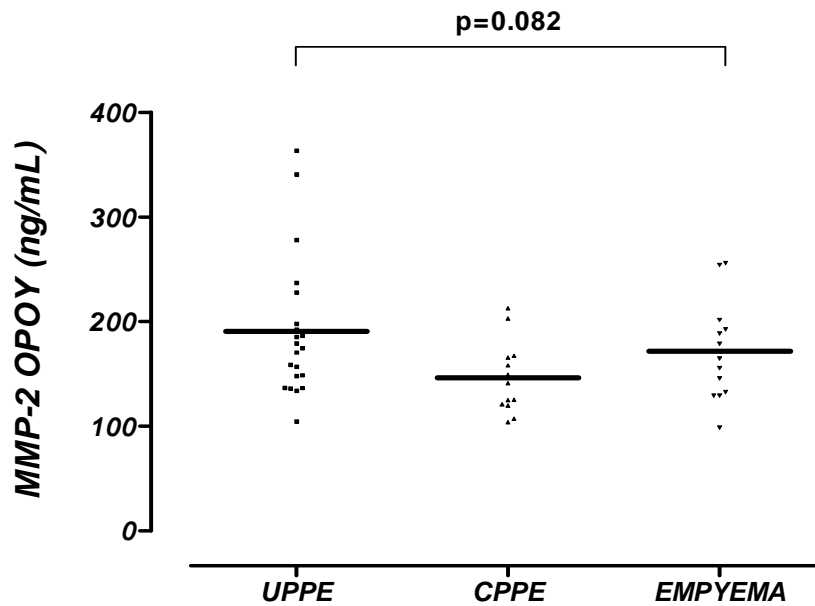
**Πίνακας 9.** Επίπεδα της MMP-2 στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό των ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (ΜΕΠΣ), με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (ΕΠΣ) και εμπύημα. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλιση (SD) όταν η κατανομή είναι κανονική και ως διάμεση τιμή ( $25^{\text{η}}$ ,  $75^{\text{η}}$  εκατοστιαία τιμή) όταν η κατανομή δεν είναι κανονική. ΥΥ: Υπεζωκοτικό Υγρό, Ορ: Ορός. Στατιστική σημαντικότητα ( $p < 0.05$ ) ανάμεσα σε:  $^{\S}$ : μη επιπλεγμένες και επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές,  $^+$ : μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και εμπυήματα.



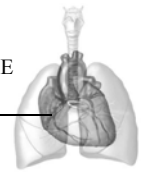
**Διάγραμμα 3.** Επίπεδα της MMP-2 στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (URPE), επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (CPPE) και εμπύημα (EMPYEMA). Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των τριών ομάδων.



Τα επίπεδα της MMP-2 στον ορό δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων (Πίνακας 9, Διάγραμμα 4).



**Διάγραμμα 4.** Επίπεδα της MMP-2 στον ορό ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (UPPE), επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (CPPE) και εμπύημα (EMPYEMA). Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των τριών ομάδων.



## **ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΗ-9 (MMP-9)**

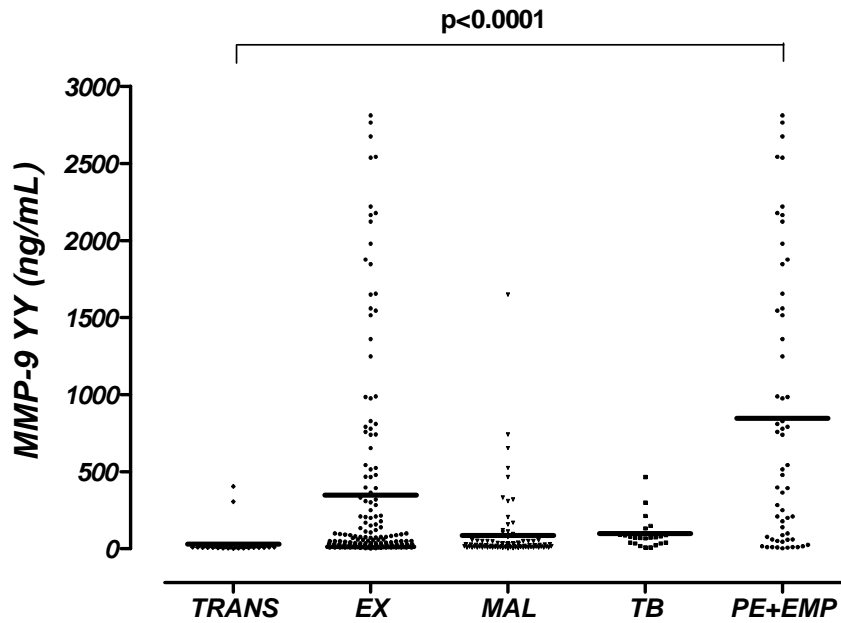
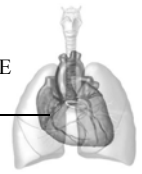
Τα επίπεδα της MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό των ασθενών με διϊδρωματική και εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή διαφορετικής αιτιολογίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Τα επίπεδα της MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με εξιδρωματική συλλογή (48.90 ng/mL) βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα συγκρινόμενα με αυτά της διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής (10.10 ng/mL,  $p < 0.0001$ ), (Πίνακας 10, Διάγραμμα 5). Επίσης, σημαντικά αυξημένες βρέθηκαν οι τιμές της MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή (496.00 ng/mL) σε σχέση με αυτές των ασθενών με κακοήθη συλλογή (23.15 ng/mL,  $p < 0.0001$ ), (Πίνακας 10, Διάγραμμα 5).

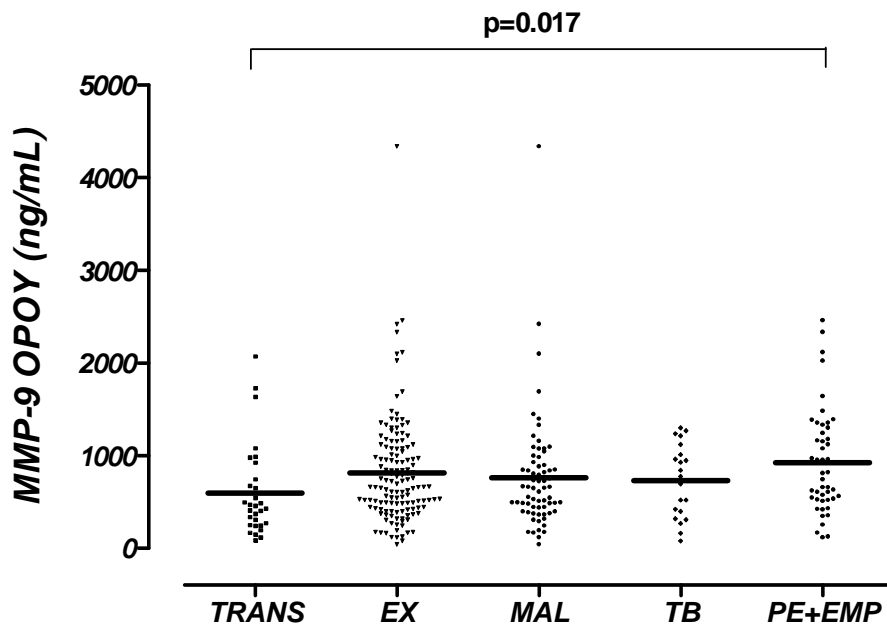
Στον ορό, σημαντικά αυξημένες βρέθηκαν οι τιμές της MMP-9 στους ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή (810.80 ng/mL) σε σχέση με αυτές της διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής (443.50 ng/mL,  $p < 0.01$ ), (Πίνακας 10, Διάγραμμα 6).

	<b>Διϊδρωμα</b> <b>(n=35)</b>	<b>Εξιδρωμα</b> <b>(n=173)</b>	<b>Κακοήθεια</b> <b>(n=89)</b>	<b>Φυματίωση</b> <b>(n=24)</b>	<b>ΠΣ+ΕΜΠ</b> <b>(n=60)</b>
<b>ΥΥ</b>	10.10 (5.70, 17.33)	48.90 (14.68, 303.10)*	23.15 (11.13, 49.00)*	75.20 (37.75, 97.15)*	496.00 (59.63, 1548.00)*,†
<b>Ορός</b>	443.50 (251.20, 792.30)	668.00 (441.50, 1080.00)	655.70 (419.10, 914.10)	730.10 ± 392.90	810.80 (528.50, 1302.00)*
<b>ΥΥ/Ορ</b>	0.02 (0.01, 0.06)	0.08 (0.03, 0.48)*	0.03 (0.02, 0.11)	0.09 (0.07, 0.29)*	0.68 (0.14, 1.99)*,†

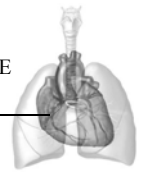
**Πίνακας 10.** Επίπεδα της MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό των ασθενών με διϊδρωματική ή εξιδρωματική συλλογή. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση (SD) όταν η κατανομή είναι κανονική και ως διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>, 75<sup>η</sup> εκατοστιαία τιμή) όταν η κατανομή δεν είναι κανονική. ΥΥ: Υπεζωκοτικό Υγρό, Ορ: Ορός, ΠΣ: Παραπνευμονική συλλογή, ΕΜΠ: Εμπύημα. Στατιστική σημαντικότητα ( $p < 0.05$ ) ανάμεσα σε: \* : εξιδρωματικές (κακοήθεις, φυματιώδεις ή παραπνευμονικές συλλογές) και διϊδρωματικές συλλογές, †: κακοήθεις και παραπνευμονικές συλλογές.



**Διάγραμμα 5.** Επίπεδα της MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με διϊδρωματική (TRANS) και εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή (EX). MAL: Κακοήθεια, TB: Φυματίωση, PE: Παραπνευμονική συλλογή, EMP: Εμπύημα. Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των πέντε ομάδων.



**Διάγραμμα 6.** Επίπεδα της MMP-9 στον ορό ασθενών με διϊδρωματική (TRANS) και εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή (EX). MAL: Κακοήθεια, TB: Φυματίωση, PE: Παραπνευμονική συλλογή, EMP: Εμπύημα. Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των πέντε ομάδων.

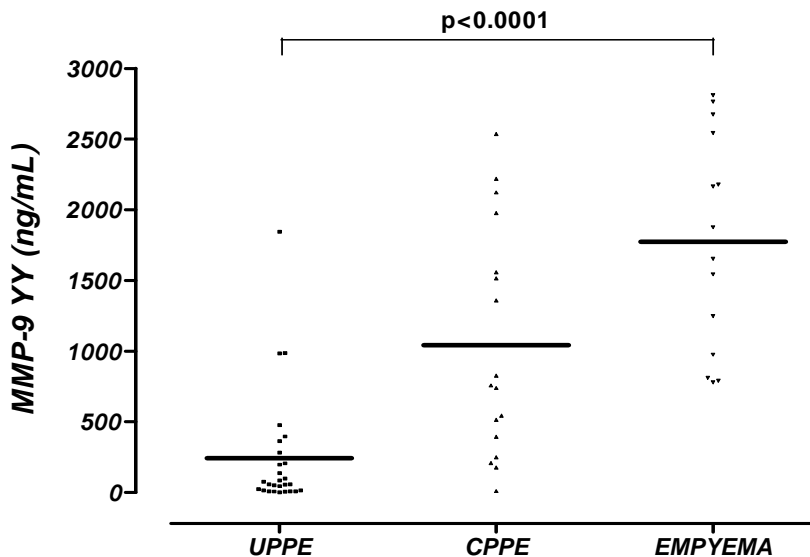


► **Τα επίπεδα της MMP-9 στις παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές**

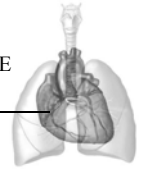
Τα επίπεδα της MMP-9 βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (1042.00 ± 812.40 ng/mL) και εμπύημα (1772.00 ± 767.40 ng/mL) σε σχέση με αυτά των ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (59.80 ng/mL,  $p < 0.01$  και  $p < 0.0001$  αντίστοιχα), (Πίνακας 11, Διάγραμμα 7).

	ΜΕΠΣ (n=27)	ΕΠΣ (n=17)	Εμπύημα (n=16)
ΥΥ	59.80 (15.70, 282.10)	1042.00 ± 812.40 <sup>§</sup>	1772.00 ± 767.40 <sup>+</sup>
MMP-9 (ng/mL)	Ορός	633.30 (390.60, 1056.00)	1220.00 ± 533.50 <sup>§</sup>
	ΥΥ/Ορ	0.14 (0.01, 0.63)	0.48 (0.27, 1.30)

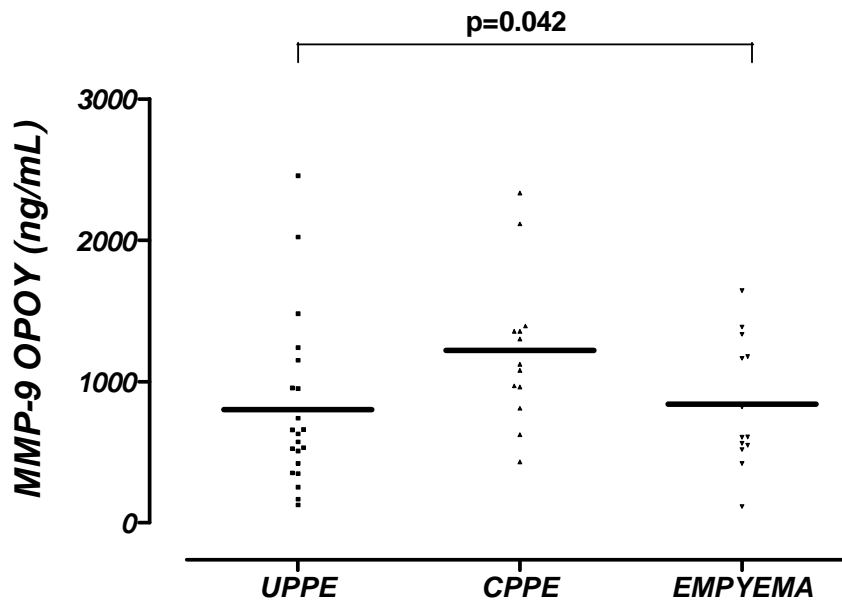
**Πίνακας 11.** Επίπεδα της MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό των ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (ΜΕΠΣ), με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (ΕΠΣ) και εμπύημα. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση (SD) όταν η κατανομή είναι κανονική και ως διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>, 75<sup>η</sup> εκατοστιαία τιμή) όταν η κατανομή δεν είναι κανονική. ΥΥ: Υπεζωκοτικό Υγρό, Ορ: Ορός. Στατιστική σημαντικότητα ( $p < 0.05$ ) ανάμεσα σε: <sup>§</sup>: μη επιπλεγμένες και επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές, <sup>+</sup>: μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και εμπύημα, <sup>^</sup>: επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και εμπύημα.



**Διάγραμμα 7.** Επίπεδα της MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (URPE), επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (CPPE) και εμπύημα (EMPYEMA). Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των τριών ομάδων.

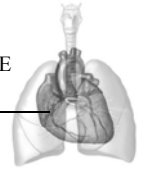


Στον ορό, τα επίπεδα της MMP-9 βρέθηκαν υψηλότερα στους ασθενείς με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή ( $1220.00 \pm 533.50$  ng/mL) σε σχέση με αυτά των ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή ( $633.30$  ng/mL,  $p < 0.05$ ), (Πίνακας 11, Διάγραμμα 8).



**Διάγραμμα 8.** Επίπεδα της MMP-9 στον ορό ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (UPPE), επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (CPPE) και εμπύημα (EMPYEMA). Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των τριών ομάδων.





## **ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΗ-8 (MMP-8)**

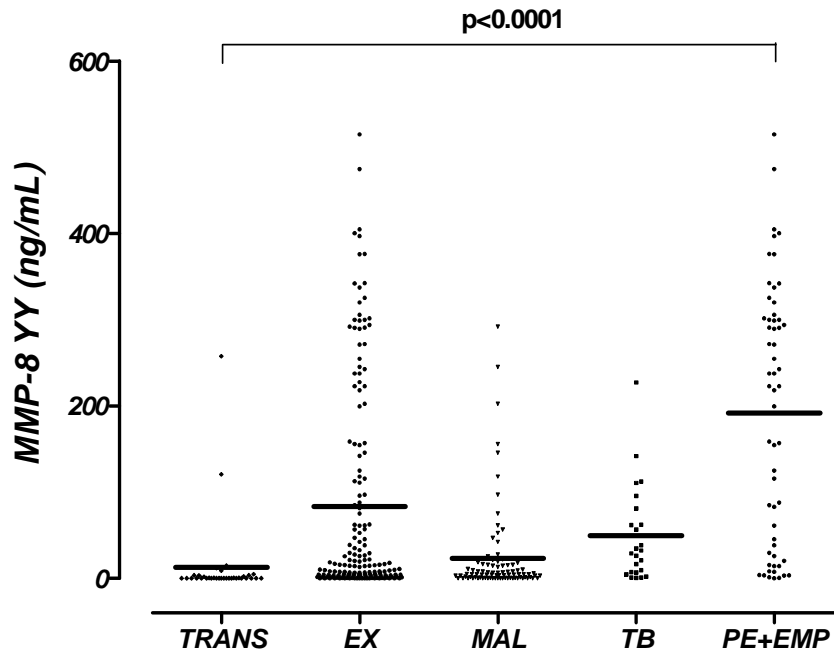
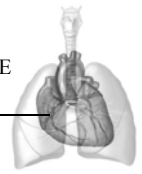
Τα επίπεδα της MMP-8 στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό των ασθενών με διϊδρωματική και εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή διαφορετικής αιτιολογίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Τα επίπεδα της MMP-8 στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με εξιδρωματική συλλογή (15.45 ng/mL) βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα συγκρινόμενα με αυτά της διϊδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής (0.28 ng/mL,  $p < 0.0001$ ), (Πίνακας 12, Διάγραμμα 9). Επίσης, σημαντικά αυξημένες βρέθηκαν οι τιμές της MMP-8 στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με φυματιώδη πλευρίτιδα (31.06 ng/mL) και παραπνευμονική συλλογή (222.80 ng/mL) σε σχέση με αυτές των ασθενών με κακοήθη συλλογή (4.64 ng/mL,  $p < 0.05$  και  $p < 0.0001$  αντίστοιχα), (Πίνακας 12, Διάγραμμα 9).

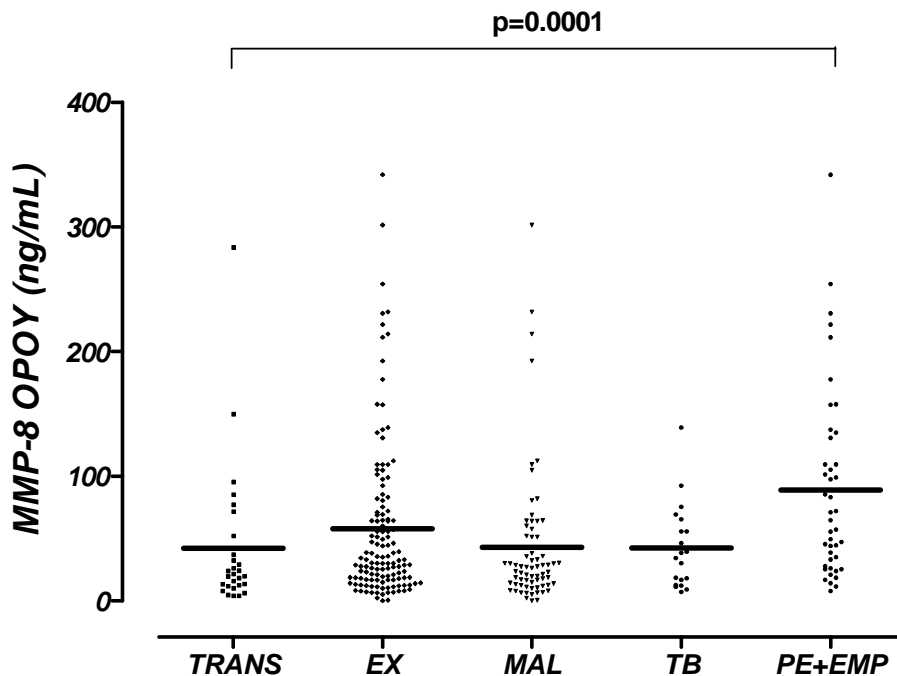
Ομοίως, σημαντικά αυξημένες βρέθηκαν οι τιμές της MMP-8 στον ορό των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή (64.84 ng/mL) σε σχέση με αυτές της διϊδρωματικής συλλογής (20.94 ng/mL,  $p < 0.01$ ) και της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής (26.42 ng/mL,  $p < 0.0001$ ), (Πίνακας 12, Διάγραμμα 10).

	<b>Διϊδρωμα</b> <b>(n=35)</b>	<b>Εξιδρωμα</b> <b>(n=173)</b>	<b>Κακοήθεια</b> <b>(n=89)</b>	<b>Φυματίωση</b> <b>(n=24)</b>	<b>ΠΣ+ΕΜΠ</b> <b>(n=60)</b>
<b>ΥΥ</b>	0.28 (0.06, 3.30)	15.45 (3.33, 119.80)*	4.64 (0.48, 15.97)*	31.06 (7.34, 76.66)*,§	222.80 (27.71, 300.90)*,†
<b>ΜMP-8</b> <b>(ng/mL)</b>					
<b>Ορός</b>	20.94 (12.21, 48.60)	32.79 (17.02, 70.61)	26.42 (13.03, 51.83)	36.37 (13.78, 62.95)	64.84 (27.92, 130.90)*,†
<b>ΥΥ/Ορ</b>	0.01 (0.00, 0.04)	0.58 (0.11, 2.31)*	0.16 (0.04, 0.80)*	0.80 (0.16, 2.35)*	2.22 (0.85, 5.05)*,†

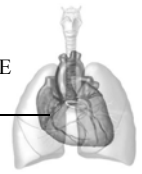
**Πίνακας 12.** Επίπεδα της MMP-8 στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό των ασθενών με διϊδρωματική ή εξιδρωματική συλλογή. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>, 75<sup>η</sup> εκατοστιαία τιμή). ΥΥ: Υπεζωκοτικό Υγρό, Ορ: Ορός, ΠΣ: Παραπνευμονική συλλογή, ΕΜΠ: Εμπύημα. Στατιστική σημαντικότητα ( $p < 0.05$ ) ανάμεσα σε: \* : εξιδρωματικές (κακοήθεις, φυματιώδεις ή παραπνευμονικές συλλογές) και διϊδρωματικές συλλογές, §: κακοήθεις και φυματιώδεις συλλογές, †: κακοήθεις και παραπνευμονικές συλλογές.



**Διάγραμμα 9.** Επίπεδα της MMP-8 στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με διϊδρωματική (TRANS) και εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή (EX). MAL: Κακοήθεια, TB: Φυματίωση, PE: Παραπνευμονική συλλογή, EMP: Εμπύημα. Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των πέντε ομάδων.



**Διάγραμμα 10.** Επίπεδα της MMP-8 στον ορό ασθενών με διϊδρωματική (TRANS) και εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή (EX). MAL: Κακοήθεια, TB: Φυματίωση, PE: Παραπνευμονική συλλογή, EMP: Εμπύημα. Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των πέντε ομάδων.

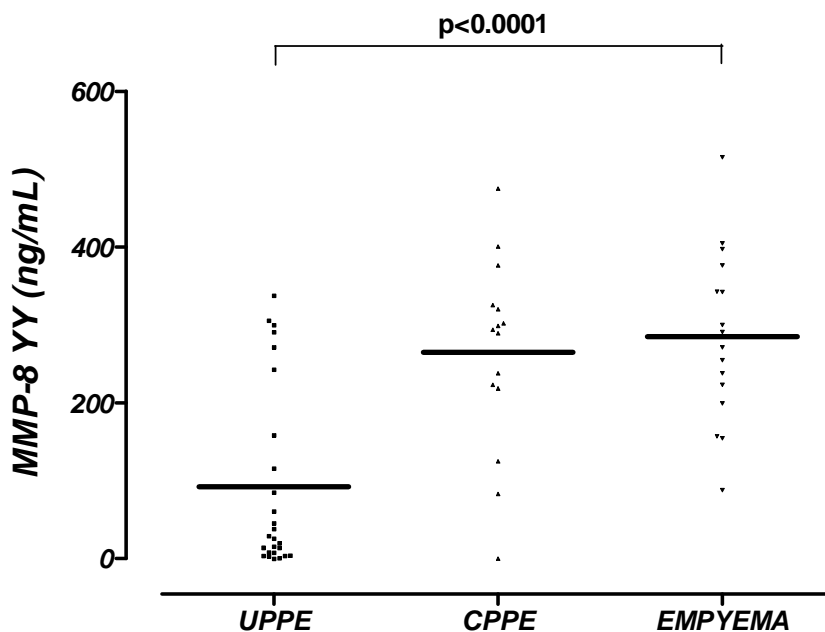


► **Τα επίπεδα της MMP-8 στις παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές**

Τα επίπεδα της MMP-8 βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή ( $264.60 \pm 123.30$  ng/mL) και εμπύημα ( $284.60 \pm 110.10$  ng/mL) σε σχέση με αυτά των ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή ( $27.71$  ng/mL,  $p < 0.01$  και  $p < 0.0001$  αντίστοιχα), (Πίνακας 13, Διάγραμμα 11).

		<b>ΜΕΠΣ (n=27)</b>	<b>ΕΠΣ (n=17)</b>	<b>Εμπύημα (n=16)</b>
<b>MMP-8 (ng/mL)</b>	<b>ΥΥ</b>	27.71 (6.68, 179.60)	$264.60 \pm 123.30^S$	$284.60 \pm 110.10^+$
	<b>Ορός</b>	45.60 (23.82, 97.58)	99.08 (57.22, 157.70)	64.84 (29.31, 184.40)
	<b>ΥΥ/Ορ</b>	0.77 (0.31, 2.45)	2.17 (1.16, 7.00)	2.52 (2.02, 7.77) <sup>+</sup>

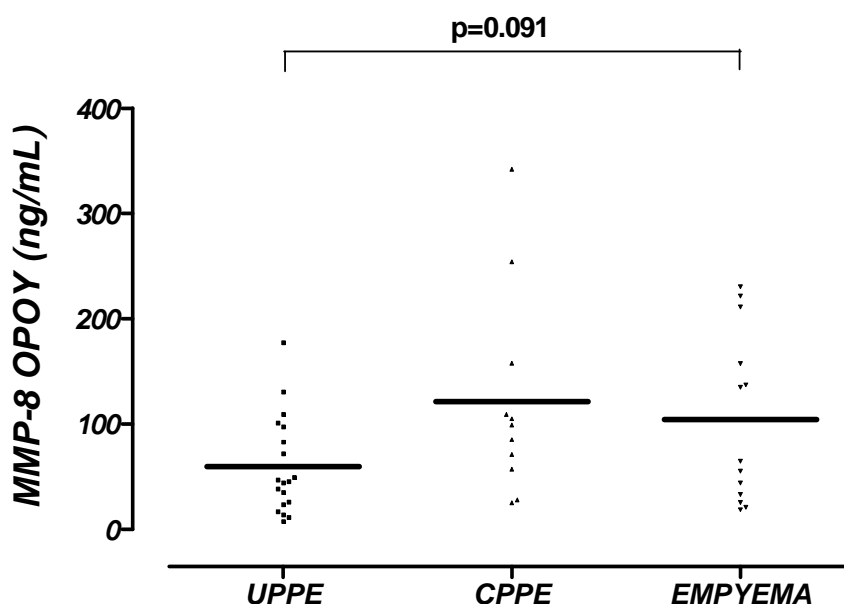
**Πίνακας 13.** Επίπεδα της MMP-8 στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό των ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (ΜΕΠΣ), με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (ΕΠΣ) και εμπύημα. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλιση (SD) όταν η κατανομή είναι κανονική και ως διάμεση τιμή ( $25^{\text{th}}, 75^{\text{th}}$  εκατοστιαία τιμή) όταν η κατανομή δεν είναι κανονική. ΥΥ: Υπεζωκοτικό Υγρό, Ορ: Ορός. Στατιστική σημαντικότητα ( $p < 0.05$ ) ανάμεσα σε: <sup>S</sup>: μη επιπλεγμένες και επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές, <sup>+</sup>: μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και εμπύσματα.



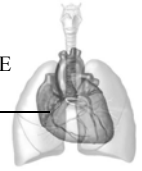
**Διάγραμμα 11.** Επίπεδα της MMP-8 στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (UPPE), επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (CPPE) και εμπύημα (EMPYEMA). Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των τριών ομάδων.



Τα επίπεδα της MMP-8 στον ορό δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων (Πίνακας 13, Διάγραμμα 12).



**Διάγραμμα 12.** Επίπεδα της MMP-8 στον ορό ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (UPPE), επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (CPPE) και εμπύημα (EMPYEMA). Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του  $p$  απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των τριών ομάδων.

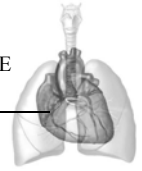


**Η MMP-2, MMP-8 και MMP-9 στη διάκριση των επιπλεγμένων από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές**

Η διαγνωστική ικανότητα των MMP-2, MMP-8 και MMP-9 του υπεζωκοτικού υγρού στη διάκριση των επιπλεγμένων από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές παρουσιάζεται στον πίνακα 14. Σύμφωνα με την ανάλυση ROC, η MMP-2 και η MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό παρουσιάζουν την ίδια σχεδόν διαγνωστική ικανότητα. Ο συνδυασμός όμως MMP-2/MMP-8 ή MMP-2/MMP-9 παρουσιάζει μία βελτιωμένη διαγνωστική ικανότητα έναντι των παραπάνω μεμονωμένων μετρήσεων. Χρησιμοποιώντας ως όριο την τιμή 2.3, ο λόγος MMP-2/MMP-8 παρουσίασε ευαισθησία 88.2% και ειδικότητα 81.5% στη διάκριση των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών, ενώ ο λόγος MMP-2/MMP-9 παρουσίασε ευαισθησία 94.1% και ειδικότητα 77.8%, με όριο τη τιμή 1.32.

	<b>Optimal Cut-off point</b>	<b>Ευαισθησία (%)</b>	<b>Ειδικότητα (%)</b>	<b>AUC (95% CI)</b>
<b>MMP-2</b>	≤ 343.15 ng/mL	82.4	85.2	0.858 (0.720 - 0.945)
<b>MMP-8</b>	> 115.8 ng/mL	86.7	73.1	0.813 (0.660 - 0.917)
<b>MMP-9</b>	> 208.2 ng/mL	88.2	74.1	0.854 (0.715 - 0.942)
<b>MMP-2/MMP-9</b>	≤ 1.32	94.1	77.8	0.887 (0.755 - 0.962)
<b>MMP-2/MMP-8</b>	≤ 2.3	88.2	81.5	0.876 (0.741 - 0.955)
<b>MMP-8/MMP-9</b>	≤ 0.22	64.7	77.8	0.624 (0.465 - 0.765)

**Πίνακας 14.** Διαγνωστική ικανότητα της MMP-2, MMP-8 και MMP-9 του υπεζωκοτικού υγρού στη διάκριση των επιπλεγμένων από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές. AUC: Area Under the Curve, CI: Διάστημα εμπιστοσύνης.

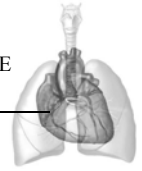


## 12. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η υπεζωκοτική συλλογή αποτελεί ένα συχνό κλινικό πρόβλημα, το οποίο οφείλεται σε πολλές και ποικίλες αιτίες. Η διάγνωση και η αντιμετώπισή τους αποτελεί μία κλινική πρόκληση με σημαντικό κόστος, τόσο για τους ασθενείς όσο και για το σύστημα υγείας<sup>217</sup>. Η πρόσφατη βελτίωση μεθόδων στην ανακάλυψη και εντόπιση νόσων του υπεζωκότα, όπως επίσης και η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού συλλογής υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα έδωσαν την δυνατότητα στους κλινικούς ιατρούς να καθορίζουν σε μεγάλο ποσοστό την αιτιολογική διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής<sup>218</sup>.

Στην καθημερινή κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται διάφορες εργαστηριακές δοκιμασίες στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό, οι οποίες περιλαμβάνουν τις ολικές πρωτεΐνες, την γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH), τη γλυκόζη, το pH και τον τύπο των κυττάρων<sup>219</sup>. Παρ' όλα αυτά ένα μεγάλο ποσοστό υπεζωκοτικών συλλογών παραμένει αδιάγνωστο<sup>220</sup>. Εξαιτίας όλων των παραπάνω τα τελευταία χρόνια ένας μεγάλος αριθμός βιοχημικών δεικτών έχει μελετηθεί για να διαπιστωθεί αν συμβάλλουν στη διαφοροδιάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών. Στη παρούσα μελέτη, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των MMP-2, MMP-8 και MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή, με σκοπό να εκτιμηθεί ο ρόλος τους στη διαφοροδιάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών και ιδιαίτερα η χρησιμότητά τους στη διάκριση των επιπλεγμένων από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές.

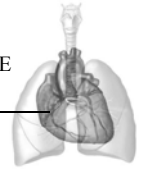
Η έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών έχει μελετηθεί σε υπεζωκοτικές συλλογές διάφορου αιτιολογίας, ενώ κάποια από τα ένζυμα αυτά φαίνεται να υπερέχουν σε συγκεκριμένα νοσήματα<sup>203, 204, 206</sup>. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, στους ασθενείς με εξιδρωματική συλλογή οι τιμές της MMP-2 βρέθηκαν υψηλότερες στο υπεζωκοτικό υγρό σε σχέση με εκείνες του ορού, πιθανότατα ως αποτέλεσμα τοπικής παραγωγής από τα κύτταρα της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Μεταξύ των εξιδρωματικών συλλογών, στη φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα



MMP-2 σε σχέση με την παραπνευμονική συλλογή και το εμπύημα και υψηλά επίπεδα MMP-9 σε σχέση με την κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή.

Σήμερα, ο ρόλος των μεταλλοπρωτεϊνών στη φυματίωση δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος. Σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης, μετά από ρήξη μιας περιφερικής παρεγχυματικής τυρώδους εστίας εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας, 6-12 εβδομάδες μετά τη πρωτοπαθή λοίμωξη, ακολουθεί η είσοδος μικρού αριθμού μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης στην υπεζωκοτική κοιλότητα, τα οποία αλληλεπιδρούν με Τ-κύτταρα με αποτέλεσμα να προκαλείται μια φλεγμονώδη αντίδραση υπερευαισθησίας. Αποτέλεσμα της αντίδρασης αυτής είναι η καταστροφή του ιστού και η αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών του υπεζωκότα, με συνέπεια την αύξηση του σχηματισμού και τη συσσώρευση του υπεζωκοτικού υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας<sup>95</sup>. Στις φυματιώδεις υπεζωκοτικές συλλογές τα μακροφάγα και τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα αποτελούν βασικές πηγές μεταλλοπρωτεϊνών (κυρίως MMP-2 και MMP-9)<sup>213</sup>. Σχετικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η καταστροφή του ιστού από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης πιθανότατα επιτυγχάνεται είτε διεγείροντας απευθείας τα μακροφάγα προς απελευθέρωση MMP-2 και MMP-9, είτε διεγείροντας την απελευθέρωση μορίων-διαμεσολαβητών (π.χ. IL-1β, TNF-α), τα οποία με τη σειρά τους επάγουν την απελευθέρωση των MMPs<sup>209, 221</sup>.

Η διάγνωση της φυματίωσης αποτελεί, τις περισσότερες φορές, σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Έχει δείχθει ότι οι συνήθεις δοκιμασίες για τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας έχουν χαμηλή ευαισθησία με αποτέλεσμα σε πολλές περιπτώσεις να μη μπορεί να τεθεί οριστική διάγνωση<sup>222</sup>. Για τον λόγο αυτό, διάφοροι βιοχημικοί δείκτες (ADA, IFN-γ) έχουν μελετηθεί με σκοπό να αποτιμηθεί η διαγνωστική τους ικανότητα στη διάκριση της φυματιώδους από άλλης αιτιολογίας υπεζωκοτικής συλλογής<sup>47, 218, 223</sup>. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες δεν αποτελούν αξιόπιστο εργαλείο για την διαφορική διάγνωση της φυματιώδους από την μη φυματιώδη πλευρίτιδα.



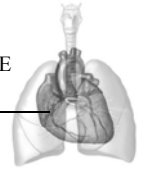
Επίσης οι μεταλλοπρωτεϊνάσες θεωρούνται τα κυριότερα ένζυμα που συμβάλλουν στη παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα, ο οποίος αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες υπεζωκοτικής συλλογής.

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν το μικροπεριβάλλον του κυττάρου, και αποικοδομώντας τα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας να διευκολύνουν τη δημιουργία, τη διήθηση και τη μετάσταση του όγκου<sup>224</sup>. Στο στάδιο της αγγειογένεσης, τα ένζυμα αυτά συμβάλλουν στο σχηματισμό ανοιγμάτων κατά μήκος της εξωκυττάριας ουσίας, μέσα από τα οποία μπορούν να επεκταθούν τα τριχοειδή αγγεία<sup>146</sup>. Συγκεκριμένα οι μεταλλοπρωτεϊνάσες προάγουν την αγγειογένεση, ενεργοποιώντας αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως ο βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (bFGF), ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού τύπου β (TGF-β)<sup>147, 148</sup>.

Στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, εκτός από τα μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα, τα μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα και τα καρκινικά κύτταρα μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών, με σκοπό την αποικοδόμηση του κολλαγόνου τύπου IV, το οποίο αποτελεί κύριο συστατικό της βασικής μεμβράνης και υπόστρωμα των MMP-2 και MMP-9<sup>206, 225</sup>. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, τα επίπεδα της MMP-2 στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή βρέθηκαν υψηλότερα σε σχέση με εκείνα στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με φυματιώδη πλευρίτιδα. Σε αντίθεση με την MMP-2, οι συγκεντρώσεις της MMP-9 βρέθηκαν υψηλότερες στους ασθενείς με φυματιώδη σε σχέση με εκείνους που είχαν κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν οι *Park et al.*<sup>215</sup>, οι οποίοι ισχυρίζονται ότι υψηλότερα επίπεδα MMP-9 παρουσιάζουν οι ασθενείς με φυματιώδη πλευρίτιδα σε σχέση με εκείνους που έχουν κακοήθη ή διϊδρωματική συλλογή.

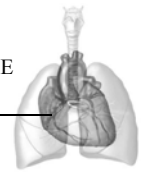
Οι τιμές των MMP-8 και MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό βρέθηκαν σημαντικά αυξημένες στη παραπνευμονική συλλογή και το εμπύημα





συγκρινόμενες με τη φυματιώδη και τη κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή. Τα αποτελέσματά μας είναι παρόμοια με αυτά της μελέτης των *Iglesias et al.*<sup>207</sup>, οι οποίοι έδειξαν ότι οι επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και τα εμπύσματα διαθέτουν τα υψηλότερα επίπεδα MMP-1, MMP-8 και MMP-9 σε σχέση με τις υπόλοιπες εξιδρωματικές υποομάδες. Οι υψηλές συγκεντρώσεις MMP-8 και MMP-9 στις λοιμώδεις υπεζωκοτικές συλλογές, ιδιαίτερα στα εμπύσματα, υποδηλώνουν την έντονη απόκριση των ουδετερόφιλων κυττάρων στη λοίμωξη, καθώς αποθηκεύονται στα κύτταρα αυτά<sup>226</sup>. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα σε ασθενείς με εμπύημα ή επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή απελευθερώνουν υψηλές συγκεντρώσεις TNF-α, με αποτέλεσμα την επαγωγή μίας τοπικής φλεγμονώδους απόκρισης, η οποία συνοδεύεται από την απελευθέρωση IL-8, IL-1 και IL-6<sup>221, 227</sup>. Οι *Iglesias et al.*<sup>207</sup> έδειξαν ότι στις παραπνευμονικές συλλογές υπάρχει θετική συσχέτιση των MMP-1, MMP-8 και MMP-9 με την IL-8 και τον TNF-α, υποδηλώνοντας ότι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες αυτές εμπλέκονται στην υπεζωκοτική φλεγμονώδη απόκριση.

Η παραπνευμονική συλλογή διακρίνεται σε μη επιπλεγμένη, επιπλεγμένη και εμπύημα<sup>90</sup>. Η κατάταξη των ασθενών σε μία από τις παραπάνω τρεις κατηγορίες αποτελεί βασικό στόχο. Σε αντίθεση με την εύκολη αναγνώριση του εμπύματος, η οποία στηρίζεται στην παρουσία πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα των ασθενών, η διάκριση των επιπλεγμένων από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές απαιτεί τον προσδιορισμό βιοχημικών παραμέτρων του υπεζωκοτικού υγρού<sup>228</sup>. Η μη επιπλεγμένη υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίζεται από pH>7.20, LDH<1000U/l και γλυκόζη>2.2mmol/L στο υπεζωκοτικό υγρό, ενώ οι αντίστοιχες τιμές στην επιπλεγμένη συλλογή είναι pH<7.20, LDH>1000U/l και γλυκόζη<2.2mmol/L<sup>87, 89</sup>. Οι ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη (εμπύημα ή επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή) αντιμετωπίζονται με παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού, ενώ η χορήγηση αντιβιοτικών επαρκεί για τη θεραπεία των ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή. Επομένως, το χαμηλό pH (<7.20), τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης (<2.2mmol/L) και η υψηλή

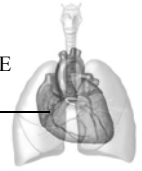


LDH (>1000UI/L) του υπεζωκοτικού υγρού, υποδηλώνουν την ανάγκη για άμεση παροχέτευση του υγρού<sup>52</sup>.

Σχετική μελέτη<sup>229</sup> έδειξε ότι το pH του υπεζωκοτικού υγρού (AUC=0.89) μπορεί να ταυτοποιήσει καλύτερα τις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές σε σχέση με τη γλυκόζη ή την LDH (AUC=0.71). Οι *Porcel et al.*<sup>230</sup> βρήκαν αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στις τιμές AUC για το pH (AUC=0.78), τη γλυκόζη (AUC=0.82), και την LDH (AUC=0.86), με την τελευταία να παρουσιάζει καλύτερη ακρίβεια, κυρίως λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, 12 στους 22 ασθενείς (55%) με παραπνευμονική συλλογή, στους οποίους η συλλογή είχε παροχτευθεί, παρουσίασαν pH υπεζωκοτικού υγρού μεγαλύτερο από 7.20 και γλυκόζη υψηλότερη από 2.2mmol/L.

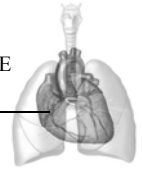
Εξαιτίας της χαμηλής ευαισθησίας των καθιερωμένων εργαστηριακών εξετάσεων (pH, γλυκόζη, LDH), σήμερα οι έρευνες έχουν στραφεί στη μελέτη νέων δεικτών, οι οποίοι θα μπορούσαν να διακρίνουν τις επιπλεγμένες από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές. Σύμφωνα με μελέτες<sup>231, 232</sup>, τα επίπεδα του TNF-α βρέθηκαν υψηλότερα στους ασθενείς με εμπύημα ή επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή σε σχέση με εκείνους που είχαν μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή. Οι *Porcel et al.*<sup>230</sup> ισχυρίζονται ότι ο TNF-α αποτελεί δείκτη φλεγμονής σε ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη, καθώς η διαγνωστική του αξία στη διάκριση των επιλεγμένων από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές ανταγωνίζεται εκείνη του pH και της γλυκόζης, ενώ ο συνδυασμός των συγκεντρώσεων του TNF-α και της LDH αυξάνουν ακόμη περισσότερο την ευαισθησία του. Επίσης, σχετικές μελέτες<sup>233-235</sup> έδειξαν ότι οι παραπνευμονικές συλλογές χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα IL-8, IL-1β, TGF-β και μυελοϋπεροξειδάσης (MPO), τα οποία μπορούν να διακρίνουν τις επιπλεγμένες από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές.

Στη παρούσα μελέτη οι τιμές της MMP-2 βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες στις μη επιπλεγμένες σε σχέση με τις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και το εμπύημα αντίστοιχα. Αντιθέτως, οι MMP-8



και MMP-9 παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα στο εμπύημα και στις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές, και χαμηλότερα στις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές. Σύμφωνα με τα παραπάνω, φαίνεται ότι μόνο οι MMP-8 και MMP-9 συμβάλλουν στη κλιμάκωση της υπεζωκοτικής φλεγμονής. Στη συνέχεια εξετάσαμε αν τα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών μπορούν να διαχωρίσουν τις μη επιπλεγμένες από τις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές. Με βάση την ανάλυση ROC δείξαμε ότι ο λόγος MMP-2/MMP-9 του υπεζωκοτικού υγρού, με όριο τη τιμή 1.32 μπορεί να διαχωρίσει τους δύο τύπους παραπνευμονικών συλλογών με ευαισθησία 94.1% και ειδικότητα 77.8% (AUC=0.887). Τα επίπεδα του ορού και του λόγου υπεζωκοτικό υγρό/ορό φαίνεται ότι δεν μπορούν να διαχωρίσουν το ίδιο αποτελεσματικά τις επιπλεγμένες από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές.

Τα αυξημένα επίπεδα MMP-8 και MMP-9 του υπεζωκοτικού υγρού είναι ενδεικτικά υπεζωκοτικής λοίμωξης σε ασθενείς με παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή. Ο λόγος MMP-2/MMP-9 του υπεζωκοτικού υγρού μπορεί να διαχωρίσει με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα τις επιπλεγμένες από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές. Ωστόσο αν και η μέθοδος προσδιορισμού είναι μη επεμβατική, η εφαρμογή της έχει υψηλό κόστος και απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό.

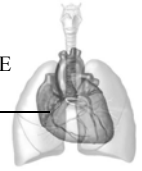


### **13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Στη παρούσα εργασία φαίνεται πως ο συνδυασμός των δεικτών που μελετήθηκαν, με την κλινική εικόνα και τις συνήθεις εργαστηριακές δοκιμασίες για τις υπεζωκοτικές συλλογές, ίσως συμβάλλει στη διάκριση των επιπλεγμένων από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές.

Συγκεκριμένα, από τα αποτελέσματα της μελέτης μπορούμε να εξάγουμε τα παρακάτω συμπεράσματα:

1. Τα επίπεδα της MMP-2 βρέθηκαν υψηλότερα στις κακοήθεις συλλογές σε σχέση με τις φυματιώδεις συλλογές, τις παραπνευμονικές συλλογές και τα εμπυήματα.
2. Αυξημένα επίπεδα MMP-8 και MMP-9 παρατηρήθηκαν στις παραπνευμονικές συλλογές και τα εμπυήματα σε σχέση με τις λεμφοκυτταρικές υπεζωκοτικές συλλογές (κακοήθεις και φυματιώδεις υπεζωκοτικές συλλογές).
3. Κατά την κλιμάκωση της φλεγμονής στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με παραπνευμονική συλλογή, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων MMP-2 και αύξηση των επιπέδων MMP-8 και MMP-9.
4. Επίπεδα του λόγου MMP-2/MMP-9 στο υπεζωκοτικό υγρό μικρότερα από 1.32, είναι χρήσιμα στη διάκριση των επιπλεγμένων από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές.
5. Η μέθοδος προσδιορισμού των μεταλλοπρωτεϊνών εκτελείται απλά και χωρίς να επιβαρύνει τον ασθενή. Ωστόσο σημαντικό μειονέκτημα είναι το υψηλό κόστος του προσδιορισμού τους.

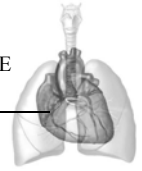


## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της μεταλλοπρωτεϊνάσης-2 (MMP-2), της μεταλλοπρωτεϊνάσης-8 (MMP-8) και της μεταλλοπρωτεϊνάσης-9 (MMP-9), στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό ασθενών με εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή, ώστε να εκτιμηθεί ο ρόλος τους στη παθογένεση των υπεζωκοτικών συλλογών και η χρησιμότητά τους στη διάκριση των επιπλεγμένων από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές.

**Υλικό & Μέθοδος:** Μελετήθηκαν 208 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, οι συλλογές των οποίων ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες ομάδες σύμφωνα με τη τελική διάγνωση. Κακοήθεια (n=89), φυματιώδης πλευρίτιδα (n=24), μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (n=27), επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (n=17), εμπύημα (n=16) και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Διίδρωμα) (n=35). Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP-2, MMP-8, MMP-9) προσδιορίστηκαν με την χρήση της ανοσοπροσοροφητικής ανάλυσης στερεάς φάσεως με σύνδεση ενζύμου (ELISA).

**Αποτελέσματα:** Τα επίπεδα της MMP-2 στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με κακοήθη συλλογή και φυματιώδη πλευρίτιδα βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα ( $522.60 \pm 139.20$  ng/mL και  $491.60 \pm 95.93$  ng/mL, αντίστοιχα) συγκρινόμενα με αυτά της παραπνευμονικής συλλογής ( $351.70 \pm 170.10$  ng/mL,  $p < 0.0001$  και  $p < 0.01$  αντίστοιχα), ενώ στον ορό η διίδρωματική συλλογή παρουσίασε τα υψηλότερα επίπεδα MMP-2 σε σχέση με αυτά των εξιδρωματικών υποομάδων. Η συγκέντρωση της MMP-8 βρέθηκε σημαντικά αυξημένη στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με φυματίωση (31.06 ng/mL) και παραπνευμονική συλλογή (222.80 ng/mL) σε σχέση με αυτή των ασθενών με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή (4.64 ng/mL,  $p < 0.05$  και  $p < 0.0001$  αντίστοιχα), ενώ οι τιμές της στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερες στις παραπνευμονικές (64.84 ng/mL) σε σχέση με τις κακοήθεις συλλογές (26.42 ng/mL,  $p < 0.0001$ ). Ομοίως, τα επίπεδα της MMP-9 βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή (496.00 ng/mL) συγκρινόμενα με αυτά της κακοήθους συλλογής (23.15 ng/mL,



$p < 0.0001$ ), ενώ στον ορό οι τιμές της δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών εξιδρωματικών υποομάδων ( $p > 0.05$ ). Επίσης, οι τιμές της MMP-2 στο υπεζωκοτικό υγρό ήταν σημαντικά υψηλότερες στις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές ( $451.90 \pm 115.10$  ng/mL) σε σχέση με τις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές ( $290.00 \pm 90.68$  ng/mL,  $p < 0.01$ ) και τις συλλογές εκείνες που οφείλονταν σε εμπύημα ( $295.70$  ng/mL,  $p < 0.01$ ). Αντιθέτως, η MMP-8 και η MMP-9 βρέθηκαν σημαντικά αυξημένες στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή ( $264.60 \pm 123.30$  ng/mL και  $1042.00 \pm 812.40$  ng/mL αντίστοιχα) συγκρινόμενες με αυτές των ασθενών με μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή ( $27.71$  ng/mL,  $p < 0.01$  και  $59.80$  ng/mL,  $p < 0.01$  αντίστοιχα). Ομοίως, τα επίπεδά τους βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα εμπυήματα ( $284.60 \pm 110.10$  ng/mL και  $1772.00 \pm 767.40$  ng/mL αντίστοιχα) σε σχέση με τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές ( $27.71$  ng/mL,  $p < 0.0001$  και  $59.80$  ng/mL,  $p < 0.0001$  αντίστοιχα). Εξετάζοντας την ικανότητά τους να διακρίνουν τις επιπλεγμένες από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές στο υπεζωκοτικό υγρό, ο λόγος MMP-2/MMP-9 με όριο την τιμή 1.32, παρουσίασε ευαισθησία 94.1% και ειδικότητα 77.8% (AUC=0.887).

**Συμπεράσματα:** Η MMP-2 βρέθηκε υψηλότερη στις κακοήθεις συλλογές σε σχέση με τις φυματιώδεις συλλογές, τις παραπνευμονικές συλλογές και τα εμπυήματα, ενώ αυξημένα επίπεδα MMP-8 και MMP-9 παρατηρήθηκαν στις παραπνευμονικές συλλογές και τα εμπυήματα σε σχέση με τις κακοήθεις και τις φυματιώδεις υπεζωκοτικές συλλογές. Ο προσδιορισμός των μεταλλοπρωτεϊνών πιθανόν μπορεί να βοηθήσει στην διάκριση των επιπλεγμένων από τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές, καθώς ο λόγος MMP-2/MMP-9 διακρίνει με σημαντικά αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα τις δύο αυτές ομάδες ασθενών.

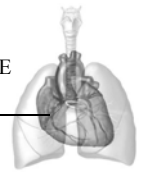


## **ABSTRACT**

**Study objectives:** The assessment of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), matrix metalloproteinase 8 (MMP-8) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in pleural fluid and serum of patients with exudative pleural effusion in order to examine their role in the pathogenesis of pleural effusions and their diagnostic value in the differentiation between complicated and uncomplicated parapneumonic effusions.

**Materials and methods:** We studied 208 consecutive patients with pleural effusions were admitted in the Respiratory Department of the University Hospital of Larissa. The effusions were classified as malignant (n=89), tuberculous (n=24), uncomplicated parapneumonic effusions (n=27), complicated parapneumonic effusions (n=17), empyema (n=16), and congestive heart failure (Transudates) (n=35). MMP-2, MMP-8 and MMP-9 levels were measured with enzyme-linked immunoabsorbent assays (ELISA).

**Results:** Pleural fluid MMP-2 levels were significantly higher in patients with malignant pleural effusion and tuberculous pleurisy compared to those with parapneumonic effusion ( $522.60 \pm 139.20$  ng/mL vs  $351.70 \pm 170.10$  ng/mL;  $p < 0.0001$  and  $491.60 \pm 95.93$  ng/mL vs  $351.70 \pm 170.10$  ng/mL;  $p < 0.01$ , respectively). Interestingly, serum MMP-2 levels were higher in transudates than in the three groups of exudates. The concentration of MMP-8 in the pleural fluid was significantly higher in patients with tuberculous pleurisy (31.06 ng/mL) and parapneumonic effusion (222.80 ng/mL) compared to those with malignant pleural effusion (4.64 ng/mL,  $p < 0.05$  and  $p < 0.0001$  respectively), while serum MMP-8 levels were significantly higher in parapneumonic (64.84 ng/mL) than in malignant effusion (26.42 ng/mL,  $p < 0.0001$ ). Similarly, MMP-9 levels were found significantly higher in the pleural fluid of patients with parapneumonic effusion (496.00 ng/mL) than in those with malignant pleural effusion (23.15 ng/mL,  $p < 0.0001$ ), while serum MMP-9 levels were similar among the three groups of exudates. Additionally, the concentration of MMP-2 in the pleural fluid was significantly higher in patients with uncomplicated parapneumonic effusion ( $451.90 \pm 115.10$  ng/mL) compared to those with complicated parapneumonic effusion ( $290.00 \pm 90.68$



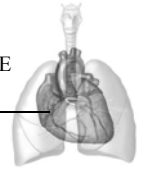
ng/mL,  $p < 0.01$ ) and empyema (295.70 ng/mL,  $p < 0.01$ ). In contrast with MMP-2 levels, pleural fluid MMP-8 and MMP-9 levels were significantly higher in complicated than in uncomplicated parapneumonic effusion ( $264.60 \pm 123.30$  ng/mL vs 27.71 ng/mL;  $p < 0.01$  and  $1042.00 \pm 812.40$  ng/mL vs 59.80 ng/mL;  $p < 0.01$ , respectively). Similarly, their levels were found significantly higher in empyema than in uncomplicated parapneumonic effusion ( $284.60 \pm 110.10$  ng/mL vs 27.71 ng/mL;  $p < 0.0001$  and  $1772.00 \pm 767.40$  ng/mL vs 59.80 ng/mL;  $p < 0.0001$ , respectively). Pleural fluid MMP-2/MMP-9 ratio was the best marker to differentiate between complicated and uncomplicated parapneumonic effusions, with a sensitivity of 94.1% and a specificity of 77.8% at a cut-off point of 1.32 (AUC=0.887).

**Conclusions:** Pleural fluid MMP-2 was higher in malignant pleural effusions compared to the other groups of exudates while MMP-8 and MMP-9 levels were higher in parapneumonic pleural effusions and empyemas than in malignant and tuberculous pleural effusions. Low levels of pleural fluid MMP-2 and high levels of MMP-8 and -9 might be used as markers for the differential diagnosis of complicated parapneumonic effusions, indicating the pleural fibrosis that occurs in this situation. The levels of MMP-2/MMP-9 ratio  $\leq 1.32$  represent a good marker for the differentiation between complicated and uncomplicated parapneumonic pleural effusions.

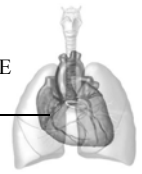




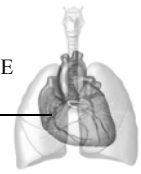
## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**



1. Jones, J.S., *The pleura in health and disease*. Lung, 2001. **179**(6): p. 397-413.
2. Antony, V.B., *Immunological mechanisms in pleural disease*. Eur Respir J, 2003. **21**(3): p. 539-44.
3. Lai-Fook, S.J., *Pleural mechanics and fluid exchange*. Physiol Rev, 2004. **84**(2): p. 385-410.
4. Wang, N.S., *Anatomy of the pleura*. Clin Chest Med, 1998. **19**(2): p. 229-40.
5. Lai-Fook, S.J. and M.R. Kaplowitz, *Pleural space thickness in situ by light microscopy in five mammalian species*. J Appl Physiol, 1985. **59**(2): p. 603-10.
6. Wang, N.S., *The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura*. Am Rev Respir Dis, 1975. **111**(1): p. 12-20.
7. Noppen, M., et al., *Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(3 Pt 1): p. 1023-6.
8. Davies, C.W., F.V. Gleeson, and R.J. Davies, *BTS guidelines for the management of pleural infection*. Thorax, 2003. **58 Suppl 2**: p. ii18-28.
9. Zocchi, L., *Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover*. Eur Respir J, 2002. **20**(6): p. 1545-58.
10. Sahn, S.A., *State of the art. The pleura*. Am Rev Respir Dis, 1988. **138**(1): p. 184-234.
11. Tarn, A.C. and R. Lapworth, *Biochemical analysis of pleural fluid: what should we measure?* Ann Clin Biochem, 2001. **38**(Pt 4): p. 311-22.
12. Rahman, N.M., S.J. Chapman, and R.J. Davies, *Pleural effusion: a structured approach to care*. Br Med Bull, 2004. **72**: p. 31-47.
13. Light, R.W., *Pleural diseases*. Curr Opin Pulm Med, 2003. **9**(4): p. 251-3.
14. Marel, M., et al., *The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia*. Chest, 1993. **104**(5): p. 1486-9.
15. Chapman, S.J. and R.J. Davies, *Pleural effusions*. Clin Med, 2004. **4**(3): p. 207-10.
16. Maskell, N.A. and R.J. Butland, *BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults*. Thorax, 2003. **58 Suppl 2**: p. ii8-17.
17. Agostoni, E., *Mechanics of the pleural space*. Physiol Rev, 1972. **52**(1): p. 57-128.



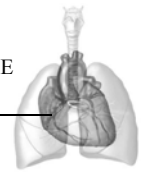
18. Blackmore, C.C., et al., *Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule*. Acad Radiol, 1996. **3**(2): p. 103-9.
19. Eibenberger, K.L., et al., *Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography*. Radiology, 1994. **191**(3): p. 681-4.
20. Yang, P.C., et al., *Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases*. AJR Am J Roentgenol, 1992. **159**(1): p. 29-33.
21. Kearney, S.E., et al., *Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema*. Clin Radiol, 2000. **55**(7): p. 542-7.
22. Traill, Z.C., R.J. Davies, and F.V. Gleeson, *Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions*. Clin Radiol, 2001. **56**(3): p. 193-6.
23. Aquino, S.L., W.R. Webb, and B.J. Gushiken, *Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT*. Radiology, 1994. **192**(3): p. 803-8.
24. Baumann, M.H., *Top ten list in pleural disease*. Chest, 2003. **124**(6): p. 2352-5.
25. Light, R.W., et al., *Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates*. Ann Intern Med, 1972. **77**(4): p. 507-13.
26. Valdes, L., et al., *Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates*. Chest, 1991. **99**(5): p. 1097-102.
27. Costa, M., T. Quiroga, and E. Cruz, *Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase. A simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates*. Chest, 1995. **108**(5): p. 1260-3.
28. Meisel, S., et al., *Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates*. Chest, 1990. **98**(1): p. 141-4.
29. Garcia-Pachon, E., et al., *Pleural fluid to serum cholinesterase ratio for the separation of transudates and exudates*. Chest, 1996. **110**(1): p. 97-101.
30. Burgess, L.J., F.J. Maritz, and J.J. Taljaard, *Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates*. Chest, 1995. **107**(6): p. 1604-9.
31. Roth, B.J., T.F. O'Meara, and W.H. Cragun, *The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions*. Chest, 1990. **98**(3): p. 546-9.



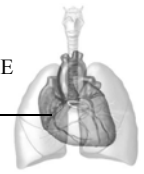
32. Conner, B.D., et al., *Variations in pleural fluid WBC count and differential counts with different sample containers and different methods*. Chest, 2003. **123**(4): p. 1181-7.
33. Sassoon, C.S. and R.W. Light, *Chylothorax and pseudochylothorax*. Clin Chest Med, 1985. **6**(1): p. 163-71.
34. Ferrer, A., et al., *Prospective clinical and microbiological study of pleural effusions*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999. **18**(4): p. 237-41.
35. Diaz-Guzman, E., D.A. Culver, and J.K. Stoller, *Transudative chylothorax: report of two cases and review of the literature*. Lung, 2005. **183**(3): p. 169-75.
36. Miller, K.S., S. Wooten, and S.A. Sahn, *Urinothorax: a cause of low pH transudative pleural effusions*. Am J Med, 1988. **85**(3): p. 448-9.
37. Stark, D.D., et al., *Biochemical features of urinothorax*. Arch Intern Med, 1982. **142**(8): p. 1509-11.
38. Escudero Bueno, C., et al., *Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients*. Arch Intern Med, 1990. **150**(6): p. 1190-4.
39. San Jose, M.E., et al., *Lymphocyte populations in tuberculous pleural effusions*. Ann Clin Biochem, 1999. **36** ( Pt 4): p. 492-500.
40. Strauss, G., et al., *Without prior stimulation, tumor-associated lymphocytes from malignant effusions lyse autologous tumor cells in the presence of bispecific antibody HEA125xOKT3*. Clin Cancer Res, 1999. **5**(1): p. 171-80.
41. Light, R.W. and W.C. Ball, Jr., *Glucose and amylase in pleural effusions*. JAMA, 1973. **225**(3): p. 257-60.
42. Xiol, X., et al., *Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study*. Hepatology, 1996. **23**(4): p. 719-23.
43. Maartens, G. and E.D. Bateman, *Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase*. Thorax, 1991. **46**(2): p. 96-9.
44. Lee, Y.C., et al., *Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions*. Chest, 2001. **120**(2): p. 356-61.



45. Valdes, L., et al., *Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma*. Chest, 1993. **103**(2): p. 458-65.
46. Ocana, I., et al., *Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion*. Ann Rheum Dis, 1988. **47**(5): p. 394-7.
47. Aoe, K., et al., *Diagnostic significance of interferon-gamma in tuberculous pleural effusions*. Chest, 2003. **123**(3): p. 740-4.
48. Villena, V., et al., *Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis*. Eur Respir J, 1996. **9**(12): p. 2635-9.
49. Cheng, D.S., et al., *Comparison of pleural fluid pH values obtained using blood gas machine, pH meter, and pH indicator strip*. Chest, 1998. **114**(5): p. 1368-72.
50. Lesho, E.P. and B.J. Roth, *Is pH paper an acceptable, low-cost alternative to the blood gas analyzer for determining pleural fluid pH?* Chest, 1997. **112**(5): p. 1291-2.
51. Sarodia, B.D., et al., *Does pleural fluid pH change significantly at room temperature during the first hour following thoracentesis?* Chest, 2000. **117**(4): p. 1043-8.
52. Colice, G.L., et al., *Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline*. Chest, 2000. **118**(4): p. 1158-71.
53. Pfister, R. and C.A. Schneider, *Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives?* Clin Chim Acta, 2004. **349**(1-2): p. 25-38.
54. Porcel, J.M., et al., *Measurement of pro-brain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions due to heart failure*. Am J Med, 2004. **116**(6): p. 417-20.
55. Porcel, J.M., *The use of probrain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions resulting from heart failure*. Curr Opin Pulm Med, 2005. **11**(4): p. 329-33.
56. Kolditz, M., et al., *High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions*. Eur Respir J, 2006. **28**(1): p. 144-50.



57. Hasaneen, N.A., et al., *Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion*. Chest, 2003. **124**(6): p. 2105-11.
58. Tan, M.F., et al., *Comparative usefulness of PCR in the detection of Mycobacterium tuberculosis in different clinical specimens*. J Med Microbiol, 1997. **46**(2): p. 164-9.
59. Villena, V., et al., *Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients*. Clin Infect Dis, 1998. **26**(1): p. 212-4.
60. McHugh, T.D., et al., *Prospective evaluation of BDProbeTec strand displacement amplification (SDA) system for diagnosis of tuberculosis in non-respiratory and respiratory samples*. J Med Microbiol, 2004. **53**(Pt 12): p. 1215-9.
61. Moon, J.W., et al., *The clinical utility of polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(5): p. 660-6.
62. Miedouge, M., et al., *Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions*. Br J Cancer, 1999. **81**(6): p. 1059-65.
63. Garcia-Pachon, E., et al., *Elevated level of carcinoembryonic antigen in nonmalignant pleural effusions*. Chest, 1997. **111**(3): p. 643-7.
64. Villena, V., et al., *Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients*. Cancer, 1996. **78**(4): p. 736-40.
65. Porcel, J.M., et al., *Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions*. Chest, 2004. **126**(6): p. 1757-63.
66. Trape, J., R. Molina, and F. Sant, *Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions*. Tumour Biol, 2004. **25**(5-6): p. 276-81.
67. Villena, V., et al., *Diagnostic value of CA 549 in pleural fluid. Comparison with CEA, CA 15.3 and CA 72.4*. Lung Cancer, 2003. **40**(3): p. 289-94.

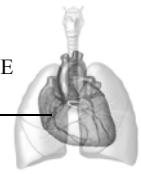


68. San Jose, M.E., et al., *Utility of tumour markers in the diagnosis of neoplastic pleural effusion*. Clin Chim Acta, 1997. **265**(2): p. 193-205.
69. Shimokata, K., et al., *Pleural fluid neuron-specific enolase. A useful diagnostic marker for small cell lung cancer pleurisy*. Chest, 1989. **95**(3): p. 602-3.
70. Dikmen, G., et al., *Diagnostic implications of telomerase activity in pleural effusions*. Eur Respir J, 2003. **22**(3): p. 422-6.
71. Hess, J.L. and W.E. Highsmith, Jr., *Telomerase detection in body fluids*. Clin Chem, 2002. **48**(1): p. 18-24.
72. Halla, J.T., R.E. Schrohenloher, and J.E. Volanakis, *Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions: a comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other diseases*. Ann Intern Med, 1980. **92**(6): p. 748-52.
73. Good, J.T., Jr., et al., *Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies*. Chest, 1983. **84**(6): p. 714-8.
74. Leechawengwong, M., H.W. Berger, and M. Sukumaran, *Diagnostic significance of antinuclear antibodies in pleural effusion*. Mt Sinai J Med, 1979. **46**(2): p. 137-9.
75. Khare, V., et al., *Antinuclear antibodies in pleural fluid*. Chest, 1994. **106**(3): p. 866-71.
76. Wang, D.Y., et al., *Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid*. Eur Respir J, 2000. **15**(6): p. 1106-10.
77. Wang, D.Y., et al., *Comparison of different diagnostic methods for lupus pleuritis and pericarditis: a prospective three-year study*. J Formos Med Assoc, 2000. **99**(5): p. 375-80.
78. Chao, T.Y., S.H. Huang, and C.C. Chu, *Lupus erythematosus cells in pleural effusions: diagnostic of systemic lupus erythematosus?* Acta Cytol, 1997. **41**(4): p. 1231-3.
79. Porcel, J.M., et al., *Usefulness of pleural complement activation products in differentiating tuberculosis and malignant effusions*. Int J Tuberc Lung Dis, 2000. **4**(1): p. 76-82.

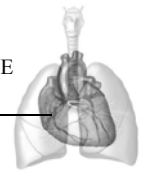


80. Salomaa, E.R., et al., *Complement components and their activation products in pleural fluid*. Chest, 1998. **114**(3): p. 723-30.
81. Vives, M., et al., *Pleural SC5b-9: a test for identifying complicated parapneumonic effusions*. Respiration, 2000. **67**(4): p. 433-8.
82. Andrews, B.S., et al., *The role of immune complexes in the pathogenesis of pleural effusions*. Am Rev Respir Dis, 1981. **124**(2): p. 115-20.
83. Hunder, G.G., et al., *Pleural fluid complement, complement conversion, and immune complexes in immunologic and nonimmunologic diseases*. J Lab Clin Med, 1977. **90**(6): p. 971-80.
84. Diaz-Guzman, E. and R.A. Dweik, *Diagnosis and management of pleural effusions: a practical approach*. Compr Ther, 2007. **33**(4): p. 237-46.
85. Mitrouska, I. and D. Bouros, *The trans-exudative pleural effusion*. Chest, 2002. **122**(5): p. 1503-5.
86. Cohen, M. and S.A. Sahn, *Resolution of pleural effusions*. Chest, 2001. **119**(5): p. 1547-62.
87. Odeh, M., et al., *The role of pleural fluid-serum gradient of tumor necrosis factor-alpha concentration in discrimination between complicated and uncomplicated parapneumonic effusion*. Lung, 2005. **183**(1): p. 13-27.
88. Ferrer, J. and J. Roldan, *Clinical management of the patient with pleural effusion*. Eur J Radiol, 2000. **34**(2): p. 76-86.
89. Chapman, S.J. and R.J. Davies, *The management of pleural space infections*. Respirology, 2004. **9**(1): p. 4-11.
90. Ozol, D., S. Oktem, and E. Erdinc, *Complicated parapneumonic effusion and empyema thoracis: microbiologic and therapeutic aspects*. Respir Med, 2006. **100**(2): p. 286-91.
91. Sasse, S., et al., *The effects of early chest tube placement on empyema resolution*. Chest, 1997. **111**(6): p. 1679-83.
92. Sudre, P., G. ten Dam, and A. Kochi, *Tuberculosis: a global overview of the situation today*. Bull World Health Organ, 1992. **70**(2): p. 149-59.
93. Rieder, H.L., D.E. Snider, Jr., and G.M. Cauthen, *Extrapulmonary tuberculosis in the United States*. Am Rev Respir Dis, 1990. **141**(2): p. 347-51.





94. Vidal, R., et al., [*Controlled study of 637 patients with tuberculosis. Diagnosis and therapeutic results with 9- and 6-month regimens*]. *Med Clin (Barc)*, 1986. **87**(9): p. 368-70.
95. Ferrer, J., *Pleural tuberculosis*. *Eur Respir J*, 1997. **10**(4): p. 942-7.
96. Seibert, A.F., et al., *Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience*. *Chest*, 1991. **99**(4): p. 883-6.
97. Kochi, A., *The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization*. *Tubercle*, 1991. **72**(1): p. 1-6.
98. Valdes, L., et al., *Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients*. *Arch Intern Med*, 1998. **158**(18): p. 2017-21.
99. Sahn, S.A., *Immunologic diseases of the pleura*. *Clin Chest Med*, 1985. **6**(1): p. 83-102.
100. Nagesh, B.S., et al., *Evaluation of polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in pleural fluid*. *Chest*, 2001. **119**(6): p. 1737-41.
101. Antunes, G., et al., *BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions*. *Thorax*, 2003. **58 Suppl 2**: p. ii29-38.
102. Sahn, S.A., *Management of malignant pleural effusions*. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2001. **56**(5): p. 394-9.
103. Assi, Z., et al., *Cytologically proved malignant pleural effusions: distribution of transudates and exudates*. *Chest*, 1998. **113**(5): p. 1302-4.
104. Lee, Y.C. and R.W. Light, *Management of malignant pleural effusions*. *Respirology*, 2004. **9**(2): p. 148-56.
105. Sahn, S.A. and J.T. Good, Jr., *Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications*. *Ann Intern Med*, 1988. **108**(3): p. 345-9.
106. Heffner, J.E., J.N. Heffner, and L.K. Brown, *Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions*. *Chest*, 2003. **123**(6): p. 1887-94.
107. Fentiman, I.S., *Diagnosis and treatment of malignant pleural effusions*. *Cancer Treat Rev*, 1987. **14**(2): p. 107-18.
108. Menzies, R. and M. Charbonneau, *Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease*. *Ann Intern Med*, 1991. **114**(4): p. 271-6.



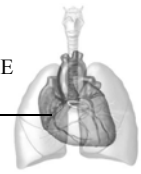
109. Joseph, J. and S.A. Sahn, *Connective tissue diseases and the pleura*. Chest, 1993. **104**(1): p. 262-70.
110. Pettersson, T., M. Klockars, and P.E. Hellstrom, *Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases*. Thorax, 1982. **37**(5): p. 354-61.
111. Lillington, G.A., D.T. Carr, and J.G. Mayne, *Rheumatoid pleurisy with effusion*. Arch Intern Med, 1971. **128**(5): p. 764-8.
112. Glovsky, M.M., et al., *Reduction of pleural fluid complement activity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*. Clin Immunol Immunopathol, 1976. **6**(1): p. 31-41.
113. Hunder, G.G., F.C. McDuffie, and N.G. Hepper, *Pleural fluid complement in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*. Ann Intern Med, 1972. **76**(3): p. 357-63.
114. McKnight, K.M., N.E. Adair, and C.A. Agudelo, *Successful use of tetracycline pleurodesis to treat massive pleural effusion secondary to systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(11): p. 1483-4.
115. Belfar, H.L., et al., *Pancreatitis presenting as pleural effusions: computed tomography demonstration of pleural space extension of pancreatitis exudate*. J Comput Tomogr, 1987. **11**(2): p. 184-7.
116. Bass, J.B., Jr., et al., *Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(5): p. 1359-74.
117. Valdes, L., et al., *Tuberculous pleural effusions*. Eur J Intern Med, 2003. **14**(2): p. 77-88.
118. Gross, J. and C.M. Lapiere, *Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1962. **48**: p. 1014-22.
119. Vu, T.H. and Z. Werb, *Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology*. Genes Dev, 2000. **14**(17): p. 2123-33.
120. Parks, W.C. and S.D. Shapiro, *Matrix metalloproteinases in lung biology*. Respir Res, 2001. **2**(1): p. 10-9.
121. Roy, R., B. Zhang, and M.A. Moses, *Making the cut: protease-mediated regulation of angiogenesis*. Exp Cell Res, 2006. **312**(5): p. 608-22.



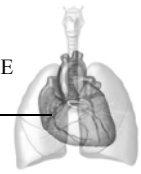
122. Kontogiorgis, C.A., P. Papaioannou, and D.J. Hadjipavlou-Litina, *Matrix metalloproteinase inhibitors: a review on pharmacophore mapping and (Q)SARs results*. *Curr Med Chem*, 2005. **12**(3): p. 339-55.
123. Lemaitre, V. and J. D'Armiento, *Matrix metalloproteinases in development and disease*. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2006. **78**(1): p. 1-10.
124. Davidson, J.M., *Biochemistry and turnover of lung interstitium*. *Eur Respir J*, 1990. **3**(9): p. 1048-63.
125. Ohbayashi, H., *Matrix metalloproteinases in lung diseases*. *Curr Protein Pept Sci*, 2002. **3**(4): p. 409-21.
126. Chakrabarti, S. and K.D. Patel, *Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 in pulmonary pathology*. *Exp Lung Res*, 2005. **31**(6): p. 599-621.
127. Vu, T.H., *Don't mess with the matrix*. *Nat Genet*, 2001. **28**(3): p. 202-3.
128. Shipley, J.M., et al., *The structural basis for the elastolytic activity of the 92-kDa and 72-kDa gelatinases. Role of the fibronectin type II-like repeats*. *J Biol Chem*, 1996. **271**(8): p. 4335-41.
129. Hrabec, E., et al., *Activity of type IV collagenases (MMP-2 and MMP-9) in primary pulmonary carcinomas: a quantitative analysis*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2002. **128**(4): p. 197-204.
130. Zucker, S., et al., *TIMP-2 is released as an intact molecule following binding to MT1-MMP on the cell surface*. *Exp Cell Res*, 2004. **293**(1): p. 164-74.
131. Nguyen, M., J. Arkell, and C.J. Jackson, *Activated protein C directly activates human endothelial gelatinase A*. *J Biol Chem*, 2000. **275**(13): p. 9095-8.
132. Nguyen, M., J. Arkell, and C.J. Jackson, *Thrombin rapidly and efficiently activates gelatinase A in human microvascular endothelial cells via a mechanism independent of active MT1 matrix metalloproteinase*. *Lab Invest*, 1999. **79**(4): p. 467-75.
133. Ogata, Y., J.J. Enghild, and H. Nagase, *Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9*. *J Biol Chem*, 1992. **267**(6): p. 3581-4.
134. Maeda, H., T. Okamoto, and T. Akaike, *Human matrix metalloprotease activation by insults of bacterial infection involving proteases and free radicals*. *Biol Chem*, 1998. **379**(2): p. 193-200.



135. Crocker, S.J., A. Pagenstecher, and I.L. Campbell, *The TIMPs tango with MMPs and more in the central nervous system*. J Neurosci Res, 2004. **75**(1): p. 1-11.
136. Goldberg, G.I., et al., *Interaction of 92-kDa type IV collagenase with the tissue inhibitor of metalloproteinases prevents dimerization, complex formation with interstitial collagenase, and activation of the proenzyme with stromelysin*. J Biol Chem, 1992. **267**(7): p. 4583-91.
137. Van Lint, P. and C. Libert, *Matrix metalloproteinase-8: cleavage can be decisive*. Cytokine Growth Factor Rev, 2006. **17**(4): p. 217-23.
138. Knauper, V., et al., *Characterization and activation of procollagenase from human polymorphonuclear leucocytes. N-terminal sequence determination of the proenzyme and various proteolytically activated forms*. Eur J Biochem, 1990. **189**(2): p. 295-300.
139. Knauper, V., et al., *Direct activation of human neutrophil procollagenase by recombinant stromelysin*. Biochem J, 1993. **295** ( Pt 2): p. 581-6.
140. Knauper, V., G. Murphy, and H. Tschesche, *Activation of human neutrophil procollagenase by stromelysin 2*. Eur J Biochem, 1996. **235**(1-2): p. 187-91.
141. Balbin, M., et al., *Collagenase 2 (MMP-8) expression in murine tissue-remodeling processes. Analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus*. J Biol Chem, 1998. **273**(37): p. 23959-68.
142. Holopainen, J.M., et al., *Activation of matrix metalloproteinase-8 by membrane type 1-MMP and their expression in human tears after photorefractive keratectomy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(6): p. 2550-6.
143. Alberg, A.J. and J.M. Samet, *Epidemiology of lung cancer*. Chest, 2003. **123**(1 Suppl): p. 21S-49S.
144. Ozlu, T. and Y. Bulbul, *Smoking and lung cancer*. Tuberk Toraks, 2005. **53**(2): p. 200-9.
145. Wagner, S., et al., *Molecular imaging of matrix metalloproteinases in vivo using small molecule inhibitors for SPECT and PET*. Curr Med Chem, 2006. **13**(23): p. 2819-38.
146. John, A. and G. Tuszynski, *The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis*. Pathol Oncol Res, 2001. **7**(1): p. 14-23.



147. Egeblad, M. and Z. Werb, *New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(3): p. 161-74.
148. Overall, C.M. and C. Lopez-Otin, *Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(9): p. 657-72.
149. Passlick, B., et al., *Overexpression of matrix metalloproteinase 2 predicts unfavorable outcome in early-stage non-small cell lung cancer*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(10): p. 3944-8.
150. Kumaki, F., et al., *Expression of matrix metalloproteinases in invasive pulmonary adenocarcinoma with bronchioloalveolar component and atypical adenomatous hyperplasia*. Am J Pathol, 2001. **159**(6): p. 2125-35.
151. Brown, P.D., et al., *Association between expression of activated 72-kilodalton gelatinase and tumor spread in non-small-cell lung carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(7): p. 574-8.
152. Kodate, M., et al., *Expression of matrix metalloproteinase (gelatinase) in T1 adenocarcinoma of the lung*. Pathol Int, 1997. **47**(7): p. 461-9.
153. Michael, M., et al., *Expression and prognostic significance of metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 1999. **17**(6): p. 1802-8.
154. Lagente, V., et al., *Role of matrix metalloproteinases in the development of airway inflammation and remodeling*. Braz J Med Biol Res, 2005. **38**(10): p. 1521-30.
155. Barnes, P.J., *Genetics and pulmonary medicine. 9. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax, 1999. **54**(3): p. 245-52.
156. Hogg, J.C. and R.M. Senior, *Chronic obstructive pulmonary disease - part 2: pathology and biochemistry of emphysema*. Thorax, 2002. **57**(9): p. 830-4.
157. Shapiro, S.D., *Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease*. Biochem Soc Trans, 2002. **30**(2): p. 98-102.
158. Lavigne, M.C., et al., *Human bronchial epithelial cells express and secrete MMP-12*. Biochem Biophys Res Commun, 2004. **324**(2): p. 534-46.
159. Le Naour, F., et al., *Profiling changes in gene expression during differentiation and maturation of monocyte-derived dendritic cells using both oligonucleotide microarrays and proteomics*. J Biol Chem, 2001. **276**(21): p. 17920-31.



160. Hautamaki, R.D., et al., *Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice*. Science, 1997. **277**(5334): p. 2002-4.
161. Demedts, I.K., et al., *Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD*. Thorax, 2006. **61**(3): p. 196-201.
162. Molet, S., et al., *Increase in macrophage elastase (MMP-12) in lungs from patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Inflamm Res, 2005. **54**(1): p. 31-6.
163. Finlay, G.A., et al., *Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients*. Thorax, 1997. **52**(6): p. 502-6.
164. Finlay, G.A., et al., *Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(1): p. 240-7.
165. Ohnishi, K., et al., *Matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema*. Lab Invest, 1998. **78**(9): p. 1077-87.
166. Elshaw, S.R., et al., *Matrix metalloproteinase expression and activity in human airway smooth muscle cells*. Br J Pharmacol, 2004. **142**(8): p. 1318-24.
167. Mautino, G., et al., *Increased release of matrix metalloproteinase-9 in bronchoalveolar lavage fluid and by alveolar macrophages of asthmatics*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1997. **17**(5): p. 583-91.
168. Cataldo, D., et al., *MMP-2- and MMP-9-linked gelatinolytic activity in the sputum from patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Int Arch Allergy Immunol, 2000. **123**(3): p. 259-67.
169. Vignola, A.M., et al., *Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(6): p. 1945-50.
170. Bosse, M., et al., *Serum matrix metalloproteinase-9:Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with steroid responsiveness in moderate to severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(2): p. 596-602.
171. Mattos, W., et al., *Matrix metalloproteinase-9 expression in asthma: effect of asthma severity, allergen challenge, and inhaled corticosteroids*. Chest, 2002. **122**(5): p. 1543-52.



172. Prikk, K., et al., *Airway obstruction correlates with collagenase-2 (MMP-8) expression and activation in bronchial asthma*. Lab Invest, 2002. **82**(11): p. 1535-45.
173. Lanone, S., et al., *Overlapping and enzyme-specific contributions of matrix metalloproteinases-9 and -12 in IL-13-induced inflammation and remodeling*. J Clin Invest, 2002. **110**(4): p. 463-74.
174. Xie, S., et al., *Induction and regulation of matrix metalloproteinase-12 in human airway smooth muscle cells*. Respir Res, 2005. **6**: p. 148.
175. Jeffery, P.K., *Comparative morphology of the airways in asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(5 Pt 2): p. S6-13.
176. Rajah, R., et al., *Elevated levels of the IGF-binding protein protease MMP-1 in asthmatic airway smooth muscle*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1999. **20**(2): p. 199-208.
177. Hoshino, M., et al., *Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1999. **104**(2 Pt 1): p. 356-63.
178. Nieman, G.F. and B.R. Zerler, *A role for the anti-inflammatory properties of tetracyclines in the prevention of acute lung injury*. Curr Med Chem, 2001. **8**(3): p. 317-25.
179. Atabai, K. and M.A. Matthay, *The pulmonary physician in critical care. 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology*. Thorax, 2002. **57**(5): p. 452-8.
180. Matthay, M.A. and G.A. Zimmerman, *Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005. **33**(4): p. 319-27.
181. Bellington, G.J., *The pulmonary physician in critical care \* 6: The pathogenesis of ALI/ARDS*. Thorax, 2002. **57**(6): p. 540-6.
182. Puneet, P., S. Moochhala, and M. Bhatia, *Chemokines in acute respiratory distress syndrome*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005. **288**(1): p. L3-15.

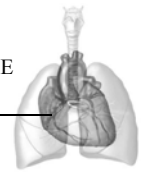


183. Mandal, M., et al., *Clinical implications of matrix metalloproteinases*. Mol Cell Biochem, 2003. **252**(1-2): p. 305-29.
184. Border, W.A. and E. Ruoslahti, *Transforming growth factor-beta in disease: the dark side of tissue repair*. J Clin Invest, 1992. **90**(1): p. 1-7.
185. Torii, K., et al., *Higher concentrations of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of patients with adult respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(1): p. 43-6.
186. Ricou, B., et al., *Matrix metalloproteinases and TIMP in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(2 Pt 1): p. 346-52.
187. Lanchou, J., et al., *Imbalance between matrix metalloproteinases (MMP-9 and MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and TIMP-2) in acute respiratory distress syndrome patients*. Crit Care Med, 2003. **31**(2): p. 536-42.
188. Fligiel, S.E., et al., *Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors in acute lung injury*. Hum Pathol, 2006. **37**(4): p. 422-30.
189. Razzaque, M.S. and T. Taguchi, *Pulmonary fibrosis: cellular and molecular events*. Pathol Int, 2003. **53**(3): p. 133-45.
190. Selman, M. and A. Pardo, *Role of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis: from innocent targets to serial killers*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(4): p. 364-72.
191. Pardo, A. and M. Selman, *Matrix metalloproteases in aberrant fibrotic tissue remodeling*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(4): p. 383-8.
192. Agostini, C. and C. Gurrieri, *Chemokine/cytokine cocktail in idiopathic pulmonary fibrosis*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(4): p. 357-63.
193. Swiderski, R.E., et al., *Differential expression of extracellular matrix remodeling genes in a murine model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis*. Am J Pathol, 1998. **152**(3): p. 821-8.
194. Yaguchi, T., et al., *Immunohistochemical and gelatin zymography studies for matrix metalloproteinases in bleomycin-induced pulmonary fibrosis*. Pathol Int, 1998. **48**(12): p. 954-63.
195. Gueders, M.M., et al., *Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases*. Eur J Pharmacol, 2006. **533**(1-3): p. 133-44.

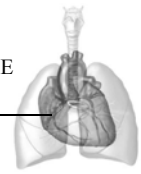




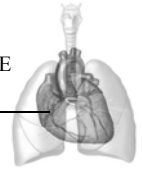
196. Fukuda, Y., et al., *Localization of matrix metalloproteinases-1, -2, and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases*. Lab Invest, 1998. **78**(6): p. 687-98.
197. Lemjabbar, H., et al., *Overexpression of alveolar macrophage gelatinase B (MMP-9) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: effects of steroid and immunosuppressive treatment*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1999. **20**(5): p. 903-13.
198. Cosgrove, G.P., et al., *Overexpression of matrix metalloproteinase-7 in pulmonary fibrosis*. Chest, 2002. **121**(3 Suppl): p. 25S-26S.
199. Ramos, C., et al., *Fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis and normal lungs differ in growth rate, apoptosis, and tissue inhibitor of metalloproteinases expression*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001. **24**(5): p. 591-8.
200. Selman, M., et al., *TIMP-1, -2, -3, and -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing nondegradative lung microenvironment?* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000. **279**(3): p. L562-74.
201. Corbel, M., et al., *Involvement of gelatinases (MMP-2 and MMP-9) in the development of airway inflammation and pulmonary fibrosis*. Cell Biol Toxicol, 2002. **18**(1): p. 51-61.
202. Miserocchi, G., *Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover*. Eur Respir J, 1997. **10**(1): p. 219-25.
203. Eickelberg, O., et al., *MMP and TIMP expression pattern in pleural effusions of different origins*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(6): p. 1987-92.
204. Hurewitz, A.N., et al., *Human pleural effusions are rich in matrix metalloproteinases*. Chest, 1992. **102**(6): p. 1808-14.
205. Hurewitz, A.N., et al., *Tetracycline and doxycycline inhibit pleural fluid metalloproteinases. A possible mechanism for chemical pleurodesis*. Chest, 1993. **103**(4): p. 1113-7.
206. Di Carlo, A., et al., *Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 type IV collagenases in serum of patients with pleural effusions*. Int J Oncol, 2005. **26**(5): p. 1363-8.



207. Iglesias, D., et al., *Metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in exudative pleural effusions*. Eur Respir J, 2005. **25**(1): p. 104-9.
208. Sheen, P., et al., *High MMP-9 activity characterises pleural tuberculosis correlating with granuloma formation*. Eur Respir J, 2009. **33**(1): p. 134-41.
209. Chang, J.C., et al., *Effect of Mycobacterium tuberculosis and its components on macrophages and the release of matrix metalloproteinases*. Thorax, 1996. **51**(3): p. 306-11.
210. Price, N.M., et al., *Unopposed matrix metalloproteinase-9 expression in human tuberculous granuloma and the role of TNF-alpha-dependent monocyte networks*. J Immunol, 2003. **171**(10): p. 5579-86.
211. Nakamura, Y., et al., *Ets-1 regulates TNF-alpha-induced matrix metalloproteinase-9 and tenascin expression in primary bronchial fibroblasts*. J Immunol, 2004. **172**(3): p. 1945-52.
212. Zhu, Z., et al., *TNF-alpha and the phenotypic transformation of human peritoneal mesothelial cell*. Chin Med J (Engl), 2002. **115**(4): p. 513-7.
213. Hoheisel, G., et al., *Occurrence of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in tuberculous pleuritis*. Tuberculosis (Edinb), 2001. **81**(3): p. 203-9.
214. Jin, H.Y., et al., *Vascular endothelial growth factor correlates with matrix metalloproteinase-9 in the pleural effusion*. Respir Med, 2004. **98**(2): p. 115-22.
215. Park, K.J., et al., *Expression of matrix metalloproteinase-9 in pleural effusions of tuberculosis and lung cancer*. Respiration, 2005. **72**(2): p. 166-75.
216. Whiteside, T.L., *Cytokine measurements and interpretation of cytokine assays in human disease*. J Clin Immunol, 1994. **14**(6): p. 327-39.
217. Marel, M., et al., *Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990*. Chest, 1995. **107**(6): p. 1598-603.
218. Zaric, B., et al., *Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleural effusions: what is the role of adenosine deaminase?* Lung, 2008. **186**(4): p. 233-40.
219. Ernam, D., et al., *Role of biochemical tests in the diagnosis of exudative pleural effusions*. Clin Biochem, 2005. **38**(1): p. 19-23.



220. Romero, S., et al., *Light's criteria revisited: consistency and comparison with new proposed alternative criteria for separating pleural transudates from exudates*. Respiration, 2000. **67**(1): p. 18-23.
221. Barnes, P.F., et al., *Local production of tumor necrosis factor and IFN-gamma in tuberculous pleuritis*. J Immunol, 1990. **145**(1): p. 149-54.
222. Roth, B.J., *Searching for tuberculosis in the pleural space*. Chest, 1999. **116**(1): p. 3-5.
223. Lima, D.M., J.K. Colares, and B.A. da Fonseca, *Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis*. Chest, 2003. **124**(3): p. 909-14.
224. Curran, S. and G.I. Murray, *Matrix metalloproteinases: molecular aspects of their roles in tumour invasion and metastasis*. Eur J Cancer, 2000. **36**(13 Spec No): p. 1621-30.
225. Vihinen, P. and V.M. Kahari, *Matrix metalloproteinases in cancer: prognostic markers and therapeutic targets*. Int J Cancer, 2002. **99**(2): p. 157-66.
226. Antony, V.B. and K.A. Mohammed, *Pathophysiology of pleural space infections*. Semin Respir Infect, 1999. **14**(1): p. 9-17.
227. Aleman, C., et al., *Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions*. Clin Sci (Lond), 2003. **105**(5): p. 601-7.
228. Light, R.W., *A new classification of parapneumonic effusions and empyema*. Chest, 1995. **108**(2): p. 299-301.
229. Heffner, J.E., et al., *Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(6): p. 1700-8.
230. Porcel, J.M., M. Vives, and A. Esquerda, *Tumor necrosis factor-alpha in pleural fluid: a marker of complicated parapneumonic effusions*. Chest, 2004. **125**(1): p. 160-4.
231. Utine, G.E., et al., *Childhood parapneumonic effusions: biochemical and inflammatory markers*. Chest, 2005. **128**(3): p. 1436-41.
232. Odeh, M., et al., *Role of tumor necrosis factor-alpha in the differential diagnosis of parapneumonic effusion*. Int J Infect Dis, 2000. **4**(1): p. 38-41.



233. Broaddus, V.C., et al., *Interleukin-8 is a major neutrophil chemotactic factor in pleural liquid of patients with empyema*. Am Rev Respir Dis, 1992. **146**(4): p. 825-30.
234. Chung, C.L., et al., *Proinflammatory cytokines, transforming growth factor-beta1, and fibrinolytic enzymes in loculated and free-flowing pleural exudates*. Chest, 2005. **128**(2): p. 690-7.
235. Alegre, J., et al., *Pleural-fluid myeloperoxidase in complicated and noncomplicated parapneumonic pleural effusions*. Eur Respir J, 2002. **19**(2): p. 320-5.