



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης

Διδακτορική Διατριβή

*« Ο ρόλος του Αμυλοειδούς Α (Serum Amyloid A, SAA) του ορού και των
κυτταροκινών IL-1β, IL-6 και TNF-α ως προγνωστικών παραγόντων στην
έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπιση του εμπυήματος »*

Υπό

Μπουλταδάκη Ι. Ευάγγελου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Πίνακας Περιεχομένων

Σελίδα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	15
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	17
1. ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ.....	19
1.1. Ιστορική αναδρομή.....	19
1.2. Ανατομία υπεζωκότα.....	20
1.3. Μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα.....	21
1.4. Υπεζωκοτικό υγρό.....	22
1.5. Φυσιολογία του υπεζωκοτικού υγρού.....	23
1.6. Μετακίνηση του υπεζωκοτικού υγρού σε φυσιολογικές συνθήκες.....	24
1.7. Η Διαπερατότητα του Υπεζωκότα κατά τη διάρκεια της φλεγμονής.....	25
1.8. Κυτταρική χημειοταξία κατά τη φλεγμονή του υπεζωκότα.....	26
1.9. Η αντίδραση του μεσοθηλίου κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων.....	28
2. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ – ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	30
2.1. Γενικά.....	30
2.2. Παρακέντηση της υπεζωκοτικής κοιλότητας.....	31
2.3. Ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού.....	32
2.4. Διακρίση υπεζωκοτικής συλλογής σε διίδρωμα και εξίδρωμα.....	33
2.5. Μέτρηση και καθορισμός των κυττάρων του υγρού.....	34
2.6. pH.....	35
2.7. Γλυκόζη.....	36
2.8. Αμυλάση.....	36
2.9. Κυτταρολογική εξέταση.....	37
3. ΠΑΡΑΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ.....	39
3.1. Παθολογική φυσιολογία των παραπνευμονικών συλλογών.....	39
3.2. Επιδημιολογία.....	41
3.3. Μικροβιολογία των παραπνευμονικών συλλογών.....	42
3.4. Διάγνωση.....	43
3.5. Ακτινολογική προσέγγιση.....	43
3.6. Διαγνωστική παρακέντηση.....	45
3.7. Αντιμετώπιση παραπνευμονικών συλλογών.....	46

4. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ.....	55
4.1. Αμυλοειδές Α του ορού (Serum Amyloid A, SAA), C - αντιδρώσα πρωτεΐνη (C - Reactive Protein, CRP).....	55
4.2. Παράγοντας Νέκρωσης των όγκων – α (Tumor Necrosis Factor – α, TNF-α).....	56
4.3. Ιντερλευκίνη 1β (Interleukin 1 beta, IL-1β).....	57
4.4. Ιντερλευκίνη 6 (Interleukin 6, IL-6).....	58
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	61
5. ΣΚΟΠΟΣ.....	63
6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	63
6.1. Δείγμα ασθενών.....	63
6.2. Κριτήρια συλλογής και αποκλεισμού των ασθενών στη μελέτη.....	64
6.3. Κατηγοριοποίηση των ασθενών.....	65
6.4. Βιοχημική και κυτταρολογική ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού.....	66
6.5. Προσδιορισμός των SAA και CRP καθώς και IL-1β, IL-6 και TNF-α.....	67
6.6. Υπέρηχος υπεζωκοτικής κοιλότητας και ακτινολογική εκτίμηση.....	67
7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	69
8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	70
8.1. Υπεζωκοτικό υγρό, τιμές των SAA, CRP, IL-1β, IL-6, TNF-α.....	70
8.2. Ορός, τιμές των SAA, CRP, IL-1β, IL-6, TNF-α.....	71
8.3. Συσχέτιση των φλεγμονωδών παραγόντων και της έκβασης των παραπνευμονικών συλλογών μετά από 6 μήνες.....	73
9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	77
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	87
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	89
ABSTRACT.....	91
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	93

Ευχαριστίες

Το παρόν κείμενο αποτελεί την ολοκλήρωση μιας προσπάθειας που ξεκίνησε εδώ και περίπου πέντε χρόνια. Πρόκειται για προσωπική εργασία η οποία ωστόσο δεν θα είχε ολοκληρωθεί αν δεν υπήρχε η στήριξη και βοήθεια από μια σειρά ανθρώπους τους οποίους νοιώθω την υποχρέωση να ευχαριστήσω.

Πρώτα και κύρια ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον καθηγητή κύριο Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη ο οποίος μου εμπιστεύθηκε το θέμα της διατριβής. Υπήρξε ο επιστημονικός «καθοδηγητής» μου, ενθάρρυνε την προσπάθεια μου και υπήρξε επικριτικός όσες φορές χρειάστηκε, πάντα με σκοπό την ολοκλήρωση της διατριβής. Ωστόσο υπήρξε και ουσιαστικό στήριγμα όταν μια σειρά παράγοντες και καταστάσεις έβαζαν φρένο στην έναρξη της διατριβής μου στο πανεπιστήμιο. Η εκτίμησή μου είναι πως αν ολοκληρώθηκε αυτή η προσπάθεια, ένα πολύ μεγάλο μέρος αυτής ανήκει στον καθηγητή.

Ακολουθώντας, οφείλω να ευχαριστήσω το καθηγητή κύριο Πασχάλη – Αδάμ Μολυβδά. Ήταν ο «υπαίτιος» που προχώρησα στο εγχείρημα να ξεκινήσω κάποια διδακτορική διατριβή και εκείνος που μου υπέδειξε τον καθηγητή κύριο Γουργουλιάνη ως καταλληλότερο για το επιστημονικό αντικείμενο που με ενδιέφερε να ασχοληθώ. Εκτός από καθηγητής, ο κύριος Μολυβδάς υπήρξε και στήριγμα στην όλη προσπάθειά μου καθώς και καθημερινός συνομιλητής για μια σειρά θέματα επιστημονικού, αλλά και ευρύτερου κοινωνικού και ιδεολογικού περιεχομένου, γεγονός που σπανίζει στο σημερινό πανεπιστήμιο της εμπορευματοποιημένης επιστήμης.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κύριο Μακρή Δημοσθένη, γιατρό πνευμονολόγο και μέλος ΔΕΠ για την ουσιαστική συμβολή του στην συγγραφή και ολοκλήρωση της δημοσίευσής των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Τους συνεργάτες στο εργαστήριο της πνευμονολογικής κλινικής, τον κύριο Κυρόπουλο Θοδωρή και τις κυρίες Οικονόμου Σμαράγδα – Ελένη και Τσιλιώνη Ειρήνη οι οποίοι συνέβαλαν τα μέγιστα στην ολοκλήρωση των μετρήσεων, καθώς και τον κύριο Νικούλη Δημοσθένη από το εργαστήριο της ανοσολογίας.

Σε αυτό εδώ το σημείο οφείλω ενά επίσης μεγάλο ευχαριστώ στους συναδέλφους γιατρούς ειδικευόμενους που δούλευαν στην πνευμονολογική κλινική το χρονικό διάστημα 2007 έως 2009. Ήταν άκρως ουσιαστική η συμβολή τους στη συλλογή του δείγματος των ασθενών.

Ωστόσο τίποτα δεν θα μπορούσε να είχε γίνει χωρίς την στήριξη από την οικογένειά μου. Σε μια κοινωνία όπου η μόρφωση και η εκπαίδευση θεωρείται δικαίωμα όσων έχουν την οικονομική δυνατότητα να ανταποκριθούν, είναι προφανές πως μία τέτοια προσπάθεια χρειάζεται ουσιαστική στήριξη και συμβολή από τους δικούς σου ανθρώπους. Οφείλω επομένως ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, τους γονείς μου και τον αδερφό μου. Ήταν αυτοί οι άνθρωποι που οικονομικά συνέβαλαν τα μέγιστα στην όλη προσπάθεια που κατέβαλα, δίχως να φείδονται τίποτα. Ήταν αυτοί οι άνθρωποι όπου δεν λυπήθηκαν τίποτα, κόπο χρόνο, χρήμα μπροστά στην πρόοδο και τη μόρφωση των παιδιών τους, ακόμα και με αντάλλαγμα προσωπικές θυσίες και στερήσεις. Υπήρξαν στυλοβάτες της όλης προσπάθειάς μου και ως ελάχιστη ένδειξη ευγνωμοσύνης τους αφιερώνω το αποτέλεσμα.

Όλη αυτή λοιπόν η προσπάθεια που κατέβαλα το διάστημα αυτό με οδήγησαν σε μια σειρά συμπεράσματα. Το πιο άμεσο και χαρακτηριστικότερο είναι πως η μόρφωση καθημερινά γίνεται ένα αγαθό που το πληρώνεις όλο και πιο ακριβά.

Επίσης είναι εμφανές πως κάθε επιστημονική προσπάθεια, όπως και κάθε άλλη εργασία σε κοινωνικό επίπεδο, είναι απόρροια συνεργασίας και συλλογικής δουλειάς και θα πρέπει να αποσκοπεί στην βελτίωση της ζωής του κοινωνικού συνόλου. Με βάση τις παραπάνω επισημάνσεις θα ήθελα να καταλήξω και να ευχηθώ να συνέβαλα και εγώ, έστω και σε έλαχιστο βαθμό, στην πρόοδο της επιστήμης που θα έχει ως γνώμονα την εξυπηρέτηση των λαϊκών αναγκών.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Γουργουλιάνης Ι. Κωνσταντίνος

Καθηγητής Πνευμονολογίας

Μολυβδάς Πασχάλης – Αδάμ

Καθηγητής Φυσιολογίας

Τσιλιμίγκας Νικόλαος

Καθηγητής Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

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

Πασχάλης – Αδάμ Μολυβδάς, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

Τσιλιμίγκας Νικόλας, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

Αναστάσιος Γερμενής, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

Ζωή Δανιήλ, Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

Τσακάλωφ Ανδρέας, Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής ΠΘ

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Επίκουρο Καθηγητή ΠΘ

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑ: Ευάγγελος

ΕΠΩΝΥΜΟ: Μπουλταδάκης

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: 19 Αυγούστου 1981

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: Αθήνα

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: Νέας Εφέσσου αρ 9-11 Καισαριανή - Αθήνα

ΤΗΛΕΦΩΝΑ: 210-7249166, 6946046581

E-mail: vboultadakis@yahoo.gr

ΣΠΟΥΔΕΣ

- **1998-1999:** Απόφοιτος 1^{ου} Γενικού Λυκείου Καισαριανής
- **1999-2000:** Επιτυχών στο τμήμα Φυσικοθεραπείας του Τ.Ε.Ι. Αθήνας
- **2000-2006:** Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- **2007-2008:** Άμισθος επιστημονικός συνεργάτης της Αγγειοχειρουργικής κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- **2008-2009:** Υπηρεσία Υπαίθρου
- **2009-2012:** Ειδικευόμενος ιατρός στην Β Χειρουργική Κλινική «Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο
- **2012-2013:** Υπηρέτηση στρατιωτικής θητείας,

Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στην
Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική Λάρισας

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- *Serum amyloid alpha in parapneumonic effusions.* **Boultadakis V**, Skouras V, Makris D, Damianaki A, Nikoulis DJ, Kiropoulos T, Oikonomidi S, Tsilioni I, Gourgoulisanis K. *Mediators Inflamm.* 2011; 2011:237638. Epub 2011 Aug 25.
- *Prognostic value of C-reactive protein in parapneumonic effusions.* Skouras V, **Boultadakis E**, Nikoulis D, Polychronopoulos V, Daniil Z, Kalomenidis I, Gourgoulisanis KI. *Respirology.* 2012 Feb; 17(2):308-14. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02078.x.
- *Correlation of urinary excretion of sodium with severity of sleep-disordered breathing in children: a preliminary study.* Kaditis AG, Alexopoulos EI, Evangelopoulos K, Kostadima E, Varlami V, **Boultadakis E**, Liakos N,

Zakynthinos E, Zintzaras E, Gourgoulisanis K. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Oct; 45(10):999-1004.

- *Absence of blood pressure, metabolic, and inflammatory marker changes after adenotonsillectomy for sleep apnea in Greek children.* Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Damani E, Liakos N, Chaidas K, **Boultadakis E**, Apostolidis T, Gourgoulisanis K, Kaditis AG. *Pediatr Pulmonol.* 2008 Jun; 43(6):550-60.
- *Endometriosis of the abdominal wall. A rare, under-recognized entity causing chronic abdominal wall pain.* S. V. Kontostolis, A. Vitsas, **E. Boultadakis**, K. Stamatiou and P. G. Sfikakis. *Hellenic Journal of Surgery*, 2012, Volume 84, Number 1, Pages 76-79.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (ΜΕ ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ Ή POSTERS)

ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- ATS 2008 · Toronto International Conference

Title: Serum Amyloid A in Parapneumonic Effusions E. Mpoultadakis, MD, M. Varsamas, MD, A. Dimoulis, MD, C. Daenas, MD, A. Triantaris, MD, D. Nikoulis, Bio, D. Makris, MD and K. Gourgoulisanis, MD.

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **E. Μπουλταδάκης**, Χ. Βαρσαμάς, Α. Δημουλής, Χρ. Δάνας, Α. Τριαντάρης, Δ. Μακρής, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Ο ρόλος του Αμυλοειδούς Α του ορού (SAA) στις παραπνευμονικές συλλογές. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 20-23 Νοεμβρίου 2008, Αλεξανδρούπολη.
2. Α. Καδίτης, Ε. Αλεξόπουλος, Θ. Παπαδόπουλος, Σ. Λάλλα, Δ. Παππά, Γ. Γεωργιάδου, **E. Μπουλταδάκης**, Ε. Διγενάκης, Ν. Σκεντέρης. Η συχνότητα της Νυχτερινής Ενούρησης στα παιδιά της Θεσσαλίας. 42^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 28-30 Μαΐου 2004, Κρήτη.

3. Μέλος της οργανωτικής επιτροπής στο 2^ο Συμπόσιο Αγγειολογίας – Αγγειοχειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 1-3 Ιουνίου 2007
4. Γ. Αγιομαμίτης, Π. Σταθάκης, Α. Βίτσας, Θ. Τσαβολάκης, Κουρουμπάς, **Ε. Μπουλταδάκης**, Φ. Γεωργιάδης. Επανεπέμβαση παχυσαρκίας με λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή, σε προηγηθείσα αποτυχημένη ανοικτή κάθετη γαστροπλαστική. 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής της Παχυσαρκίας, 7-8 Μαΐου, Αθήνα.
5. Γ. Αγιομαμίτης, Θ. Τσαβολάκης, **Ε. Μπουλταδάκης**, Ε. Σπυριδόπουλος, Φ. Γεωργιάδης. Αποκατάσταση βουβωνοκήλης με τεχνική (TAPP), με συρραφή περιτοναίου, χωρίς χρήση συρραπτικών. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής, 26-28 Μαΐου 2011, Αθήνα.
6. Γ. Αγιομαμίτης, Θ. Τσαβολάκης, Α. Αβρααμίδου, Ε. Κουρουμπάς, **Ε. Μπουλταδάκης**, Φ. Γεωργιάδης, Κ. Φραντζίδης. Λαπαροσκοπική αποκατάσταση παραμελημένης, ευμεγέθους, μετα-τραυματικής ρήξης διαφράγματος. Παρουσίαση περιστατικού και τρόπος αντιμετώπισης. 10^ο Ελλαδοκυπριακό Συνέδριο, 18-20 Νοεμβρίου 2011, Λευκωσία.

Γενικό Μέρος

Πρόλογος

Παραπνευμονική συλλογή ονομάζεται κάθε υπεζωκοτική συλλογή που δημιουργείται δευτεροπαθώς μετά από πνευμονία (μικροβιακής ή ιογενούς αιτιολογίας) ή σε απόστημα πνεύμονα. Εμφανίζεται στο 20-40% των ασθενών που νοσηλεύονται με πνευμονία [1]. Ορισμένες από αυτές τις συλλογές λύνονται χωρίς καμία ιδιαίτερη θεραπεία, σχεδόν αποκλειστικά και μόνο από την αντιβιοτική αγωγή που χορηγείται για την υποκείμενη πνευμονία χωρίς να απαιτείται καμία άλλη θεραπευτική παρέμβαση [2]. Το 10% αυτών των παραπνευμονικών συλλογών θα εξελιχθούν σε επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και εμπύματα. Η ομάδα αυτή απαιτεί άμεση παρέμβαση για την λύση των προβλημάτων καθώς αποτυχία της θεραπείας στο στάδιο αυτό μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο [3]. Επομένως είναι αναγκαία η παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού είτε με παρακέντηση του υπεζωκότα και αφαίρεση του υγρού, είτε με τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα, είτε με θωρακοσκόπηση (VATS) και αποφλοιώση του υπεζωκότα.

Πιο συγκεκριμένα εμπύημα ονομάζεται κάθε συλλογή πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Συνήθως εμφανίζεται μετά από πνευμονία ωστόσο όμως μπορεί να είναι συνέπεια αιματογενούς διασποράς λόγω σήψης, θωρακοκέντησης, τοποθέτησης θωρακοσωλήνα, τραύματος και υποδιαφραγματικής συλλογής λόγω λοίμωξης. Επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή ονομάζουμε κάθε συλλογή που απαιτεί παρεμβατική θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως παροχέτευση με τοποθέτηση θωρακοσωλήνα, ή οποιαδήποτε παραπνευμονική συλλογή με θετικές καλλιέργειες του υπεζωκοτικού υγρού [4].

Η εξέλιξη των παραπνευμονικών συλλογών, για εκπαιδευτικούς λόγους μπορεί να διακριθεί σε τρία στάδια [5]:

1. **Εξιδρωματικό στάδιο:** χαρακτηρίζεται από εξίδρωση υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Οφείλεται στην αύξηση του διάμεσου πνευμονικού υγρού που διαπερνά τον υπεζωκότα αλλά και στην αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων λόγω της φλεγμονής. Το υπεζωκοτικό υγρό σε αυτό το στάδιο έχει τα εξής χαρακτηριστικά: αρνητικές καλλιέργειες, γλυκόζη >60 mg/dl, pH >7.20 και η γαλακτική αφυδρογονάση τρεις φορές μικρότερη από ανώτερο φυσιολογικό όριο των αντίστοιχων τιμών της στον ορού (LDH). Εδώ είναι εύκολη η παρακέντηση και αφαίρεση του υγρού.
2. **Ινωπυώδες στάδιο:** Η μη σωστή αντιμετώπιση του ασθενούς στο πρώτο στάδιο (παραμέληση της νόσου από τον ασθενή, λάθος αντιμικροβιακή

θεραπεία) εξελίσσει την παραπνευμονική συλλογή. Στο στάδιο αυτό δημιουργούνται διαφράγματα και το υγρό σταδιακά εγκυστώνεται στους γύρω ιστούς. Το γεγονός αυτό κάνει εξαιρετικά δύσκολή την παροχέτευσή του. Στο στάδιο αυτό το υγρό αρχίζει να εμφανίζει θετικές καλλιέργειες, η γλυκόζη στο υγρό βρίσκεται κάτω από 60mg/dl, το pH είναι κάτω από 7.20 και η LDH του υπεζωκοτικού υγρού είναι τουλάχιστον τρεις φορές μεγαλύτερη από το ανώτερο φυσιολογικό όριο των τιμών του ορού. Σε αυτό το σημείο είναι απαραίτητη η τοποθέτηση θωρακοσωλήνα και παροχέτευση του υγρού.

3. **Τελικό στάδιο:** Η μη αντιμετώπιση της συλλογής στα προηγούμενα στάδια θα οδηγήσει τελικά στο 3^ο και τελευταίο στάδιο εξέλιξης της παραπνευμονικής συλλογής, όπου αναπτύσσονται ινοβλάστες μέσα στο υγρό, τόσο από το πέταλο του τοιχωματικού, όσο και από το πέταλο του σπλαχνικού υπεζωκότα, με συνέπεια το υγρό να έχει οργανωθεί μέσα σε ινώδη ιστό. Αποτέλεσμα της κατάστασης αυτής σε πολλές περιπτώσεις είναι η αδυναμία του πνεύμονα να εκπτυχθεί. Για την αφαίρεσή του απαιτείται χειρουργική επέμβαση (V.A.T.S., θωρακοτομή) [6].

Τα συμπτώματα σε ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή μπορεί να είναι οξεία ή και χρόνια. Ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή που οφείλεται σε λοίμωξη του αναπνευστικού από αναερόβια, εμφανίζουν συνήθως χρόνια πορεία [7].

Παρ' όλα όμως τα παραπάνω το χρονικό σημείο στο οποίο θα πρέπει να παρεμβαίνουμε στις παραπνευμονικές συλλογές με σκοπό την καλύτερη και ταχύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση δεν έχει αποσαφηνιστεί με ακρίβεια [8]. Μέχρι σήμερα τα κριτήρια που χρησιμοποιούμε για να παρέμβουμε σε μια παραπνευμονική συλλογή και αντίστοιχα ένα εμπύημα είναι: παραπνευμονική συλλογή που καταλαμβάνει >50% του ενός ημιθωρακίου ή εγκυστωμένη συλλογή, θετική gram χρώση ή θετική καλλιέργεια υπεζωκοτικού υγρού, pH υγρού <7.20, γλυκόζη <60mg/dl, LDH τουλάχιστον τρεις φορές μεγαλύτερη τιμή από το ανώτερο φυσιολογικό της όριο [1]. Ωστόσο αυτοί οι βιοχημικοί δείκτες έχουν χαμηλή ευαισθησία και αναξιόπιστο διαγνωστικό δείκτη [9].

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να μπορέσει να αποσαφηνιστεί με ακρίβεια η εξέλιξη μιας παραπνευμονικής συλλογής, καθώς επίσης και να καθοριστεί ένας επιπλέον αξιόπιστος δείκτης που θα μας οδηγεί στην έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση μιας παραπνευμονικής συλλογής.

1.ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ

1.1 Ιστορική Αναδρομή

Η λοιμώδης προσβολή του υπεζωκότα περιγράφηκε πρώτη φορά από το Ιπποκράτη το 500 π.Χ. Μέχρι τον 19^ο αιώνα ,η ανοιχτή παροχέτευση της συλλογής υπήρξε η θεραπεία εκλογής, οπότε και περιγράφηκε για πρώτη φορά η κλειστή παροχέτευση του υγρού μέσω θωρακοσωλήνα [10] χωρίς ωστόσο να υιοθετηθεί εξ αρχής. Η συγκεκριμένη τεχνική εφαρμόστηκε σε μεγάλη κλίμακα κατά τη διάρκεια της επιδημίας της γρίπης 1917-19 οπότε και η ανοιχτή μέθοδος συσχετιζόταν με εξαιρετικά αυξημένη θνητότητα, περίπου 70% [11]. Η μεγάλη αυτή θνησιμότητα πιθανότατα οφειλόταν στην αναπνευστική ανεπάρκεια εξαιτίας του μεγάλου ανοιχτού πνευμοθώρακα που προκαλούνταν μέσω της ανοιχτής παροχέτευσης [11]. Τα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας επισημάνθηκαν και διερευνήθηκαν από κάποια στρατιωτική επιτροπή των οποίων οι επισημάνσεις παραμένουν ακόμα και μέχρι σήμερα η βάση στην αντιμετώπιση των παραπνευμονικών συλλογών. Παρουσίασαν τότε την άποψη της κλειστής παροχέτευσης μιας παραπνευμονικής συλλογής, την αποφυγή της πρόωρης παροχέτευσης, την εξάλειψη του διαστήματος στην υπεζωκοτική κοιλότητα και τέλος την διατροφική υποστήριξη του ασθενούς. Οι παραπάνω αλλαγές μείωσαν την θνησιμότητα στο 3.4% κατά τη διάρκεια των επόμενων επιδημικών σταδίων.

Η εμφάνιση των αντιβιοτικών μείωσε την εμφάνιση του εμπύεματος και άλλαξε και τη μικροβιολογία των συλλογών. Πριν τα αντιβιοτικά το 60-70% των περιπτώσεων οφείλονταν στον *Streptococcus pneumoniae*, ο οποίος τώρα εμφανίζεται περίπου στο 10% των καλλιιεργειών [12]. Η αύξηση των λοιμώξεων από *Staphylococcus aureus* σε συνδυασμό με την ανάπτυξη αντοχής σ' αυτόν, γύρω στο 1950, ανέβασαν τον αριθμό των επιπλοκών και κατά συνέπεια και τη θνησιμότητα [13, 14]. Πιο πρόσφατα έχουν αυξηθεί σε αριθμό οι περιπτώσεις μόλυνσης από αναερόβια [14-16] και gram (-) μικρόβια [15, 16]. Η έγχυση ινοδωλυτικών ουσιών ενδουπεζωκοτικά εισήχθη για πρώτη φορά ως θεραπεία το 1949, ωστόσο η θεραπεία είχε πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες [17]. Σήμερα πλέον η θωρακοσκοπική έχει εισαγάγει νέα δεδομένα στη θεραπεία των παραπνευμονικών συλλογών με τη video assisted thoracoscopy (VATS) [18].

1.2 Ανατομία του υπεζωκότα

Ο υπεζωκότας εσωκλείει τη θωρακική κοιλότητα και προέρχεται από το πρωτογενές μεσόδερμα [19-21]. Ο θωρακικός κλωβός διακρίνεται σε δύο ξεχωριστές υπεζωκοτικές κοιλότητες οι οποίες διαχωρίζονται με τη σειρά τους από την περικαρδιακή κοιλότητα. Η διαμόρφωση αυτή του θωρακικού κλωβός επιτρέπει στα όργανα που βρίσκονται εντός αυτού ελαστικότητα και δυνατότητα διαμόρφωσης του σχήματός τους κατά την αύξηση του μεγέθους τους, ακολουθώντας την ανάπτυξη του οργανισμού.

Υπεζωκοτική κοιλότητα ονομάζεται ο χώρος ανάμεσα στον σπλαχνικό και τοιχωματικό πέταλο του υπεζωκότα [22, 23]. Και τα δύο πέταλα του υπεζωκότα έχουν κοινή εμβρυολογική προέλευση, από το μεσόδερμα, και εμφανίζουν ελάχιστες ανατομικές διαφορές. Εκτείνεται μέσα στην μεσολόβιο σχισμή και κατά την εισπνοή γεμίζει την υπεζωκοτική κοιλότητα, δημιουργώντας εσοχές στην επιφάνεια του πνεύμονα. Ο υπεζωκότας κατέχει ουσιαστική θέση στην αποτελεσματική λειτουργία του πνεύμονα. Αρχικά προστατεύει τον πνεύμονα και επιπλέον, του παρέχει μία μαλακή, υγρή και ελαστική επιφάνεια για την κίνηση του πνεύμονα κατά τη διάρκεια της εισπνοής και της εκπνοής. Το μεσοθήλιο του υπεζωκότα καλύπτεται από μικρή ποσότητα υγρού που ποικίλει σε ρευστότητα ανάμεσα στα διαφορετικά είδη ζώων. Το πιο εντυπωσιακό ωστόσο, στη μελέτη του υπεζωκότα, είναι η παρουσία μικρολαχνών κατά την μικροσκοπική εξέταση [24-26]. Οι μικρολάχνες έχουν διάμετρο 0.1 μM και πάνω από $\geq 0.3 \mu\text{M}$ μήκος. Συνήθως είναι μόνες τους αλλά μπορεί να βρίσκονται και σε ομάδες. Η πυκνότητα των μικρολαχνών ποικίλει, από 100 έως 600 ανά 100 μικροσκοπικά τετράγωνα. Μεγαλύτερη πυκνότητα μικρολαχνών εμφανίζεται στον σπλαχνικό υπεζωκότα συγκριτικά με τον τοιχωματικό. Υπάρχουν ανατομικές διαφορές ανάμεσα στα δύο πέταλα του υπεζωκότα, ανάλογα με τα όργανα που κάθε φορά το κάθε πέταλο του υπεζωκότα περιβάλλει. Για παράδειγμα, η επιφάνεια του σπλαχνικού υπεζωκότα είναι λεπτή με επιπεδωμένα μεσοθηλιακά κύτταρα και αραιές μικρολάχνες, ενώ αντιθέτως η τοιχωματική επιφάνεια του υπεζωκότα είναι πιο πυκνή και έρχεται σε άμεση σχέση με το περίοστεο των υποκείμενων πλευρών. Η φυσιολογική ποσότητα του υγρού που βρίσκεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα, είναι περίπου 0.5 – 1 mL και περιλαμβάνει 1 – 2 g πρωτεΐνες ανά 100 mL [9-11]. Περιλαμβάνει επίσης 1500 – 4500 κύτταρα περίπου για κάθε 1 mL υγρού. Τα κύτταρα αυτά συνήθως είναι μονοπύρηνια και ορισμένες φορές συμπεριλαμβάνονται και λεμφοκύτταρα. Ο υπεζωκότας αποτελείται από ένα στρώμα από μεσοθηλιακά κύτταρα, ωστόσο όμως αποτελείται και από άλλα στρώματα που περιλαμβάνουν: 1).

Τη βασική μεμβράνη, 2). Ένα στρώμα ελαστικών ινών, 3). Στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού και τέλος 4). Ένα τελευταίο στρώμα ινοελαστικών ινών.

Τα νεύρα, τα αγγεία και τα λεμφαγγεία βρίσκονται στο στρώμα του χαλαρού συνδετικού ιστού. Για το λόγο αυτό σε παθολογικές καταστάσεις, όπου υπάρχει φλεγμονή του υπεζωκότα, κύτταρα μετακινούνται από το συνδετικό ιστό προς τη βασική μεμβράνη και από εκεί προς το μεσοθηλίο και την υπεζωκοτική κοιλότητα.

1.3 Μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα

Πρόκειται για κύτταρα με δυναμική λειτουργικότητα, των οποίων η κορυφή τους καλύπτεται από μικρολάχνες και στη βάση τους έρχονται σε επαφή με τη βασική μεμβράνη. Ανάμεσα στα κύτταρα του μεσοθηλίου υπάρχουν συνδέσεις που τα συγκρατούν σε σταθερή σχέση μεταξύ τους. Πιο συγκεκριμένα υπάρχουν συνδέσεις στην κορυφή των κυττάρων, συνδέσεις με αντχερίνες, ενδιάμεσου τύπου συνδέσεις, καθώς επίσης και δεσμοσώματα [27]. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα σε μικροσκοπική ανάλυση έχει βρεθεί πως περιλαμβάνουν ενδοπλασματικό δίκτυο, τραχύ και μαλακό, μιτοχόνδρια, καθώς επίσης και αρκετά μικροσκοπικά φαγοκυτταρικά κυστίδια, αλλά και μεγαλύτερα, συνδεδεμένα με την κυτταρική μεμβράνη [28]. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα, εκφράζουν επίσης επιθηλιακή κερατίνη, καθώς και βιμεντίνη [29-31].

Η πρόσληψη ουσιών του μεσοθηλιακού κυττάρου από το εξωκυττάριο υγρό, γίνεται με φαγοκυττάρωση και είναι χρονοεξαρτώμενη και δοσοεξαρτώμενη. Μεγάλα και στέρα κομμάτια έχουν βρεθεί να προσλαμβάνονται από μεσοθηλιακά κύτταρα σε κυτταρικές καλλιέργειες. Ίνες αμιάντου έχουν βρεθεί στο εσωτερικό των χυμοτοπίων των κυττάρων του τοιχωματικού υπεζωκότα. Από τα κύτταρα του υπεζωκότα έχει αναφερθεί πως προσλαμβάνονται και μυκοβακτηρίδια, βακτήρια αλλά και κομμάτια από λάτεξ και χαλαζία. Συνθέτουν μακρομόρια συνδετικού ιστού, όπως κολλαγόνο, ελαστίνη και λαμινίνη. Είναι γνωστό επίσης πως απελευθερώνουν ρίζες οξυγόνου, μεταξύ των οποίων και οξειδωτικά στοιχεία μακράς διάρκειας [32]. Το κολλαγόνο είναι το κύριο συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας του υπεζωκότα και αποτελούν το 80% του υγρού βάρους της. Τύπου 1 όσο και τύπου 2 ίνες κολλαγόνου βρίσκονται στο συνδετικό ιστό του υπεζωκότα. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα παράγουν επίσης και ελαστικές ίνες από πολλαπλές μικροϊνες ελαστίνης. Τέλος, παράγουν επιπλέον και πρωτεογλυκάνες.

1.4 Υπεζωκοτικό υγρό

Ο συνολικός όγκος του υγρού που περιλαμβάνεται και στις δύο κοιλότητες του υπεζωκότα είναι περίπου $\sim 1\text{ mL}$ ($\sim 0.45\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) στο κουνέλι και $\sim 2.4\text{ mL}$ ($\sim 0.25\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) στο σκύλο [33]. Η ποσότητα αυτή του υγρού περιλαμβάνει και την ποσότητα εκείνη του υγρού που δεν μπορεί να συλλεχθεί, λόγω της στενής συνάφειάς του με τα τοιχώματα του υπεζωκότα (0.30) (0.52 mL στο κουνέλι [33, 34] και 1.80 mL στο σκύλο [33]), καθώς επίσης και την ποσότητα του υγρού που μπορούμε να συλλέξουμε ($0.13\text{-}0.20\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ στο κουνέλι [33-36] και $0.06\text{-}0.10\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ στο σκύλο [33, 37]). Στο πρόβατο $0.08\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ υγρού μπορούν να συλλεχθούν [38, 39]. Ο όγκος του υπεζωκοτικού υγρού που πιο πρόσφατα έχει βρεθεί στον άνθρωπο, είναι περίπου $0.26\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, και καθορίστηκε μέσω της διάλυσης της ουρίας, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θωρακοσκόπηση στα πλαίσια της θεραπείας της ιδιοπαθούς υπερυδρωσίας [40]. Η σύνθεση του υπεζωκοτικού υγρού εξαρτάται κυρίως από το διήθημα του πλάσματος που προκύπτει μετά τη διήθησή του από τον ηθμό των δύο παρόμοιων μεμβρανών [41-47], το ενδοθήλιο των αγγείων και το μεσοθήλιο του τοιχωματικού υπεζωκότα. Η συγκέντρωση των πρωτεϊνών στο υπεζωκοτικό υγρό (C_{liq}), και κατά συνέπεια και ο λόγος τους προς την αντίστοιχη συγκέντρωση των πρωτεϊνών στο πλάσμα του αίματος (C_c), είναι μικρή. Με βάση το παραπάνω στοιχείο, μπορούμε να συμπεράνουμε πως ο υπεζωκότας εμφανίζει μικρή διαπερατότητα στις πρωτεΐνες. Από τις πρωτεΐνες η Αλβουμίνη εμφανίζει μεγαλύτερο ποσοστό στο υπεζωκοτικό υγρό συγκριτικά με το πλάσμα [33, 48]. Η C_{liq} και κατά συνέπεια και ο λόγος C_{liq}/C_c μειώνονται όσο μεγαλώνει το μέγεθος του ζώου καθώς και όσο ωριμάζει ο οργανισμός. Το γεγονός αυτό είναι συνέπεια της αύξησης του ρυθμού διήθησης, εξαιτίας της αύξησης της συστηματικής τριχοειδικής πίεσης και ταυτόχρονα της μείωσης της πίεσης στο υπεζωκοτικό υγρό και στην λεμφική παροχέτευση [38, 48, 49]. Η C_{liq} κυμαίνεται $\sim 0.9\text{-}2.5\text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ και ο λόγος C_{liq}/C_c $\sim 0.17\text{-}0.5$ από το πρόβατο προς το ποντίκι [33, 34, 36, 38, 39, 48]. Η συγκέντρωση του Na^+ είναι μικρότερη, ενώ αντιθέτως η συγκέντρωση των HCO_3^- είναι μεγαλύτερη στο υπεζωκοτικό υγρό, συγκριτικά με την αντίστοιχη συγκέντρωσή τους στον ορό, σύμφωνα με την ισορροπία του Donnan [50]. Το pH είναι και αυτό μεγαλύτερο στον υπεζωκοτικό υγρό σε σχέση με αυτό του ορού (~ 7.6). Η συγκέντρωση του Cl^- είναι μικρότερη από τη αντίστοιχη στον ορό [36, 50], ενώ η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι στα ίδια επίπεδα ανάμεσα στο υπεζωκοτικό υγρό και τον ορό του αίματος [36]. Στο υπεζωκοτικό υγρό από κουνέλι και σκύλο έχουν βρεθεί περίπου 1500-2500

κύτταρα·mm⁻³, από τα οποία: 9-30% είναι μεσοθηλιακά κύτταρα, 61-77% είναι μονοκύτταρα/μακροφάγα, 7-11% λεμφοκύτταρα και περίπου <2% είναι πολυμορφοπύρρηνα [33, 34, 36, 51]. Στο υπεζωκοτικό υγρό του ανθρώπου ανευρίσκονται περίπου 1700 κύτταρα·mm⁻³, εκ των οποίων 75% αυτών είναι μακροφάγα, 23% λεμφοκύτταρα και 1% μεσοθηλιακά κύτταρα [40]. Τα ελεύθερα μεσοθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται στο υπεζωκοτικό υγρό, είναι τις περισσότερες φορές αποπτωτικά κύτταρα, ωστόσο μπορεί να βρεθούν και κύτταρα φυσιολογικά, που δεν έχουν έχουν ολοκληρώσει τον κυτταρικό τους κύκλο και κατά συνέπεια δεν έχουν υποστεί απόπτωση. Τα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα φτάνουν έως την υπεζωκοτική κοιλότητα μέσω τριχοειδών αγγείων του υπεζωκότα, τα λεμφοκύτταρα μέσω των λεμφικών στομιών, ενώ τέλος τα μονοκύτταρα/μακροφάγα είναι κύτταρα που προέρχονται από το μεσοθήλιο, αφού έχουν κοινή προέλευση με τα μεσοθηλιακά κύτταρα από το μεσόδερμα [40]. Τέλος το πάχος του υγρού είναι 5-24μm σε πολλά ζωικά είδη και μετριέται με διάφορες μεθόδους [52-55].

1.5 Φυσιολογία του υπεζωκοτικού υγρού

Σε υγιή άτομα ο όγκος του υπεζωκοτικού υγρού είναι μικρός της τάξης του 1ml, δημιουργώντας μια μικρή στιβάδα πάχους 10 μl μεταξύ των επιφανειών του σπλαχνικού και του τοιχωματικού υπεζωκότα [56]. Το υπεζωκοτικό υγρό περιέχει πρωτεΐνες σε συγκέντρωση παρεμφερή με αυτή του διάμεσου υγρού, μικρό αριθμό κυττάρων (κυρίως μεσοθηλιακά, μακροφάγα και λεμφοκύτταρα), καθώς επίσης και πρωτεΐνες μεγάλου μοριακού βάρους και γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH). Συγκριτικά με τον ορό, το υπεζωκοτικό υγρό σε φυσιολογικές συνθήκες περιλαμβάνει υψηλότερα επίπεδα διττανθρακικών, χαμηλότερα νατρίου και παρόμοια ποσότητα γλυκόζης [55]. Αυτές οι παράμετροι επηρεάζουν την εξέλιξη της πάθησης και ενεργοποιώντας την φλεγμονώδη αντίδραση, εμπλέκουν και τους γειτονικούς ιστούς του πνεύμονα και των αγγείων.

Νερό και μικρά μόρια διέρχονται ελεύθερα διαμέσου των μεσοθηλιακών κυττάρων, ενώ μεγάλα μόρια διέρχονται μέσω των κυτταροπλασματικών μηχανισμών μεταφοράς καθώς και μέσω της λεμφοϋπεζωκοτικής επικοινωνίας. Η τελευταία έχει μελετηθεί ελάχιστα, ωστόσο πρόσφατα θεωρείται ότι αποτελείται από ένα σύνολο στομιών, σε επιλεγμένες περιοχές του υπεζωκότα που καλύπτονται από

συνδετικό ιστό και από λεμφαγγεία με βαλβίδες που ρυθμίζουν τη λειτουργία τους [56].

1.6 Μετακίνηση του υπεζωκοτικού υγρού σε φυσιολογικές συνθήκες

Ο όγκος του υπεζωκοτικού υγρού (V_{liq}) είναι αποτέλεσμα της ισορροπίας που προκύπτει από την ποσότητα του υγρού που εισέρχεται και την αντίστοιχη που εξέρχεται διαμέσου της μεμβράνης του υπεζωκότα. Καθορίζεται πρώτον από τις δυνάμεις του Starling (το υγρό διηθείται διαμέσου της μεμβράνης του τοιχωματικού και απορροφάται διαμέσου του σπλαχνικού υπεζωκότα) [52, 57], δεύτερον τη λεμφική παροχέτευση διαμέσου των «στομάτων» που βρίσκονται στον τοιχωματικό υπεζωκότα [58-60] και τρίτο και τελευταίο, τους ηλεκτρολύτες σε συνδυασμό με την απορρόφηση του υγρού διαμέσου του μεσοθηλίου και από τις δύο υπεζωκοτικές μεμβράνες [35, 55]. Σύμφωνα με την υπόθεση του Starling, η ροή του υγρού διαμέσου του υπεζωκότα (J_v) εξαρτάται από το συνολικό αλγεβρικό άθροισμα της υδροστατικής και κολλοειδωσμοτικής πίεσης (ΔP) ανάμεσα στον σπλαχνικό και τον τοιχωματικό υπεζωκότα και εμφανίζεται παρακάτω με τη συγκεκριμένη εξίσωση:

$$J_v = L_p S \Delta P \quad (1)$$

Όπου L_p είναι η ενδοαυλική αγωγιμότητα (αναφέρεται στη διαπερατότητα του νερού) και S είναι το εμβαδόν της επιφάνειας του υπεζωκότα. Το γινόμενο $L_p S$ αντιστοιχεί στη σταθερά ολικής διήθησης για την μεμβράνη (K_f). Η διαφορά πίεσης προκύπτει από τον παρακάτω τύπο:

$$[(P_c - P_{liq}) - \sigma(\pi_{liq} - \pi_c)] \quad (2)$$

Όπου P_c είναι η υδροστατική πίεση στο εσωτερικό των τριχοειδών, ενώ π_{liq} και π_c είναι η κολλοειδωσμοτική πίεση στο υπεζωκοτικό υγρό και στο πλάσμα του αίματος στα τριχοειδή αγγεία του υπεζωκότα αντίστοιχα και τέλος σ είναι η σταθερά ανάκλασης, δηλαδή ο δείκτης παρεμπόδισης στο πέρασμα μιας ουσίας από την υπεζωκοτική μεμβράνη. Η ροή των διαλυτών δια μέσου του υπεζωκότα (J_s), συσχετίζεται με την αντίστοιχη ροή των τριχοειδών (J_v) και έχει σχέση με τον αριθμό των διαλυτών που διέρχονται την τριχοειδική μεμβράνη και τη διάχυσή τους:

$$J_s = J_v (1 - \sigma_f) C + P_d S \Delta C \quad (3)$$

Όπου σ_f είναι η σταθερά ανάκλασης των διαλυτών, ΔC είναι η διαμεσοθηλιακή διαφορά συγκέντρωσης και τέλος P_d είναι ο βαθμός διάχυσης-

διαπερατότητας των διαλυτών μέσω του υπεζωκότα. Η παραπάνω διαδικασία μεταφοράς, συνεισφέρει συμπληρωματικά και στο ενδοθήλιο [61]. Η διαπερατότητα των πρωτεϊνών καθορίζει επίσης την κολλοειδωσμοτική πίεση ανάμεσα στα πέταλα του υπεζωκότα.

Η μεταφορά των υγρών και των διαλυτών διαμέσου των κυτταρικών στρωμάτων περιγράφεται πως πραγματοποιείται μέσω υδάτινων καναλιών (πόροι). Η θεωρία των υδάτινων πόρων μελετήθηκε από τον Pappenheimer και τους συνεργάτες του [62] που αφορούσε το ενδοθήλιο των τριχοειδών αγγείων και πρόσφατα αναθεωρήθηκε, προσφέροντας ένα μοντέλο αναφοράς και στον υπεζωκότα [61]. Το παραπάνω μοντέλο αναφέρεται σε μικρού μεγέθους διαλύτες που διαχέονται διαμέσου μικρών πόρων ακτίνας (r) 4-5 nm, και εμφανίζονται ως σχιστίες στον κυτταροπλασματικό σκελετό. Τα μεγαλύτερα μακρομόρια που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν τους παραπάνω πόρους για να μετακινηθούν διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, χρησιμοποιούν μεγαλύτερους πόρους ($r = 20-30$ nm). Οι παραπάνω είναι μικρότεροι σε αριθμό από τους μικρούς πόρους (1:1000 σε αντίθεση με τους μεγάλους που είναι 1:4000), και είτε είναι ανοικτοί διαμέσου των οποίων γίνεται άμεσα η μεταφορά, είτε πραγματοποιείται έμμεσα με τη μέθοδο της φαγοκυττάρωσης [61, 63]. Η φαγοκυττάρωση βοηθά στη μεταφορά όλων των μορίων ανεξαρτήτως μεγέθους και ιδιαίτερα των μακρομορίων. Σε αντιδιαστολή με τα παραπάνω μονοπάτια μεταφοράς, το νερό έχει τις δικές του αποκλειστικές διόδους στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης τις ακουαπορίνες. Γραφικές αναλύσεις επιτρέπουν την εκτίμηση του μεγέθους των πόρων συγκριτικά με τη μέτρηση της διαπερατότητας [61, 62, 64-69]. Αν και το δομικό υπόστρωμα των διαύλων επικοινωνίας είναι περισσότερο περίπλοκο [61], ωστόσο το μοντέλο των πόρων είναι αρκετά χρήσιμο στην κατανόηση της λειτουργικότητας αυτών.

1.7 Η Διαπερατότητα του Υπεζωκότα κατά τη διάρκεια της φλεγμονής

Η εξίδρωση υπεζωκοτικού υγρού με υψηλή περιεκτικότητα πρωτεϊνών παραμένει ένας σημαντικός παράγοντας συμμετοχής του υπεζωκότα στα πλαίσια είτε τοπικής, είτε συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης [70]. Κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους διαδικασίας η διαρροή των πρωτεϊνών διαμέσου του υπεζωκότα,

παραβιάζει την ακεραιότητά του [71]. Κατά τη διάρκεια της επιτευξης διαμεμβρανικής ισοροπίας, το μικρό ποσό των πρωτεϊνών του υπεζωκοτικού υγρού, διατηρείται, μέσω των ομοιοστατικών μηχανισμών. Μέχρι σήμερα, ο μηχανισμός που πυροδοτεί τη συσσώρευση υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα, περιλαμβάνει αύξηση της υδροστατικής πίεσης, μείωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης, μείωση της πίεσης εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας με συνέπεια την διαταραχή της ισοροπίας ανάμεσα στο υπεζωκοτικό και το λεμφικό υγρό και την είσοδό του στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Το μεσοθηλίο του υπεζωκότα, το οποίο θεωρείται μία απλή μεμβράνη, λειτουργεί ως ένα κυτταρικό όργανο με δυναμική λειτουργία, το οποίο είναι σε θέση να καθορίζει την κυτταρική διαπερατότητα [72]. Η διαταραχή στη διαπερατότητα του μεσοθηλίου εμφανίζεται κατά τη διαδικασία της φλεγμονής. Οι αλλαγές στη διαπερατότητα του υπεζωκότα όσον αφορά τις πρωτεΐνες, έχει αποδειχθεί με την έκθεση ενός στρώματος του μεσοθηλίου σε λιποπολυσακχαρίδιο (LPS), θρομβίνη και βακτήρια [73]. Η αλληλεπίδραση του μεσοθηλίου με τις κυτταροκίνες και τα βακτήρια προκαλούν την παραγωγή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) από τα κύτταρα του μεσοθηλίου [74]. Ο παράγοντας VEGF είναι ισχυρός διαμεσολαβητής που συσχετίζεται με τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου [75]. Πρόκειται για πολυπεπτίδιο μεγέθους 35-43 kDa που εκφράζεται σε ποκίλες ισομορφές. Έχει δειχθεί πως παίζει καθοριστικό ρόλο στο σχηματισμό του ασκίτη σε μοντέλα ζώων, και έχει βρεθεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με παραπνευμονική και κακοήγη συλλογή. Ο VEGF είναι ένας από τους παράγοντες που θεωρείται πως καθορίζει αλλαγές στη διαπερατότητα των πρωτεϊνικών μορίων διαμέσου του υπεζωκότα.

1.8 Κυτταρική χημειοταξία κατά τη φλεγμονή του υπεζωκότα

Παρά την γενική πεποίθηση που υπάρχει πως κατά τη φλεγμονή του υπεζωκότα τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχουν άμεσο ρόλο στην παθογένεια των υπεζωκοτικών συλλογών, υπάρχουν λίγες μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τη δραστηριότητα των μεσοθηλιακών κυττάρων κατά την διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης, αλλά και τη συσχέτισή τους με την γενικότερη κυτταρική κινητικότητα. Τα πιο πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα θεωρούν ως πρωτογενή αντίδραση της φλεγμονής την κυτταρική αντίδραση των μεσοθηλιακών κυττάρων και

δευτερευόντως την προσέγγιση των κυττάρων της φλεγμονής, που είναι συνέπεια της παραγωγής των κυτταροκινών από τα ενεργοποιημένα μεσοθηλιακά κύτταρα [32]. Η διαδικασία της φλεγμονώδους αντίδρασης συσχετίζεται με τη δημιουργία μιας υπεζωκοτικής συλλογής «πλούσιας» σε φλεγμονώδη κύτταρα. Η «μετανάστευση» στο χώρο της φλεγμονής πολυμορφοπύρηνων κυττάρων που ακολουθείται από μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, είναι χαρακτηριστικό στοιχείο της φλεγμονώδους αντίδρασης. Τα φλεγμονώδη αυτά κύτταρα μετακινούνται από την κυκλοφορία προς την υπεζωκοτική κοιλότητα. Τα φαγοκύτταρα από την πλευρά τους μετακινούνται από τη βασική μεμβράνη του μεσοθηλίου, η οποία καλύπτεται από ένα πλούσιο τριχοειδικό δίκτυο, προς την κορυφαία επιφάνεια του μεσοθηλίου. Η δράση των μεσοθηλιακών κυττάρων, ως φρουρού, που ενορχηστρώνει την όλη διαδικασία, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως [76-79].

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχει βρεθεί πως εκφράζουν τον παράγοντα προσκόλλησης ICAM-1[32]. Η έκφραση του παραπάνω παράγοντα γίνεται ύστερα από την έκθεση των μεσοθηλιακών κυττάρων στον TNF-α και IFN-γ, και πραγματοποιείται με σκοπό την προσκόλληση των πολυμορφοπύρηνων και των μονοκυττάρων επί των μεσοθηλιακών κυττάρων μέσω των ιντεγκρινών CD-11/CD-18 που βρίσκονται πάνω στα φαγοκύτταρα [80-82]. Η έκφραση των προαναφερόμενων συνδετικών γλυκοπρωτεϊνών στην επιφάνεια των μεσοθηλιακών κυττάρων, επιτρέπει στα φαγοκύτταρα να μετακινηθούν από τον διάμεσο χώρο προς την υπεζωκοτική κοιλότητα.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα περιλαμβάνουν συσταλτικά νημάτια ακτίνης, όπως φαίνεται και από τη χρώση Rhodamine Palloidin. Ενεργοποίηση του στρώματος του μεσοθηλίου, οδηγεί στην εμφάνιση μεσοκυττάρων κενών, συνέπεια της αρχιτεκτονικής αλλαγής των νηματίων ακτίνης και της συστολής των κυττάρων. Η εμφάνιση του σχηματισμού των μεσοκυττάρων κενών είναι αποτέλεσμα της μεσολάβησης των καντχερινών, οι οποίες είναι διαμεμβρανικές ενδοκυττάρειες συνδέσεις, ανάμεσα στα μεσοθηλιακά κύτταρα, στις συνδέσεις των αντχερινών. Οι καντχερίνες ανήκουν στην οικογένεια των προσκολλητικών κυτταρικών υποδοχέων, οι οποίες είναι κριτικής σημασίας για την σύνδεση ανάμεσα στα μεσοθηλιακά κύτταρα, και παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην κυτταρική μορφολογία και διαπερατότητα [83-85]. Συνδέονται με τα νημάτια της ακτίνης μέσω των κατενινών. Μειωμένη παραγωγή των παραπάνω πρωτεϊνών συνδέεται άμεσα με αύξηση της διαπερατότητας του υπεζωκότα σε κύτταρα και πρωτεΐνες. Οι καντχερίνες έχουν αρχικά περιγραφεί στα ενδοθηλιακά κύτταρα, και περιλαμβάνουν την E-καντχερίνη

(επιθηλιακή), την *P*-καντχερίνη (πλακουντιακή) και τέλος την *N*-καντχερίνη (νευρωνική). Τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν και τα τρία αυτά είδη καντχερινών. Το φαινόμενο του ανοίγματος των αντχερινικών συνδέσεων, ανάμεσα στα μεσοθηλιακά κύτταρα είναι αναστρέψιμο, με τα μεσοθηλιακά κύτταρα να επιστρέφουν στο αρχικό τους σχήμα εντός 15 λεπτών, ύστερα από την ενεργοποίησή τους, σε *in vitro* μελέτες [32]. Επομένως θα μπορούσαμε να πούμε πως οι αντχερινικές συνδέσεις λειτουργούν ως «φερμουάρ» ανάμεσα στα μεσοθηλιακά κύτταρα. Η μεταφορά των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων διαμέσου των μεσοθηλιακών, συσχετίζεται και με την πτώση της ηλεκτρικής αντίστασης κατά μήκος της υπεζωκοτικής μεμβράνης.

1.9 Η αντίδραση του μεσοθηλίου κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα ευθύνονται, εν μέρη, για την ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων και μονοκυττάρων φαγοκυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Μια πρόσφατη οικογένεια κυτταροκινών που έχουν χημειοτακτική δράση, και οι οποίες ονομάζονται χημειοκίνες [79], αποτελούνται από τρεις συγγενικές ομάδες πολυπεπτιδίων και έχουν βρεθεί στα μεσοθηλιακά κύτταρα. Αυτές οι υποομάδες είναι γενικά γνωστές ως οικογένεια των χημειοκινών, και περιλαμβάνουν τις χημειοκίνες της ομάδας C-X-C, C-C, ή τέλος την χημειοκίνη C που είναι γνωστή και ως λυμφοτακτίνη. Οι χημειοκίνες έχουν μέγεθος περίπου 7-10 kD και είναι συνδεδεμένες με την ηπαρίνη. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν την ιντερλευκίνη – 8 (IL-8), η οποία ανήκει στην ομάδα των χημειοτακτικών χημειοκινών C-X-C. Η IL-8 έχει βρεθεί σε σημαντικές συγκεντρώσεις στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με παραπνευμονική συλλογή σε εξέλιξη και βρέθηκαν ιδιαίτερες αυξημένες τιμές της στους ασθενείς με εμπύημα συγκριτικά με εκείνους που δεν είχαν επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή [81]. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της IL-8 και τον αριθμό των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων στο υπεζωκοτικό υγρό, και ειδικότερα φαίνεται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην οξεία φλεγμονή του υπεζωκότα. Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές όπου καταδεικνύουν πως IL-1 β , TNF- α και LPS εκφράζουν την παραγωγή mRNA της IL-8, όπως φαίνεται και από την Northern Blot ανάλυση των ενεργοποιημένων μεσοθηλιακών κυττάρων [32].

Στις κοκκιωματώδεις νόσους του υπεζωκότα, τα κύτταρα που βρίσκονται στο υπεζωκοτικό υγρό είναι κατά κύριο λόγο μονοκύτταρα. Σε μοντέλα ζώων με φυματιώδη πλευρίτιδα, τα πολυμορφοπύρρηνα κυριαρχούν το πρώτο 24ωρο και ακολουθεί μεγάλη εισροή από μακροφάγα [86]. Μια χημειοκίνη που ονομάζεται χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (MCP-1), έχει βρεθεί σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με φυματίωση. Είναι πρωτεΐνη μεγέθους, περίπου, 8.4 kD και ανήκει στην οικογένεια των C-C χημειοκινών [87]. Στους ασθενείς με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή έχει βρεθεί σε υψηλές συγκεντρώσεις και η φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροφάγων (MIP-1α). Σε ασθενείς με ανοσιακή δυσλειτουργία, όπως είναι οι ασθενείς με το σύνδρομο επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας (AIDS), που εμφανίζουν φυματιώδη προσβολή του υπεζωκότα, τα επίπεδα τόσο των μονοκυττάρων, όσο και των αντίστοιχων χημειοκινών τους είναι μειωμένα. Η IFN-γ είναι μία σημαντική πρωτεΐνη με άμεση δράση στην «στρατολόγηση» των μονοκυττάρων και εμφανίζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή. Η παρουσία της IFN-γ, βάσει βιβλιογραφίας, είναι συνέπεια της έκκρισής της από το υποσύνολο των λεμφοκυττάρων της T-κυτταρικής ανοσιακής απάντησης (Th1), ως απάντηση στη μυκοβακτηριδιακή λοίμωξη [88]. Σε γενικές γραμμές, καταλήγοντας, όταν στην υπεζωκοτική κοιλότητα εμφανίζεται μεγάλος αριθμός CD4 κυττάρων, τότε τα επίπεδα της IFN-γ αυξάνονται. Σε αντίθεση με την παραπάνω κατάσταση, μείωση της παραγωγής της IFN-γ έχει ως συνέπεια την κατάργηση της παραγωγής των τοπικών χημειοκινών από τα μεσοθηλιακά κύτταρα και επομένως μείωση των επιπέδων των MIP-1α και MCP-1. Επίσης η IL-4 προκαλεί αναστολή στην παραγωγή των προαναφερόμενων χημειοκινών.

2. ΥΠΕΞΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

2.1 Γενικά

Οι υπεζωκοτικές συλλογές είναι αποτέλεσμα της συσσώρευσης υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα και είναι σύνηθες κλινικό πρόβλημα. Ευθύνονται πολλοί μηχανισμοί για τη δημιουργία αυτών. Οι συνηθέστεροι περιλαμβάνουν την αύξηση της διαπερατότητας του υπεζωκότα, αύξηση της πίεσης των πνευμονικών αγγείων, μείωση της αρνητικής ενδοϋπεζωκοτικής πίεσης, μείωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης και τέλος απρόφραξη της λεμφικής οδού.

Η παρουσία της υπεζωκοτικής συλλογής, υποδεικνύει την παρουσία παθολογίας είτε στον πνεύμονα, είτε στον υπεζωκότα, είτε αφορά συστηματικότερη παθολογία. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η συστηματική προσέγγιση της διαφορικής διάγνωσης της υπεζωκοτικής συλλογής.

Το πρώτο βήμα στην προσέγγιση μιας υπεζωκοτικής συλλογής, είναι να εξακριβώσουμε αν πρόκειται για διίδρωμα ή εξίδρωμα. Αρχικά, μία πρώτη προσέγγιση θα γίνει μέσω του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης

Η κλινική προσέγγιση ασθενών με διυδρωματική συλλογή αρκεί σε πολλές περιπτώσεις. Βιβλιογραφικά, έχει αναφερθεί σε σειρά 33 ασθενών, να διαγνωσθούν και οι 17 διυδρωματικές συλλογές τυφλά, μόνο από την κλινική προσέγγιση των ασθενών [89].

Επίσης το 75% ασθενών με πνευμονική εμβολή και συνοδό υπεζωκοτική συλλογή έχουν ιστορικό πλευροδυνίας. Οι συλλογές αυτές είναι μικρότερες από το ένα τρίτο του ημιθωρακίου και η δύσπνοια οφείλεται στην υποκείμενη νόσο και όχι στην υπεζωκοτική συλλογή. Στην περίπτωση αυτή η ανάλυση του υγρού λίγα δεδομένα θα προσδώσει στη διαφορική μας διάγνωση και χρειάζεται υψηλός δείκτης υποψίας για να μην διαφύγει η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής [90].

Τέλος θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνουμε υπόψη μας και το φαρμακευτικό ιστορικό των ασθενών. Δεν είναι σύνηθες, ωστόσο έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εξιδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών συνέπεια φαρμακευτικής αγωγής. Μερικά παραδείγματα που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία εμφανίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1(pneumotox.com 2001)

Πάνω από 100 αναφερόμενες περιπτώσεις παγκοσμίως <ul style="list-style-type: none">• Αμιωδαρόνη• Νιτροφουραντοΐνη• Φαινυτοΐνη• Μεθοτρεξάτη
20-100 αναφερόμενες περιπτώσεις παγκοσμίως <ul style="list-style-type: none">• Καρβαμαζεπίνη• Προκαΐναμίδη• Προπυλοθειουρακίλη• Πενικιλλαμίνη• GCSF• Κυκλοφωσφαμίδη• Βρωμοκυπτίνη

2.2 Παρακέντηση της υπεζωκοτικής κοιλότητας

Αυτή είναι η πρώτη ενέργεια για την διαγνωστική προσέγγιση της υπεζωκοτικής συλλογής και συμβάλλει στην παραπέρα κατεύθυνση της διάγνωσης. Οι διαγνωστικές πράξεις γίνονται τις περισσότερες φορές στην κλινική, δίπλα στο κρεβάτι του ασθενούς, ωστόσο όταν πρόκειται για μικρές υπεζωκοτικές συλλογές, είναι απαραίτητο η παρακέντηση να γίνεται υπό ακτινολογική καθοδήγηση. Τις περισσότερες φορές χρησιμοποιείται βελόνα μεγέθους 21G και σύριγγα 50ml. Τα 50ml υγρού που συλλέγονται χωρίζονται σε τρία αποστειρωμένα μέρη που θα σταλούν: για μικροβιολογική, βιοχημική και κυτταρολογική ανάλυση.

Η μικροβιολογική ανάλυση είναι απαραίτητη για όλες τις υπεζωκοτικές συλλογές και ιδιαίτερα όταν υποψιαζόμαστε παραπνευμονικές συλλογές. Ποσότητα του υγρού θα ήταν χρήσιμο να σταλεί και για αιμοκαλλιέργεια, ειδικότερα για τους αναερόβιους μικροοργανισμούς [91].

Από το υγρό 20 ml θα πρέπει αν σταλούν για κυτταρολογική εξέταση και όσο νωρίτερα φτάσει το υγρό στο εργαστήριο τόσο καλύτερα και πιο αξιόπιστα αποτελέσματα θα έχουμε. Αν για οποιοδήποτε λόγο το δείγμα δεν πάει έγκαιρα στο εργαστήριο, τότε η βιβλιογραφία προτείνει να αποθηκευτεί το δείγμα στους 4°C έως 4 ημέρες [92].

2.3 Ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού

Αφου πραγματοποιηθεί η παρακέντηση της υπεζωκοτικής κοιλότητας και η συλλογή του υγρού, ακολουθεί η ανάλυσή του. Το πρώτο πράγμα που μπορεί να εκτιμηθεί από το υγρό είναι η όψη και η οσμή του. Η δυσοσμία που μπορεί να έχει το υγρό, συνηγορεί με την παρουσία ανερόβιων οργανισμών στο υγρό και κατά συνέπεια μας κατευθύνει προς τη λοίμωξη και την αντιμικροβιακή θεραπεία.

Με βάση την όψη του υγρού μπορούμε να το κατηγοριοποιήσουμε στις εξής ομάδες:

- Ορώδες
- Αιματηρό
- Πυώδες

Αν το υγρό είναι **θολό ή γαλακτόχρομο** θα πρέπει να φυγοκεντρείται. Αν μετά τη φυγοκέντρωση το υπερκείμενο είναι διαυγές, αναδεικνύεται πως το υπεζωκοτικό υγρό περιέχει υπολείμματα κυττάρων και ο κλινικός ιατρός προσανατολίζεται προς το εμπύημα. Αντιθέτως αν και το υπερκείμενο είναι θολό, αυτό πιθανότατα οφείλεται σε αυξημένη συγκέντρωση λιπιδίων γεγονός που κατευθύνει προς τον χυλοθώρακα ή τον ψευδοχυλοθώρακα.

Αν η χροιά του υγρού είναι **αιματηρή**, πρέπει να μετράται πάντα αιματοκρίτης του υγρού, ιδιαίτερα αν υπάρχει αμφιβολία πως πρόκειται για αιμοθώρακα. Αν ο αιματοκρίτης του υπεζωκοτικού υγρού είναι πάνω από το μισό αιματοκρίτη του περιφερικού αίματος του ασθενούς, τότε πρόκειται για αιμοθώρακα. Αντιθέτως αν ο αιματοκρίτης του υγρού είναι μικρότερος από το 1% του αντίστοιχου του περιφερικού αίματος, το αίμα του υγρού δεν αξιολογείται [93]. Παχύρρευστη αιματηρή υπεζωκοτική συλλογή, τις περισσότερες φορές εμφανίζεται σε κακοήθειες,

αλλά επίσης σε πνευμονική εμβολή, τραύμα, αμιάντωση του υπεζωκότα, σε σύνδρομο μετά καρδιακή βλάβη [93].

2.4 Διακρίση υπεζωκοτικής συλλογής σε διύδρωμα και εξίδρωμα

Η κλασσική μέθοδος διάκρισης των υπεζωκοτικών συλλογών σε διύδρωμα και εξίδρωμα είναι μέσω των πρωτεϊνών που βρίσκονται στο υγρό. Ειδικότερα *εξίδρωμα* χαρακτηρίζεται η συλλογή εκείνη όπου τα επίπεδα των πρωτεϊνών είναι $> 30 \text{ g/l}$ και διύδρωμα η συλλογή όπου τα επίπεδα των πρωτεϊνών δεν ξεπερνούν $< 30 \text{ g/l}$. Με τον ορισμό αυτό θα πρέπει πάντα να δίνεται προσοχή στη συνολική συγκέντρωση των πρωτεϊνών στον ορό, καθώς μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών στον ορό θα δώσει και λανθασμένα αποτελέσματα. Επίσης το όριο των 30 g/l πολλές φορές δίνει και ψευδή συμπεράσματα για το είδος της συλλογής. Για το λόγο αυτό σήμερα, ως πλέον αξιόπιστη λύση για την κατηγοριοποίηση μιας υπεζωκοτικής συλλογής, χρησιμοποιούμε *τα κριτήρια του Light*. Στην περίπτωση αυτή μετράμε τόσο τα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών, όσο και τα επίπεδα της γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH) και υπολογίζουμε τους λόγους τους [94].

Μία υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίζεται ως εξίδρωμα όταν ισχύει ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:

- Ο λόγος των πρωτεϊνών του υγρού προς τις αντίστοιχες του ορού είναι > 0.5 ,
- Ο λόγος της LDH του υγρού προς την αντίστοιχη του ορού είναι > 0.6 ,
- Η τιμή της LDH του υγρού είναι μεγαλύτερη από τα $2/3$ του ανώτερου ορίου της φυσιολογικής τιμής της LDH του ορού.

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί και μια σειρά άλλων κριτηρίων, που περιλαμβάνουν άλλους βιοχημικούς παράγοντες και έχουν συγκριθεί με τα κριτήρια του Light. Αυτά περιλαμβάνουν τη μέτρηση στο υπεζωκοτικό υγρό, της χοληστερόλης, της κλίσης της αλβουμίνης καθώς και του λόγου της χολερυθρίνης του υπεζωκοτικού υγρού προς την αντίστοιχη τιμή του ορού [95-99]. Η ακρίβεια των παραπάνω κριτηρίων στην ικανότητά τους να διακρίνουν τα εξιδρώματα από τα διυδρώματα, εξετάσθηκαν σε μια μετανάληυση 8 μελετών που συνολικά περιλάμβαναν 1448 άτομα. Τα κριτήρια του Light εμφάνισαν τα καλύτερα αποτελέσματα στην ικανότητα διάκρισης των υπεζωκοτικών συλλογών. Περαιτέρω

ανάλυση, προτείνει το όριο > 0.66 του λόγου της LDH στο υπεζωκοτικό υγρό (τροποποιημένα κριτήρια του Light) [100].

Καταλήγοντας, τα κριτήρια του Light είναι τα πλέον αξιόπιστα στη διάκριση και κατηγοριοποίηση μιας υπεζωκοτικής συλλογής. Η αδυναμία των κριτηρίων αυτών είναι πως έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια υπό διουρητικά, όπου βάση των κριτηρίων του Light η συλλογή κατατάσσεται ως εξίδρωμα [101]. Σ' αυτήν την περίπτωση, θα πρέπει να επικρατήσει το κλινικό κριτήριο του ιατρού.

2.5 Μέτρηση και καθορισμός των κυττάρων του υγρού

Πολυμορφοπυρηνική υπεζωκοτική συλλογή συνηγορεί υπερ μιας οξείας κατάστασης που επηρεάζει τις επιφάνειες του υπεζωκότα. Αν ειδικότερα συνυπάρχει και παρεγχυματική βλάβη, τότε η πιο πιθανή διάγνωση είναι η παραπνευμονική συλλογή και η πνευμονική εμβολή με έμφρακτο. Αν δεν συνυπάρχει παρεγχυματική βλάβη, τότε ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να προσανατολιστεί προς τις ιογενείς λοιμώξεις, πνευμονική εμβολή, φυματίωση [93].

Ηωσινοφιλική υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίζεται εκείνη η υπεζωκοτική συλλογή όπου το 10% ή και περισσότερο των κυττάρων του υγρού είναι ηωσινόφιλα. Η παρουσία ηωσινοφιλίας στο υπεζωκοτικό υγρό δεν έχει μεγάλη χρησιμότητα στη διαφορική διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών [93]. Πρόκειται συνήθως για καλοήθειες καταστάσεις όπως οι παραπνευμονικές συλλογές, φυματίωση, υπεζωκοτικές συλλογές φαρμακευτικής αιτιολογίας, αμιάντωση του υπεζωκότα, σύνδρομο Churg – Strauss, πνευμονική εμβολή, λοίμωξη από παράσιτα [102-104]. Τέλος και οι κακοήθειες είναι συνήθειες αιτίες ηωσινοφιλίας. Από μίας σειρά 45 ασθενών με ηωσινοφιλική υπεζωκοτική συλλογή, οι 11 ασθενείς ήταν εξαιτίας του καρκίνου [104].

Λεμφοκυτταρική υπεζωκοτική συλλογή ονομάζεται εκείνη η συλλογή στην οποία κυριαρχούν τα λεμφοκύτταρα. Σε αυτήν την περίπτωση η διαφορική διάγνωση περιορίζεται κυρίως στη φυματίωση και την κακοήθεια. Αν και κατά κύριο λόγο η παρουσία των λεμφοκυττάρων στο υπεζωκοτικό υγρό συνηγορεί υπερ της φυματιώδους πλευρίτιδας [93], στο 10% των φυματιωδών υπεζωκοτικών συλλογών το υγρό είναι πολυμορφοπυρηνικό [105]. Άλλες αιτίες λεμφοκυτταρικής

υπεζωκοτικής συλλογής είναι το λέμφωμα, η σαρκοείδωση, η ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο χυλοθώρακας [106].

Υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να εμφανισθεί και σε ασθενείς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο ύστερα από επέμβαση αορτικής παράκαμψης με τοποθέτηση μοσχεύματος (Coronary artery bypass grafting – CABG). Η συγκεκριμένη υπερζωκοτική συλλογή αντιμετωπίζεται συντηρητικά [101]. Μεγάλη υπερζωκοτική συλλογή μπορεί να εμφανισθεί σε ποσοστό 1% αυτών των ασθενών κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου. Συνήθως η συλλογή εντοπίζεται στο αριστερό ημιθώρακιο και στη διαλεύκανση της συγκεκριμένης περίπτωσης βοηθά η μέτρηση και ταυτοποίηση των κυττάρων. Αιματηρή συλλογή είναι συνήθως ηωσινοφιλικού τύπου, εμφανίζεται σε σύντομο χρονικό διάστημα από την επέμβαση και σχετίζεται με την απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Οι μη αιματηρές συλλογές, χαρακτηρίζονται από μικρά λεμφοκύτταρα, εμφανίζονται αργότερα από τις αιματηρές συλλογές και γενικότερα υποχωρούν πιο δύσκολα [107].

2.6 pH

Η κύρια κλινική του αξία βρίσκεται στην ανάγνωση της λοιμώδους προσβολής του υπερζωκότα [9, 108]. Οι φυσιολογικές τιμές του pH του υπερζωκοτικού υγρού είναι περίπου 7.6 εξαιτίας των διττανθρακικών ανιόντων που βρίσκονται στην υπερζωκοτική κοιλότητα. Άλλες παθήσεις που προκαλούν εξιδρωματική υπερζωκοτική συλλογή με χαμηλό pH είναι κυρίως νοσήματα του κολλαγόνου, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η διάτρηση του οισοφάγου και τέλος κακοήθειες [109].

Σε μία προοπτική μελέτη αξιολόγησης του pH σε ασθενείς με υπερζωκοτική συλλογή λόγω κακοήθειας, των Rodriguez και Lopez [110], οι 77 ασθενείς στους οποίους έγινε θωρακοσκόπηση, έδειξε πως όσοι ασθενείς είχαν pH του υπερζωκοτικού υγρού < 7.3 η νόσος τους ήταν περισσότερο εκτεταμένη, είχαν 90% πιθανότητα να βρεθεί θετική η κυτταρολογική εξέταση του υγρού και σε ποσοστό 50% είχαν αποτυχία στην πλευρόδεση του υπερζωκότα. Αντιστοίχως οι Sahn και Good έδειξαν πως χαμηλό pH υγρού (<7.3) σε ασθενείς με κακοήγη νόσο, έχει κακή πρόγνωση στην εξέλιξη της νόσου (pH > 7.3 μέση επιβίωση 9.8 μήνες, pH < 7.3 επιβίωση 2.1 μήνες) [111].

2.7 Γλυκόζη

Στις εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές η γλυκόζη του υπεζωκοτικού υγρού έχει τιμές $< 60\text{mg/dl}$, και πιο συγκεκριμένα σε εμπύματα, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, φυματίωση, κακοήθεια ή διάτρηση οισοφάγου [112]. Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο υπεζωκοτικό υγρό βρίσκονται συνήθως στην ρευματοειδή αρθρίτιδα και τα εμπύματα του υπεζωκότα [112-115]. Στις υπεζωκοτικές συλλογές λοιμώδους αιτιολογίας το pH είναι καλύτερος δείκτης διάκρισης των συλλογών από την γλυκόζη [9, 116]. Σε τιμές γλυκόζης κάτω από 29mg/dl απομακρύνεται η πιθανότητα η υπεζωκοτική συλλογή να οφείλεται σε ρευματοειδή αρθρίτιδα [113].

2.8 Αμυλάση

Η αμυλάση στο υπεζωκοτικό υγρό αξιολογείται σε εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές. Τα επίπεδα της αμυλάσης στο υπεζωκοτικό υγρό θεωρούνται αυξημένα όταν η τιμή της στο υγρό είναι μεγαλύτερη από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια των αντίστοιχων τιμών της στον ορό ή όταν ο λόγος της τιμής της αμυλάσης στο υγρό προς την αντίστοιχη τιμή της στον ορό είναι > 1 [114]. Στην περίπτωση αυτή η διαφορική διάγνωση συμπεριλαμβάνει καταστάσεις όπως η οξεία παγκρεατίτιδα, οι ψευδοκύστες του παγκρέατος, η διάτρηση του οισοφάγου, η ρήξη εξωμητρίου κυήσεως ή τέλος η κακοήθης νόσος του υπεζωκότα (ιδιαίτερα το αδενοκαρκίνωμα) [93]. Περίπου το 10% των υπεζωκοτικών συλλογών λόγω κακοήθειας εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα αμυλάσης στο υπεζωκοτικό υγρό [117].

Ο έλεγχος των υποτύπων – ισοενζύμων της αμυλάσης θα πρέπει να πραγματοποιείται, εφόσον υπάρχει η δυνατότητα, σε καταστάσεις όπου στη διαφορική διάγνωση υπάρχει σοβαρή ένδειξη ρήξης οισοφάγου, καθώς τα επίπεδα αμυλάσης στην περίπτωση αυτή προέρχονται από τους σιελογόνους αδένες [118]. Αν ωστόσο τα επίπεδα αμυλάσης των σιελογόνων αδένων είναι αυξημένα και η ρήξη οισοφάγου αποκλείεται βάση ιστορικού και παρακλινικού ελέγχου, τότε στη διαφορική διάγνωση ιεραρχείται η κακοήθεια. Η υπεζωκοτική συλλογή που οφείλεται σε πάθηση του παγκρέατος έχει επίπεδα παγκρεατικής αμυλάσης [119].

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μία προοπτική μελέτη 176 ατόμων, όπου οι 10 ασθενείς εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα αμυλάσης. Από αυτούς οι 4 έπασχαν από παγκρεατίτιδα, στους οποίους δεν υπήρχε η κλινική υποψία, ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς δεν υπήρχε προσβολή του παγκρέατος και η προεξάρχουσα αιτία ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα [120]. Πάνω από το 50% ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα εμφανίζουν υπεζωκοτική συλλογή, γεγονός που, όπως αναφέρεται βιβλιογραφικά υποδεικνύει σοβαρότερη νόσο και μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ψευδοκύστης παγκρέατος, σε αντίθεση με τους ασθενείς που δεν έχουν υπεζωκοτική συλλογή [121].

2.9 Κυτταρολογική εξέταση

Η κυτταρολογική εξέταση είναι μία ταχεία, ελάχιστα επεμβατική διαγνωστική μέθοδος, όπου είναι χρήσιμο να γίνεται σε ασθενείς όπου υπάρχει ισχυρή υποψία κακοήθους νόσου. Βάσει βιβλιογραφίας, η διαγνωστική ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης του υπεζωκοτικού υγρού κυμαίνεται από 40 έως 87%, με μία μέση τιμή περίπου στο 60% των κακόηθων υπεζωκοτικών συλλογών [122-125]. Ο Garcia και οι συνεργάτες του αναφέρουν πως από τις 55 περιπτώσεις κακοήθειας που διαγνώστηκαν με κυτταρολογική εξέταση, το 65% πιστοποιήθηκε με το πρώτο δείγμα, 27% των περιπτώσεων πιστοποιήθηκαν με το δεύτερο δείγμα και 5% με το τρίτο δείγμα [126].

Μία αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 414 ασθενείς το χρονικό διάστημα ανάμεσα στο 1973 και 1982, και συνέκρινε τη διαγνωστική αποτελεσματικότητα της κυτταρολογικής εξέτασης, ως μοναδική εξέταση, με την διαγνωστική αξία της κυτταρολογικής εξέτασης σε συνδυασμό με τη βιοψία τμήματος υπεζωκότα. Σε 281 ασθενείς (ποσοστό 68%) βρέθηκε κακοήθεια. Από αυτούς στους 162 η διάγνωση πραγματοποιήθηκε μόνο με την κυτταρολογική εξέταση, ενώ σε συνδυασμό με τη βιοψία του υπεζωκότα διεγνώσθησαν επιπλέον 20 ασθενείς (7%). Το αποτέλεσμα είχε άμεση εξάρτηση από την εμπειρία και την ικανότητα του κυτταρολόγου, καθώς επίσης και από τον τύπο της κακοήθειας με υψηλότερο διαγνωστικό δείκτη για το αδενοκαρκίνωμα συγκριτικά με το μεσοθηλίωμα, τον καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων, το λέμφωμα και τέλος το σάρκωμα.

Τέλος η ανοσοϊστοχημεία έχει πλέον τη θέση της στη μορφολογική εξέταση των κυττάρων, στην διάκριση καλοήθων από κακοήθεις νόσους των μεσοθηλιακών

κυττάρων καθώς επίσης και στη διάκριση μεσοθηλιώματος από αδеноκαρκίνωμα [127, 128]. Το επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο (Epithelial Membrane Antigen) χρησιμοποιείται πλέον ευρέως στην τεκμηρίωση κακοήθειας από επιθηλιακά κύτταρα [129]. Όταν στην κυτταρολογική εξέταση διαπιστωθούν κακοήθη κύτταρα, οι δείκτες καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA), B72.3 και Leu-M1 σε συνδυασμό με την καλρετινίνη και την κυτταροκερατίνη 5/6 μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση του αδеноκαρκινώματος από το μεσοθηλίωμα [128-130].

3. ΠΑΡΑΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ

3.1 Παθολογική φυσιολογία των παραπνευμονικών συλλογών

Η εξέλιξη μιας απλής παραπνευμονικής συλλογής σε εμπύημα μετά από πνευμονία, είναι μία δυναμική διαδικασία κατά την οποία, μικρή ποσότητα υπεζωκοτικού υγρού που δεν έχει επιμολυνθεί, εξελίσσεται σε μεγάλη πυώδη συλλογή στην υπεζωκοτική κοιλότητα, με πολλαπλές εγκυστώσεις, μη επιτρέποντας, ενίοτε, στον πνεύμονα ακόμα και να εκπτυχθεί [131]. Η μόλυνση του υπεζωκότα μπορεί να γίνει και πρωτοπαθώς, χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονία. Αυτήν την κατάσταση την ονομάζουμε πρωτοπαθές εμπύημα [132, 133].

Όταν ένας ασθενής αναπτύξει πνευμονία, ο υπεζωκότας φλεγμαίνει έντονα. Αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι η αύξηση της συλλογής υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα [16]. Μηχανισμοί που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία του σταδίου αυτού είναι α). η αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων που επιτρέπει την εξαγγείωση υγρού και πολυμορφοπύρηνων προς την υπεζωκοτική κοιλότητα και β). η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη 1, 6, 8 (IL-1,6,8) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων - Tumor Necrosis Factor – α (TNF- α) [134, 135].

Η απλή παραπνευμονική συλλογή χαρακτηρίζεται από ελεύθερο εξιδρωματικό υγρό με αρνητικές καλλιέργειες, pH πάνω από 7.3, φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο υγρό και γαλακτική δεϋδρογονάση κάτω από 1000 IU/liter. Οι συλλογές αυτές, τις περισσότερες φορές υποχωρούν με αντιμικροβιακή θεραπεία, χωρίς να χρειάζεται παροχέτευση της συλλογής [136, 137].

Ωστόσο στους περισσότερους ασθενείς η υπεζωκοτική συλλογή θα επιμολυνθεί μετατρέποντας την συλλογή σε επιπλεγμένη. Η φαγοκυττάρωση των βακτηριδίων έχει ως συνέπεια την απελευθέρωση συστατικών του κυττάρου, γεγονός που οδηγεί σε αλλαγή των χαρακτηριστικών του υπεζωκοτικού υγρού: pH < 7.2, γλυκόζη υγρού < 35mg/dl και LDH > 1000 IU/L [9, 136-138]. Οι συλλογές αυτές ονομάζονται επιπλεγμένες και τις περισσότερες φορές δεν υποχωρούν χωρίς παροχέτευση [9].

Η εμμένουσα μόλυνση του υπεζωκότα οδηγεί στην εμφάνιση πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα, μια κατάσταση που ονομάζουμε εμπύημα. Παράγοντας κλειδί για την εξέλιξη στο ινοπυώδες αυτό στάδιο της παραπνευμονικής συλλογής πιθανολογείται η διατάραξη της ισορροπίας ανάμεσα στην πήξη και την ινωδολυτική

δραστηριότητα μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα [73, 139]. Η αναστολή της ινωδόλυσης και η ταυτόχρονη ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης, δημιουργεί ινική, η οποία καλύπτει την επιφάνεια του υπεζωκότα, με συνέπεια τη δημιουργία συμφύσεων και τελικά τις εγκυτώσεις του πλευριτικού υγρού κάνοντας ιδιαίτερα δύσκολη την παροχέτευση του υγρού [73].

Η συσχέτιση ανάμεσα στη φλεγμονώδη αντίδραση, λόγω μικροβιακής λοίμωξης και την ενεργοποίηση της πήξης και με ταυτόχρονη αναστολή του μηχανισμού της ινωδόλυσης έχει μελετηθεί πάνω στη διαδικασία της πήξης, ωστόσο δεν έχει μελετηθεί ενδελεχώς όσον αφορά τον τρόπο που δρα και επηρεάζει την παθολογία του υπεζωκότα.

Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί *in vitro*, περιγράφουν την έκκριση από τα μεσοθηλιακά κύτταρα παραγόντων που αναστέλλουν την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου μετά από διέγερσή τους από τον TNF- α [140], (Odeh et al [141]). Πιο πρόσφατα ο Aleman et al [142] μελέτησε ταυτόχρονα διαμεσολαβητές της φλεγμονώδους διαδικασίας καθώς και συστατικά του ινωδολυτικού συστήματος στις υπεζωκοτικές συλλογές. Το μολυσμένο υπεζωκοτικό υγρό εμφανίζει αυξημένα επίπεδα του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (plasminogen-activator inhibitor-2 ,PAI-2) και ταυτόχρονα χαμηλά επίπεδα του ιστικού παράγοντα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator , tPA), πιθανότατα απόρροια της συμμετοχής της ινικής στην φλεγμονώδη αντίδραση του υπεζωκότα. Υψηλά επίπεδα IL-8 και πολυμορφοπυρηνικής ελαστάσης σε προσβεβλημένο υπεζωκοτικό υγρό, έχει αρνητική συσχέτιση με τον t-PA όχι όμως και με τα επίπεδα του PAI [142].

Το τελικό στάδιο της μόλυνσης του υπεζωκότα χαρακτηρίζεται ταχεία ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, που έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία ενός ινώδους πετάλου πάνω στον υπεζωκότα με συνέπεια να εμποδίζεται η έκπτυξη του πνεύμονα. Η αντιμετώπιση τέτοιων καταστάσεων είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Θεραπευτικές παρεμβάσεις ελάχιστα επεμβατικές, όπως η VATS, έχουν φτωχά αποτελέσματα. Τις περισσότερες φορές απαιτείται ανοικτή θωρακοτομή και συνοδό αποφλοίωση του υπεζωκότα [143]. Ο μηχανισμός βάση του οποίου αναπτύσσεται η ίνωση του υπεζωκότα δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη. Ωστόσο πρόσφατη μελέτη πάνω σε κουνέλια εμφανίζει τον παράγοντα TGF- β 1 να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο [144]. Στην παραπάνω μελέτη τα επίπεδα του παράγοντα TGF- β 1 στο υπεζωκοτικό υγρό των κουνελιών αυξάνονται, καθώς εξελίσσεται το εμπύημα, ενώ ταυτόχρονα η αύξηση των επιπέδων του TGF- β 1 συσχετίζεται θετικά με την αύξηση

του αριθμού των ινοβλαστών και τη μικροσκοπική πάχυνση του σπλαχνικού υπεζωκότα [144]. Η θεωρία για το ρόλο του TGF-β1 ενισχύεται ακόμα περισσότερο, καθώς ενδοϋπεζωκοτική ένεση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του TGF-β, οδηγεί, βάση της παραπάνω μελέτης, στην αναστολή της εξέλιξης του εμπύηματος και της ίνωσης, στο μοντέλο του κουνελιού [145]. Η συγκεκριμένη μελέτη αναδεικνύει την πιθανότητα ο παράγοντας TGF-β να μπορεί να διαδραματίσει θεραπευτικό ρόλο στις λοιμώξεις του υπεζωκότα.

3.2 Επιδημιολογία

Οι παραπνευμονικές συλλογές, ιδιαίτερα οι επιπλεγμένες και το εμπύημα εμφανίζονται συχνότερα στους ηλικιωμένους και στην παιδική ηλικία [133]. Παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την λοίμωξη του υπεζωκότα είναι σακχαρώδης διαβήτης, αλκοολισμός, εισρόφηση, κακή υγιεινή του στόματος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ρευματοειδής αρθρίτιδα, χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια, η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών [133, 146]. Ωστόσο περίπου το ένα τρίτο των περιπτώσεων, εμφανίζονται σε ασθενείς που απουσιάζουν οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου [146], γεγονός που επισημαίνει και τη σημασία της λοιμογόνου δύναμης του μικροβίου, αλλά και της αμυντικής ανταπόκρισης του ξενιστή.

Το εμπύημα εμφανίζεται ως επιπλοκή της παραπνευμονικής συλλογής, μετεγχειρητική επιπλοκή, μετά από τραύμα, επιπλοκή ιατρικής πράξης, ή σπανιότερα αποτέλεσμα απόφραξης βρόγχου από ξένο σώμα [134]. Μόλυνση του υπεζωκότα μπορεί να είναι και πρωτοπαθής, χωρίς καμία εμφανή προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος [132, 133]. Αξιοσημείωτο είναι ωστόσο, πως σε αρκετές κλινικές περιπτώσεις ασθενών με εμπύημα, η συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος είναι μικρή. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την πιθανότητα η άμεση αιματογενής προσβολή του υπεζωκότα να είναι συνηθέστερη από ότι θεωρούνταν στο παρελθόν [147]. Η απομόνωση από καλλιέργειες του υπεζωκοτικού υγρού μικροβιακής χλωρίδας που προέρχεται από το στοματοφάρυγγα, όπως *Streptococci viridans* και αναερόβια συνιστά πιθανή τη επιμόλυνση του υπεζωκότα σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα ή και φαρυγγίτιδα. Τέτοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ως κλινική εκδήλωση του συνδρόμου Lemierre, όπου ασθενείς που πάσχουν από λοίμωξη του στοματοφάρυγγα από στελέχη του είδους *Fusobacterium*, εμφανίζουν σηπτική θρομβοφλεβίτιδα της

έσω σφαγίτιδας φλέβας, συνέπεια της οποίας είναι η αιμοτογενής προσβολή του πνεύμονα και του υπεζωκότα [148]. Ωστόσο ο μηχανισμός αυτός δεν έχει επιβεβαιωθεί σε μεγάλο αριθμό περιστατικών.

Πρόσφατη αναδρομική μελέτη, με αριθμό 26 περιστατικών, ανέφερε λοιμώδη προσβολή του υπεζωκότα σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ένα σπάνιο ωστόσο σοβαρό κλινικό σενάριο [149]. Εμπύημα διαγνώσθηκε στο 13% των ασθενών με υδροθώρακα και κίρρωση. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του εμπύματος ήταν η χαμηλή περιεκτικότητα του υγρού σε πρωτεΐνες και η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα. Η θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 38% [149].

3.3 Μικροβιολογία των παραπνευμονικών συλλογών

Τα συνηθέστερα μικρόβια που απομονώνονται στις παραπνευμονικές συλλογές και τα εμπύματα είναι τα αερόβια. Από τα gram (+) μικρόβια τα κυριότερα ανήκουν στο είδος των στρεπτόκοκκων, συμπεριλαμβανομένου και της ομάδας των *S. Milleri*, και ο *Staphylococcus aureus* [134, 143, 150-164]. Οι περισσότεροι ασθενείς στους οποίους έχει απομονωθεί *S. Aureus*, εμφανίζουν ενδονοσοκομειακά το εμπύημα, μετεγχειρητικά ή πρόκειται για ασθενείς ανοσοκατεσταλμένους [159]. Επιπλέον *S. Aureus* απομονώνεται συχνά και σε ασθενείς με τραύμα που χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης [156, 162]. Από τα αερόβια βακτήρια ιδιαίτερα συχνή είναι και η παρουσία gram (-) οργανισμών, με συνηθέστερα *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp*, *Haemophilus influenzae* και *Klebsiella spp* [134, 151, 152, 154, 155, 157, 159-161, 163-165]. Ωστόσο οι μικροοργανισμοί αυτοί είναι συνήθως μέρος μια πολυπληθούς ανάπτυξης από gram (-) μικρόβια ή αναερόβια με αποτέλεσμα να είναι εξαιρετικά δύσκολη η απομόνωσή τους [134, 143, 152, 156, 158-162]. Η συχνότητα με την οποία απομονώνονται αναερόβια μικρόβια φαίνεται να αυξάνεται και πιθανολογείται πως φτάνει σήμερα σε ποσοστό το 76% των περιπτώσεων [13, 154, 155, 166]. Οι περισσότερες ωστόσο σειρές περιστατικών αναφέρουν πως θετικές καλλιέργειες υπεζωκοτικού υγρού για αναερόβια ανευρίσκονται σε ποσοστό 12-34% [134, 143, 146, 150-152, 158, 160, 161, 164]. Στο 14% των θετικών καλλιεργειών ασθενών με εμπύημα, ανευρίσκονται αναερόβια χωρίς την ταυτόχρονη παρουσία αερόβιων μικροβίων [13, 134, 150, 158, 161]. Οι λοιμώξεις από αναερόβια μικρόβια έχουν πιο ύπουλη κλινική εικόνα [154],

με χαμηλότερο πυρετό, μεγαλύτερη απώλεια βάρους και συνηθέστερα σε πνευμονία από εισρόφιση, σε ασθενείς με κακή υγιεινή του στόματος [154].

3.4 Διάγνωση

Η υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να είναι εμφανής σε μια απλή ακτινογραφία θώρακος [167] ενώ η συνύπαρξη πνευμονικής διήθησης και υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα θα πρέπει να παραπέμπει τον κλινικό γιατρό στην παραπνευμονική συλλογή. Η διάγνωση του εμπυήματος θα πρέπει να τίθεται υπόψη σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Η πλάγια ακτινογραφία μπορεί να μας επιβεβαιώσει την υπεζωκοτική συλλογή στην περίπτωση εκείνη που δεν αναδεικνύεται ευκρινώς από την οπισθοπρόσθια [137].

Ο υπέρηχος αποτελεί την εξέταση εκλογής και συντελεί στην εύρεση της ακριβούς θέσης κάθε συλλογής, καθώς στην κατευθυνόμενη παρακέντησή της αν απαιτείται [167, 168].

Σε ορισμένες περιπτώσεις που η προσβολή του υπεζωκότα οφείλεται σε διάτρηση του οισοφάγου, η διάγνωση θα πρέπει να τίθεται σε ασθενείς οι οποίοι ανέπτυξαν υπεζωκοτική συλλογή σύντομα μετά από επεισόδια έντονης ναυτίας ή εμέτων. Σε ακτινολογική εικόνα διαφυγής από τον οισοφάγο θα πρέπει άμεσα να απευθυνθούμε και να παραπέμψουμε τον ασθενή σε χειρουργό με εμπειρία στην αντιμετώπιση και συρραφή του οισοφάγου [160].

3.5 Ακτινολογική προσέγγιση

Η *απλή ακτινογραφία θώρακος* συνήθως απεικονίζει μικρή έως μεσαίου μεγέθους υπεζωκοτική συλλογή με συνυπάρχουσα ή μη προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος. Επίσης μπορεί να εμφανίζονται εγκυστώσεις καθώς και υδραερικά επίπεδα. Ασθενείς με παραμελημένη εικόνα εμπυήματος είναι ενδεχόμενο να εμφανίσουν στην ακτινογραφία θώρακος μεμονωμένες περιοχές πύκνωσης, στρογγυλού σχήματος, στον υπεζωκότα, που μπορεί να μπερδέψουν τον κλινικό γιατρό με εικόνα κακοήθειας [169].

Η *πλάγια decubitus ακτινογραφία* αποτελούσε εξέταση εκλογής που πραγματοποιούνταν σε όλους τους ασθενείς όπου υπήρχε υποψία για παραπνευμονική συλλογή, και το πάχος της συλλογής αποτελούσε κριτήριο για την ανάγκη ή όχι παρακέντησης αυτής [1, 147]. Ωστόσο ο Light και οι συνεργάτες του έδειξαν πως υπεζωκοτικές συλλογές πάχους μικρότερο από 1 cm σ' αυτές τις ακτινογραφίες υποχωρούν μόνο με φαρμακευτική αγωγή χωρίς να απαιτείται παρακέντησή τους [137]. Σε αντίθεση με την decubitus ακτινογραφία, ο υπέρηχος (US) είναι ελκυστικό μέσο, καθώς είναι πιο ακριβής μέθοδος όσον αφορά το μέγεθος της υπεζωκοτικής συλλογής, ενώ ταυτόχρονα παρέχει περισσότερες και πιο ακριβείς πληροφορίες για την υπεζωκοτική κοιλότητα [170, 171].

Η χρήση σε επίπεδο ρουτίνας του *θωρακικού υπέρηχου* θα πρέπει να ενθαρρυνθεί. Ο υπέρηχος συγκεκριμένα, μας βοηθά να διακρίνουμε μια τοπική από μία διάχυτη θολερότητα στην υπεζωκοτική κοιλότητα και έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την decubitus ακτινογραφία σε φάση εκπνοής, στο να διακρίνει μια μικρή από μία εγκυστωμένη υπεζωκοτική συλλογή [170, 171].

Οι επιλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές εμφανίζουν συχνά ελεύθερες ηχογενείς απολήξεις οι οποίες παρουσιάζουν κινητικότητα μαζί με τις αναπνευστικές κινήσεις, που υποδηλώνει παραμελημένο στάδιο της συλλογής [169]. Είναι εμφανές λοιπόν πως οι επιλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές μπορούν να διακριθούν με τη σειρά τους σε δύο υποκατηγορίες: σε συλλογές με διαφραγμάτια και σε συλλογές χωρίς διαφραγμάτια [169]. Η παρουσία διαφραγμάτων κλινικά συσχετίζεται με τις εξής καταστάσεις:

Ο Chen και οι συνεργάτες του δηλώνουν ότι ασθενείς που εμφανίζουν διαφραγμάτια στις παραπνευμονικές τους συλλογές έχουν παρατεταμένο χρόνο νοσηλείας, για την παροχέτευση της συλλογής τους απαιτείται μεγαλύτερο μέγεθος θωρακοσωλήνα και είναι πιθανότερο να χρειασθούν και ινωδολυτική θεραπεία ή χειρουργική παρέμβαση συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν διαφραγμάτια στις παραπνευμονικές τους συλλογές [172]. Την υπόθεση αυτή επιβεβαιώνουν ο Tu και οι συνεργάτες του μελετώντας ασθενείς νοσηλευόμενους σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ.) [173]. Εμπυήματα με αυξημένη πυκνότητα, στον υπέρηχο εμφανίζουν αυξημένη ηχογένεια, γεγονός που μπορεί να παραπέμψει σε βλάβη στερεάς υφής. Ωστόσο αλλαγή του μεγέθους αυτής, η παρουσία ελεύθερων, ευκίνητων απολήξεων μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα καθώς και η αλλαγή της ηχογένειας κατά τις αναπνευστικές κινήσεις συμβάλουν στη διάγνωση του επυήματος [174]. Συγκριτικά πάντα με την ακτινογραφία θώρακος, ο υπέρηχος υπερέχει καθώς

είναι ιδιαίτερα εύχρηστος στην κατεύθυνση για την παρακέντηση των υπεζωκοτικών συλλογών ενώ παράλληλα μπορούμε μέσω αυτού να βρούμε το «διαγνωστικό παράθυρο» μέσω του οποίου θα πραγματοποιηθεί ή παρακέντηση [175]. Το ποσοστό επιτυχίας την παρακέντησης υπό υπερηχογραφική κατεύθυνση ανέρχεται στο 97% [169]. Τέλος η παρακέντηση υπό υπερηχογραφική κατεύθυνση, έχει μειώσει σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο που συνοδεύει τις επεμβατικές πράξεις στην υπεζωκοτική κοιλότητα [176].

Η *αξονική θώρακος* αναδεικνύει καλύτερα την ανατομία του πνευμονικού παρεγχύματος και του υπεζωκότα, ειδικότερα πρόκειται για ακριβέστερη εξέταση όταν υπάρχει υποψία εναλλακτικής διάγνωσης, όπως το βρογχογενές καρκίνωμα του πνεύμονα, ή προηγείται της χειρουργικής παρέμβασης [177]. Ωστόσο οι εγκυστώσεις που συνυπάρχουν με τις παραπνευμονικές συλλογές μπορούν να εκτιμηθούν καλύτερα μέσω του U/S, συγκριτικά με την CT θώρακος [169]. Αντιθέτως συλλογές που εντοπίζονται στους μεσολόβιους χώρους, καθώς και παρασπονδυλικά, αναδεικνύονται καλύτερα μέσω της CT [169]. Η πάχυνση του υπεζωκότα όταν παρατηρείται σε CT θώρακος συνηγορεί υπέρ του εμπυήματος [178] και ταυτόχρονα ένδειξη για παρακέντηση, ακόμα και σε μικρή συλλογή.

3.6 Διαγνωστική παρακέντηση.

Όλες οι μικρές, παραπνευμονικές συλλογές (<10mm στον U/S ή στην decubitus ακτινογραφία) που το υγρό είναι «ελεύθερο», χωρίς δηλαδή εγκυστώσεις, πρέπει να παρακεντώνται για διαγνωστικούς λόγους [179]. Εκτός των εξετάσεων ρουτίνας που πρέπει να στέλνονται σε κάθε υγρό παρακέντησης (γενική και βιοχημική εξέταση του υγρού, κυτταρολογική ανάλυση και καταμέτρηση των κυττάρων του υγρού), ταυτόχρονα θα πρέπει να στέλνονται gram χρώση και καλλιέργειες και μέτρηση του pH του υγρού μέσω μηχανήματος αερίων αίματος [1]. Θετική ένδειξη για παρουσία μικροβίου από την gram χρώση ή τιμές του pH κάτω από 7.20 συσχετίζονται με κακή πρόγνωση της συλλογής και υποδηλώνουν την ανάγκη παροχέτευσης της συλλογής [179, 180]. Στη διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής, με βάση τα κριτήρια του Light, μπορεί να συμβάλλει και η γλυκόζη του υγρού. Τιμές γλυκόζης του υγρού > 60 mg/dl συσχετίζονται με καλή πρόγνωση της συλλογής [1]. Οι τιμές της δεαμινάσης της αδενοδίνης (ADA) συνήθως ανεβαίνουν στις βακτηριακές συλλογές και στα εμπυήματα [169]. Ωστόσο η αύξηση της τιμής

της σε λεμφοκυτταρική υπεζωκοτική συλλογή, συσχετίζεται άμεσα με τη φυματιώδη συλλογή [177, 181, 182].

3.7 Αντιμετώπιση παραπνευμονικών συλλογών

A. Κριτήρια αντιμετώπισης των συλλογών

Οι θεραπευτικές επιλογές των παραπνευμονικών συλλογών έχουν ευρύ φάσμα: επεκτείνονται από τη μη επεμβατική θεραπευτική προσέγγιση μόνο με αντιμικροβιακή θεραπεία, την μερικώς παρεμβατική αντιμετώπιση όπως η θεραπευτική παρακέντηση της συλλογής, τοποθέτηση θωρακοσωλήνα και χρήση ινωδολυτικών, έως την θωρακοσκόπηση ή θωρακοτομή και ανοικτή παροχέτευση [1]. Στην κλινική πράξη οι παράγοντες που μπορούν να κρίνουν αν κάποια συλλογή χρήζει παροχέτευσης ή όχι είναι η χροιά και η μυρωδιά του υγρού, η ακτινολογική εικόνα (κυρίως η υπερηχογραφική εικόνα της ανατομίας της υπεζωκοτικής συλλογής) και τέλος η τιμή του pH [4, 9, 137, 183]. Υπεζωκοτική συλλογή με παρουσία πύου στην διαγνωστική παρακέντηση, που καταλαμβάνει πάνω από το μισό ημιθωράκιο ή τέλος pH υγρού < 7.20 απαιτεί άμεση παρακέντηση [1, 179]. Ενδείξεις που συνηγορούν υπέρ της άμεσης παροχέτευσης είναι επίσης η θετική κατά gram χρώση, η θετική καλλιέργεια και τιμές γλυκόζης του υγρού $< 60\text{mg/dl}$ [1]. Στον πίνακα 2 εμφανίζεται η κατηγοριοποίηση των παραπνευμονικών συλλογών του αμερικάνικου κολεγίου πνευμονολογίας (American College of Chest Physicians', ACCP), που έγινε με κριτήριο την παροχέτευση της συλλογής [177].

Πίνακας 2

Κατηγορία	Ανατομία υπεζωκοτικής κοιλότητας	Βιοχημεία του πλευριτικού υγρού	Μικροβιολογία του πλευριτικού υγρού	Κίνδυνος πτωχής πρόγνωσης	Παροχέτευση
1	Ελάχιστη συλλογή, ελεύθερο υγρό (<10mm)	pH άγνωστο	Gram χρώση και κ/ες υγρού άγνωστες	Πολύ μικρός	Όχι
2	Μικρή συλλογή, ελεύθερο υγρό (≥ 10 mm, <1/2 του ημιθωρακίου)	pH ≥ 7.20	Gram χρώση και κ/ες αρνητικές	Μικρός	Όχι
3	Μεγάλη συλλογή, ελεύθερο υγρό ($\geq \frac{1}{2}$ του ημιθωρακίου), ή εκγυστωμένο υγρό, ή πάχυνση του τοιχωματικού υπεζωκότα.	pH < 7.20	Gram χρώση και/ή κ/ες θετικές	Μέτριος	Ναι
4	Εμπύημα		πύον	Υψηλός	Ναι

Αμερικάνικο Κολέγιο Πνευμονολόγων (American College of Chest Physicians'), συμφωνία για τη θεραπευτική και χειρουργική αντιμετώπιση των παραπνευμονικών συλλογών⁷⁰

B. Αντιβιοτικά

Όλοι οι ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή απαιτούν τη χορήγηση αντιβιοτικών και όπου είναι δυνατόν θα πρέπει να βασίζεται σε καλλιέργειες. Η εμπειρική αγωγή συστήνεται αφού είναι πιθανή η συνλοίμωξη από αναερόβια μικρόβια που ενδεχομένως να μην απομονωθούν [147].

Στο εμπύημα που προέρχεται από την κοινότητα η θεραπεία εκλογής περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση αμινοπενικιλίνης (π.χ. αμοξυκιλίνη) ή κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενιάς (π.χ. κεφουροξίμη) και καλύπτουν το μικροβιακό φάσμα μικροοργανισμών όπως *S. Pneumococcus*, *S. Aureus*, *Haemophilus influenzae* [184]. Στην θεραπεία θα πρέπει επίσης να προστίθεται κάποιος αναστολέας των β-λακταμασών ή μετρονιδαζόλη δεδομένης της συνήθους αντοχής στην πενικιλίνη αρκετών αερόβιων και αναερόβιων μικροβίων [13, 185, 186]. Σε περίπτωση

αλλεργίας στα β-λακταμικά αντιβιοτικά, εναλλακτική θεραπεία είναι η χορήγηση κλινδαμυκίνης ως μονοθεραπεία [133]. Η ενδοφλέβια χορήγηση βενζαθενικής πενικιλίνης σε συνδυασμό με κινολόνη έχει το επιθυμητό αντιμικροβιακό φάσμα ενώ ταυτόχρονα έχει την μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης διαρροιών από *Clostridium difficile* [133].

Στη βιβλιογραφία συχνά αναφέρεται να υπάρχει συνεργικός ρόλος των αναερόβιων μικροβίων μαζί με μικρόβια της ομάδας των *S. miller* [187, 188]. Ασθενείς με τον παραπάνω συνδυασμό μικροβίων έχουν υψηλή θνησιμότητα από εμπύημα [189]. Χλωραμφενικόλη, καρβαπενέμες, όπως η μεροπενέμη, κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς, καθώς και ορισμένες αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες, όπως η πιπερακιλλίνη, έχουν αντιμικροβιακό φάσμα που καλύπτει και τα αναερόβια μικρόβια και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική αντιμικροβιακή αγωγή [190, 191].

Υπεξωκοτικές συλλογές μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με πνευμονία από *Legionella* οι οποίες τις περισσότερες φορές αυτοπεριορίζονται [192]. Η πνευμονία από *Legionella* σπάνια έχει αναφερθεί ως αιτία εμπύματος [193], σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται χορήγηση μακρολίδης [133]. Ομοίως με τη *Legionella*, εμπύημα μπορεί να εμφανιστεί επίσης στο 5-20% σε πνευμονία από *Mycoplasma pneumonia* [194, 195] ωστόσο οι περισσότερες υπεξωκοτικές συλλογές είναι αντιδραστικές στα πλαίσια της λοίμωξης. Οι περισσότερες συλλογές υποχωρούν με την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή, όπως είναι οι μακρολίδες, ωστόσο διαγνωστική παρακέντηση της συλλογής θα πρέπει να γίνεται με σκοπό να αποκλειστεί η πιθανότητα η συλλογή να είναι επιπλεγμένη [133]. Σε κάθε περίπτωση, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να καθορίζεται πάντοτε, εφόσον είναι δυνατόν, βάση αντιβιογράμματος, έχοντας πάντα υπόψη τα αναερόβια μικρόβια τα οποία δύσκολα απομονώνονται [133].

Η ενδονοσοκομειακή εμφάνιση εμπύματος, είναι τις περισσότερες φορές συνέπεια ενδονοσοκομειακής λοίμωξης, τραύματος ή μετεγχειρητική επιπλοκή. Η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να έχει φάσμα που θα καλύπτει ταυτόχρονα gram (+), gram (-) και αναερόβια μικρόβια, ενώ όσον αφορά το εμπύημα ως μετεγχειρητική επιπλοκή ή συνέπεια τραυματισμού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει και τον σταφυλλόκοκκο [133]. Τα προτεινόμενα αντιβιοτικά είναι αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες (πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη και τικαρσιλίνη με κλαβουλανικό οξύ), καρβαπενέμες (μεροπενέμη), τρίτης ή τέταρτης γενιάς κεφαλοσπορίνες μαζί με

μετρονιδαζόλη [133, 153]. Βανκομυκίνη, λινεζολίδη θα πρέπει να προστίθενται στην αγωγή εφόσον υπάρχει υποψία για σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη [169].

Η διάρκεια της αγωγής δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί μέσα από κλινικές μελέτες. Συνήθως η αντιμικροβιακή θεραπεία διαρκεί για αρκετές εβδομάδες, βασισμένη στην εμπειρία του κλινικού γιατρού [13, 16, 185]. Η συνηθέστερη διάρκεια θεραπείας είναι γύρω στις 3 εβδομάδες. Όταν η νοσηλεία παρατείνεται, η αγωγή προσαρμόζεται σε per os εφόσον τα συμπτώματα και ο πυρετός παρουσιάζουν ύφεση [133].

Πίνακας 3. Η αρχική αντιμικροβιακή αγωγή σε παραπνευμονικές συλλογές με (-) κ/ες.

Προέλευση της λοίμωξης	Ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή	Αντιβιοτική αγωγή από το στόμα
Παραπνευμονική συλλογή που προέρχεται από την κοινότητα	Κεφουροξίμη 1.5 g tds + μετρονιδαζόλη 400 mg per os ή 500 mg tds iv	Αμοξυκιλλίνη 1g tds + Κλαβουλανικό οξύ 125 mg tds
		Αμοξυκιλλίνη 1g tds + Μετρονιδαζόλη 400 mg tds Κλινδαμυκίνη 300mg qds
Παραπνευμονική συλλογή, νοσοκομειακής αιτιολογίας	Πιπερακιλλίνη + Ταζομπακτάμη 4.5 g qds iv	
	Κεφταζιδίμη 2 g tds iv Μεροπενέμη 1g tds με ή χωρίς μετρονιδαζόλη 400mg tds per os ή 500 mg iv	Δεν ενδείκνυται

Γ. Παρακολούθηση

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικάνικου κολεγίου πνευμονολογίας (ACCP) οι ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή που ανήκουν στην κατηγορία 1, με βάση τον πίνακα 2, μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά, χωρίς ούτε καν παρακέντηση της συλλογής, αφού ο κίνδυνος επιπλοκής της συλλογής είναι πολύ μικρός [196]. Όλες οι υπόλοιπες κατηγορίες απαιτούν τουλάχιστον μία διαγνωστική παρακέντηση, ενώ από τις υπόλοιπες κατηγορίες, μόνο η συλλογή της 2^{ης} κατηγορίας μπορεί να αντιμετωπιστεί συντηρητικά χωρίς παροχέτευση [169]. Ασθενείς με συλλογές που ανήκουν στην 3 και 4 κατηγορία θα πρέπει άμεσα να παροχετεύονται, καθώς μία

ελεύθερη συλλογή των παραπάνω κατηγοριών μπορεί εντός 24 ωρών να μετατραπεί σε εγκυστωμένη [169].

Δ. Θεραπευτική παρακέντηση

Θεραπευτική παροχέτευση των παραπνευμονικών συλλογών συστήνεται μόνο σε περιπτώσεις όπου η συλλογή είναι μετρίου μεγέθους και καταλαμβάνει μικρότερη έκταση από το ένα ημιθώρακιο, η συλλογή δεν είναι εμπύημα ή το $\text{pH} > 7.20$ [169]. Μπορεί να πραγματοποιηθεί ταυτόχρονα με τη διαγνωστική παρακέντηση. Οι επαναλαμβανόμενες θεραπευτικές παρακεντήσεις έχουν σε μεγάλο ποσοστό εγκαταλειφθεί, ωστόσο οι Simmers et al [175], αντιμετώπισαν με επιτυχία τους 24 από τους 29 ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή με καθημερινές θωρακικές παρακεντήσεις υπό υπερηχογραφική κατεύθυνση. Κύριο μειονέκτημα αυτής της διαδικασίας, όπως αναφέρει η μελέτη, είναι οι πολλές και καθημερινές παρακεντήσεις, 7.7 κατά μέσο όρο την ημέρα, και η παρατεταμένη νοσηλεία, περίπου 31 ημέρες [175].

Ε. Παροχέτευση με θωρακοσωλήνα

Οι ενδείξεις για παροχέτευση μιας παραπνευμονικής συλλογής με θωρακοσωλήνα περιλαμβάνουν το εμπύημα, τις επιπεπλεγμένες συλλογές ($\text{pH} < 7.20$, εγκυστώσεις ή θετικές καλλιέργειες) και τις μεγάλες συλλογές που καταλαμβάνουν πάνω από το μισό ημιθώρακιο [179]. Τρεις τρόποι είναι αυτοί που χρησιμοποιούνται για την τοποθέτηση του θωρακοσωλήνα: τοποθέτηση του σωλήνα υπό ακτινολογική κατεύθυνση, τυφλά χωρίς ακτινολογική κατεύθυνση και τέλος τοποθέτηση του σωλήνα διεγχειρητικά κατά τον χειρουργικό καθαρισμό [133]. Το συνηθέστερο μέγεθος σωλήνα που προτιμάται είναι της τάξης των 24-28 french που τοποθετείται στο μεσοπλεύριο διάστημα κοντά στο σημείο της ελεύθερης συλλογής [133, 169]. Πιο πρόσφατα χρησιμοποιούνται μικρότερου μεγέθους σωλήνες, λιγότερο τραυματικοί και καλύτερα ανεκτοί από τους ασθενείς, ωστόσο η τοποθέτηση αυτών των σωλήνων γίνεται συνηθέστερα υπό ακτινολογική κατεύθυνση (US ή CT) [133, 169]. Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα που να συγκρίνουν τα αποτελέσματα των δύο μεθόδων, και κατά συνέπεια δεν υπάρχει και ανάλογη κλινική ομοφωνία. Τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα συσχετίζονται με τη χρήση μικρού μεγέθους σωλήνων που τοποθετούνται υπό ακτινολογική κατεύθυνση και εμφανίζουν καλή πρόγνωση [156, 158, 167, 197-200], ή ως εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση όταν

ή παροχέτευση με σωλήνα μεγάλου μεγέθους αποτύχει [167, 197-199, 201-204]. Προτείνονται σωλήνες μεγέθους 10-14 Fr, οι οποίοι εμφανίζουν και μικρά ποσοστά επιπλοκών [167, 197, 201, 203-205]. Αντιθέτως, πρόσφατη μελέτη αναδεικνύει αποτυχία, σε ποσοστό 19%, της παροχέτευσης της συλλογής με θωρακοσωλήνες μικρού μεγέθους, ενώ ταυτόχρονα αναδεικνύει πως το κρίσιμο σημείο για τοποθέτηση θωρακοσωλήνα μεγάλου μεγέθους, σε συνδυασμό με ινωδόλυση σε εμπυήματα θα πρέπει να είναι όσο νωρίτερα γίνεται [206]. Επίσης, ένα μεγάλο μέρος των κλινικών γιατρών συστήνουν τη χρήση των θωρακοσωλήνων μεγάλου μεγέθους (24-28 Fr), για την παροχέτευση πυκνόρρευστων συλλογών, που βασίζεται στην κλινική τους εμπειρία. Είναι επομένως εμφανές πως είναι απαραίτητες κλινικές μελέτες που θα συμβάλλουν στην διευθέτηση της προαναφερόμενης διχογνωμίας.

Δ. Ινωδόλυση

Η ενδουπεζωκοτική έγχυση ινωδολυτικών ουσιών περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1949 [17]. Οι παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν αρχικά προκαλούσαν σωρεία ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως ανοσολογικού χαρακτήρα, όπως πυρετός, λευκοκυττάρωση και γενική κακαουχία [17], με αποτέλεσμα να εγκαταλειφθεί η χρήση τους. Πρόσφατα έχει επανέλθει η χρήση παρόμοιων ουσιών. Υπάρχουν αρκετές παρατηρήσεις που προτείνουν την χορήγηση βελτιωμένων παραγόντων ενδουπεζωκοτικά [17, 135, 207-231].

Υπάρχουν τέσσερις μικρές, τυχαιοποιημένες μελέτες που αξιολογούν τους ινωδολυτικούς παράγοντες. Η πρώτη, μελετά 24 ασθενείς, στους οποίους τυχαία χορηγείται στρεπτοκινάση ή φυσιολογικός ορός [232]. Η ακτινολογική εικόνα βελτιώθηκε στους ασθενείς όπου τοποθετήθηκε σωλήνας παροχέτευσης. Ωστόσο η μελέτη δεν περιλάμβανε παραμέτρους που να αναδεικνύουν στοιχεία όπως την πιθανότητα του χειρουργείου, θνησιμότητα ή δεδομένα ασφάλειας της μεθόδου. Στη δεύτερη μελέτη έγινε σύγκριση της ουροκινάσης με φυσιολογικό ορό (placebo) σε 31 ασθενείς [233]. Στη συνέχεια οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με βάση την έκβαση της συλλογής, ύστερα από παροχέτευσή της με τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα. Η εξέλιξη των ασθενών ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη σε εκείνους τους ασθενείς που είχε προηγηθεί η χορήγηση ουροκινάσης [233]. Η μελέτη όμως και πάλι δεν εμφάνιζε ισχυρά δεδομένα που να αναφέρουν στοιχεία που συσχετίζονται με τη θνησιμότητα ή την πιθανότητα του χειρουργείου ή την ασφάλεια της μεθόδου. Η τρίτη μελέτη [234] περιλαμβάνει 128 ασθενείς με εγκυστωμένες παραπνευμονικές

συλλογές οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν ουροκινάση, στρεπτοκινάση είτε κάποια άλλη ουσία ως κοντρόλ. Όπως αναφέρθηκε και στις δύο προηγούμενες μελέτες, οι δύο ομάδες που έλαβαν ινωδολυτική αγωγή εμφάνισαν καλύτερη ανταπόκριση στην παροχέτευση της συλλογής, αλλά και καλύτερη ακτινολογική εικόνα. Η τέταρτη μελέτη αναφερόταν σε παιδιά και ανέδειξε πως η χορήγηση ουροκινάσης, συγκριτικά με τη χορήγηση placebo αγωγής, μείωσε την παραμονή των ασθενών στο νοσοκομείο [235]. Παρόμοια προβλήματα με αυτά που αναφέρθηκαν και για τις προηγούμενες μελέτες υπήρχαν και στη συγκεκριμένη περίπτωση. Στις παραπάνω μελέτες επιπλέον δεν έχει ερμηνευθεί η αύξηση της ποσότητας του υπεζωκοτικού υγρού που παροχετεύεται μετά από τη χορήγηση ενδοϋπεζωκοτικά ινωδολυτικών ουσιών [236]. Η βιβλιογραφία σε γενικές γραμμές ενθαρρύνει τη χρήση των παραπάνω ουσιών, χωρίς να μπορεί με σαφήνεια να καθορίσει τα πλεονεκτήματα σε ζητήματα κλινικού ενδιαφέροντος όπως είναι η θνησιμότητα των ασθενών, η πιθανότητα χειρουργείου καθώς και ο βαθμός επαναφοράς της αναπνευστικής λειτουργίας.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης στρεπτοκινάσης συσχετίζονται με ανοσολογικούς παράγοντες. Πυρετός εμφανίζεται αρκετά συχνά [218-220, 234, 237], ωστόσο είναι δύσκολο να διευκρινισθεί αν πρόκειται για επιπλοκή της χορήγησης αυτής καθεαυτής ή είναι συνέπεια της πρωτοπαθούς αιτίας (πνευμονία, παραπνευμονική συλλογή). Η συστηματική χορήγηση στρεπτοκινάσης επιπλέον, μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή αντισωμάτων που έχει ως συνέπεια την αδρανοποίηση της στρεπτοκινάσης [238-240]. Δεν είναι ακόμα γνωστό αν η χορήγηση της στρεπτοκινάσης και εντός του υπεζωκότα προκαλεί αντίστοιχα φαινόμενα. Μέχρι τότε συστήνεται η αντιμετώπιση των ασθενών σαν να είχε γίνει η χορήγηση συστηματικά, και για το λόγο αυτό προτείνεται η χορήγηση ουροκινάσης και παράγοντα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (tPA), όπως χορηγούνται στο πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στην πνευμονική εμβολή [133].

Βάση της βιβλιογραφίας, η ινωδόλυση πραγματοποιείται είτε με τη χορήγηση στρεπτοκινάσης με 250000 IU ημερησίως [132, 135, 207-222, 224, 232, 234] ή 250000 IU κάθε 12 ώρες [222] ή επίσης με χορήγηση ουροκινάσης η οποία χορηγείται με 100000 U [233] ημερησίως, διατηρώντας τη για 2-4 ώρες εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Η χρήση τους πιθανότητα να είναι περισσότερο ευεργετική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όπου η πιθανότητα του χειρουργείου ενέχει περισσότερους κινδύνους.

Καταλήγοντας, πρόσφατες μελέτες προτείνουν την χορήγηση ινωδολυτικών ουσιών εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας ως θεραπεία ρουτίνας στις

παραπνευμονικές συλλογές και τα εμπυήματα. Φαίνεται να κερδίζει έδαφος ως θεραπεία έγκαιρα και στις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές, ιδιαίτερα ασθενείς νέους σε ηλικία, σε βεβαρυσμένους ασθενείς όπου αντενδείκνυται η χειρουργική παρέμβαση καθώς και σε κέντρα όπου η χειρουργικές δυνατότητες είναι περιορισμένες. Η στρεπτοκινάση και η ουροκινάση φαίνεται να είναι εξίσου δραστικές και ασφαλείς, ενώ η χορήγηση όπως είναι tPA και DNase χρειάζεται περαιτέρω μελέτη.

Πίνακας 4. Ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση ινωδολυτικών [169]

Ινωδολυτικά	Δόση	Παρασκευή ¹	Διάρκεια
Στρεπτοκινάση	250000 IU	100 – 200 ml φυσιολογικός ορός	Καθημερινά για 7 τουλάχιστον ημέρες (έως υγρό παροχέτευσης < 100ml/ημέρα)
Ουροκινάση ²	100000 IU	100 ml φυσιολογικός ορός	Καθημερινά για 3 τουλάχιστον ημέρες
tPA	10 – 25 mg	100 ml φυσιολογικός ορός	Δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 3 ημέρες
1 Η παροχέτευση θα πρέπει να σταματήσει για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη χορήγηση των ινωδολυτικών			
2 Η ουροκινάση δεν είναι πλέον ευρέως αποδεκτή			

E. Χειρουργική αντιμετώπιση.

Η απόφαση για τη χρονική στιγμή όπου θα πρέπει να γίνει χειρουργικά η παροχέτευση ενός εμπυήματος είναι υποκειμενική. Δεν υπάρχουν δεδομένα ή αντικειμενικά κριτήρια που να καθορίζουν τη στιγμή όπου θα πρέπει ο ασθενείς να

υποβληθεί σε χειρουργείο. Ασθενείς με πυώδες υγρό [241] ή παρουσία εγκυστώσεων [242] έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να οδηγηθούν στο χειρουργείο, αν και σε αρκετές περιπτώσεις οι συλλογές υποχωρούν χωρίς χειρουργική παρέμβαση. Η χειρουργική παρέμβαση θα πρέπει να υπάρχει ως επιλογή σε ασθενείς με εμμένουσα σήψη και συλλογή που δεν υποχωρεί παρά την τοποθέτηση σωλήνα παροχέτευσης [133]. Το διάστημα παραμονής της σηπτικής κατάστασης των 7 ημερών προτείνεται, μετά το οποίο συστήνεται η χειρουργική παρέμβαση ως θεραπευτική αντιμετώπιση [162, 243].

Υπάρχει ένας αρκετά μεγάλος αριθμός χειρουργικών μεθόδων μεταξύ των οποίων είναι η θωρακοσκοπική μέσω video (VATS, video assisted thoracoscopic surgery), η ανοικτή χειρουργική παρέμβαση, η θωρακοτομή, η αποφλοιώση. Ο τύπος της επέμβασης θα εξαρτηθεί από τη συνοσηρότητα, την ηλικία του ασθενούς, καθώς και τις εκάστοτε δυνατότητες του κέντρου [133].

Η κλινική μελέτη του Wait και των συνεργατών του συγκρίνει τη χειρουργική θεραπευτική προσέγγιση με τη μη χειρουργική, συντηρητική θεραπεία [18]. Τυχαιοποίησαν 20 ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή ύστερα από λοίμωξη, οι οποίοι ήταν σε θέση υποβληθούν σε γενική αναισθησία, και οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με VATS ή με έγχυση μέσω θωρακωσλήνα στην υπεζωκοτική κοιλότητα στρεπτοκινάσης, για τρεις ημέρες. Στην μη χειρουργική ομάδα ο σωλήνας παροχέτευσης δεν τοποθετήθηκε υπό ακτινολογική κατεύθυνση αλλά από εκπαιδευόμενους γιατρούς. Οι ασθενείς που υπεβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση είχαν μεγαλύτερο αριθμό θεραπευτικής επιτυχίας (10/11) σε αντίθεση με τους ασθενείς της άλλης ομάδας όπου οι ασθενείς με θεραπευτική αποτυχία (5/9) χρειάστηκε να υποβληθούν σε χειρουργείο. Επιπλέον στους χειρουργημένους ασθενείς ο σωλήνας παροχέτευσης παρέμεινε για λιγότερες ημέρες σε σύγκριση με το χρόνο που παρέμεινε στην άλλη ομάδα (5.8 vs 9.8 ημέρες) ενώ είχαν και λιγότερες ημέρες νοσηλείας (8.7 vs 12.8 ημέρες). Τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης συνηγορούν υπέρ της πιο επιθετικής θεραπευτικής παρέμβασης, ωστόσο χρειάζονται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για να πιστοποιηθεί κάτι τέτοιο.

Καταλήγοντας, σε ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή ή εμπύημα υπεζωκότα, η χειρουργική παρέμβαση θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη όταν έχει αποτύχει η θεραπεία παροχέτευσης της συλλογής, μαζί με αντιμικροβιακή και ινωδολυτική αγωγή, καθώς και σε ασθενείς όπου η σήψη παραμένει και η υπεζωκοτική συλλογή παρά όλα τα παραπάνω θεραπευτικά βήματα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 8 ημέρες [133].

4. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, η αντιμετώπιση των παραπνευμονικών συλλογών εξακολουθεί να παραμένει ένα δύσκολο κλινικό πρόβλημα [120]. Σήμερα υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός απλών εξετάσεων, ωστόσο ορισμένες περιπτώσεις ασθενών παραμένουν αδιάγνωστες ή η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά ευρήματα [114, 244, 245]. Μελέτες αναφέρουν πως οι κυτταροκίνες που βρίσκονται στο υπεζωκοτικό υγρό και συσχετίζονται με τη φλεγμονώδη αντίδραση και με την ίνωση, όπως ο TNF-α, IL-1β και IL-6, μας παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τις συλλογές και μπορούν να συμβάλλουν στη διάκριση των επιπλεγμένων συλλογών από τις ανεπίπλεκτες [142, 246, 247]. Επίσης και άλλοι δείκτες φλεγμονής έχουν συσχετισθεί με μηχανισμούς της παθογένειας των υπεζωκοτικών συλλογών, όπως είναι το αμυλοειδές Α του ορού (SAA), η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), και κατά συνέπεια και με τη διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών [247]. Ωστόσο δεδομένα για το ρόλο των παραπάνω ουσιών στις υπεζωκοτικές συλλογές δεν υπάρχουν πολλά και επομένως δεν έχει αποσαφηνισθεί η συμβολή τους στη διάγνωση. Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να διερευνηθεί ο ρόλος και η προγνωστική αξία των παραπάνω ουσιών στις παραπνευμονικές συλλογές.

4.1 Αμυλοειδές Α του ορού (Serum Amyloid A, SAA), C - αντιδρώσα πρωτεΐνη (C - Reactive Protein, CRP)

Ο SAA και η CRP είναι πρωτεΐνες οξείας φάσης που παράγονται και απεκκρίνονται από τα ηπατοκύτταρα [248]. Η παραγωγή και έκκριση των πρωτεϊνών αυτών πυροδοτείται από μια σειρά από φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, με κυριότερους τις κυτταροκίνες IL-1β, IL-6, TNF-α [249, 250]. Οι κυτταροκίνες αυτές παράγονται στον τόπο της φλεγμονής από μια ποικιλία κυττάρων, κυρίως όμως από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα που διεγείρονται από τους λιποπολυσακχαρίτες (LPS), αλλά και από πλήθος άλλων χημικών και ανοσιακών παραγόντων [250].

Αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τα επίπεδα των πρωτεϊνών αυτών στον ορό ασθενών με διάφορες παθήσεις [251-255]. Ωστόσο υπάρχουν λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα για το ρόλο τους στο υπεζωκοτικό υγρό.

Η CRP, ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, είναι ένας κοινός δείκτης φλεγμονής, εύκολα μετρήσιμος, ο οποίος χρησιμοποιείται αρκετά στα πλαίσια εκτίμησης και

παρακολούθησης ασθενών με φλεγμονώδεις καταστάσεις λοιμώδους ή μη αιτιολογίας [256]. Τα επίπεδα της CRP, μελετήθηκαν στο υγρό ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή και εμφανίζονται αυξημένα στις παραπνευμονικές συλλογές συγκριτικά με τις υπόλοιπες υπεζωκοτικές συλλογές, είτε πρόκειται για εξιδρώματα είτε για διϋδρώματα [257-259].

Σε αντίθεση με τη CRP, για το SAA υπάρχουν πολύ λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα για το ρόλο του στο υπεζωκοτικό υγρό. Η Alessandra M. Okino και οι συνεργάτες της αναφέρουν πως μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση του υπεζωκοτικού υγρού ανάμεσα σε διϋδρωμα και εξίδρωμα [260].

Ο προσδιορισμός της τιμής των πρωτεϊνών οξείας φάσης συμβάλλει στα παρακάτω:

1. Στην επείγουσα διαφοροδιαγνωστική η μέτρηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης μπορεί να επιβεβαιώσει ή αν αποκλείσει την παρουσία οξείας φλεγμονής ή ιστικής νέκρωσης.
2. Εκτίμηση της έκτασης και της δραστηριότητας της φλεγμονής.
3. Παρακολούθηση της εξέλιξης.

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, στη συγκεκριμένη προοπτική μελέτη έγινε προσπάθεια να ερευνηθεί ο ρόλος του SAA στην έγκαιρη διάγνωση και πρόγνωση των παραπνευμονικών συλλογών.

4.2 Παράγοντας Νέκρωσης των όγκων – α (Tumor Necrosis Factor – α, TNF-α)

Πρόκειται για φλεγμονώδη κυτταροκίνη η οποία ρυθμίζει την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των κυττάρων της ανοσίας [261]. Κύρια κυτταρική πηγή του TNF-α είναι τα ενεργοποιημένα από τους LPS των Gram (-) βακτηρίων μακροφάγα, τα T-κύτταρα και τα NK-κύτταρα καθώς και τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα B-κύτταρα αλλά και ινοβλάστες [72, 82, 262, 263]. Η βιολογική δράση του TNF-α είναι συνάρτηση της ποσότητας στην οποία παράγεται. Συγκεκριμένα σε μικρές ποσότητες λειτουργεί ως παρακρινής ή αυτοκρινής ρυθμιστής της λειτουργίας των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυξάνει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, ενεργοποιεί τα πολυμορφοπύρρηνα προς καταστροφή των μικροβίων και διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων της IL-1, IL-6, χημειοκινών αλλά και του ίδιου του TNF-α από τα μονοπύρρηνα. Αν το

ερέθισμα που προκαλεί την παραγωγή του TNF-α είναι ισχυρότερο, παρατηρείται παραγωγή μεγαλύτερων ποσοτήτων και δίοδος της κυτταροκίνης στη συστηματική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα την πρόκληση συστηματικών εκδηλώσεων. Κυριότερες είναι ο πυρετός και η αύξηση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP, SAA) [249, 250]. Παραπέρα αύξηση των επιπέδων του TNF-α έχει ως συνέπεια τοξικά φαινόμενα.

Αυξημένα επίπεδα TNF-α έχουν βρεθεί τόσο σε παραπνευμονικές συλλογές [88, 264, 265] όσο και σε κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές [266, 267].

4.3 Ιντερλευκίνη 1β (Interleukin 1 beta, IL-1β)

Η ιντερλευκίνη -1β (IL-1β) είναι υπότυπος της ιντερλευκίνης -1(IL-1). Ευθύνεται για το μέγιστο μέρος της δραστηριότητας της IL-1 που προσδιορίζεται στο αίμα. Κύρια κυτταρική πηγή της είναι τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα αλλά και μια σειρά άλλων κυττάρων όπως είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κερατινοκύτταρα του δέρματος, τα μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού, τα αστροκύτταρα, η μικρογλοία, οι ινοβλάστες και άλλοι κυτταρικοί πληθυσμοί ως απάντηση στο φλεγμονώδες ερέθισμα [268-270]. Επιπλέον έχει μεγάλο εύρος βιολογικών επιδράσεων και σε κύτταρα στόχους, όπως είναι τα B-κύτταρα, T-κύτταρα και μονοκύτταρα [72, 271, 272]. Ειδικότερα προκαλεί τον πολλαπλασιασμό των CD 4⁺ T-κυττάρων καθώς και την αύξηση και τη διαφοροποίηση των B-κυττάρων, ενώ παράλληλα διεγείρει διάφορα δραστικά κύτταρα της φλεγμονώδους αντίδρασης και της ανοσιακής απάντησης. Εκκρινόμενη σε μεγαλύτερες ποσότητες, εισέρχεται στην κυκλοφορία και ασκεί ενδοκρινή δράση, συμμετέχοντας μαζί με τον TNF-α, στην πρόκληση του πυρετού, στην αύξηση της σύνθεσης των πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ [249, 250]. Ποικίλες μελέτες έχουν αναδείξει τον κύριο ρόλο που διαδραματίζει στη σήψη και στο σηπτικό shock [273, 274]. Αλλά και σε εντοπισμένες λοιμώξεις όπως είναι η μηνιγγίτιδα [275-278] και η αρθρίτιδα [279, 280]. Λίγα είναι γνωστά για το ρόλο της IL-1β στο υπεζωκοτικό υγρό και το ρόλο της στις παραπνευμονικές συλλογές, ωστόσο υπάρχουν δεδομένα που αναδεικνύουν σημαντικό ρόλο στη συμμετοχή της στις παραπνευμονικές συλλογές. Η Silva-Mejias και οι συνεργάτες της έδειξαν πως τα επίπεδα της IL-1β βρέθηκαν αυξημένα στις λοιμώδεις συλλογές συγκριτικά με τις υπεζωκοτικές συλλογές άλλης αιτιολογίας [281]. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασε και ο Αλεξανδράκης και οι συνεργάτες

όπου βρήκαν αυξημένα επίπεδα της IL-1β στις εξιδρωματικές συλλογές συγκριτικά με τις διδρωματικές [282]. Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρει και ο Naito με τους συνεργάτες του [283].

Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να προσδιορισθεί ο ρόλος που διαδραματίζει η IL-1β στις παραπνευμονικές συλλογές και τα εμπυήματα.

4.4 Ιντερλευκίνη 6 (Interleukin 6, IL-6)

Η ιντερλευκίνη – 6 είναι κυτταροκίνη μοριακού βάρους 26 kDa που μεσολαβεί στη ρύθμιση ποικίλων κυτταρικών απαντήσεων [284]. Παράγεται από πολλά κύτταρα όπως είναι τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, οι ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κερατινοκύτταρα, τα T-κύτταρα αλλά και μια σειρά όγκων παράγουν επίσης IL-6 [285-289]. Είναι ο κυριότερος παράγοντας διαφοροποίησης των B-κυττάρων, καθώς επίσης και της ενεργοποίησης των T-κυττάρων [261-263, 290]. Επιδρά επίσης στη μετάβαση των άωρων αιμοποιητικών κυττάρων από το στάδιο G₀ στο στάδιο G₁ του κυτταρικού κύκλου, καθώς επίσης και στην ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων [284]. Ο κυριότερος ρόλος της όμως, σε σχέση με την παθογένεια της σήψης έγκειται στο ότι διεγείρει τα ηπατοκύτταρα προς την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης [250, 262, 263, 269, 291]. Αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό αναφέρονται σε αρκετές περιπτώσεις, όπως η σήψη, αυτοάνοσα νοσήματα, λεμφώματα, AIDS, κίρρωση του ήπατος, καθώς και σε ασθενείς πρόσφατα μεταμοσχευμένους όπου το μόσχευμα απορρίφθηκε [292]. Επίσης αυξημένα επίπεδα στον ορό εμφανίζονται και σε οξείες καταστάσεις, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκαύματα αλλά και βακτηριακές λοιμώξεις [293].

Η κατασταλτική δράση της IL-6 στη φλεγμονή ενδέχεται να οφείλεται και στην αναστολή της παραγωγής των άλλων κυτταροκινών, όπως του TNF, την οποία έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί. Ένας άλλος μηχανισμός, μέσω του οποίου ασκεί την ανοσοκατασταλτική και αντι-φλεγμονώδη δράση της, είναι πιθανόν ότι έχει σχέση με τη ρυθμιστική επίδραση της στη λειτουργία του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα.

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για το ρόλο της IL-6 στο υπεζωκοτικό υγρό. Έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα IL-6 στο υγρό ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή λόγω κακοήθειας, ιδιαίτερα μετά από πλευρόδεση [266, 267]. Αναφέρεται επίσης στη βιβλιογραφία, πως με βάση τα επίπεδα της IL-6 στο υπεζωκοτικό υγρό μπορεί να

γίνει διάκριση ανάμεσα σε υπεζωκοτική συλλογή λόγο λοίμωξης και συλλογής που είναι συνέπεια κακοήθειας [265, 272, 294]. Ο Arkansu και οι συνεργάτες του αναφέρουν πως βρήκαν αυξημένα επίπεδα των κυτταροκινών IL-1β, IL-6 και IL-8 σε παιδιά με εμπύημα [295], ενώ οι Diaο και Kohanawa έδειξαν πως οι IL-6 και IL-10, μπορούν να βοηθήσουν στην διάκριση της υπεζωκοτικής συλλογής σε εξίδρωμα ή διίδρωμα στα ποντίκια [296].

Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να μετρηθούν οι τιμές της IL-6 στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με παραπνευμονική συλλογή ή εμπύημα και να μελετηθεί αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός παράγοντας.

Ειδικό Μέρος

5. ΣΚΟΠΟΣ

Όπως γίνεται εμφανές, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να βρεθούν ορισμένες παράμετροι οι οποίες θα βοηθούσαν στην έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση στις παραπνευμονικές συλλογές με στόχο την καλύτερη θεραπεία και πρόγνωση αυτών.

Με βάση λοιπόν τα παραπάνω δεδομένα, και λαμβάνοντας υπόψη ότι πρόκειται για φλεγμονώδη διεργασία, επιλέγηκαν να μελετηθούν παράγοντες και πρωτεΐνες που έχουν διαμεσολαβητικό ρόλο στη διαδικασία της φλεγμονής.

Για το λόγο αυτό μελετήθηκαν οι πρωτεΐνες οξείας φάσης SAA και CRP, καθώς και κυτταροκίνες που πυροδοτούν την παραγωγή των παραπάνω πρωτεϊνών, όπως TNF- α , IL-1 β , IL-6.

6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

6.1 Δείγμα ασθενών

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 57 ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λάρισας και στο «Σισμανόγλειο» γενικό νοσοκομείο Αθήνας το διάστημα μεταξύ του Ιανουαρίου του 2007 έως και τον Ιανουάριο του 2008.

Από τους ασθενείς αυτούς οι 39 ήταν άνδρες και οι 18 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας τα 67.5 (57.25 – 71.75) έτη. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά που είχαν οι ασθενείς τη στιγμή προσέλευσής τους στο Τ.Ε.Π. παρουσιάζονται στον πίνακα .

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη

Ηλικία	67,5 (57.25-71.75)
SpO2	95 (92.5-95.5)
CURB score	1 (1-2)
Ενυπάρχοντα νοσήματα – Carlson Index, n	1 (0-2)
Παρουσία χρόνιας αναπνευστικής νόσου, n	18
Εγκυστώσεις στον U/S, n	24
Πάχος διαφραγμάτων στον U/S (mm)	3 (2-3)
Έκταση συλλογής	
> 50% του ημιθωρακίου , n	9
> 1/3	16
< 1/3	18

Τα δεδομένα αναφέρονται σε μέσο όρο (IQR).

6.2 Κριτήρια συλλογής και αποκλεισμού των ασθενών στη μελέτη.

Οι ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή που πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη:

1. Η υπεζωκοτική συλλογή να είναι εξίδρωμα, σύμφωνα με τα κριτήρια του έχουν προταθεί από τον Light για την κατηγοριοποίηση του υπεζωκοτικού υγρού.
2. Ο τύπος των κυττάρων να είναι καθ' υπεροχήν πολυμορφοπυρηνικός.
3. Να έχει τεκμηριωθεί η διάγνωση της πνευμονίας με βάση τα κριτήρια της Αμερικάνικης Πνευμονολογικής Εταιρείας (American Thoracic Society, ATS).

4. Οι ασθενείς να μην έχουν λάβει αγωγή αντιμικροβιακή πριν προσέλθουν στο νοσοκομείο.

Ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ινωδολυτική αγωγή αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

6.3 Κατηγοριοποίηση των ασθενών.

Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες, με βάση το είδος της συλλογής τους:

- α) Εμπύημα,
- β) Επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και
- γ) Ανεπίπλεκτες παραπνευμονικές συλλογές,

Η κατηγοριοποίηση έγινε με βάση τα κριτήρια με τα οποία ταξινομεί τις παραπνευμονικές συλλογές το Αμερικάνικο Κολλέγιο Πνευμονολογίας (American College of Chest Physician's , ACCP) [177] που αναφέρθηκαν και παραπάνω.

Πιο συγκεκριμένα, τα εμπύματα συμπεριλάμβαναν συλλογές με πυώδη χροιά υγρού. Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονταν και συλλογές με μη πυώδη χροιά του υπεζωκοτικού υγρού αρκεί ωστόσο να είχαν απομονωθεί μικροοργανισμοί στη gram χρώση, καθώς και στις καλλιέργειες του υπεζωκοτικού υγρού.

Στην κατηγορία των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών συμπεριλήφθηκαν συλλογές με μη πυώδη χροιά του υγρού, $\text{pH} < 7.2$, ή γλυκόζη υγρού $< 40\text{mg/dl}$ ή επίπεδα $\text{LDH} > 1000\text{U/L}$ ή σε ασθενείς με παρουσία εγκυστώσεων στην ακτινογραφία ή στον υπέρηχο θώρακος.

Στις ανεπίπλεκτες παραπνευμονικές συλλογές συμπεριλήφθηκαν όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς, των οποίων οι παραπνευμονικές συλλογές που δεν εμφάνισαν κανένα από τα προηγούμενα χαρακτηριστικά.

Όλοι οι ασθενείς από τη στιγμή που προσήλθαν στο Τ.Ε.Π. αντιμετωπίστηκαν με πλήρη κλινικό, εργαστηριακό και παρακλινικό έλεγχο με βάση τα κριτήρια της Βρετανικής Πνευμονολογικής εταιρείας [133]. Ινωδολυτική αγωγή δεν χρησιμοποιήθηκε σε κανένα από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Οι ασθενείς επανεξετάστηκαν μετά από διάστημα 6 μηνών. Στους έξι μήνες οι ασθενείς υπεβλήθησαν και πάλι σε κλινική εξέταση και παρακλινικό έλεγχο. Στον παρακλινικό έλεγχο συμπεριλαμβάνονταν ακτινογραφία θώρακος, υπέρηχος στη

θωρακική κοιλότητα με επανέλεγχο του πάχους του υπεζωκότα και σπυρομέτρηση για την εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών.

Οι ασθενείς μετά την επανεκτίμησή τους ταξινομήθηκαν με βάση τα παρακάτω:

- την παρουσία εγκυστώσεων στην α/α θώρακος και τον U/S,
- το πάχος του υπεζωκότα, βάση α/α θώρακος και /U/S και τέλος,
- το επίπεδο της αναπνευστικής λειτουργίας, βάση της σπυρομέτρησης.

6.4 Βιοχημική και κυτταρολογική ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού.

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 δευδρογενάσης 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, όπου μετρήθηκε ο απόλυτος αριθμός των κυττάρων συνολικά αλλά και επιμέρους (πολυμορφοπύρρηνα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα, μεσοθηλιακά, ερυθροκύτταρα). Όλα τα δείγματα υποβλήθηκαν σε κυτταρολογική εξέταση και καλλιέργεια για αερόβια και αναερόβια βακτήρια.

Αμέσως μετά τη λήψη του δείγματος, μετρούνταν το pH του υπεζωκοτικού υγρού. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε αναλυτή αερίων αίματος (instrumentation Laboratory, USA). Όλα τα δείγματα αναλύθηκαν με εξαίρεση όσα είχαν πυώδη χροιά και παχύρρευστη σύσταση, για λόγους προστασίας του αναλυτή, τα οποία θεωρήθηκε ότι είχαν τιμή pH<7.

Ανάλογες μετρήσεις (pH, glucose, LDH, Alb, ολικά λευκώματα), πραγματοποιήθηκαν και στον ορό των αντίστοιχων ασθενών.

Με βάση το βιοχημικό έλεγχο του υπεζωκοτικού υγρού και του αίματος και με βάση τα κριτήρια του Light, έγινε και η ταυτοποίηση της συλλογής σε διίδρωμα και εξίδρωμα.

Το υπεζωκοτικό υγρό και το αίμα που προοριζόταν για ανάλυση της IL-1β, της IL-6 και του TNF-α αμέσως μετά την λήψη τους υποβλήθηκαν σε φυγοκέντρηση στις 1500 στροφές για 15 λεπτά στους 4°C και το υπερκείμενο αποθηκεύονταν στους -80°C μέχρι τη στιγμή της ανάλυσης. Για τις ουσίες SAA και CRP οι μετρήσεις γίνονταν αμέσως μετά τη λήψη του υπεζωκοτικού υγρού και του ορού.

6.5 Προσδιορισμός των SAA και CRP καθώς και IL-1β, IL-6 και TNF-α.

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης SAA και CRP προσδιορίστηκαν στο υπεζωκοτικό υγρό και τον ορό των ασθενών με τη μέθοδο της νεφελομετρίας, χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμες μεθόδους (Behring Nephelometer Analyzer 2) και εμπορικά διαθέσιμα kits, (Dade Behring, Marburg, Germany), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Οι συγκεντρώσεις της IL-1β, IL-6 και του TNF-α προσδιορίστηκαν με εμπορικά διαθέσιμα kits (Biosource Inc, Europe S.A.) και σύμφωνα με τις αρχές του πρωτοκόλλου της κατασκευάστριας εταιρείας. Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης για την IL-6 και τον TNF-α ήταν 2 pg/mL και 3 pg/mL αντίστοιχα. Η αποτελεσματικότητα αυτών των μεθόδων, πιστοποιήθηκε από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν για διαδοχικές ημέρες.

6.6 Υπέρηχος υπεζωκοτικής κοιλότητας και ακτινολογική εκτίμηση.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινογραφία θώρακος και υπέρηχο θώρακος χρησιμοποιώντας απλή κεφαλή υπερήχων (Aloka Echo Camera SSD-650^{CL}). Ο παραπάνω έλεγχος έγινε με σκοπό να εκτιμηθούν τα παρακάτω:

- Το μέγεθος της απόστασης ανάμεσα στον τοιχωματικό και τον σπλαχνικό υπεζωκότα.
- Η παρουσία ή όχι εγκυστώσεων ή πάχυνσης του υπεζωκότα στις συλλογές.
- Το μέγεθος της πάχυνσης του υπεζωκότα και το διαφραγματίων (mm).

Στον U/S οι συλλογές κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την παρουσία ή όχι εγκυστώσεων, δηλαδή με την παρουσία ηχογένειας ή όχι στην υπεζωκοτική συλλογή.

Στις ανηχοϊκές συλλογές ταξινομήσαμε τις μη επιλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές, όπου η υπεζωκοτική συλλογή δεν είχε ηχογενή στοιχεία στο χώρο ανάμεσα στον τοιχωματικό και το σπλαχνικό υπεζωκότα.

Αντιθέτως ως ηχογενείς ονομάσαμε τις συλλογές εκείνες που εμφάνισαν διαφράγματα εντός της υπεζωκοτικής συλλογής.

7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Περιγραφική στατιστική χρησιμοποιήθηκε για να συνοψίσει τα χαρακτηριστικά των ασθενών τη στιγμή που προσήλθαν για εκτίμηση στο τμήμα μας. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν με το μέσο όρο των τιμών που βρέθηκαν. Η εκτίμηση της κανονικής κατανομής έγινε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov – Smirnov *Z* test. Για την σύγκριση ανάμεσα στις συνεχόμενες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το *ANOVA test* (Στις περιπτώσεις της σύγκρισης ανάμεσα στα group χρησιμοποιήθηκε και το Bonferoni test). Η σύγκριση ανάμεσα στις κατηγοριοποιημένες μεταβλητές έγινε με chi-square test. Για να προσδιορίσουμε την πιθανή προγνωστική αξία των παραγόντων που μελετήσαμε κατασκευάσαμε καμπύλες ROC (Receiver Operating Characteristics) και προσπαθήσαμε να βρούμε τιμές με πιθανή διαγνωστική αξία. Τιμή πιθανότητας *P* μικρότερη από 0.05, θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Για τις ανάγκες της στατιστικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS 13.0 (Chicago, III, USA).

8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 57 ασθενείς, εκ των οποίων οι 39 ήταν άνδρες και οι 18 γυναίκες. Μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 67.5 έτη (57.25-71.75). Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών τη στιγμή προσέλευσής τους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών εμφανίζονται αναλυτικά στον πίνακα 4.

Με βάση τα κριτήρια με τα οποία ταξινομεί τις παραπνευμονικές συλλογές το Αμερικάνικο Κολλέγιο Πνευμονολογίας (American College of Chest Physician's , ACCP) [177] που αναφέρθηκαν και παραπάνω κατηγοριοποιήσαμε τους ασθενείς σε τρεις ομάδες. 26 ασθενείς είχαν μη επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή, 17 ασθενείς εμφάνισαν επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή και 14 ασθενείς είχαν εμπύημα.

Στην επανεκτίμηση στους 6 μήνες, 8 ασθενείς (ποσοστό 14%) απεβίωσαν, 8 ασθενείς επίσης (ποσοστό 14%) εμφάνισαν εγκυστώσεις στον απεικονιστικό έλεγχο, ενώ 5 ασθενείς (ποσοστό 8.7%) εμφάνισαν πάχυνση του τοιχώματος του υπεζωκότα μεγαλύτερη από > 1 mm. Σε αντίθεση με τους παραπάνω ασθενείς, οι υπόλοιποι 36 εμφάνισαν πλήρη αποκατάσταση της παραπνευμονικής τους συλλογής, χωρίς επιπλοκές και χωρίς υπολειπόμενες εγκυστώσεις και πάχυνση του υπεζωκότα ως συνέπεια της φλεγμονώδους διαδικασίας.

8.1 Υπεζωκοτικό υγρό, τιμές των SAA, CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α .

Τα χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού εμφανίζονται αναλυτικά στον πίνακα 5. Η μέση τιμή (IQR) των λευκοκυττάρων (κύτταρα/ $\mu\text{L} \times 10^3$) ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με ανεπíπλεκτη παραπνευμονική συλλογή (UPE) [7300 (2340 - 10950), $P < 0.009$], αλλά και στους ασθενείς με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (CPE) [2600 (850 - 5600), $P < 0.015$], συγκριτικά με τον αριθμό των λευκοκυττάρων στους ασθενείς με εμπύημα.

Τα επίπεδα των τιμών του SAA (μονάδα μέτρησης του SAA, mg/dL) στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με CPE [12.35 (2.6 - 30.8)], συγκρινόμενα με τις αντίστοιχες τιμές του στους ασθενείς με UPE [6.2 (2.4 - 15.07)], είναι μεγαλύτερα και εμφανίζουν οριακή στατιστική σημαντικότητα (ANOVA, $P < 0.04$).

Οι τιμές της CRP (μονάδα μέτρησης και της CRP, mg/dL) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες στους ασθενείς με εμπύημα (EMP) [10 (4.1 – 11.8)] και στους ασθενείς με CPE [12.2 (7.85 – 14.42)] συγκριτικά με τους ασθενείς με UPE [4.3 (1.9 – 5.82)] ($P < 0.01$).

Από τις μετρήσεις των κυτταροκινών IL-1 β , IL-6 και TNF- α δεν αναδείχθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες των παραπνευμονικών συλλογών.

8.2 Ορός, τιμές των SAA, CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α .

Οι τιμές των προαναφερόμενων παραμέτρων παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 6.

Περισσότερο αναλυτικά, η μέση τιμή (IQR) του SAA στον ορό, βρέθηκε μεγαλύτερη στους ασθενείς με CPE [80.95 (31.73 – 98.575)] συγκρινόμενη με την αντίστοιχη τιμή στους ασθενείς με UPE [29.25 (7.525 – 74.225)] ($P < 0.079$) και στους ασθενείς με EMP [52.2 (28.7 – 62.4)] ($P = 0.579$), χωρίς ωστόσο να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά.

Αντίστοιχα με τις τιμές των κυτταροκινών IL-1 β , IL-6 και TNF- α στο υπεζωκοτικό υγρό, και στον ορό δεν εμφανίσθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών.

Πίνακας 6. Τα επίπεδα των μετρούμενων παραγόντων στο υπεζωκοτικό υγρό

	EMP	CPE	UPE
	(n=14)	(n=17)	(n=26)
cells/μL $\times 10^3$ **##,^	32 (9-109.5)	2.6 (0.85-5.6)	7.3 (2.34-10.95)
Neutrophils, %	80 (68-90)	83 (62.75-90)	73 (40-83)
Albumin g/dl*,##	2.2 (1.75-2.9)	2.55 (1.775-3.05)	3.28 (3.32-4.68)
Protein, g/dl	4.65 (3.06-4.97)	4.71 (4.167-5.54)	4.35 (2.972-5.13)
Glucose, mg/dl**,##	6 (1.85-46)	23 (5.45-58.25)	102 (90.5-125.7)
LDH, U/L**,##	6035 (3138-10085)	2113 (1350-3521)	446.5 (332-575)
ph**,##	6.768 (6.07-7.13)	6.92 (6.77-7.10)	7.409 (7.3727.45)
SAA, mg/dl*,^	3.2 (0.6-8.9)	12.35 (2.6-30.8)	6.2 (2.4-15.07)
CRP, mg/dl**,##	10 (4.1-11.8)	12.2 (7.85-14.42)	4.3 (1.9-5.82)
TNF-α, pg/ml	37.77 (13.45-55)	34.06 (22.57-101.79)	16.74 (9.456-42.59)
IL-1β, pg/ml	11.74 (3.15-26.52)	2.02 (0.88-5.30)	0.7485 (0.175-9.39)
IL-6, pg/ml	50.62 (27.45-73.8)	95.36 (76.93-197.78)	323.7 (1.83-398.55)

Τα δεδομένα εμφανίζονται ως μέσες τιμές (IQR)

* $p < 0.05$ και ** $p < 0.01$ ανάμεσα σε CPE και UPE

$p < 0.05$ και ## $p < 0.01$ ανάμεσα σε UPE και EMP

^ $p < 0.05$ και ^^ $p < 0.01$ ανάμεσα σε CPE και EMP

8.3 Συσχέτιση των φλεγμονωδών παραγόντων και της έκβασης των παραπνευμονικών συλλογών μετά από 6 μήνες.

Διακρίναμε τους ασθενείς σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την έκβαση της παραπνευμονικής συλλογής μετά από 6 μήνες. Στην πρώτη κατηγορία της πλήρους αποκατάστασης ανήκαν οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι είχαν ομαλή πορεία νόσου, χωρίς επιπλοκές και στην επανεκτίμηση στους 6 μήνες δεν εμφάνισαν ινωτικά στοιχεία στον ακτινολογικό έλεγχο, όπως εγκυστώσεις ή πάχυνση του υπεζωκότα. Αντιθέτως στην δεύτερη ομάδα ανήκαν οι ασθενείς εκείνοι που δεν είχαν καλή έκβαση, δηλαδή εμφάνισαν εγκυστώσεις και πάχυνση του υπεζωκότα στην επανεκτίμηση μετά τους 6 μήνες. Τέλος στην τρίτη κατηγορία κατατάξαμε τους ασθενείς που απεβίωσαν είτε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, είτε στο ενδιάμεσο διάστημα.

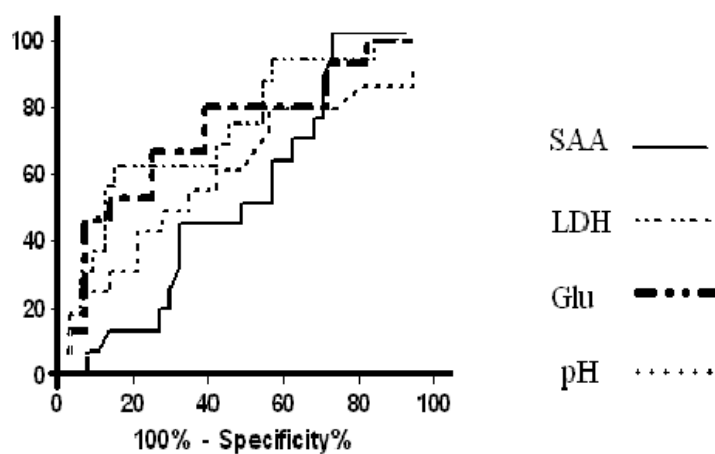
Στην πρώτη ομάδα των ασθενών, που είχαν καλή έκβαση το pH και τα επίπεδα της γλυκόζης στο υπεζωκοτικό υγρό βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ($P=0.03$ και $P=0.03$ αντίστοιχα) από αυτά των ασθενών της ομάδας με την κακή πρόγνωση. Αντιθέτως τα επίπεδα της LDH στο υπεζωκοτικό υγρό, συγκρινόμενα ανάμεσα στις δύο ομάδες, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά μικρότερα ($P=0.005$), στην ομάδα των ασθενών με καλή πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς με την κακή έκβαση. Τα αποτελέσματα φαίνονται αναλυτικότερα στον πίνακα 7.

Η IL-1β συγκρινόμενη ανάμεσα στις δύο κατηγορίες, βρέθηκε με σημαντικά υψηλότερα τα επίπεδά της στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με εγκυστώσεις και πάχυνση του υπεζωκότα [13.33 (10.95 – 30.44)] σε σχέση με τους ασθενείς που εμφάνισαν πλήρη αποκατάσταση στους 6 μήνες [2.01 (0.80 – 11.89) ($P<0.05$)].

Οι παράγοντες SAA, CRP, TNF-α και IL-6 δεν εμφάνισαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις προαναφερόμενες ομάδες.

Η ανάλυση με τις καμπύλες ROC βοήθησε στην εκτίμηση της διαγνωστικής αξίας των μετρήσεων των προαναφερόμενων φλεγμονωδών αυτών παραγόντων στο υπεζωκοτικό υγρό, όσον αφορά την έκβαση μιας παραπνευμονικής συλλογής στους 6 μήνες. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη για τους παράγοντες pH, γλυκόζη, LDH ήταν αντίστοιχα 0.65, 0.73 και 0.72 (εικόνα 1). Τιμή της γλυκόζης $< 120\text{mg/dl}$ είχε ειδικότητα 100% για την καλή πρόγνωση της παραπνευμονικής συλλογής. Ανάλογη προγνωστική αξία είχε και τιμή της LDH $< 160\text{ mg/dl}$.

Εικόνα 1. Καμπύλες ROC για SAA, γλυκόζη, pH, LDH για την προγνωστική αξία τους στην καλή έκβαση ασθενών με παραπνευμονική συλλογή στους 6 μήνες.



Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά των μετρούμενων παραγόντων στον ορό του αίματος

	EMP	CPE	UPE
	(n=14)	(n=17)	(n=26)
cells/μL x10³ ^{**,##,^}	32 (9-109.5)	2.6 (0.85-5.6)	7.3 (2.34-10.95)
Neutrophils, %	80 (68-90)	83 (62.75-90)	73 (40-83)
Albumin g/dl ^{*,##}	2.2 (1,75-2.9)	2.55 (1.775-3.05)	3.28 (3.32-4,68)
Protein, g/dl	4.65 (3.06-4.97)	4.71 (4.167-5.54)	4.35 (2.972-5.13)
Glucose, mg/dl ^{*,##}	6 (1.85-46)	23 (5.45-58.25)	102 (90.5-125.7)
LDH, U/L ^{*,##}	6035 (3138-10085)	2113 (1350-3521)	446.5 (332-575)
ph ^{*,##}	6.768 (6.07-7.13)	6.92 (6.77-7.10)	7.409 (7.3727.45)
SAA, mg/dl ^{*,^}	3.2 (0.6-8.9)	12.35 (2.6-30.8)	6.2 (2.4-15.07)
CRP, mg/dl ^{*,##}	10 (4.1-11.8)	12.2 (7.85-14.42)	4.3 (1.9-5.82)
TNF-α, pg/ml	37.77 (13.45-55)	34.06 (22.57-101.79)	16.746 (9.456-42.59)
IL-1β, pg/ml	11.74 (3.15-26.52)	2.02 (0.88-5.30)	0.7485 (0.175-9.39)
IL-6, pg/ml	50.622 (27.45-73.8)	95.36 (76.93-197.78)	323.75 (1.83-398.55)

Τα δεδομένα εμφανίζονται ως μέσες τιμές (IQR)

* p<0.05 και ** p<0.01 ανάμεσα σε CPE και UPE

p<0.05 and ## p<0.01 ανάμεσα σε UPE και EMP

^ p<0.05 and ^^ p<0.01 ανάμεσα σε CPE και EMP

Πίνακας 8. Χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού με βάση την έκβαση της PPE

	Πλήρης αποκατάσταση (n=36)	Εγκυστώσεις/πάχυνση υπεζωκότα (n=13)	Θάνατος στους 6 μήνες (n=8)
cells/μL $\times 10^3$	7.2 (4.2-12)	4.37 (9.06-182.5)	2 (1.09-13.84)
Protein, g/dl	4.6 (3.75-5.27)	4.35 (2.945-4.8225)	4.3 (2.69-4.8)
Glucose, mg/dl *	89 (56.45-112.75)	5.5 (1.52-67)	60 (13.5-83.5)
LDH, U/L+ **	603 (340.25-1655)	6641 (2334-9828)	625 (463.5-9646)
pH **	7.34 (6.95-7.43)	6.81 (6.21-7.06)	7.35 (7.03-7.41)
SAA, mg/dl	6.7 (2.55-13.3)	7.05 (1.27-16.87)	1.05 (0.4-4.62)
CRP, mg/dl	5.2 (2.5-11.55)	7.4 (4.07-11.72)	4.6 (2.72-7.59)
TNF-α, pg/ml	25.17 (11.77-59.73)	41.15 (6.67-57.69)	22.9 (12.31-43.45)
IL-1β, pg/ml *	2.01 (0.80-11.89)	13.33 (10.15-30.44)	0.56 (0.162-25.54)
IL-6, pg/ml	341.83 (146.56-383.47)	2.456	4.28(2.642-239.11)

Τα δεδομένα εμφανίζονται ως μέσες τιμές (IQR)

* $p < 0.05$ και ** $p < 0.01$ ανάμεσα στην πλήρη αποκατάσταση και τις εγκυστώσεις

9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αντιμετώπιση των παραπνευμονικών συλλογών, επομένως, εξακολουθεί να παραμένει ένα δύσκολο κλινικό πρόβλημα [120]. Σήμερα υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός απλών εξετάσεων, ωστόσο ορισμένες περιπτώσεις ασθενών παραμένουν αδιάγνωστες ή η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά ευρήματα [114, 244, 245].

Στην παρούσα μελέτη ερευνήσαμε την πιθανότητα οι τιμές του SAA στον ορό των ασθενών να έχουν προγνωστική αξία στην εξέλιξη της φλεγμονής.

Όπως αναφέραμε και στα αποτελέσματα, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε πως τα επίπεδα των τιμών του SAA στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με CPE, συγκρινόμενα με αυτά των UPE, ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα. Το προαναφερόμενο αποτέλεσμα προτείνουν πως ο SAA μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία, τέτοιο που να μπορεί να χαρακτηρίσει το είδος της φλεγμονής.

Ωστόσο τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης δεν τεκμηρίωσαν την υπόθεση πως τα επίπεδα του SAA στο υπεζωκοτικό υγρό μπορούν να μας παρέχουν τη δυνατότητα της πρόγνωσης της πορείας μιας παραπνευμονικής συλλογής. Δεν εμφανίσθηκε κάποια σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες των ασθενών που δημιουργήθηκαν με βάση την εξέλιξη της νόσου, πλήρης αποκατάσταση της παραπνευμονικής συλλογής και εγκυστώσεις/πάχυνση υπεζωκότα, σε αντίθεση με μια σειρά βιοχημικών και φλεγμονωδών δεικτών όπως pH, γλυκόζη, LDH, CRP, οι οποίοι εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Ο ρόλος του SAA στο υπεζωκοτικό υγρό δεν είναι ιδιαίτερα γνωστός. Πολύ λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη διερεύνηση του στις υπεζωκοτικές συλλογές και ακόμα λιγότερες με το ρόλο του στις παραπνευμονικές συλλογές και τα εμπυήματα υπεζωκότα. Πιο συγκεκριμένα, στη βιβλιογραφία υπάρχει μία μόνο μελέτη για το SAA στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με παραπνευμονική συλλογή. Η Okino και οι

συνεργάτες της μελέτησαν το ρόλο του SAA σε ασθενείς με παραπνευμονικές συλλογές [260]. Οι συγγραφείς στη προαναφερόμενη μελέτη συνέκριναν τις τιμές των πρωτεϊνών οξείας φάσης SAA και CRP, καθώς και το λόγο των τιμών τους στο υπεζωκοτικό υγρό προς τις αντίστοιχες τιμές τους στον ορό, για κάθε μία ξεχωριστά. Με βάση τα αποτελέσματά τους προτείνουν το SAA ως παράγοντα διάκρισης ανάμεσα στα εξιδρώματα και τα διδρώματα [260].

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε πως η μέτρηση των επιπέδων του SAA (mg/dl) στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με παραπνευμονική συλλογή θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης κατάταξης και παροχέτευσης της. Συγκεκριμένα τα επίπεδα των τιμών του SAA στις CPE βρέθηκαν συγκρινόμενα με αυτά των UPE σημαντικά μεγαλύτερα ($P < 0.04$).

Επομένως η μέτρηση των τιμών του SAA στο υπεζωκοτικό υγρό είναι πιθανό να μας βοηθάει, συνεπικουρούμενη με τα μέχρι τώρα κριτήρια ($\text{pH}_{\text{πλ. υγρού}} < 7.2$, κριτήρια Light, ACCP) [1, 177, 179] στην γρηγορότερη και ταχύτερη παροχέτευση κάποιας συλλογής πριν αυτή εξελιχθεί σε πιο σοβαρή κατάσταση. Επίσης συμβάλλει και στην αποφυγή επιπλοκών της παραπνευμονικής συλλογής, και κατά συνέπεια και αποφυγής πιο παρεμβατικής θεραπείας, όπως η χειρουργική αντιμετώπιση.

Ωστόσο, με βάση τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης, ο SAA δεν μπορεί να μας βοηθήσει στην πρόγνωση της εξέλιξης της παραπνευμονικής συλλογής. Η σύγκριση ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών στους έξι μήνες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, η μία ομάδα ήταν αυτή της πλήρους αποκατάστασης και η άλλη ομάδα με τις εγκυστώσεις και την πάχυνση του υπεζωκότα, έγινε με βάση την κλινική και ακτινολογική έκβαση, δεν ανέδειξε κάποια ουσιαστική, στατιστικά σημαντική διαφορά.

Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα του SAA, όσον αφορά την έκβαση της συλλογής και των ασθενών κατά συνέπεια, παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί για

την διάγνωση και την πρόγνωση της έκβασης της συλλογής στο παρελθόν, όπως το pH, η γλυκόζη και η LDH [4], εμφάνισαν αξιοσημείωτη διαγνωστική ακρίβεια.

Ειδικότερα, η προγνωστική ακρίβεια της LDH στην έκβαση της υπεζωκοτικής συλλογής, καθώς επίσης και της γλυκόζης του υπεζωκοτικού υγρού είναι αξιοσημείωτη. Συγκεκριμένα, τιμές LDH < 160 mg/dl και γλυκόζης > 120mg/dl εμφάνισαν ειδικότητα της τάξης του 100% για τους ασθενείς που είχαν πλήρη αποκατάσταση στους έξι μήνες.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω ο SAA, όπως άλλωστε και η CRP, είναι πρωτεΐνες οξείας φάσης, και ως εκ τούτου η προοδευτική αύξηση των επιπέδων του σε μία εξελισσόμενη φλεγμονώδη διαδικασία όπως είναι οι παραπνευμονικές συλλογές είναι κάτι αναμενόμενο [248, 250, 297]. Η Okino και οι συνεργάτες της επισημαίνουν πως η συγκέντρωση της εκάστοτε ουσίας στο υπεζωκοτικό υγρό έχει άμεση συσχέτιση με δύο παράγοντες: 1. Τη διαπερατότητα της μεμβράνης – υπεζωκότα στη συγκεκριμένη περίπτωση - η οποία λόγω της φλεγμονής αυξάνεται και 2. η πρωτεόλυση που συμβαίνει στο υπεζωκοτικό υγρό, συνέπεια της αύξησης των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων, που έχει ως συνέπεια τη μείωση των επιπέδων των πρωτεϊνών [260]. Στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα του SAA βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στις CPE από τα αντίστοιχα στις UPE. Το παραπάνω εύρημα πιθανόν να είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής του υπεζωκότα που έχει ως συνέπεια την τοπική παραγωγή του, από μονοκύτταρα που διεγείρονται και παράγουν SAA [298]. Επίσης η φλεγμονή έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας των μεμβρανών με αποτέλεσμα ένας μέρος του SAA να προέρχεται και από τη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό πιστοποιείται και από τη μελέτη της Okino και των συνεργατών της όπου τα επίπεδα των τιμών του SAA ανάμεσα στο υπεζωκοτικό υγρό και τον ορό εμφάνισαν θετική συσχέτιση [260].

Αντιθέτως, τα επίπεδα του SAA στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με εμπύημα ήταν ιδιαίτερα χαμηλά. Χαρακτηριστικό είναι πως οι τιμές του SAA στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με εμπύημα ήταν στα ίδια περίπου επίπεδα με τις αντίστοιχες των ασθενών με UPE. Το ερώτημα που προκύπτει από τα δεδομένα αυτά είναι η αντίθεση που εμφανίζεται ανάμεσα στην εξέλιξη της φλεγμονώδους διαδικασίας και των τιμών του SAA. Θα περιμέναμε επομένως οι τιμές του SAA να είναι μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των CPE. Αντίθετα στην συγκεκριμένη περίπτωση εμφανίζεται μείωση των επιπέδων των τιμών του SAA. Η πιθανότερη εξήγηση του φαινομένου αυτού, είναι πως το όξινο περιβάλλον που δημιουργείται στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με εμπύημα έχει ως αποτέλεσμα την κροκύδωση των πρωτεϊνών, κατά συνέπεια και του SAA, από τα ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρρηνα που επικρατούν στο υγρό [299].

Επιπλέον, η πρωτεόλυση στο υπεζωκοτικό υγρό του SAA είναι αναμενόμενη καθώς: α). Κομμάτια SAA έχουν βρεθεί στο αρθρικό υγρό ασθενών [299] με ρευματοειδή αρθρίτιδα, β). ο SAA πρωτεολύεται από λυσοσωμικά ένζυμα των πολυμορφοπύρρηνων κυττάρων [299], όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, και τέλος γ). υπάρχουν συγκεκριμένοι υποδοχείς για το SAA στα μακροφάγα [300] και στα πολυμορφοπύρρηνα [301]. Αντίστοιχες διαδικασίες συμβαίνουν και όσον αφορά τη CRP [302, 303].

Την παραγωγή του SAA πυροδοτεί μια σειρά από κυτταροκίνες, κυριότερη των οποίων είναι η IL-6. Η κυτταροκίνη IL-6 παράγεται από ένα μεγάλο αριθμό κυττάρων, κυρίως όμως από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα [249]. Δεν είναι όμως μόνο η IL-6 που επάγει την παραγωγή του SAA. Οι κυτταροκίνες TNF-α και IL-1β είναι διαμεσολαβητές της φλεγμονής που ενδεχομένως να προκαλούν την παραγωγή του SAA [249]. Για το λόγο αυτό στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να συσχετισθούν τα επίπεδα του SAA στο υπεζωκοτικό υγρό και τον ορό του

αίματος, με τα επίπεδα των προαναφερόμενων κυτταροκινών. Με βάση τα δεδομένα της μελέτης δεν εμφανίζεται κάποια ιδιαίτερη συσχέτιση ανάμεσα στο SAA και τις κυτταροκίνες TNF- α , IL-6 και IL-1 β τόσο στο υπεζωκοτικό υγρό όσο και στον ορό των ασθενών.

Ωστόσο τα παραπάνω δεδομένα δεν αποκλείουν την σχέση ανάμεσα στους παραπάνω παράγοντες, εφόσον είναι δεδομένο πως οι αναφερόμενες κυτταροκίνες συμμετέχουν ενεργά στη φλεγμονώδη διαδικασία.

Πιο συγκεκριμένα, η IL-6 αναφέρεται στην βιβλιογραφία ως παράγοντας συστηματικής ενεργοποίησης των φλεγμονωδών κυτταροκινών [304], καθώς επίσης έχουν συσχετισθεί οι αυξημένες τιμές της και με κακή πρόγνωση στη σοβαρή πνευμονία, τη σήψη και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) [305, 306]. Ο ρόλος της στις παραπνευμονικές συλλογές δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. Η Ξηρουχάκη και οι συνεργάτες της θεωρούν πως η IL-6 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης διάκρισης των εξιδρωματικών συλλογών μεταξύ τους, εφόσον βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα της IL-6 στα εξιδρώματα συγκριτικά με τα διυδώματα του υπεζωκοτικού υγρού και ιδιαίτερα υψηλότερες οι τιμές στις φυματιώδεις υπεζωκοτικές συλλογές συγκριτικά με τις παραπνευμονικές και τις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές [261]. Ανάλογα ευρήματα συστήνει και ο Yokoyama με τους συνεργάτες του, όπου και αυτοί με τη σειρά τους προτείνουν την IL-6 ως παράγοντα που συμβάλει στη διαφορική διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών, λόγο των αυξημένων τιμών της IL-6 στις εξιδρωματικές συλλογές και κατεξοχήν στις φυματιώδεις υπεζωκοτικές, ενώ επιβεβαιώνει την τοπική παραγωγή της στην υπεζωκοτική κοιλότητα και τη πρόκληση παραγωγής CRP [294]. Τις παραπάνω διαπιστώσεις επιβεβαιώνει και ο Αλεξανδράκης με τους συνεργάτες του [268]. Τέλος αναφορά για τη δράση της IL-6 γίνεται και στα παιδιά, όπου ο Akarsu και οι συνεργάτες επιβεβαιώνουν τη δράση της στις φλεγμονώδεις διαδικασίες

βρίσκοντας αυξημένες τιμές της στις παραπνευμονικές και τις φυματιώδεις συλλογές [295].

Αυξημένα επίπεδα του παράγοντα TNF-α έχουν βρεθεί σε αρκετές λοιμώξεις και στις παραπνευμονικές συλλογές [265, 307]. Διαδραματίζει άμεσο και έμμεσο ρόλο στην αμυντική λειτουργία του ξενιστή ενάντια στους λοιμογόνους μικροοργανισμούς είτε συμμετέχοντας άμεσα στη καταστροφή τους είτε ενεργοποιώντας φαγοκύτταρα [308, 309]. Η κυτταροκίνη αυτή βρίσκεται στην κεφαλή του καταρράκτη των φλεγμονωδών κυτταροκινών και ενδεχόμενη αύξηση των τιμών της στο υπεζωκοτικό υγρό είναι πιθανόν να σχετίζεται με φλεγμονή του υπεζωκότα [309]. Επιπλέον, ο TNF-α προκαλεί την ενεργοποίηση των ινοβλαστών και την παραγωγή κολλαγόνου, διαδικασίες που ενδεχομένως να σχετίζονται με την ίνωση που παρατηρείται στην υπεζωκοτική κοιλότητα, συνέπεια της φλεγμονής [310]. Ο Porcel και συνεργάτες του προτείνουν τον παράγοντα TNF-α ως έναν εξαιρετικό βιοχημικό παράγοντα της φλεγμονής, οι τιμές του οποίου μπορούν να συμβάλουν στην έγκαιρη θεραπευτική παροχέτευση των παραπνευμονικών συλλογών [307]. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας ως σημείο αναφορά των τιμών του TNF-α στο υπεζωκοτικό υγρό το 80pg/mL, αναφέρει πως συγκριτικά με τους παραδοσιακούς δείκτες παροχέτευσης ή μη του υγρού (pH, LDH, γλυκόζη), ο TNF-α εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία και παρόμοια ειδικότητα [307]. Ωστόσο οι περισσότερες αναφορές που γίνονται για τον TNF-α στο υπεζωκοτικό υγρό συσχετίζουν τα επίπεδα του με τις εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές και ιδιαίτερα τις φυματιώδεις και τις παραπνευμονικές συλλογές [311]. Οι Barnes και Kim με τους συνεργάτες τους αντίστοιχα, βρήκαν τα επίπεδα του TNF-α υψηλότερα στους ασθενείς με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή συγκριτικά με αυτούς που είχαν υπεζωκοτική συλλογή άλλης αιτιολογίας [88, 311]. Ανάλογα ευρήματα παρουσιάζει και η Ξηρουχάκη με τους συνεργάτες της, όπου αυξημένα επίπεδα TNF-α εμφανίζουν όλες οι εξιδρωματικές

συλλογές συγκρινόμενες με τις διδρωματικές συλλογές [261]. Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδηλώνουν το ενδεχόμενο ο φλεγμονώδης αυτός παράγοντας να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του υπεζωκότα [262, 272]. Ωστόσο η άποψη του Solerbon και των συνεργατών του αντιτίθεται στα παραπάνω δεδομένα, εφόσον όπως υποστηρίζει στη μελέτη του, ο παράγοντας TNF-α δεν βοηθάει ουσιαστικά στη διάκριση των εξιδρωματικών συλλογών μεταξύ τους και ιδιαίτερα των παραπνευμονικών [312].

Η IL-1β έχει ποικίλες βιολογικές δραστηριότητες, ιδίως ως διαμεσολαβητής της φλεγμονής, είτε η ίδια αυτή καθ' εαυτή, είτε ενεργοποιώντας αυτή με τη σειρά της μια σειρά από κυτταροκίνες και άλλους διαμεσολαβητές της φλεγμονώδους διαδικασίας [313]. Ο ρόλος της IL-1β έχει μελετηθεί σε μια σειρά λοιμώδεις και παθολογικές καταστάσεις. Μελέτες αναφέρουν πως σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα, η μέτρηση των επιπέδων της IL-1β συμβάλει στην διάκριση της σε μικροβιακή ή άλλης αιτιολογίας [275, 314]. Επίσης ο Saez-Llorens και οι συνεργάτες του μελέτησαν το ρόλο της IL-1β στο αρθρικό υγρό παιδιών με διάφορες μορφές αρθρίτιδας, βρίσκοντας αυξημένες τιμές της κυρίως στη σηπτική αρθρίτιδα [280]. Ωστόσο ο ρόλος της στις υπεζωκοτικές και ιδιαίτερα στις παραπνευμονικές συλλογές εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο μελέτης. Ο Shimokata και οι συνεργάτες του μελέτησαν το ρόλο της IL-1β σε υπεζωκοτικές συλλογές ασθενών φυματιώδους και κακοήθους αιτιολογίας, χωρίς να βρει κάποια ουσιαστική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες [315]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω δεδομένα η Silva-Mejias με τους συνεργάτες της έδειξε ότι υπεζωκοτική συλλογή με επίπεδα IL-1β > 200pg/mL συνηγορούν, με ευαισθησία 100%, ειδικότητα 96% και προγνωστική αξία κοντά στο 0.82, υπέρ του εμπυήματος [281]. Τέλος η Esther και οι συνεργάτες της αναφέρουν πως μετρώντας τα επίπεδα της IL-1β στο υγρό ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή έχουν ευαισθησία περίπου 55.6% και ειδικότητα 91.3% για τις παραπνευμονικές συλλογές [285]. Στην

παρούσα μελέτη οι τιμές της IL-1β ήταν υψηλότερες στις CPE συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες τιμές στις UPE χωρίς ωστόσο να εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0.088$). Είναι δύσκολο επομένως με βάση τα παραπάνω δεδομένα να καθοριστεί τιμή αναφοράς που να έχει διαγνωστική αξία στις παραπνευμονικές συλλογές. Ωστόσο, τα επίπεδα της IL-1β συσχετίστηκαν με την έκβαση της συλλογής στους 6 μήνες, καθώς βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με πάχυνση του τοιχώματος ή υπολειπόμενες εγκυστώσεις ($P < 0.05$). Ωστόσο χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να πιστοποιηθεί τα παραπάνω εύρημα.

Επομένως οι κυτταροκίνες TNF-α, IL-1β και IL-6 συσχετίζονται με τη διαδικασία της φλεγμονής και ενδεχομένως να παίζουν σημαντικό ρόλο και στην εξέλιξη των παραπνευμονικών συλλογών. Υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία ωστόσο δεν πιστοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Είναι ενδεχόμενο να απαιτεί μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων. Ταυτόχρονα δεν επιβεβαιώθηκε η αρχική υπόθεση για συσχέτιση των κυτταροκινών αυτών με το SAA. Ο αριθμός των ασθενών και σε αυτή την περίπτωση ίσως να μην ήταν επαρκής. Επίσης όπως αναφέρθηκε και παραπάνω το όξινο περιβάλλον των συλλογών ενδεχομένως να επηρεάζει την ανάδειξη τέτοιου είδους συσχέτισης, λόγω της κροκύδωσης και πρωτεόλυσης που συμβαίνει στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Ωστόσο είναι σημαντικό να μελετηθεί περαιτέρω η διαγνωστική αξία της IL-1β στην έκβαση μιας παραπνευμονικής συλλογής.

Τέλος τα αποτελέσματα αναδεικνύουν αύξηση των επιπέδων του SAA στις CPE. Θα μπορούσε επομένως να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτικός παράγοντας στη διάγνωση των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών από τα εμπύματα. Δεν πιστοποιήθηκε όμως η αρχική υπόθεση για την προγνωστική αξία όσον αφορά την έκβαση της συλλογής. Σε αντίθεση με τους παραδοσιακούς δείκτες, pH, LDH, γλυκόζη.

Είναι εμφανές λοιπόν πως από την παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να διερευνηθεί ο ρόλος του SAA στις παραπνευμονικές συλλογές, ωστόσο η πιστοποίηση των αποτελεσμάτων, αλλά και για περισσότερες πληροφορίες είναι απαραίτητο να μελετηθεί εκτενέστερα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη συγκεκριμένη μελέτη έγινε προσπάθεια να διερευνήσουμε το ρόλο αλλά και τη διαγνωστική αξία που ενδεχομένως να έχουν ο SAA, η CRP, αλλά και οι κυτταροκίνες IL-1β, IL-6 και TNF-α στις παραπνευμονικές.

Συμπερασματικά λοιπόν βρέθηκαν τα εξής αποτελέσματα:

1. Επιβεβαιώθηκε και με την παρούσα μελέτη πως όσο εξελίσσεται μία παραπνευμονική συλλογή, τόσο περισσότερο εξελίσσεται και η διαδικασία της φλεγμονής. Χαρακτηριστικά, τα επίπεδα των λευκοκυττάρων στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με μη επιπλεγμένη, αλλά και επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά μικρότερα, συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα στους ασθενείς με εμπύημα.

2. Τα επίπεδα των τιμών του SAA στο υγρό των ασθενών με CPE, συγκρινόμενα με αυτά των UPE, ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να συμβάλει στην κατάταξη μιας παραπνευμονικής συλλογής σε επιπλεγμένη ή ανεπίπλεκτη, σε συνδυασμό και με τα υπόλοιπα κριτήρια, αλλά και στην πιο επιθετική κλινική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

3. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης δεν τεκμηρίωσαν την υπόθεση πως τα επίπεδα του SAA στο υπεζωκοτικό υγρό μπορούν να μας παρέχουν τη δυνατότητα της πρόγνωσης της πορείας μιας παραπνευμονικής συλλογής.

4. Η IL-1β θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης, δεδομένης της στατιστικά σημαντικής μεγαλύτερης τιμής που εμφάνισε στους ασθενείς με κακή πρόγνωση στους 6 μήνες.

5. Τέλος, οι τιμές του pH, της γλυκόζης αλλά και της LDH εμφάνισαν αξιοσημείωτη διαγνωστική ακρίβεια στην πρόγνωση της έκβασης μιας παραπνευμονικής συλλογής. Συγκεκριμένα, τιμές LDH < 160 mg/dl και γλυκόζης >

120mg/dl εμφάνισαν ειδικότητα της τάξης του 100% για τους ασθενείς που είχαν πλήρη αποκατάσταση στους έξι μήνες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Παραπνευμονική συλλογή ονομάζεται κάθε υπεζωκοτική συλλογή που δημιουργείται δευτεροπαθώς μετά από πνευμονία (μικροβιακής ή ιογενούς αιτιολογίας) ή σε απόστημα πνεύμονα. Προσβάλλονται περίπου 60.000 ενήλικες στις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο και εμφανίζει θνητότητα περίπου 15%

Σκοπός: Μελετήσαμε τη διαγνωστική αξία και τον προγνωστικό ρόλο του SAA, της CRP και των κυτταροκινών IL-1 β , IL-6 και TNF- α στις παραπνευμονικές συλλογές, καθώς και τη μεταξύ τους συσχέτιση.

Υλικό και Μέθοδος: Μελετήθηκαν 57 ασθενείς που προσήλθαν με παραπνευμονική συλλογή και εμπύημα υπεζωκότα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λάρισας και στο «Σισμανόγλειο» γενικό νοσοκομείο Αθήνας το διάστημα μεταξύ του Ιανουαρίου του 2007 έως και τον Ιανουάριο του 2008. Κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο όλοι οι ασθενείς παρακεντήθηκαν και μελετήθηκαν στο υπεζωκοτικό υγρό και τον ορό των ασθενών οι παράγοντες SAA, CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α . Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα 6 μηνών, όπου επανεκτιμήθηκε η υπεζωκοτική τους συλλογή.

Αποτελέσματα: Η μέση τιμή του SAA στο υπεζωκοτικό υγρό (mg/dL) των CPE συγκρινόμενη με την αντίστοιχη των ασθενών με UPE, ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ($P < 0.04$). Τα αντίστοιχα επίπεδα της μέσης τιμής της CRP στο υπεζωκοτικό υγρό, βρέθηκαν μεγαλύτερα στους ασθενείς με εμπύημα και CPE, συγκριτικά με τους ασθενείς με UPE ($P < 0.01$). Οι τιμές των κυτταροκινών IL-1 β , IL-6 και TNF- α δεν εμφάνισαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διάφορες κατηγορίες των παραπνευμονικών συλλογών. Επίσης, οι τιμές του SAA δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με διαφορετική έκβαση της παραπνευμονικής τους συλλογής μετά από 6 μήνες. Αντιθέτως οι ασθενείς με πλήρη αποκατάσταση της συλλογής τους μετά από 6 μήνες εμφάνισαν

στατιστικά μεγαλύτερες τιμές των pH, γλυκόζη ($P = 0.03$) και στατιστικά μικρότερες τιμές της LDH ($P = 0.005$), IL-1β ($P < 0.05$), συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν καλή πρόγνωση στους 6 μήνες.

Συμπέρασμα: Οι τιμές του SAA αυξάνονται στους ασθενείς με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή γεγονός που υποδεικνύει πως θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης διάκρισης και διαφορικής διάγνωσης των επιπλεγμένων από τις ανεπίπλεκτες παραπνευμονικές συλλογές. Ωστόσο με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν έχει ισχυρή προγνωστική αξία για την εξέλιξη μιας παραπνευμονικής συλλογής. Αντιθέτως δείκτες όπως το pH, η γλυκόζη και η LDH έχουν ευαθησία 100% στη πρόγνωση μιας παραπνευμονικής συλλογής στους 6 μήνες. Ισχυρή προγνωστική αξία για την εξέλιξη μιας παραπνευμονικής συλλογής στους 6 μήνες εμφάνισε επίσης και η κυτταροκίνη IL-1β σε αντίθεση με τις IL-6 και TNF-α.

ABSTRACT

Study objectives: To assess Serum amyloid-alpha (SAA) pleural fluid levels in parapneumonic effusion (PPE) and to investigate SAA diagnostic performance in the diagnosis and outcome of PPE.

Methods: We studied prospectively 57 consecutive patients with PPE (classified as empyema (EMP), complicated (CPE) and uncomplicated parapneumonic effusion (UPE). Serum amyloid α (SAA), CRP, TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels were evaluated in serum and pleural fluid at baseline. Patients were followed for 6 months to detect pleural thickening or loculations.

Results: Pleural fluid SAA levels (mg/dl) median (IQR) were significantly higher in CPE compared to UPE ($p<0.04$); CRP levels were significantly higher in EMP and CPE compared to UPE ($p<0.01$). There was no significant difference between IL-1 β , IL-6, TNF- α level in different PPE forms. No significant association between SAA levels and 6-month outcome was found. At 6 months, patients with no evidence of loculations/thickening had significantly higher pleural fluid pH and glucose levels ($p=0.03$), lower LDH ($p=0.005$) and IL-1 β levels ($p=0.001$) compared to patients who presented loculations/pleural thickening.

Conclusions: SAA is increased in complicated PPE and it might be used as an alternative marker for discriminating between UPE and CPE. However, SAA levels did not demonstrate considerable diagnostic performance in identifying patients who develop pleural thickening/loculations after a PPE.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Light, R.W., *Parapneumonic effusions and empyema*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(1): p. 75-80.
2. Kalfa, N., et al., *Ideal timing of thoracoscopic decortication and drainage for empyema in children*. Surg Endosc, 2004. **18**(3): p. 472-7.
3. Chapman, S.J. and R.J. Davies, *The management of pleural space infections*. Respiriology, 2004. **9**(1): p. 4-11.
4. Light, R.W., *A new classification of parapneumonic effusions and empyema*. Chest, 1995. **108**(2): p. 299-301.
5. Andrews NC, P.E., Shaw RR, Wilson NJ, Webb WR, *Thoracic empyema*. Arch Dis Child, 2003. **88**(10): p. 18-21.
6. Jaffe, A. and G. Cohen, *Thoracic empyema*. Arch Dis Child, 2003. **88**(10): p. 839-41.
7. Bartlett, J.G. and S.M. Finegold, *Anaerobic infections of the lung and pleural space*. Am Rev Respir Dis, 1974. **110**(1): p. 56-77.
8. Hsu-Chia, H.-Y.C., Chang-Wen Chen, Cheng-Hung Lee and Tzuen-Ren Hsiue, *Predicting factors for outcome of tube thoracostomy in Complicated Parapneumonic Effusion or Empyema*. Chest, 1999. **115**: p. 751-756.
9. 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.
10. Meyer, J.A., *Gothard Bulau and closed water-seal drainage for empyema, 1875-1891*. Ann Thorac Surg, 1989. **48**(4): p. 597-9.
11. Peters, R.M., *Empyema thoracis: historical perspective*. Ann Thorac Surg, 1989. **48**(2): p. 306-8.
12. Heffner, J.E., *Diagnosis and management of thoracic empyemas*. Curr Opin Pulm Med, 1996. **2**(3): p. 198-205.
13. Bartlett, J.G., *Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space*. Clin Infect Dis, 1993. **16 Suppl 4**: p. S248-55.
14. Stiles, Q.R., et al., *Pleural empyema in children*. Ann Thorac Surg, 1970. **10**(1): p. 37-44.
15. Wallenhaupt, S.L., *Surgical management of thoracic empyema*. J Thorac Imaging, 1991. **6**(3): p. 80-8.
16. Sahn, S.A., *Management of complicated parapneumonic effusions*. Am Rev Respir Dis, 1993. **148**(3): p. 813-17.
17. Tillett, W.S. and S. Sherry, *The effect in patients of streptococcal fibrinolysin and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations*. J Clin Invest, 1949. **28**(1): p. 173-90.
18. Wait, M.A., et al., *A randomized trial of empyema therapy*. Chest, 1997. **111**(6): p. 1548-51.
19. Wang, N.S., *Anatomy and physiology of the pleural space*. Clin Chest Med, 1985. **6**(1): p. 3-16.
20. Harley, *Anatomy of the pleura*. Semin Respir Med, 1987. **9**: p. 1-2.

21. Davila RM, C.E., *Anatomic organization and function of the human pleura*. Semin Respir Crit Care Med, 1995. **16**: p. 261-268.
22. Agostoni, E., G. Miserocchi, and M.V. Bonanni, *Thickness and pressure of the pleural liquid in some mammals*. Respir Physiol, 1969. **6**(2): p. 245-56.
23. Albertine, K.H., et al., *Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura*. Am J Anat, 1982. **165**(3): p. 277-94.
24. Andrews, P.M. and K.R. Porter, *The ultrastructural morphology and possible functional significance of mesothelial microvilli*. Anat Rec, 1973. **177**(3): p. 409-26.
25. Odor, D.L., *Observations of the rat mesothelium with the electron and phase microscopes*. Am J Anat, 1954. **95**(3): p. 433-65.
26. Wheeldon, E.B., A.T. Mariassy, and K.D. McSparran, *The pleura: a combined light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study in the sheep. II. Response to injury*. Exp Lung Res, 1983. **5**(2): p. 125-40.
27. Madison, L.D., et al., *Regulation of surface topography of mouse peritoneal cells. Formation of microvilli and vesiculated pits on omental mesothelial cells by serum and other proteins*. J Cell Biol, 1979. **82**(3): p. 783-97.
28. Wang, *Mesothelial cells in situ*. In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *The pleura in health and disease*. New York Marcel Dekker, Inc., 1985. pp.: p. 23-42.
29. Whitaker, D., J.M. Papadimitriou, and M.N. Walters, *The mesothelium: a histochemical study of resting mesothelial cells*. J Pathol, 1980. **132**(3): p. 273-84.
30. Whitaker, D., J.M. Papadimitriou, and M.N. Walters, *The mesothelium: a cytochemical study of "activated" mesothelial cells*. J Pathol, 1982. **136**(3): p. 169-79.
31. Whitaker, D. and J. Papadimitriou, *Mesothelial healing: morphological and kinetic investigations*. J Pathol, 1985. **145**(2): p. 159-75.
32. Antony, V.B., *Immunological mechanisms in pleural disease*. Eur Respir J, 2003. **21**(3): p. 539-44.
33. Miserocchi, G. and E. Agostoni, *Contents of the pleural space*. J Appl Physiol, 1971. **30**(2): p. 208-13.
34. Broaddus, V.C. and M. Araya, *Liquid and protein dynamics using a new minimally invasive pleural catheter in rabbits*. J Appl Physiol, 1992. **72**(3): p. 851-7.
35. Agostoni, E. and L. Zocchi, *Solute-coupled liquid absorption from the pleural space*. Respir Physiol, 1990. **81**(1): p. 19-27.
36. Sahn, S.A., et al., *Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications*. Lung, 1979. **156**(1): p. 63-9.
37. Mellins, R.B., O.R. Levine, and A.P. Fishman, *Effect of systemic and pulmonary venous hypertension on pleural and pericardial fluid accumulation*. J Appl Physiol, 1970. **29**(5): p. 564-9.
38. Broaddus, V.C., et al., *Developmental changes in pleural liquid protein concentration in sheep*. Am Rev Respir Dis, 1991. **143**(1): p. 38-41.

39. Wiener-Kronish, J.P., et al., *Protein egress and entry rates in pleural fluid and plasma in sheep*. J Appl Physiol, 1984. **56**(2): p. 459-63.
40. 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.
41. Negrini, D., et al., *Permeability of parietal pleura to liquid and proteins*. J Appl Physiol, 1994. **76**(2): p. 627-33.
42. Zocchi, L., D. Cremaschi, and E. Agostoni, *Liquid volume, Na⁺ and mannitol concentration in a hypertonic mannitol-Ringer hydrothorax*. Respir Physiol, 1992. **89**(3): p. 341-51.
43. Zocchi, L., et al., *Diffusional permeability of rabbit mesothelium*. J Appl Physiol, 1998. **85**(2): p. 471-7.
44. Agostoni, E., F. Bodega, and L. Zocchi, *Equivalent radius of paracellular "pores" of the mesothelium*. J Appl Physiol, 1999. **87**(2): p. 538-44.
45. Bodega, F., L. Zocchi, and E. Agostoni, *Macromolecule transfer through mesothelium and connective tissue*. J Appl Physiol, 2000. **89**(6): p. 2165-73.
46. Bodega, F., et al., *Electrical resistance and ion diffusion through mesothelium*. Respir Physiol, 2001. **124**(3): p. 231-41.
47. Negrini, D., M. del Fabbro, and D. Venturoli, *Fluid exchanges across the parietal peritoneal and pleural mesothelia*. J Appl Physiol, 1993. **74**(4): p. 1779-84.
48. Lai-Fook, S.J. and M.R. Kaplowitz, *Pleural protein concentration and liquid volume in spontaneously hypertensive rats*. Microvasc Res, 1988. **35**(1): p. 101-8.
49. Miserocchi G, N.D., *Pleural space: pressure and fluid dynamics*. In: Crystal RG, West JB, eds. The Lung: Scientific Foundations, 1997: p. pp. 1217-1255.
50. Zocchi, L., E. Agostoni, and D. Cremaschi, *Electrolyte transport across the pleura of rabbits*. Respir Physiol, 1991. **86**(1): p. 125-38.
51. Rossi GA, S.O., *Cells of the mesothelial space*. In Crystal RG, West JB, eds. The Lung: Scientific Foundations, 1997. **pp**: p. 971-979.
52. Agostoni, E., *Mechanics of the pleural space*. Physiol Rev, 1972. **52**(1): p. 57-128.
53. Lai-Fook, S.J. and J.R. Rodarte, *Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure*. J Appl Physiol, 1991. **70**(3): p. 967-78.
54. Agostoni, E. and E. D'Angelo, *Pleural liquid pressure*. J Appl Physiol, 1991. **71**(2): p. 393-403.
55. Agostoni, E. and L. Zocchi, *Mechanical coupling and liquid exchanges in the pleural space*. Clin Chest Med, 1998. **19**(2): p. 241-60.
56. Wang, N.S., *Anatomy of the pleura*. Clin Chest Med, 1998. **19**(2): p. 229-40.
57. Agostoni, E., *Mechanics of the pleural space*. In: Macklem PT, Mead J, eds. Handbook of Physiology: The Respiratory System, Mechanics of Breathing, 1986. **pp**: p. 531-559.
58. 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.

59. Negrini, D., et al., *Regional protein absorption rates from the pleural cavity in dogs*. J Appl Physiol, 1985. **58**(6): p. 2062-7.
60. Negrini, D., S.T. Ballard, and J.N. Benoit, *Contribution of lymphatic myogenic activity and respiratory movements to pleural lymph flow*. J Appl Physiol, 1994. **76**(6): p. 2267-74.
61. Michel, C.C. and F.E. Curry, *Microvascular permeability*. Physiol Rev, 1999. **79**(3): p. 703-61.
62. Pappenheimer, J.R., E.M. Renkin, and L.M. Borrero, *Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes; a contribution to the pore theory of capillary permeability*. Am J Physiol, 1951. **167**(1): p. 13-46.
63. Michel, C.C., *The transport of albumin: a critique of the vesicular system in transendothelial transport*. Am Rev Respir Dis, 1992. **146**(5 Pt 2): p. S32-6.
64. Renkin, E.M., *Filtration, diffusion, and molecular sieving through porous cellulose membranes*. J Gen Physiol, 1954. **38**(2): p. 225-43.
65. Renkin, E.M., *Multiple pathways of capillary permeability*. Circ Res, 1977. **41**(6): p. 735-43.
66. Levick, *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. 1991.
67. Landis ER, P.J., *Exchange of substances through the capillary walls*. In: Hamilton WF, Down P, eds. Handbook of Physiology, Circulation, 1963. **Volume 2**: p. pp 961-1034.
68. Kim, K.J., A.M. Critz, and E.D. Crandall, *Transport of water and solutes across sheep visceral pleura*. Am Rev Respir Dis, 1979. **120**(4): p. 883-92.
69. Payne, D.K., G.T. Kinasewitz, and E. Gonzalez, *Comparative permeability of canine visceral and parietal pleura*. J Appl Physiol, 1988. **65**(6): p. 2558-64.
70. Light, R.W. and R.M. Rodriguez, *Management of parapneumonic effusions*. Clin Chest Med, 1998. **19**(2): p. 373-82.
71. Light, *Parapneumonic effusions and infectious of the pleural space*. In: Pleural Disease 2nd Edition, 1990: p. pp 129-149.
72. Antony, V.B., et al., *NHLBI workshop summaries. Pleural cell biology in health and disease*. Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(5): p. 1236-9.
73. Kroegel, C. and V.B. Antony, *Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy*. Eur Respir J, 1997. **10**(10): p. 2411-8.
74. Hott JW, Y.L., Antony VB, *Role of VEGF in the formation of malignant pleural effusions*. Am J Respir and Crit Care Med, 1999. **159**: p. A212.
75. Isner, J.M. and T. Asahara, *Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization*. J Clin Invest, 1999. **103**(9): p. 1231-6.
76. 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.
77. Antony, V.B., Godbey SW, Holm KA, Hott JW, Burdick MD, Strieter RM, *Mesothelial cell derived epithelial neutrophil activating protein-78 (ENA-78):*

- A major neutrophil chemokine in parapneumonic effusions. Am J Respir and Crit Care Med*, 1996. **153**: p. A44.
78. Miller, E.J. and S. Idell, *Interleukin-8: an important neutrophil chemotaxin in some cases of exudative pleural effusions. Exp Lung Res*, 1993. **19**(5): p. 589-601.
 79. Strieter, R.M., et al., *"The good, the bad, and the ugly." The role of chemokines in models of human disease. J Immunol*, 1996. **156**(10): p. 3583-6.
 80. Goodman, R.B., et al., *Cytokine-stimulated human mesothelial cells produce chemotactic activity for neutrophils including NAP-1/IL-8. J Immunol*, 1992. **148**(2): p. 457-65.
 81. Antony, V.B., et al., *Pleural mesothelial cell expression of C-C (monocyte chemotactic peptide) and C-X-C (interleukin 8) chemokines. Am J Respir Cell Mol Biol*, 1995. **12**(6): p. 581-8.
 82. Antony, V.B., et al., *Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. Chemotactic cytokines, IL-8, and monocyte chemotactic peptide-1 in human pleural fluids. J Immunol*, 1993. **151**(12): p. 7216-23.
 83. Del Maschio, A., et al., *Polymorphonuclear leukocyte adhesion triggers the disorganization of endothelial cell-to-cell adherens junctions. J Cell Biol*, 1996. **135**(2): p. 497-510.
 84. Takeichi, M., *Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. Annu Rev Biochem*, 1990. **59**: p. 237-52.
 85. Takeichi, M., *Morphogenetic roles of classic cadherins. Curr Opin Cell Biol*, 1995. **7**(5): p. 619-27.
 86. Antony, V.B., et al., *Bacillus Calmette-Guerin-stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit pleural spaces and in vitro. J Clin Invest*, 1985. **76**(4): p. 1514-21.
 87. Kunkel, S.L., et al., *Cellular and molecular aspects of granulomatous inflammation. Am J Respir Cell Mol Biol*, 1989. **1**(6): p. 439-47.
 88. 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.
 89. Scheurich, J.W., S.P. Keuer, and D.Y. Graham, *Pleural effusion: comparison of clinical judgment and Light's criteria in determining the cause. South Med J*, 1989. **82**(12): p. 1487-91.
 90. Light, R.W., *Pleural effusion due to pulmonary emboli. Curr Opin Pulm Med*, 2001. **7**(4): p. 198-201.
 91. Ferrer, A., et al., *Prospective clinical and microbiological study of pleural effusions. Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999. **18**(4): p. 237-41.
 92. Boddington, *Serous effusions*. In: Coleman DV, ed *Clinical cytotechnology*, 1989: p. 271-5.
 93. Light, R.W., Y.S. Erozan, and W.C. Ball, Jr., *Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. Arch Intern Med*, 1973. **132**(6): p. 854-60.
 94. Light, R.W., et al., *Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med*, 1972. **77**(4): p. 507-13.
 95. Gil Suay, V., et al., *Pleural cholesterol in differentiating transudates and exudates. A prospective study of 232 cases. Respiration*, 1995. **62**(2): p. 57-63.

96. Hamm, H., et al., *Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid.* Chest, 1987. **92**(2): p. 296-302.
97. Ortega, L., et al., [*The differential diagnosis between pleural exudates and transudates: the value of cholesterol*]. Med Clin (Barc), 1991. **96**(10): p. 367-70.
98. 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.
99. Heffner, J.E., L.K. Brown, and C.A. Barbieri, *Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators.* Chest, 1997. **111**(4): p. 970-80.
100. Heffner, J.E., *Evaluating diagnostic tests in the pleural space. Differentiating transudates from exudates as a model.* Clin Chest Med, 1998. **19**(2): p. 277-93.
101. 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.
102. Wysenbeek, A.J., et al., *Eosinophilic pleural effusion: a review of 36 cases.* Respiration, 1985. **48**(1): p. 73-6.
103. Adelman, M., et al., *Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia.* Am J Med, 1984. **77**(5): p. 915-20.
104. Martinez-Garcia, M.A., et al., *Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid.* Eur Respir J, 2000. **15**(1): p. 166-9.
105. Levine, H., et al., *Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen.* Arch Intern Med, 1970. **126**(2): p. 269-71.
106. Ansari, T. and S. Idell, *Management of undiagnosed persistent pleural effusions.* Clin Chest Med, 1998. **19**(2): p. 407-17.
107. Light, R.W., et al., *Large pleural effusions occurring after coronary artery bypass grafting. Cardiovascular Surgery Associates, PC.* Ann Intern Med, 1999. **130**(11): p. 891-6.
108. Hamm, H. and R.W. Light, *Parapneumonic effusion and empyema.* Eur Respir J, 1997. **10**(5): p. 1150-6.
109. Good, J.T., Jr., et al., *The diagnostic value of pleural fluid pH.* Chest, 1980. **78**(1): p. 55-9.
110. Rodriguez-Panadero, F. and J. Lopez Mejias, *Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis.* Am Rev Respir Dis, 1989. **139**(3): p. 663-7.
111. 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.
112. Sahn, S.A., *Pathogenesis and clinical features of disease associated with a low pleural fluid glucose.* In: *The pleura in health and disease.*, 1985: p. 267-85.
113. Light, R.W. and W.C. Ball, Jr., *Glucose and amylase in pleural effusions.* Jama, 1973. **225**(3): p. 257-60.
114. Sahn, S.A., *State of the art. The pleura.* Am Rev Respir Dis, 1988. **138**(1): p. 184-234.

115. Houston, M.C., *Pleural fluid pH: diagnostic, therapeutic, and prognostic value*. Am J Surg, 1987. **154**(3): p. 333-7.
116. Potts, D.E., et al., *The acidosis of low-glucose pleural effusions*. Am Rev Respir Dis, 1978. **117**(4): p. 665-71.
117. Ende, N., *Studies of amylase activity in pleural effusions and ascites*. Cancer, 1960. **13**: p. 283-7.
118. Sherr, H.P., et al., *Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture*. Ann Intern Med, 1972. **76**(6): p. 985-6.
119. Kramer, M.R., et al., *High amylase levels in neoplasm-related pleural effusion*. Ann Intern Med, 1989. **110**(7): p. 567-9.
120. Light, R.W., *Pleural effusions*. Med Clin North Am, 1977. **61**(6): p. 1339-52.
121. Lankisch, P.G., M. Droge, and R. Becher, *Pleural effusions: a new negative prognostic parameter for acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol, 1994. **89**(10): p. 1849-51.
122. Hirsch, A., et al., *Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases*. Thorax, 1979. **34**(1): p. 106-12.
123. Salyer, W.R., J.C. Eggleston, and Y.S. Erozan, *Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura*. Chest, 1975. **67**(5): p. 536-9.
124. Nance, K.V., R.W. Shermer, and F.B. Askin, *Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination*. Mod Pathol, 1991. **4**(3): p. 320-4.
125. Prakash, U.B. and H.M. Reiman, *Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases*. Mayo Clin Proc, 1985. **60**(3): p. 158-64.
126. Garcia, L.W., B.S. Ducatman, and H.H. Wang, *The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy*. Mod Pathol, 1994. **7**(6): p. 665-8.
127. Pettersson, T., et al., *Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma*. Chest, 1988. **94**(5): p. 1037-9.
128. Whitaker, D., *The cytology of malignant mesothelioma*. Cytopathology, 2000. **11**(3): p. 139-51.
129. Dejmek, A. and A. Hjerpe, *Reactivity of six antibodies in effusions of mesothelioma, adenocarcinoma and mesotheliosis: stepwise logistic regression analysis*. Cytopathology, 2000. **11**(1): p. 8-17.
130. Brown, R.W., et al., *Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma*. Hum Pathol, 1993. **24**(4): p. 347-54.
131. Society, A.T., *Management of nontuberculous empyema: a statement of the subcommittee on surgery*. Am Rev Respir dis, 1962: p. 935-6.
132. Schiza, S.E., et al., *Pharmacotherapy in complicated parapneumonic pleural effusions and thoracic empyema*. Pulm Pharmacol Ther, 2005. **18**(6): p. 381-9.
133. 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.

134. Alfageme, I., et al., *Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management*. Chest, 1993. **103**(3): p. 839-43.
135. Fraedrich, G., et al., *Instillation of fibrinolytic enzymes in the treatment of pleural empyema*. Thorac Cardiovasc Surg, 1982. **30**(1): p. 36-8.
136. Light, R.W., et al., *Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO₂*. Chest, 1973. **64**(5): p. 591-6.
137. Light, R.W., et al., *Parapneumonic effusions*. Am J Med, 1980. **69**(4): p. 507-12.
138. Potts, D.E., D.A. Taryle, and S.A. Sahn, *The glucose-pH relationship in parapneumonic effusions*. Arch Intern Med, 1978. **138**(9): p. 1378-80.
139. Idell, S., et al., *Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space*. Am Rev Respir Dis, 1991. **144**(1): p. 187-94.
140. Idell, S., et al., *Pathways of fibrin turnover of human pleural mesothelial cells in vitro*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1992. **7**(4): p. 414-26.
141. 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.
142. 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.
143. Landreneau, R.J., et al., *Thoracoscopy for empyema and hemothorax*. Chest, 1996. **109**(1): p. 18-24.
144. Sasse, S.A., M.R. Jadus, and G.D. Kukes, *Pleural fluid transforming growth factor-beta1 correlates with pleural fibrosis in experimental empyema*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(6): p. 700-5.
145. Kunz, C.R., et al., *Intrapleural injection of transforming growth factor-beta antibody inhibits pleural fibrosis in empyema*. Chest, 2004. **126**(5): p. 1636-44.
146. Ferguson, A.D., et al., *The clinical course and management of thoracic empyema*. Qjm, 1996. **89**(4): p. 285-9.
147. Chapman, S.J. and R.J. Davies, *Recent advances in parapneumonic effusion and empyema*. Curr Opin Pulm Med, 2004. **10**(4): p. 299-304.
148. Golpe, R., B. Marin, and M. Alonso, *Lemierre's syndrome (necrobacillosis)*. Postgrad Med J, 1999. **75**(881): p. 141-4.
149. Chen, T.A., G.H. Lo, and K.H. Lai, *Risk factors for spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients with hydrothorax*. J Chin Med Assoc, 2003. **66**(10): p. 579-86.
150. LeMense, G.P., C. Strange, and S.A. Sahn, *Empyema thoracis. Therapeutic management and outcome*. Chest, 1995. **107**(6): p. 1532-7.
151. Storm, H.K., et al., *Treatment of pleural empyema secondary to pneumonia: thoracocentesis regimen versus tube drainage*. Thorax, 1992. **47**(10): p. 821-4.
152. Galea, J.L., et al., *The surgical management of empyema thoracis*. J R Coll Surg Edinb, 1997. **42**(1): p. 15-8.
153. Hughes, C.E. and R.E. Van Scoy, *Antibiotic therapy of pleural empyema*. Semin Respir Infect, 1991. **6**(2): p. 94-102.

154. Bartlett, J.G., et al., *Bacteriology of empyema*. Lancet, 1974. **1**(7853): p. 338-40.
155. Brook, I. and E.H. Frazier, *Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospitals*. Chest, 1993. **103**(5): p. 1502-7.
156. Ashbaugh, D.G., *Empyema thoracis. Factors influencing morbidity and mortality*. Chest, 1991. **99**(5): p. 1162-5.
157. Varkey, B., et al., *Empyema thoracis during a ten-year period. Analysis of 72 cases and comparison to a previous study (1952 to 1967)*. Arch Intern Med, 1981. **141**(13): p. 1771-6.
158. Ali, I. and H. Unruh, *Management of empyema thoracis*. Ann Thorac Surg, 1990. **50**(3): p. 355-9.
159. Smith, J.A., et al., *Empyema thoracis: 14-year experience in a teaching center*. Ann Thorac Surg, 1991. **51**(1): p. 39-42.
160. Sherman, M.M., V. Subramanian, and R.L. Berger, *Management of thoracic empyema*. Am J Surg, 1977. **133**(4): p. 474-9.
161. Mandal, A.K. and H. Thadepalli, *Treatment of spontaneous bacterial empyema thoracis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1987. **94**(3): p. 414-8.
162. Mavroudis, C., et al., *Improved survival in management of empyema thoracis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1981. **82**(1): p. 49-57.
163. Van Way, C., 3rd, J. Narrod, and A. Hopeman, *The role of early limited thoracotomy in the treatment of empyema*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988. **96**(3): p. 436-9.
164. Lemmer, J.H., M.J. Botham, and M.B. Orringer, *Modern management of adult thoracic empyema*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1985. **90**(6): p. 849-55.
165. Lawrence, D.R., et al., *Thoracoscopic debridement of empyema thoracis*. Ann Thorac Surg, 1997. **64**(5): p. 1448-50.
166. Civen, R., et al., *A retrospective review of cases of anaerobic empyema and update of bacteriology*. Clin Infect Dis, 1995. **20 Suppl 2**: p. S224-9.
167. Stavas, J., et al., *Percutaneous drainage of infected and noninfected thoracic fluid collections*. J Thorac Imaging, 1987. **2**(3): p. 80-7.
168. Eibenberger, K.L., et al., *Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography*. Radiology, 1994. **191**(3): p. 681-4.
169. Koegelenberg, C.F.N., A.H. Diacon, and C.T. Bolliger, *Parapneumonic pleural effusion and empyema*. Respiration, 2008. **75**(3): p. 241-50.
170. Tsai, T.H. and P.C. Yang, *Ultrasound in the diagnosis and management of pleural disease*. Curr Opin Pulm Med, 2003. **9**(4): p. 282-90.
171. Diacon, A.H., J. Theron, and C.T. Bolliger, *Transthoracic ultrasound for the pulmonologist*. Curr Opin Pulm Med, 2005. **11**(4): p. 307-12.
172. Chen, K.Y., et al., *Sonographic septation: a useful prognostic indicator of acute thoracic empyema*. J Ultrasound Med, 2000. **19**(12): p. 837-43.
173. Tu, C.Y., et al., *Pleural effusions in febrile medical ICU patients: chest ultrasound study*. Chest, 2004. **126**(4): p. 1274-80.

174. Marks, W.M., R.A. Filly, and P.W. Callen, *Real-time evaluation of pleural lesions: new observations regarding the probability of obtaining free fluid*. Radiology, 1982. **142**(1): p. 163-4.
175. Simmers, T.A., C. Jie, and B. Sie, *Minimally invasive treatment of thoracic empyema*. Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **47**(2): p. 77-81.
176. Diacon, A.H., M.H. Brutsche, and M. Soler, *Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound*. Chest, 2003. **123**(2): p. 436-41.
177. Froudarakis, M.E., *Diagnostic work-up of pleural effusions*. Respiration, 2008. **75**(1): p. 4-13.
178. 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.
179. Colice, G.L., et al., *Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline*. Chest, 2000. **118**(4): p. 1158-71.
180. Kalomenidis, I. and D. Bouros, *Pleural fluid pH in parapneumonic pleural effusions: drawing the line*. Respiration, 2005. **72**(4): p. 345-6.
181. Diacon, A.H., et al., *Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study*. Eur Respir J, 2003. **22**(4): p. 589-91.
182. Jimenez Castro, D., et al., *Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions*. Eur Respir J, 2003. **21**(2): p. 220-4.
183. Potts, D.E., D.C. Levin, and S.A. Sahn, *Pleural fluid pH in parapneumonic effusions*. Chest, 1976. **70**(03): p. 328-31.
184. *ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections*. European Respiratory Society. Eur Respir J, 1998. **11**(4): p. 986-91.
185. Neild, J.E., S.J. Eykyn, and I. Phillips, *Lung abscess and empyema*. Q J Med, 1985. **57**(224): p. 875-82.
186. Hammond, J.M., et al., *The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community-acquired lung abscess*. Chest, 1995. **108**(4): p. 937-41.
187. Shinzato, T. and A. Saito, *A mechanism of pathogenicity of "Streptococcus milleri group" in pulmonary infection: synergy with an anaerobe*. J Med Microbiol, 1994. **40**(2): p. 118-23.
188. Shinzato, T. and A. Saito, *The Streptococcus milleri group as a cause of pulmonary infections*. Clin Infect Dis, 1995. **21 Suppl 3**: p. S238-43.
189. Jerng, J.S., et al., *Empyema thoracis and lung abscess caused by viridans streptococci*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(5): p. 1508-14.
190. Bartlett, J.G., *Antibiotics in lung abscess*. Semin Respir Infect, 1991. **6**(2): p. 103-11.
191. Finegold, S.M. and H.M. Wexler, *Present studies of therapy for anaerobic infections*. Clin Infect Dis, 1996. **23 Suppl 1**: p. S9-14.
192. Kroboth, F.J., et al., *Clinicoradiographic correlation with the extent of Legionnaire disease*. AJR Am J Roentgenol, 1983. **141**(2): p. 263-8.

193. Randolph, K.A. and J.F. Beekman, *Legionnaires' disease presenting with empyema*. Chest, 1979. **75**(3): p. 404-6.
194. Fine, N.L., L.R. Smith, and P.F. Sheedy, *Frequency of pleural effusions in mycoplasma and viral pneumonias*. N Engl J Med, 1970. **283**(15): p. 790-3.
195. Mansel, J.K., et al., *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*. Chest, 1989. **95**(3): p. 639-46.
196. Pine, J.R. and J.L. Hollman, *Elevated pleural fluid pH in Proteus mirabilis empyema*. Chest, 1983. **84**(1): p. 109-11.
197. Ulmer, J.L., R.H. Choplin, and J.C. Reed, *Image-guided catheter drainage of the infected pleural space*. J Thorac Imaging, 1991. **6**(4): p. 65-73.
198. Westcott, J.L., *Percutaneous catheter drainage of pleural effusion and empyema*. AJR Am J Roentgenol, 1985. **144**(6): p. 1189-93.
199. Merriam, M.A., et al., *Radiographically guided percutaneous catheter drainage of pleural fluid collections*. AJR Am J Roentgenol, 1988. **151**(6): p. 1113-6.
200. Shankar, S., et al., *Image-guided percutaneous drainage of thoracic empyema: can sonography predict the outcome?* Eur Radiol, 2000. **10**(3): p. 495-9.
201. Silverman, S.G., et al., *Thoracic empyema: management with image-guided catheter drainage*. Radiology, 1988. **169**(1): p. 5-9.
202. Crouch, J.D., B.A. Keagy, and D.J. Delany, *"Pigtail" catheter drainage in thoracic surgery*. Am Rev Respir Dis, 1987. **136**(1): p. 174-5.
203. vanSonnenberg, E., et al., *CT- and ultrasound-guided catheter drainage of empyemas after chest-tube failure*. Radiology, 1984. **151**(2): p. 349-53.
204. Hunnam, G.R. and C.D. Flower, *Radiologically-guided percutaneous catheter drainage of empyemas*. Clin Radiol, 1988. **39**(2): p. 121-6.
205. Klein, J.S., S. Schultz, and J.E. Heffner, *Interventional radiology of the chest: image-guided percutaneous drainage of pleural effusions, lung abscess, and pneumothorax*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **164**(3): p. 581-8.
206. Keeling, A.N., et al., *Empyema and effusion: outcome of image-guided small-bore catheter drainage*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008. **31**(1): p. 135-41.
207. Robinson, L.A., et al., *Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas*. Ann Thorac Surg, 1994. **57**(4): p. 803-13; discussion 813-4.
208. Henke, C.A. and J.W. Leatherman, *Intrapleurally administered streptokinase in the treatment of acute loculated nonpurulent parapneumonic effusions*. Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(3): p. 680-4.
209. Aye, R.W., D.P. Froese, and L.D. Hill, *Use of purified streptokinase in empyema and hemothorax*. Am J Surg, 1991. **161**(5): p. 560-2.
210. Temes, R.T., et al., *Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracis*. Chest, 1996. **110**(1): p. 102-6.
211. Ogirala, R.G. and M.H. Williams, Jr., *Streptokinase in a loculated pleural effusion. Effectiveness determined by site of instillation*. Chest, 1988. **94**(4): p. 884-6.
212. Willsie-Ediger, S.K., et al., *Use of intrapleural streptokinase in the treatment of thoracic empyema*. Am J Med Sci, 1990. **300**(5): p. 296-300.

213. Jerjes-Sanchez, C., et al., *Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema: a multicenter trial*. Chest, 1996. **109**(6): p. 1514-9.
214. Chin, N.K. and T.K. Lim, *Controlled trial of intrapleural streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusions*. Chest, 1997. **111**(2): p. 275-9.
215. Porter, J. and A.P. Banning, *Intrapleural streptokinase*. Thorax, 1998. **53**(8): p. 720.
216. Taylor, R.F., et al., *Intrapleural streptokinase in the management of empyema*. Thorax, 1994. **49**(9): p. 856-9.
217. Mitchell, M.E., et al., *Intrapleural streptokinase in management of parapneumonic effusions. Report of series and review of literature*. J Fla Med Assoc, 1989. **76**(12): p. 1019-22.
218. Roupie, E., et al., *Intrapleural administration of streptokinase in complicated purulent pleural effusion: a CT-guided strategy*. Intensive Care Med, 1996. **22**(12): p. 1351-3.
219. Laisaar, T., E. Puttsepp, and V. Laisaar, *Early administration of intrapleural streptokinase in the treatment of multiloculated pleural effusions and pleural empyemas*. Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **44**(5): p. 252-6.
220. Bouros, D., et al., *Role of streptokinase in the treatment of acute loculated parapneumonic pleural effusions and empyema*. Thorax, 1994. **49**(9): p. 852-5.
221. Godley, P.J. and R.C. Bell, *Major hemorrhage following administration of intrapleural streptokinase*. Chest, 1984. **86**(3): p. 486-7.
222. Davies, C.W., S. Lok, and R.J. Davies, *The systemic fibrinolytic activity of intrapleural streptokinase*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 328-30.
223. Bergh, N.P., et al., *Intrapleural streptokinase in the treatment of haemothorax and empyema*. Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 1977. **11**(3): p. 265-8.
224. Berglin, E., et al., *Intrapleural instillation of streptokinase. Effects on systemic fibrinolysis*. Thorac Cardiovasc Surg, 1981. **29**(2): p. 124-6.
225. Ryan, J.M., et al., *Intracavitary urokinase therapy as an adjunct to percutaneous drainage in a patient with a multiloculated empyema*. AJR Am J Roentgenol, 1996. **167**(3): p. 643-7.
226. Park, C.S., et al., *Transcatheter instillation of urokinase into loculated pleural effusion: analysis of treatment effect*. AJR Am J Roentgenol, 1996. **167**(3): p. 649-52.
227. Cohen, M.L. and I.J. Finch, *Transcatheter intrapleural urokinase for loculated pleural effusion*. Chest, 1994. **105**(6): p. 1874-6.
228. Pollak, J.S. and C.S. Passik, *Intrapleural urokinase in the treatment of loculated pleural effusions*. Chest, 1994. **105**(3): p. 868-73.
229. Bouros, D., et al., *Intrapleural urokinase in the treatment of complicated parapneumonic pleural effusions and empyema*. Eur Respir J, 1996. **9**(8): p. 1656-9.

230. Moulton, J.S., et al., *Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase*. Chest, 1995. **108**(5): p. 1252-9.
231. Moulton, J.S., P.T. Moore, and R.A. Mencini, *Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase*. AJR Am J Roentgenol, 1989. **153**(5): p. 941-5.
232. Davies, R.J., Z.C. Traill, and F.V. Gleeson, *Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection*. Thorax, 1997. **52**(5): p. 416-21.
233. Bouros, D., et al., *Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(1): p. 37-42.
234. Bilaceroglu S, C.U., Cakan A, *Management of complicated parapneumonic pleural effusions with image-guided drainage and intrapleural urokinase or streptokinase: a controlled randomized trial*. Eur Respir J, 1997. **10**: p. 325S.
235. Thomson, A.H., et al., *Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema*. Thorax, 2002. **57**(4): p. 343-7.
236. Strange, C., et al., *Intrapleural streptokinase in experimental empyema*. Am Rev Respir Dis, 1993. **147**(4): p. 962-6.
237. Bouros, D., et al., *Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions: a prospective, double-blind study*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(1): p. 291-5.
238. Jennings, K., *Antibodies to streptokinase*. Bmj, 1996. **312**(7028): p. 393-4.
239. Lynch, M., et al., *Immunoglobulin response to intravenous streptokinase in acute myocardial infarction*. Br Heart J, 1991. **66**(2): p. 139-42.
240. Patel, S., et al., *Streptokinase neutralisation titres up to 866 days after intravenous streptokinase for acute myocardial infarction*. Br Heart J, 1993. **70**(2): p. 119-21.
241. Davies, C.W., et al., *Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(5 Pt 1): p. 1682-7.
242. Huang, H.C., et al., *Predicting factors for outcome of tube thoracostomy in complicated parapneumonic effusion for empyema*. Chest, 1999. **115**(3): p. 751-6.
243. Pothula, V. and D.J. Krellenstein, *Early aggressive surgical management of parapneumonic empyemas*. Chest, 1994. **105**(3): p. 832-6.
244. Light, R.W., *Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions*. Curr Opin Pulm Med, 1999. **5**(4): p. 245-9.
245. 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.
246. Lin, F.C., et al., *Cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and parapneumonic effusions*. Clin Immunol, 2005. **116**(2): p. 166-73.
247. Utine, G.E., et al., *Childhood parapneumonic effusions: biochemical and inflammatory markers*. Chest, 2005. **128**(3): p. 1436-41.

248. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. N Engl J Med, 1999. **340**(6): p. 448-54.
249. Sapey, E. and R.A. Stockley, *COPD exacerbations. 2: aetiology*. Thorax, 2006. **61**(3): p. 250-8.
250. Castell, J.V., et al., *Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6*. Hepatology, 1990. **12**(5): p. 1179-86.
251. Nakayama, T., et al., *Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases*. Clin Chem, 1993. **39**(2): p. 293-7.
252. Lannergard, A., et al., *Correlations between serum amyloid A protein and C-reactive protein in infectious diseases*. Scand J Clin Lab Invest, 2003. **63**(4): p. 267-72.
253. Huttunen, T., et al., *Correlation between the severity of infectious diseases in children and the ratio of serum amyloid A protein and C-reactive protein*. Scand J Infect Dis, 2003. **35**(8): p. 488-90.
254. Mayer, J.M., et al., *Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis*. Br J Surg, 2002. **89**(2): p. 163-71.
255. Maury, C.P., *Comparative study of serum amyloid A protein and C-reactive protein in disease*. Clin Sci (Lond), 1985. **68**(2): p. 233-8.
256. Porcel, J.M., et al., *Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions*. Eur Respir J, 2009. **34**(6): p. 1383-9.
257. Yilmaz Turay, U., et al., *Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions*. Respir Med, 2000. **94**(5): p. 432-5.
258. Garcia-Pachon, E. and I. Llorca, *Diagnostic value of C-reactive protein in exudative pleural effusions*. Eur J Intern Med, 2002. **13**(4): p. 246-249.
259. Kiropoulos, T.S., et al., *Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions*. Respir Med, 2007. **101**(5): p. 910-8.
260. Okino, A.M., et al., *The acute-phase proteins serum amyloid A and C reactive protein in transudates and exudates*. Mediators Inflamm, 2006. **2006**(1): p. 47297.
261. Xirouchaki, N., et al., *Diagnostic value of interleukin-1alpha, interleukin-6, and tumor necrosis factor in pleural effusions*. Chest, 2002. **121**(3): p. 815-20.
262. van Deuren, M., A.S. Dofferhoff, and J.W. van der Meer, *Cytokines and the response to infection*. J Pathol, 1992. **168**(4): p. 349-56.
263. Nicod, L.P., *Cytokines. 1. Overview*. Thorax, 1993. **48**(6): p. 660-7.
264. Hoheisel, G., et al., *Proinflammatory cytokine levels in patients with lung cancer and carcinomatous pleurisy*. Respiration, 1998. **65**(3): p. 183-6.
265. Yokoyama, A., et al., *Soluble interleukin-6 receptor levels in pleural effusions*. Respir Med, 1996. **90**(6): p. 329-32.
266. Agrenius, V., L.E. Gustafsson, and O. Widstrom, *Tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide, determined as nitrite, in malignant pleural effusion*. Respir Med, 1994. **88**(10): p. 743-8.

267. Lin, C.C., C.C. Liu, and C.Y. Lin, *Changes in cell population and tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-8 in malignant pleural effusions after treatment with intrapleural tetracycline*. *Am Rev Respir Dis*, 1993. **147**(6 Pt 1): p. 1503-6.
268. Alexandrakis, M.G., et al., *Evaluation of inflammatory cytokines in malignant and benign pleural effusions*. *Oncol Rep*, 2000. **7**(6): p. 1327-32.
269. Arai, K.I., et al., *Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses*. *Annu Rev Biochem*, 1990. **59**: p. 783-836.
270. Tiku, K., M.L. Tiku, and J.L. Skosey, *Interleukin 1 production by human polymorphonuclear neutrophils*. *J Immunol*, 1986. **136**(10): p. 3677-85.
271. Elias, J.A., et al., *Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung*. *Chest*, 1990. **97**(6): p. 1439-45.
272. Alexandrakis, M.G., et al., *Evaluation of ferritin, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha in the differentiation of exudates and transudates in pleural effusions*. *Anticancer Res*, 1999. **19**(4C): p. 3607-12.
273. Cannon, J.G., et al., *Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever*. *J Infect Dis*, 1990. **161**(1): p. 79-84.
274. Girardin, E., et al., *Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura*. *N Engl J Med*, 1988. **319**(7): p. 397-400.
275. Lopez-Cortes, L.F., et al., *Measurement of levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in the CSF of patients with meningitis of different etiologies: utility in the differential diagnosis*. *Clin Infect Dis*, 1993. **16**(4): p. 534-9.
276. Waage, A., et al., *Local production of tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis. Relation to the inflammatory response*. *J Exp Med*, 1989. **170**(6): p. 1859-67.
277. Mustafa, M.M., et al., *Correlation of interleukin-1 beta and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis*. *J Pediatr*, 1989. **115**(2): p. 208-13.
278. Saez-Llorens, X., et al., *Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications*. *J Pediatr*, 1990. **116**(5): p. 671-84.
279. Miller, L.C., et al., *Balance of synovial fluid IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist and recovery from Lyme arthritis*. *Lancet*, 1993. **341**(8838): p. 146-8.
280. Saez-Llorens, X., et al., *Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in synovial fluid of infants and children with suppurative arthritis*. *Am J Dis Child*, 1990. **144**(3): p. 353-6.
281. Silva-Mejias, C., et al., *Interleukin-1 beta in pleural fluids of different etiologies. Its role as inflammatory mediator in empyema*. *Chest*, 1995. **108**(4): p. 942-5.
282. Alexandrakis, M.G., et al., *Pleural interleukin-1 beta in differentiating transudates and exudates: comparative analysis with other biochemical parameters*. *Respiration*, 2002. **69**(3): p. 201-6.

283. Naito, T., et al., [*Clinical significance of cytokine measurement in pleural effusion*]. Kekkaku, 1997. **72**(10): p. 565-72.
284. Dore, P., et al., *IL-6 and soluble IL-6 receptors (sIL-6R and sgp130) in human pleural effusions: massive IL-6 production independently of underlying diseases*. Clin Exp Immunol, 1997. **107**(1): p. 182-8.
285. San Jose, M.E., et al., *Diagnostic value of proinflammatory interleukins in parapneumonic effusions*. Am J Clin Pathol. **133**(6): p. 884-91.
286. Van Snick, J., *Interleukin-6: an overview*. Annu Rev Immunol, 1990. **8**: p. 253-78.
287. Kishimoto, T., S. Akira, and T. Taga, *Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines*. Science, 1992. **258**(5082): p. 593-7.
288. Topley, N., et al., *Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6: induction by IL-1 beta and TNF alpha*. Kidney Int, 1993. **43**(1): p. 226-33.
289. Schmitter, D., et al., *Hematopoietic growth factors secreted by seven human pleural mesothelioma cell lines: interleukin-6 production as a common feature*. Int J Cancer, 1992. **51**(2): p. 296-301.
290. Chibante, A.M., M.C. Vaz, and F.S. Vargas, [*IL-6 anti-inflammatory activity in pleural effusion post-coronary artery bypass graft surgery*]. Rev Port Pneumol, 2007. **13**(3): p. 319-34.
291. Heinrich, P.C., J.V. Castell, and T. Andus, *Interleukin-6 and the acute phase response*. Biochem J, 1990. **265**(3): p. 621-36.
292. Shirakabe, A., et al., *Cytokine levels in pleural effusions of patients under intensive care*. J Nihon Med Sch, 2008. **75**(5): p. 262-8.
293. Song, M. and J.A. Kellum, *Interleukin-6*. Crit Care Med, 2005. **33**(12 Suppl): p. S463-5.
294. Yokoyama, A., et al., *Interleukin 6 activity in pleural effusion. Its diagnostic value and thrombopoietic activity*. Chest, 1992. **102**(4): p. 1055-9.
295. Akarsu, S., et al., *The differential diagnostic values of cytokine levels in pleural effusions*. Mediators Inflamm, 2005. **2005**(1): p. 2-8.
296. Diao, H. and M. Kohanawa, *Endogenous interleukin-6 plays a crucial protective role in streptococcal toxic shock syndrome via suppression of tumor necrosis factor alpha production*. Infect Immun, 2005. **73**(6): p. 3745-8.
297. Upragarin, N., et al., *Extrahepatic production of acute phase serum amyloid A*. Histol Histopathol, 2005. **20**(4): p. 1295-307.
298. Urieli-Shoval, S., et al., *Human serum amyloid A genes are expressed in monocyte/macrophage cell lines*. Am J Pathol, 1994. **145**(3): p. 650-60.
299. Silverman, S.L., et al., *The degradation of serum amyloid A protein by activated polymorphonuclear leucocytes: participation of granulocytic elastase*. Immunology, 1982. **46**(4): p. 737-44.
300. Hayat, S. and J.G. Raynes, *Acute phase serum amyloid A protein increases high density lipoprotein binding to human peripheral blood mononuclear cells and an endothelial cell line*. Scand J Immunol, 2000. **51**(2): p. 141-6.
301. Badolato, R., et al., *Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes*. J Exp Med, 1994. **180**(1): p. 203-9.

302. Robey, F.A., et al., *Proteolysis of human C-reactive protein produces peptides with potent immunomodulating activity*. J Biol Chem, 1987. **262**(15): p. 7053-7.
303. Kuta, A.E. and L.L. Baum, *C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes*. J Exp Med, 1986. **164**(1): p. 321-6.
304. Opal, S.M. and V.A. DePalo, *Anti-inflammatory cytokines*. Chest, 2000. **117**(4): p. 1162-72.
305. Monton, C. and A. Torres, *Lung inflammatory response in pneumonia*. Monaldi Arch Chest Dis, 1998. **53**(1): p. 56-63.
306. Meduri, G.U., et al., *Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time*. Chest, 1995. **107**(4): p. 1062-73.
307. 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.
308. Herbein, G. and W.A. O'Brien, *Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors in viral pathogenesis*. Proc Soc Exp Biol Med, 2000. **223**(3): p. 241-57.
309. 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.
310. Coker, R.K. and G.J. Laurent, *Pulmonary fibrosis: cytokines in the balance*. Eur Respir J, 1998. **11**(6): p. 1218-21.
311. Chomej, P., et al., *Differential diagnosis of pleural effusions by fuzzy-logic-based analysis of cytokines*. Respir Med, 2004. **98**(4): p. 308-17.
312. Soderblom, T., et al., *Pleural fluid interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha in tuberculous and rheumatoid pleurisy*. Eur Respir J, 1996. **9**(8): p. 1652-5.
313. Dinarello, C.A., *Interleukin-1: amino acid sequences, multiple biological activities and comparison with tumor necrosis factor (cachectin)*. Year Immunol, 1986. **2**: p. 68-89.
314. Tuomanen, E., et al., *The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall*. J Infect Dis, 1985. **151**(5): p. 859-68.
315. Shimokata, K., et al., *Cytokine content in pleural effusion. Comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy*. Chest, 1991. **99**(5): p. 1103-7.