



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**" Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ(ΗΑ) ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ.
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΗΑ ΜΕ ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ
ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ TNF- α ΚΑΙ IL-1 β ."**

υπό

ΖΑΓΚΑ ΕΥ. ΘΕΟΔΩΡΑ

Ιατρός Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2012

© 2012 ΖΑΓΚΑ ΕΥ. ΘΕΟΔΩΡΑ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Τριμελής Επιτροπή

Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ (επιβλέπων)

Καθηγητής Πνευμονολογίας

Ζ. ΔΑΝΙΗΛ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Ι.ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

Καθηγητής Νεφρολογίας

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (6^η / 11-7-2012 ΓΣΕΣ):

Επταμελής Επιτροπή

Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ (επιβλέπων)

Καθηγητής Πνευμονολογίας

Ζ. ΔΑΝΙΗΛ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Ι.ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

Καθηγητής Νεφρολογίας

Α. ΓΕΡΜΕΝΗΣ

Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας

Χ. ΧΑΤΖΟΓΛΟΥ

Επίκουρος Καθηγήτρια Φυσιολογίας

Ε. ΠΕΤΕΙΝΑΚΗ

Καθηγήτρια Μικροβιολογίας

Π. Α. ΜΟΛΥΒΔΑΣ

Καθηγητής Φυσιολογίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<u>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</u>	6
<u>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</u>	12
<u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	13
<u>1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ</u>	14
<u>2. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ</u>	17
<u>2.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ</u>	<u>17</u>
<u>2.2. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟ ΥΓΡΟ</u>	<u>19</u>
<u>2.3. ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ</u>	<u>19</u>
<u>2.4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΙΕΣΕΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ</u>	<u>20</u>
<u>2.5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ</u>	<u>22</u>
<u>3. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ</u>	23
<u>3.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ</u>	<u>27</u>
<u>3.2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ</u>	<u>25</u>
<u>3.3. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ</u>	<u>25</u>
<u>4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ</u>	27
<u>4.1. ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΪΔΡΩΜΑΤΑ</u>	<u>27</u>
<u>4.2. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΔΙΪΔΡΩΜΑΤΩΝ</u>	<u>28</u>
<u>4.3. ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ</u>	<u>29</u>
<u>4.4. ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ</u>	<u>29</u>
<u>4.5. ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ</u>	<u>30</u>
<u>4.6. ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΟΣ ΤΩΝ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ</u>	<u>30</u>
<u>4.7. ΜΕΤΡΗΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ</u>	<u>31</u>
<u>4.8. ΜΕΤΡΗΣΗ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗΣ ΔΕΪΔΡΟΓΕΝΑΣΗΣ (LDH)</u>	<u>32</u>
<u>4.9. ΚΑΛΙΕΡΓΕΙΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ</u>	<u>33</u>
<u>4.10. ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ</u>	<u>33</u>
<u>4.11. ΡΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ</u>	<u>34</u>
<u>4.12. ΝΑΤΡΙΟΥΡΕΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ (PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE-PRO-BNP)</u>	<u>36</u>
<u>4.13. ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ (POLYMERASE CHAIN REACTION-PCR)</u>	<u>36</u>
<u>4.14. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ</u>	<u>36</u>
<u>4.15. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ</u>	<u>37</u>
<u>4.15.1. Ρευματοειδής παράγοντας</u>	<u>37</u>
<u>4.15.2. Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)</u>	<u>37</u>
<u>4.15.3. Κύτταρα ερυθματώδους λύκου</u>	<u>37</u>
<u>4.15.4. Κύτταρα ρευματοειδούς αρθρίτιδας</u>	<u>38</u>
<u>4.15.5. Επίπεδα συμπληρώματος</u>	<u>38</u>
<u>4.15.6. Ανοσο-σύμπλοκα</u>	<u>38</u>
<u>5. ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ</u>	39
<u>5.1. ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</u>	<u>39</u>
<u>5.2. ΠΑΡΑΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΕΜΠΥΗΜΑ</u>	<u>40</u>
<u>5.3. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ</u>	<u>43</u>
<u>5.4. ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ</u>	<u>45</u>
<u>5.5. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</u>	<u>47</u>
<u>5.5.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα</u>	<u>47</u>
<u>5.5.2. Συστηματικός ερυθματώδης λύκος</u>	<u>48</u>

6. ΛΥΣΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ	49
7. ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ	50
I. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ	50
II. ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ	50
III. ΠΟΥ ΚΑΙ ΠΩΣ ΠΑΡΑΓΕΤΑΙ	51
7.1 ΤΟ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΥΛΗΣ	51
7.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ	51
7.3. ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ	52
7.4. ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ	53
7.5. ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ	53
7.6. ΤΟ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ	54
8.0. ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ	54
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	56
9. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	58
9.1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	58
9.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ	58
9.3. ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ	59
9.4. ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΗΑ, TNF-Α ΚΑΙ IL-1Β	60
9.4.1. Αρχή της μεθόδου	60
10. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	62
11. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	63
12. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	67
13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	71
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	72
ABSTRACT	73
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	74

**Στον πατέρα μου Ευάγγελο Ζάγκα
με ανεκτίμητη αγάπη.**

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ _____ : Ζάγκα

ΟΝΟΜΑ _____ : Θεοδώρα

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ _____ : Ευάγγελος

ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΡΟΣ _____ : Ελένη

ΗΜΕΡ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ _____ : 21 – 07 – 1973

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ _____ : Δομένικο Ελασσόνας

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ _____ : Ελληνική

ΗΜΕΡ. ΛΗΨΗΣ ΠΤΥΧΙΟΥ _____ : 16 – 11 – 1999

ΗΜΕΡ. ΑΔΕΙΑΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ _____ : 17 – 01 – 2002

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ: ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΟΦΙΑΣ–ΒΟΥΛΓΑΡΙΑ

ΑΓΡΟΤΙΚΟ _____ : Κ. Υ. Φαρσάλων από 05 – 06 – 2001 μέχρι 04 – 06 – 2002

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ _____ : Πνευμονολόγος – Φυματιολόγος στο Αμαλία Φλέμινγκ Γ. Ν. Μελισίων Αθήνα από 11 – 03 – 2003 μέχρι 17 – 12 – 2007.

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ: Σε εξέλιξη διατριβή στο τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΙΩΝ:

- Ιατρικός σύλλογος Λάρισας
- Πνευμονολογική εταιρία
- Βρογχολογική εταιρία

ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Συμμετοχή σε Ελληνικά, και διεθνή συνέδρια

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΜΕ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (ΟΜΙΛΙΕΣ Ή POSTER):

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Μάρκου Ν., Ζούμπερη Μ., Ζαχείλας Δ., **Ζάγκα Θ.**, Δαμιανός Α. «legionella pneumophine» ως αίτιο της πνευμονίας της κοινότητας που απαιτεί νοσοκομειακή νοσηλεία. 12^ο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 3-7 Δεκεμβρίου 2003.
2. Ζαχείλος Δ., **Ζάγκα Θ.**, Μιχαηλίδης Σ. Η πυρηνική έκφραση της πρωτεΐνης ΥΒ-1 σαν αρνητικός προγνωστικός δείκτης στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής εταιρίας. Αθήνα 13-14 Μαρτίου 2004.
3. **Ζάγκα Θ.**, Χανιώτου Αικ. Η φύση της απόφραξης των μικρών αεραγωγών στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. 21^ο μετ. σεμινάριο “θεραπευτική αναπνευστικού 2005” της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρίας.
4. **Ζάγκα Θ.**, Χανιώτου Αικ. «Η επίπτωση της χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης μετά από επεισόδιο πνευμονικής εμβολής». 21^ο μετ. σεμινάριο “θεραπευτική αναπνευστικού 2005” της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρίας.
5. **Ζάγκα Θ.**, Χασιώτου Αικ. «Υψηλή έναντι χαμηλής θετικής τελεοεκπνευστικής πίεσης σε ασθενείς με ARDS». 21^ο μετ. σεμινάριο “θεραπευτική αναπνευστικού 2005” της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρίας.
6. Νούκα Σ., Βρυώνη Ιουλ., Διαμαντίδης Γ., **Ζάγκα Θ.**, Χανιώτου Αικ., Δαμιανός Α. Ανάγκες πνευμονολογικού τμήματος σε κλίνες Μ. Ε. Θ. Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 17-21 Μαΐου 2006.

7. **Ζάγκα Θ.**, Κυρόπουλος Θ., Τσιλιώνη Ε., Οικονομίδη Σ., Διαμιανός Α., Γουργουλιάνης Κ. Ο ρόλος του υαλοουρονικού οξέος στη διαφορική διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών. 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Αθήνα 6-9 Δεκεμβρίου 2007.
8. Βαρτζιώτη Ο., **Ζάγκα Θ.**, Ζαχείλας Δ., Οικονόμου Δ., Φλωρεντία Θ., Λάμπρου Π., Χανιώτου Αικ., Διαμιανός Α. Μελέτη Μικροβιολογικών εξετάσεων στην πνευμονία της κοινότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών. 14^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο Θεσσαλονίκη 1-4 Δεκεμβρίου 2005.
9. **Ζάγκα Θ.**, Κυρόπουλος Θ., Τσιλιώνη Ε., Οικονομίδη Σ., Διαμιανός Α., Γουργουλιάνης Κ. Η συσχέτιση των επιπέδων του υαλουρονικού οξέος (ΗΑ) στο πλευριτικό υγρό με εκείνα προφλεγμονωδών κυτταροκινών. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Αλεξανδρούπολη 20-23 Νοεμβρίου 2008.
10. **Ζάγκα Θ.**, Μακρης Δ., Κυρόπουλος Θ., Τσιλιωνη Ε. Οικονομίδη Σ. Διαμιανός Α. Μέτρηση των επιπέδων του υαλουρονικού οξέος σε φλεγμονώδεις Πλευριτικές συλλογές. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Ρόδος 21-24 Οκτωβρίου 2011.

ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ :

1. **Theodora Zaga**, Demosthenes Makris, Theodoros Kiriopoulos, Irene Tsilioni, Smaragda Oikonomidi, Anastasios Damianos, Konstantinos Gourgoulisanis. Hyaluronic acid levels are increased in Parapneumonic effusions. ERS annual Congress, 21th Amsterdam 2011.

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Σεμινάρια-Επιμορφώσεις

- Συμμετοχή στο 7^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας 27-29 Απριλίου 2001.

- Συμμετοχή στο 12^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 3-7-12-2003 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 7^ο State Of The Art 17-20 Απριλίου 2003 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 29^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 24 Μαΐου 2003 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 20^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο “Τι νεώτερο στην πνευμονολογία 2002-2004” της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρίας 13-14 Μαρτίου 2004 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 8^ο State of The Art 07-09 Μαΐου 2004 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας 4-9 Οκτωβρίου 2004 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 9^ο Διατομεακό Μεταπτυχιακό Σεμινάριο “Αναπνευστική ανεπάρκεια απεικόνιση και θεραπεία” 12-13 Νοεμβρίου 2004 Θεσσαλονίκη.
- Συμμετοχή στο 7^ο θεματικό συνέδριο “Εντατική θεραπεία – Λοιμώξεις” 26-27 Νοεμβρίου 2004 Αθήνα.
- Συμμετοχή στις “Ημέρες Πνευμονολογίας” 24-26 Σεπτεμβρίου 2004 Τρίκαλα.
- Συμμετοχή στο 13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 2-5 Δεκεμβρίου 2004 Πάτρα.
- Συμμετοχή στο 21^ο μετεκπαιδευτικό σεμινάριο “θεραπευτική αναπνευστικό 2005” της Βρογχολογικής Εταιρίας 26-27 Φεβρουαρίου 2005
- Συμμετοχή στο 14^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 1-4 Δεκεμβρίου 2005 Θεσσαλονίκη.
- Συμμετοχή στο πανευρωπαϊκό συνέδριο Πνευμονολογίας ERS 17-21 Οκτωβρίου 2005 Κοπεγχάγη Δανία.
- Συμμετοχή στο 31^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 17-21 Μαΐου 2005 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 9th State of the Art 22-24 Απριλίου 2005 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 10^ο Διατομεακού Μεταπτυχιακού Σεμιναρίου “Αναπνευστική ανεπάρκεια Απεικόνιση και θεραπεία” 11-13 Νοεμβρίου 2005 Αθήνα.

- Συμμετοχή στο 8^ο θεματικό συνέδριο “Εντατική θεραπεία και επείγουσα Ιατρική Τραύμα” 25-26 Νοεμβρίου 2005 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος 2-5 Νοεμβρίου 2006 Ηράκλειο Κρήτης
- Συμμετοχή στο 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας 30-10-2006 έως 3-11-2006 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο σεμινάριο με θέμα Σπειραματονεφρίτιδες “Από το εργαστήριο στην κλινική πράξη” 17-18 Ιανουαρίου 2006 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 22^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο “Τι νεώτερο στην Πνευμονολογία 2006” 11-12 Μαρτίου 2006 Αθήνα.
- Συμμετοχή στις Ημέρες πνευμονολογίας 22-24 Σεπτεμβρίου 2006 Λάρισα
- Συμμετοχή στο 10th state of the Art 6-9 Απριλίου 2006 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 11th state of the Art 20-22 Απριλίου 2007 Αθήνα.
- Συμμετοχή στις Ημέρες Πνευμονολογίας 21-23 Σεπτεμβρίου 2007 Βόλο.
- Συμμετοχή σε σεμινάριο με θέμα “Λοιμώξεις και Νεφρός” 31-05-2007 έως 02-06-2007 Σάμο.
- Συμμετοχή στο 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος 6-9 Δεκεμβρίου 2007 Αθήνα.
- Συμμετοχή στο 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος 20-23 Νοεμβρίου 2008 Αλεξανδρούπολη.
- Συμμετοχή στο 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος 26-29 Νοεμβρίου 2009 Θεσσαλονίκη.
- Συμμετοχή στις Ημέρες Πνευμονολογίας από 18-19 Σεπτεμβρίου 2009 Λάρισα.
- Συμμετοχή στο πανευρωπαϊκό Συνέδριο Πνευμονολογίας ERS Vienna Austra 12-16 Σεπτεμβρίου 2009.
- Συμμετοχή στην οργάνωση Ιατρικών διακοπής καπνίσματος - εκπαιδευτικό σεμινάριο 12-14 Μαρτίου 2010 Λάρισα.
- Συμμετοχή στο 14^ο state of the art 18-19 Ιουλίου 2010 Αθήνα.

- Συμμετοχή στο 19^ο πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος 21-24 Οκτώβριος 2010 Ρόδος.
- Συμμετοχή στο πανευρωπαϊκό συνέδριο ERS στις 24-28 Σεπτεμβρίου 2010 Ολλανδία – Άμστερνταμ.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΒΙΒΛΙΩΝ

9^ο Θεματικό Συνέδριο

«Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Φάρμακα»

24 & 25 Νοεμβρίου 2006, Αμφιθέατρο 251 Γ. Ν. Α.

Π. Λάμπρου, **Ζάγκα Θ.**, Δ. Οικονόμου, Ε. Πίνη, Α. Δαμιανό

Εισπνεόμενοι Θεραπευτικοί Παράγοντες : Ο ρόλος των Μηχανισμών και των Τεχνικών Προδιαγραφών

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

HA: Υαλουρονικό οξύ

TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης όγκου

IL-1β: Ιντερλευκίνη-1β

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

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

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

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

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό τον προσδιορισμό του υαλουρονικού οξέος (HA), στο υπεζωκοτικό υγρό και στο αίμα ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή. Το (HA) είναι ένας πολυσακχαρίτης που αποτελεί σημαντικό μέλος της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας για αυτό το λόγο έχει σημαντική φλεγμονώδη δράση και διεγείρει τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο (TNF-α, IL-1β). Από τις μέχρι τώρα μελέτες υψηλά επίπεδα HA έχουν βρεθεί στο κακόηθες μεσοθηλίωμα, ενώ τα επίπεδά του

στη ρευματοειδή αρθρίτιδα συσχετίστηκαν με προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF-α, IL-1β). Επιπλέον, μελετήθηκε η χρησιμότητα του ΗΑ στη διάκριση μεταξύ επιπλεγμένων και μη επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών και η συσχέτισή του με τον TNF-α και την IL-1β σε μια προσπάθεια να διευκρινιστεί ο ρόλος τους στην ανάπτυξη των υπεζωκοτικών συλλογών, ώστε να παρέχουμε επιπλέον βοήθεια στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Ερευνητικό Εργαστήριο της Πνευμονολογικής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και σε υλικό ασθενών της Πνευμονολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Μελισσίων "Αμαλλία Φλέμιγκ" στην Αθήνα.

Θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη:

Στον Καθηγητή Πνευμονολογίας, Διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και Πρύτανη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ.Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη γιατί μου εμπιστεύτηκε και με ενεθάρρυνε να αναλάβω την εκπόνηση της διατριβής στο πεδίο της Πνευμονολογίας και συγκεκριμένα στο τόσο ενδιαφέρον τμήμα των πλευριτικών συλλογών, καθώς επίσης και για την επιστημονική βοήθεια, τις συμβουλές και τις πολύτιμες παρατηρήσεις του. Τις θερμές μου ευχαριστίες για τη συμβολή τους εκφράζω επίσης, στα άλλα δύο μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, τον Καθηγητή Νεφρολογίας κ.Ι.Στεφανίδη και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας κ.Ζ.Δανιήλ.

Τις θερμές μου ευχαριστίες στον Α.Δαμιανό Διευθύντη και στην Επιμελήτρια Π.Λάμπρου του Γ.Ν.Μελισσίων "Αμαλλία Φλέμιγκ" της Πνευμονολογικής Κλινικής στην Αθήνα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ για την πολύτιμη καθοδήγησή τους στην εκτέλεση των πειραμάτων στους: κ.Θεόδωρο Κυρόπουλο, κ.Σμαράγδα-Ελένη Οικονομίδα και στην κ.Ειρήνη.Τσιλιώνη.

Ειλικρινές ευχαριστίες θέλω ακόμη να εκφράσω και στον κ Δ.Μακρή Λέκτορα Εντατικολογίας για τις πολύτιμες συμβουλές και παρατηρήσεις του για την συγγραφή του αγγλικού άρθρου του διδακτορικού.

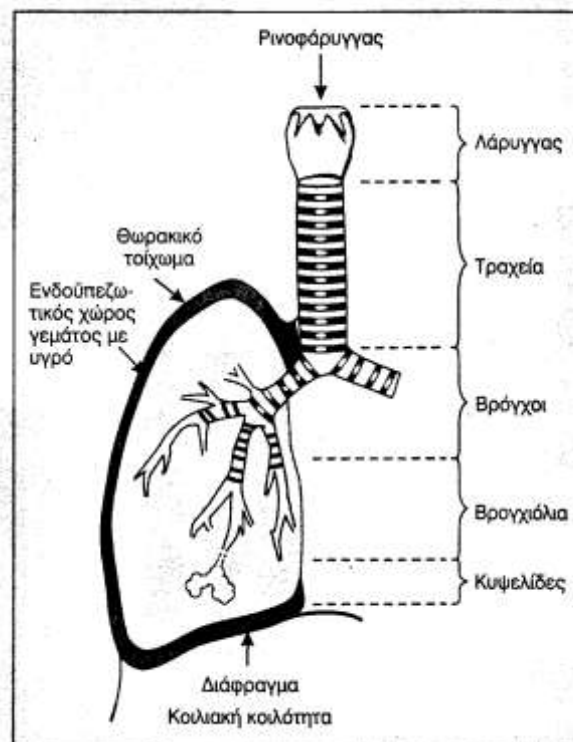
Επίσης θέλω να ευχαριστήσω την κ.Τσιλιώνη Ειρήνη και τον κ.Πίπιλα Αριστοτέλη για την πολύτιμη βοήθειά τους στην συγγραφή του διδακτορικού μου.

Τελειώνοντας θέλω να ευχαριστήσω από καρδιάς τους γονείς μου και τον συζυγό μου για την ουσιαστική τους υποστήριξη,συμπράσταση και βοήθεια όλα αυτά τα χρόνια.

2. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ

2.1. Ανατομία υπεζωκότα

Ο υπεζωκότας είναι ένας ημιδιαφανής υμένας που καλύπτει τους πνεύμονες, το μεσαύλιο, το διάφραγμα και το εσωτερικό τοίχωμα του θωρακικού κλωβού. Αποτελείται από δύο πέταλα, το σπλαχνικό, που καλύπτει όλο τον πνεύμονα και τις μεσολόβιες σχισμές και το τοιχωματικό, που καλύπτει την έσω επιφάνεια του θωρακικού κλωβού, το μεσαύλιο και το διάφραγμα¹ (Εικόνα 1). Ο υπεζωκότας συμβάλλει ουσιαστικά στη φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων, προστατεύοντας τους και δρώντας ως μία λεία ελαστική επιφάνεια η οποία διευκολύνει τη μετακίνηση των πνευμόνων κατά την εισπνοή και την εκπνοή².



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

Ο υπεζωκότας αποτελείται από μια μονήρη στιβάδα μεσοθηλιακών κυττάρων η οποία επικαλύπτει τη στιβάδα του συνδετικού ιστού η οποία είναι πλούσια σε αιμοφόρα αγγεία, νεύρα και λεμφαγγεία. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα φέρουν στην επιφάνειά τους μικρολάχνες, μεταξύ των οποίων υπάρχει

γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε υαλουρονικό οξύ, που συμβάλλει στην ελάττωση των τριβών μεταξύ των δύο πετάλων του υπεζωκότα³. Σε αντίθεση με το παρελθόν, όπου τα μεσοθηλιακά κύτταρα θεωρούνταν ότι απλά εξασφαλίζουν ένα παθητικό «φάκελο» των ορογόνων κοιλοτήτων, σήμερα αναγνωρίζονται ως ενεργά κύτταρα και εμπλέκονται σε πολλές ιστολογικές και μεταβολικές λειτουργίες. Συνθέτουν μακρομόρια για τον υποκείμενο συνδετικό ιστό και βιολογικά ενεργά μόρια, ανταποκρίνονται στη φλεγμονή και εκκρίνουν κυτταροκίνες, αυξητικούς και χημειοτακτικούς παράγοντες⁴.

Το πάχος του τοιχωματικού υπεζωκότα αυξάνει με το μέγεθος του ζώου (από ~7μm στο ποντίκι σε 30-40 μm στον άνθρωπο) και είναι αρκετά σταθερό⁵. Τα τριχοειδή του τοιχωματικού υπεζωκότα αιματώνονται αποκλειστικά από τη συστηματική κυκλοφορία. Η φλεβική απαγωγή γίνεται στις άζυγες φλέβες και στην κοίλη φλέβα (φλεβική συστηματική κυκλοφορία). Ο σπλαχνικός υπεζωκότας είναι πιο παχύς στον άνθρωπο και αιματώνεται κυρίως από τη βρογχική (συστηματική) κυκλοφορία με μια μικρή συμβολή από την πνευμονική κυκλοφορία⁵. Η απαγωγή του φλεβικού αίματος γίνεται διαμέσου των πνευμονικών φλεβών. Η απόσταση των αγγείων από το μεσοθήλιο του πνευμονικού υπεζωκότα είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη απόσταση στο τοιχωματικό πέταλο και αυξάνεται από τους άνω προς τους κάτω λοβούς⁴.

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

2.2. Υπεζωκοτικό υγρό

Φυσιολογικά εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας εύρους 10-20mm υπάρχει μικρή ποσότητα υγρού ο όγκος του οποίου στον άνθρωπο έχει υπολογιστεί πρόσφατα σε $0,26 \pm 0,1 \text{ml/kg}^7$. Η σύσταση του υπεζωκοτικού υγρού είναι παρόμοια, αλλά όχι ίδια με τη σύσταση του διάμεσου υγρού και του πλάσματος. Επιπλέον η σύσταση πολλών υπεζωκοτικών συλλογών είναι σημαντικά διαφορετική από το φυσιολογικό υπεζωκοτικό ή διάμεσο υγρό⁸. Το υπεζωκοτικό υγρό είναι διαυγές, άχρωμο και περιέχει πρωτεΐνη σε συγκέντρωση ($<1,5 \text{g}/100 \text{ml}$), μικρό αριθμό κυττάρων στα οποία επικρατούν τα μεσοθηλιακά, τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα, και μεγαλομοριακές ενώσεις όπως η γαλακτική δεϋδρογενάση LDH (MB=134.000) η συγκέντρωση της οποίας είναι μικρότερη από το 50% της συγκέντρωσης της στο αίμα^{3, 9}. Η συγκέντρωση νατρίου και χλωρίου στο υπεζωκοτικό υγρό είναι μικρότερη κατά 2-5% και 6-9% αντίστοιχα σε σχέση με το πλάσμα, τα διπτανθρακικά είναι αυξημένα κατά 20-25%, άρα και το pH είναι περισσότερο αλκαλικό, ενώ η γλυκόζη και το κάλιο κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα².

2.3. Διακίνηση του υπεζωκοτικού υγρού κάτω από φυσιολογικές συνθήκες

Ο όγκος του υπεζωκοτικού υγρού προκύπτει από την ισορροπία της κίνησης του υγρού μέσα και έξω από την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η κίνηση αυτή διέπεται από τις δυνάμεις του Starling, την απαγωγή του υγρού από τα στόματα των λεμφαγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα και από την ανταλλαγή υγρού και ηλεκτρολυτών διαμέσου του μεσοθηλίου και των δύο πετάλων του υπεζωκότα⁹. Σύμφωνα με την κλασική εξίσωση του Starling η διαϋπεζωκοτική κίνηση υγρού (J_v) είναι ίση με την συνολική διαφορά πίεσης (ΔP) κατά πλάτος του τοιχωματικού ή του πνευμονικού υπεζωκότα:

$$J_v = L_p S \Delta P$$

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

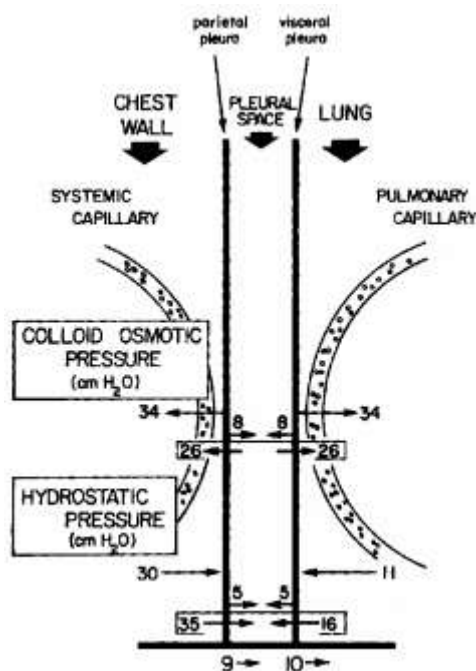
$$[(P_c - P_{liq}) - \sigma(\pi_{liq} - \pi_c)]$$

όπου P_c είναι η υδροστατική πίεση στα τριχοειδή, P_{liq} η υδροστατική πίεση του υπεζωκωτικού υγρού, π_{liq} η κολλοειδοσμητική πίεση του υπεζωκωτικού υγρού, π_c η κολλοειδοσμητική πίεση στα τριχοειδή και σ μία σταθερά που καθορίζεται από την διαπερατότητα της μεμβράνης στις πρωτεΐνες και άλλα μακρομόρια⁹.

2.4. Ο ρόλος των πιέσεων στη διακίνηση του υπεζωκωτικού υγρού

Για περισσότερο από εβδομήντα χρόνια η θεωρία που επικρατούσε στηριζόταν στην ισορροπία μεταξύ της υδροστατικής και της κολλοειδοσμητικής πίεσης που υπάρχει στα πέταλα του υπεζωκότα. Η καθιερωμένη αντίληψη που θεωρούσε ότι το υγρό φυσιολογικά μετακινείται δια της υπεζωκωτικής κοιλότητας από τον τοιχωματικό υπεζωκότα, λόγω των υψηλών πιέσεων, στον σπλαχνικό υπεζωκότα που χαρακτηρίζεται από χαμηλές πιέσεις, έχει αλλάξει. Η νέα θεωρία που επικρατεί, θεωρεί ότι το υγρό φυσιολογικά έρχεται στην υπεζωκωτική κοιλότητα κυρίως από τα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας του τοιχωματικού υπεζωκότα, αλλά και από τα αγγεία του σπλαχνικού υπεζωκότα⁹.

Τα τριχοειδή του τοιχωματικού υπεζωκότα προέρχονται από την συστηματική κυκλοφορία και έχουν, όπως όλα τα τριχοειδή, υδροστατική πίεση 30cmH₂O. Οι δυνάμεις ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων καθιστούν την ενδοθωρακική πίεση μικρότερη της ατμοσφαιρικής κατά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα της αναπνοής, με αποτέλεσμα η μέση τιμή της να είναι -5cmH₂O. Αυτή η διαφορά [30cmH₂O-(-5cmH₂O)] προκαλεί μία καθαρή υδροστατική πίεση **35cmH₂O**, η οποία τείνει να μεταφέρει υγρό από τον τοιχωματικό υπεζωκότα προς την υπεζωκωτική κοιλότητα (Εικόνα 2). Τα τριχοειδή του σπλαχνικού υπεζωκότα προέρχονται κυρίως από την πνευμονική κυκλοφορία, με υδροστατική πίεση 11cmH₂O. Η διαφορά μεταξύ της υδροστατικής πίεσης του σπλαχνικού υπεζωκότα και της πίεσης της υπεζωκωτικής κοιλότητας, η οποία είναι **16cmH₂O** [11cmH₂O-(-5cmH₂O)], συντελεί στην ροή υγρού από τον σπλαχνικό υπεζωκότα στην υπεζωκωτική κοιλότητα (Εικόνα 2)^{3, 9, 10}.



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

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

υπό φυσιολογικές συνθήκες, γίνεται από τα λεμφαγγεία του τοιχωματικού υπεζωκότα, τα οποία αποτελούν το λεμφικό σύστημα του υπεζωκότα και συνδέονται άμεσα με την υπεζωκοτική κοιλότητα^{3, 10}.

2.5. Παθοφυσιολογία παραγωγής του υπεζωκοτικού υγρού

Η παθολογική αύξηση του υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα μπορεί να οφείλεται σε έναν ή και περισσότερους από τους παρακάτω μηχανισμούς^{10, 11}:

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

3. ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ

Ως υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίζεται η αύξηση του υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας, σε ποσότητα ικανή να αποκαλυφθεί στον ακτινολογικό έλεγχο. Για τη συλλογή αυτή ευθύνονται διαταραχές στη σχέση παραγωγής-απορρόφησης του υπεζωκοτικού υγρού. Η πρωτοπαθής νόσος αφορά συχνότερα τον υπεζωκότα και τον πνεύμονα και σπανιότερα άλλα παρακείμενα όργανα (ήπαρ, πάγκρεας, οισοφάγο). Επίσης, υπεζωκοτικές συλλογές εμφανίζονται σε συστηματικά νοσήματα, σε κακώσεις και μετά από λήψη φαρμάκων¹².

Οι υπεζωκοτικές συλλογές διακρίνονται σε δύο μεγάλες ομάδες: τις εξιδρωματικές και τις διϊδρωματικές (Πίνακας 1). Οι εξιδρωματικές είναι το αποτέλεσμα φλεγμονής του υπεζωκότα (πλευρίτιδες) και χαρακτηρίζονται από αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών σε μεγαλομοριακές ενώσεις (λευκώματα). Αντίθετα, στις διϊδρωματικές ο υπεζωκότας είναι αμέτοχος και η διϊδρωση οφείλεται στην αύξηση της πίεσης διήθησης (υδροστατική-κολλοειδωσμητική) στα τριχοειδή του¹³.

Οι αιτίες πρόκλησης υπεζωκοτικής συλλογής μπορούν να διαιρεθούν σε τρεις κατηγορίες⁹:

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

Οι αιτίες που τροποποιούν την ισορροπία των δυνάμεων του Starling είναι συνήθως εξωϋπεζωκοτικές, αυτές που μειώνουν την λεμφική παροχέτευση μπορεί να αφορούν τα υπεζωκοτικά ή τα εξωϋπεζωκοτικά λεμφαγγεία, ενώ αυτές που προκαλούν απώλεια της εκλεκτικότητας της μεμβράνης υποχρεωτικά εμπλέκουν το μεσοθήλιο του υπεζωκότα⁹. Εκτός από την πρώτη περίπτωση η συγκέντρωση των πρωτεϊνών του υπεζωκοτικού υγρού αυξάνει πάνω από το φυσιολογικό. Αυτό το χαρακτηριστικό οδηγεί στο διαχωρισμό των υπεζωκοτικών συλλογών σε διϊδρώματα (με φυσιολογική συγκέντρωση πρωτεΐνης υπεζωκοτικού υγρού) και εξιδρώματα⁹.

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

Πίνακας 1. Αίτια υπεζωκοτικών συλλογών.

3.1. Αιτιολογία υπεζωκοτικών συλλογών

Η αιτιολογία των υπεζωκοτικών συλλογών είναι διαφορετική και συνήθως εξαρτάται από τη γεωγραφική περιοχή. Για παράδειγμα, στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης και στις ΗΠΑ οι πιο σημαντικές αιτίες υπεζωκοτικής συλλογής είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, οι μη-φυματιώδης λοιμώξεις και οι κακοήθειες, ενώ στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες η φυματίωση είναι συχνή αιτία¹⁴. Κάποιοι τύποι συλλογών, όπως αυτές που οφείλονται σε παθήσεις του κολλαγόνου ή σε έκθεση σε αμίαντο, περιγράφονται σχεδόν αποκλειστικά στο δυτικό κόσμο¹⁴ (Πίνακας 2).

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

Πίνακας 2. Αιτιολογία υπεζωκοτικών συλλογών.

3.2. Κλινικά χαρακτηριστικά υπεζωκοτικής συλλογής

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

ασυμπτωματικές, όπως και οι μεγάλες συλλογές όταν αθροίζονται με αργό ρυθμό¹³.

Τα κύρια συμπτώματα μίας υπεζωκοτικής συλλογής είναι η πλευροδυνία, ο βήχας και η δύσπνοια¹⁵. Η δύσπνοια είναι το συνηθέστερο μη-ειδικό σύμπτωμα και χαρακτηρίζει τις μεγάλες υπεζωκοτικές συλλογές. Η πλευροδυνία υποδηλώνει φλεγμονή του υπεζωκότα και είναι ενδεικτική εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής όπως κακοήθεια, υπεζωκοτική συλλογή που οφείλεται σε λοίμωξη και πνευμονικό έμφρακτο¹⁶, ενώ ξηρός και υποτροπιάζων βήχας παρατηρείται συνήθως σε ταχεία συλλογή υγρού¹².

Με την κλινική εξέταση διαπιστώνεται μείωση της έκπτυξης του θώρακα και η θέση της τραχείας στη σφαγή μπορεί να αποκαλύψει μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τη αντίθετη της υπεζωκοτικής συλλογής πλευρά, κυρίως σε μεγάλες συγκεντρώσεις υγρού¹⁷. Στην ψηλάφηση, σύστοιχα προς τη συλλογή, οι φωνητικές δονήσεις υπολείπονται ή απουσιάζουν. Επικρουστικά υπάρχει αμβλύτητα και στην ακρόαση παρατηρείται μείωση έως και εξαφάνιση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος¹³. Σε μεγάλη συλλογή υγρού, ενδέχεται να ακούγεται βρογχική αναπνοή (πλευρικό φύσημα)¹³.

3.3. Ακτινολογικά χαρακτηριστικά υπεζωκοτικής συλλογής

Γενικά τα ακτινολογικά ευρήματα εξαρτώνται από την ποσότητα και τη διάταξη του υγρού (ελεύθερο-εγκυστωμένο), από τη θέση του ασθενούς (όρθια-κατακεκλιμένη) και από τη συνύπαρξη παρεγχυματικής νόσου. Η άμβλυση της πλευροδιαφραγματικής γωνίας είναι το χαρακτηριστικό ακτινολογικό σημείο της αρχόμενης υπεζωκοτικής συλλογής¹⁸. Αν υπάρχει αμφιβολία για την παρουσία ελεύθερου υγρού, τότε η πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία θώρακα θα βοηθήσει. Μεγαλύτερη συλλογή υγρού ασαφτοποιεί το ημιδιάφραγμα (σημείο σιλουέτας). Οι εγκυστωμένες συλλογές, η συλλογή υγρού στις μεσολόβιες σχισμές και η φαινομενική ανύψωση του ημιδιαφράγματος, ιδιαίτερα δεξιά μπορεί να προκαλέσουν διαγνωστική δυσκολία. Η παρουσία αέρα με υγρό (υδραερικό επίπεδο) υποδηλώνει

υδροπνευμοθώρακα και μερικές φορές είναι δύσκολη η διάκριση από ενδοπνευμονική βλάβη με υδραερικό επίπεδο¹⁹.

Στην ακτινολογική διερεύνηση των υπεζωκοτικών συλλογών, εκτός από την απλή ακτινογραφία θώρακα, χρησιμοποιούνται οι υπέρηχοι, η αξονική τομογραφία, το σπινθηρογράφημα πνεύμονα και η πνευμονική αγγειογραφία^{19, 20}. Το υπερηχογράφημα συμβάλει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ εγκυστωμένων συλλογών και νεοπλασιών, στην εντόπιση μιας μικρής συλλογής, στη θωρακοκέντηση και στη βιοψία υπεζωκότα¹⁹⁻²¹. Η αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται κυρίως στον έλεγχο του υποκείμενου πνευμονικού παρεγχύματος σε εκτεταμένη υπεζωκοτική βλάβη, και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στον καθορισμό και στην αντιμετώπιση των εγκυστωμένων υπεζωκοτικών συλλογών. Επίσης η αξονική τομογραφία και οι υπέρηχοι χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο παθήσεων της κοιλίας και της πυέλου που σχετίζονται με υπεζωκοτικές συλλογές²²⁻²⁴.

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

4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

4.1. Διάκριση των εξιδρωμάτων από τα διϊδρώματα

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

Ο προσδιορισμός των ολικών πρωτεϊνών και της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) ταυτόχρονα στο υπεζωκοτικό υγρό και στο πλάσμα αποτελεί το πρώτο βήμα για τη διάκριση μεταξύ εξιδρώματος και διϊδρώματος. Τα εξιδρώματα έχουν τουλάχιστον ένα και τα διϊδρώματα κανένα από τα παρακάτω τρία κριτήρια, γνωστά και σαν κριτήρια του Light²⁵:

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

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

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

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

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

Τα κριτήρια του Light είναι οι πιο αξιόπιστοι δείκτες στη διάκριση των εξιδρωμάτων από τα διιδρώματα, ωστόσο χαρακτηρίζουν ορισμένα διιδρώματα σαν εξιδρώματα³⁰. Γι' αυτό, όταν ένας ασθενής με βάση τα κλινικά κριτήρια είναι πιθανότερο να έχει διιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή, αλλά από τη βιοχημική ανάλυση φαίνεται εξιδρωματική, πρέπει να προσδιορίζεται η κλίση της μεταβολής της λευκωματίνης πλάσματος-υπεζωκοτικού υγρού. Αν είναι μεγαλύτερη από 1.2mg/dl , ο ασθενής πιθανότερα έχει διιδρώμα και ο χαρακτηρισμός της με βάση τα κριτήρια του Light θα πρέπει να αγνοηθεί^{30, 31}.

4.2. Χαρακτηριστικά των διιδρωμάτων

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

ορού. Το pH του υπεζωκοτικού υγρού είναι υψηλότερο από το pH του αίματος, πιθανώς λόγω της ενεργητικής μεταφοράς διπτανθρακικών από το αίμα στην υπεζωκοτική κοιλότητα^{11, 32}.

4.3. Εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές

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

Στο υπεζωκοτικό υγρό της πρώτης παρακέντησης θα πρέπει να εξετασθούν τα παρακάτω¹³:

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

4.4. Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού

Αν το υγρό είναι αιματηρό θα πρέπει να μετράται ο αιματοκρίτης. Συνήθως ο αιματοκρίτης του υπεζωκοτικού υγρού είναι χαμηλότερος από ότι θα υπέθετε κανείς από την όψη του υγρού. Η παρουσία αίματος στο υγρό δεν προσδίδει κάτι σοβαρό όταν ο αιματοκρίτης είναι χαμηλότερος από 1%. Σε περίπτωση που είναι μεγαλύτερος από 1%, ο ασθενής είναι πολύ πιθανό να έχει κακοήθεια, πνευμονική εμβολή ή τραύμα^{13, 16}, ενώ όταν είναι πάνω από 50% σε σχέση με το περιφερικό αίμα τότε ο ασθενής έχει αιμοθώρακα¹³. Όταν το υπεζωκοτικό υγρό είναι θολό, γαλακτώδες ή αιματηρό θα πρέπει να φυγοκεντρηθεί και κατόπιν να εξετασθεί. Η θολερότητα του υγρού κατά τη στιγμή της λήψης αλλά όχι μετά τη φυγοκέντρηση, οφείλεται σε κύτταρα ή υπολείμματα, ενώ εάν αυτή παραμένει μετά τη φυγοκέντρηση, ο ασθενής

πιθανότερα έχει χυλοθώρακα ή ψευδοχυλοθώρακα. Η διάκριση του χυλοθώρακα από τον ψευδοχυλοθώρακα γίνεται με τη μέτρηση των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης στο υπεζωκοτικό υγρό. Ο χυλοθώρακας έχει υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (>110mg/dl) και φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, ενώ ο ψευδοχυλοθώρακας χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα χοληστερόλης (>200mg/dl) και χαμηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων³³⁻³⁵.

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

4.5. Κυτταρολογική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού

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

4.6. Αριθμός και τύπος των λευκοκυττάρων

Όταν το υπεζωκοτικό υγρό προορίζεται για μέτρηση του αριθμού και του τύπου των λευκών θα πρέπει να συλλέγεται και να στέλνεται στο εργαστήριο σε δοκιμαστικό σωλήνα με αντιπηκτικό³². Τα περισσότερα εξιδρώματα έχουν αριθμό λευκοκυττάρων πάνω από 1000 κύτταρα/mm³. Αριθμός λευκοκυττάρων πάνω από 10000 κύτταρα/mm³ παρατηρείται

συχνότερα στη παραπνευμονική συλλογή, αλλά και σε συλλογές όπως η πνευμονική εμβολή, η φυματίωση, η παγκρεατίτιδα και ο ερυθηματώδης λύκος. Ο αριθμός των λευκών στα εμπυήματα είναι συνήθως κάτω από 10000 κύτταρα/ mm^3 όταν το υπεζωκοτικό υγρό είναι καθαρό πύο, λόγω ύπαρξης νεκρών κυττάρων και άλλων υπολειμμάτων^{13, 32}.

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

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

4.7. Μέτρηση γλυκόζης

Τα επίπεδα της γλυκόζης σε όλα τα διϊδρώματα και στα περισσότερα εξιδρώματα είναι παράλληλα με αυτά του ορού. Τιμές γλυκόζης κάτω από 60mg/dl περιορίζουν τη διάγνωση σε μια από τις παρακάτω τέσσερις αιτίες υπεζωκοτικής συλλογής: επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή, κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή, φυματιώδη πλευρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα¹³. Άλλες σπάνιες περιπτώσεις υπεζωκοτικών συλλογών με χαμηλά επίπεδα

γλυκόζης περιλαμβάνουν την παραγονιμίαση, τον αιμοθώρακα το σύνδρομο Churg-Straus και πιθανότατα τη πλευρίτιδα του λύκου¹³. Σύμφωνα με τον Light¹³ δεν είναι απαραίτητο να μετρά κανείς τα επίπεδα της γλυκόζης σε συνθήκες νηστείας ή να λαμβάνεται υπόψη η γλυκόζη του ορού όταν αξιολογούνται τα επίπεδά της στο υπεζωκοτικό υγρό.

Περίπου το 15%-25% των ασθενών με κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή έχουν τιμές γλυκόζης κάτω από 60mg/dl, ενώ μπορεί να βρεθεί και κάτω από 10mg/dl⁴¹. Οι ασθενείς με κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή και χαμηλά επίπεδα γλυκόζης έχουν μεγαλύτερο νεοπλασματικό φορτίο στον υπεζωκοτικό χώρο, σε σύγκριση με όσους έχουν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης. Επιπλέον οι ασθενείς με χαμηλές τιμές γλυκόζης στο υπεζωκοτικό υγρό είναι πιθανότερο να έχουν θετική κυτταρολογική και θετική βιοψία υπεζωκότα. Επίσης στους ασθενείς αυτούς η πλευρόδεση δεν εμφανίζει ικανοποιητικά αποτελέσματα και έχουν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης⁴¹.

Η πλειοψηφία των ασθενών με φυματιώδη πλευρίτιδα έχει τιμές γλυκόζης υπεζωκοτικού υγρού περίπου 80mg/dl^{11, 41}. Όμως περίπου το 20% αυτών των ασθενών παρουσιάζουν επίπεδα γλυκόζης κάτω από 60mg/dl, χωρίς αυτό να σχετίζεται με κακή πρόγνωση¹³.

Η πλειοψηφία των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζει χαμηλές τιμές γλυκόζης κάτω από 30mg/dl. Η εξήγηση για τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα φαίνεται να είναι ένας εκλεκτικός φραγμός στην είσοδο της γλυκόζης εντός της υπεζωκοτικής συλλογής¹³.

4.8. Μέτρηση γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH)

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Light τα επίπεδα της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) στο υπεζωκοτικό υγρό χρησιμεύουν στη διάκριση των διϊδρωμάτων από τα εξιδρώματα²⁵. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που έχουν εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή με βάση τη μέτρηση της LDH αλλά όχι με βάση τη μέτρηση των πρωτεϊνών έχουν παραπνευμονική συλλογή ή κακοήγη πλευρίτιδα¹³.

Ο Light¹³ αναφέρει ότι τα επίπεδα της LDH στο υπεζωκοτικό υγρό σχετίζονται με το βαθμό της φλεγμονής και θα μπορούσαν να μετρώνται κάθε

φορά που παρακεντείται ασθενής με αδιάγνωστη υπεζωκοτική συλλογή. Αν μετά από επανειλημμένες παρακεντήσεις η LDH του υπεζωκοτικού υγρού αυξάνεται, η φλεγμονή του υπεζωκότα επιδεινώνεται και η νόσος θα πρέπει να αντιμετωπιστεί επεμβατικά, ενώ σε αντίθετη περίπτωση υπάρχει ύφεση της φλεγμονής του υπεζωκότα και η επεμβατική επιλογή απομακρύνεται¹³.

4.9. Καλλιέργεια του υπεζωκοτικού υγρού

Το υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με αδιάγνωστη εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή θα πρέπει να καλλιεργείται για βακτήρια (σε αερόβιες και αναερόβιες συνθήκες), μυκοβακτηρίδια και μύκητες. Για αερόβια και αναερόβια βακτήρια η καλλιέργεια είναι καλύτερα να γίνεται δίπλα στο κρεβάτι του ασθενούς, γιατί αυξάνει η ευαισθησία της εξέτασης⁴². Για την καλλιέργεια των μυκοβακτηριδίων προτείνεται η χρήση του συστήματος BACTEC δίπλα στο κρεβάτι του ασθενούς, διότι παίρνουμε ταχύτερα και πιο αξιόπιστα αποτελέσματα⁴³.

4.10. Δείκτες φυματίωσης

Τα τελευταία σαράντα χρόνια η διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας γινόταν με βιοψία υπεζωκότα. Ωστόσο, νέες διαγνωστικές δοκιμασίες, όπως η μέτρηση της αδενοσινοδεαμινάσης (ADA) και της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) θέτουν σε πολύ μεγάλο ποσοστό τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας, μειώνοντας έτσι την ανάγκη για βιοψία υπεζωκότα¹³. Η μέτρηση της ADA στο υπεζωκοτικό υγρό είναι διαγνωστικά χρήσιμη, εφόσον είναι υψηλότερη στη φυματιώδη πλευρίτιδα σε σχέση με τα άλλα εξιδρώματα. Σύμφωνα με διαφορετικές μελέτες, όταν η ADA του υπεζωκοτικού υγρού έχει τιμή πάνω από 70U/L, η διάγνωση της φυματίωσης τίθεται με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, ενώ τιμές ADA κάτω από 40U/L αποκλείουν αυτή τη διάγνωση. Η ADA του υγρού είναι αυξημένη επίσης στο εμπύημα και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όμως η διάγνωση τους είναι εύκολη με βάση το ιστορικό και τη κλινική εικόνα του ασθενούς⁴⁴⁻⁴⁶.

Η τιμή της IFN-γ στο υπεζωκοτικό υγρό αυξάνει στη φυματιώδη πλευρίτιδα, με αποτέλεσμα να μπορεί να διακριθεί με ασφάλεια από άλλες

αιτίες εξιδρωματικών συλλογών⁴⁷. Οι *Villena et al.*⁴⁸ έδειξαν με όριο τη τιμή 3.7U/mL, ότι η IFN- γ έχει ευαισθησία και ειδικότητα 99% και 98% αντίστοιχα σε μια σειρά 388 υπεζωκοτικών συλλογών, από τις οποίες οι 73 ήταν φυματιώδους αιτιολογίας.

4.11. pH υπεζωκοτικού υγρού

Η τιμή του pH στο υπεζωκοτικό υγρό υγιών ατόμων είναι 7.64 υψηλότερη δηλαδή της τιμής του pH του αίματος, πιθανώς εξαιτίας της ενεργητικής μεταφοράς των διττανθρακικών από το αίμα στον υπεζωκοτικό χώρο¹¹. Εάν η τιμή του pH στο υπεζωκοτικό υγρό είναι χαμηλή θα πρέπει ταυτόχρονα να ελεγχθεί και το pH του αρτηριακού αίματος για να εξακριβωθεί ότι ο ασθενής δεν έχει συστηματική οξέωση. Εφόσον διαπιστωθεί ότι η συλλογή είναι εξιδρωματική η τιμή του pH στο υπεζωκοτικό υγρό πέφτει σημαντικά κάτω από αυτή του αρτηριακού αίματος.

Όταν το pH του υπεζωκοτικού υγρού χρησιμοποιείται ως διαγνωστική δοκιμασία, θα πρέπει να μετράται με την ίδια προσοχή που μετράται το αρτηριακό pH. Το υπεζωκοτικό υγρό πρέπει να συλλέγεται αναερόβια σε ηπαρινισμένη σύριγγα και να μετράται σε αναλυτή αερίων^{13, 49}. Οι μετρήσεις του pH με ειδικό χάρτινο strip ή pHμετρο δεν είναι αξιόπιστες⁵⁰. Αν το υπεζωκοτικό υγρό παραμείνει εκτεθειμένο στον ατμοσφαιρικό αέρα, το διοξείδιο του άνθρακα θα «αφήσει» το υπεζωκοτικό υγρό και το μετρούμενο pH θα είναι ψευδώς υψηλό⁵¹. Φαίνεται ότι δεν είναι απαραίτητο να τοποθετείται η σύριγγα με το υπεζωκοτικό υγρό σε πάγο εάν το pH πρόκειται να μετρηθεί σε διάστημα μιας ώρας⁵¹. Αξιόπιστα αποτελέσματα δίνει η μέτρηση του pH όταν το υπεζωκοτικό υγρό μεταφερθεί από μία μεγαλύτερη σύριγγα στην ηπαρινισμένη σύριγγα που απαιτείται για τον αναλυτή αερίων, ενώ σε μικρές συλλογές στις οποίες απαιτείται τοπική αναισθησία ίσως επηρεαστεί το υπεζωκοτικό pH δίνοντας ψευδώς χαμηλές τιμές. Σε γενικές γραμμές χαμηλή τιμή pH, σε συνδυασμό με φυσιολογικές τιμές pH αίματος απαντάται στις συλλογές εκείνες που χαρακτηρίζονται από χαμηλή τιμή γλυκόζης και υψηλή LDH και υποδηλώνουν έντονη φλεγμονή του υπεζωκότα. Εάν το εργαστήριο αναφέρει χαμηλό pH υπεζωκοτικού υγρού με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης και χαμηλά LDH η μέτρηση του είναι πιθανότατα

λανθασμένη, όπως επίσης συμβαίνει και στη περίπτωση που αναφέρει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης με φυσιολογικό pH και χαμηλή LDH¹³.

Η μέτρηση του υπεζωκοτικού pH είναι χρήσιμη τόσο στη διαφοροδιάγνωση της μη επιπλεγμένης από την επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή και εμπύημα όσο και στο να ληφθεί η απόφαση για το αν χρειάζεται να τοποθετηθεί ενδοθωρακικός σωλήνας^{8, 11}. Όταν η τιμή του pH στο υπεζωκοτικό υγρό βρεθεί κάτω από 7.0 ο ασθενής έχει επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή και θα πρέπει να παροχετευθεί όλη η ποσότητα του υπεζωκοτικού υγρού με παρακέντηση ή την τοποθέτηση ενδοθωρακικού σωλήνα. Εάν η τιμή του pH είναι πάνω από 7.2 η πρόγνωση του ασθενούς είναι καλή και δεν απαιτείται ανάγκη παροχέτευσης του υπεζωκοτικού υγρού⁵².

Άλλες περιπτώσεις εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής με χαμηλό pH είναι¹³:

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

Η χαμηλή τιμή του pH στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές (<7.30) έχει συσχετισθεί με την κακή πρόγνωση της ασθένειας καθώς και με την αποτυχία πλευρόδεσης με τετρακυκλίνη¹³. Το υπεζωκοτικό pH των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι σχεδόν πάντα χαμηλότερο από 7.2 και η ίδια τιμή μπορεί να βρεθεί σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με πλευρίτιδα του λύκου, ενώ στη πλειοψηφία αυτών των ασθενών το pH έχει τιμή πάνω από 7.35¹³. Σε οισοφαγική ρήξη το pH είναι συνήθως χαμηλότερο του 6.0, εξαιτίας της έντονης φλεγμονής του μεσαυλικού και υπεζωκοτικού χώρου¹³.

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

Πρόσφατες μελέτες⁵³⁻⁵⁶ έδειξαν ότι το αμινοτελικό τμήμα του νατριουρετικού πεπτιδίου (NT-proBNP) μπορεί να διακρίνει με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα τις υπεζωκοτικές συλλογές που οφείλονται σε καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ από τη βιοχημική ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού οι συλλογές αυτές φαίνεται ότι είναι εξιδρωματικές. Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των μελετών τα επίπεδα του NT-proBNP βρέθηκαν αυξημένα έως και 10 φορές πιο πάνω, τόσο στο υπεζωκοτικό υγρό όσο και στον ορό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με αυτούς με εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή.

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

Αρκετοί ερευνητές προσπάθησαν να ερευνήσουν τη χρησιμότητα της PCR στη διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών με σημαντικά όμως ανόμοια αποτελέσματα⁵⁷⁻⁶¹. Συγκεκριμένα η ευαισθησία της PCR στο υπεζωκοτικό υγρό σε σχέση με άλλα βιολογικά υλικά ποικίλλει από 20-81% πιθανώς λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης των βακίλων της φυματίωσης στο δείγμα⁵⁷⁻⁶¹.

Έτσι η χαμηλή ευαισθησία σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος των αντιδραστηρίων και εξοπλισμού καθώς και την ύπαρξη ειδικευμένου προσωπικού δεν επιτρέπουν τη χρήση της στη κλινική πράξη¹³.

4.14. Καρκινικοί δείκτες

Οι πιο γνωστοί και ευρέως χρησιμοποιούμενοι καρκινικοί δείκτες είναι το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA)^{62, 63}, τα καρκινικά αντιγόνα (CA15-3^{64, 65}, CA19-9⁶⁶, CA549⁶⁷, CA125⁶⁵), η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE)^{68, 69} και η τελομεράση^{70, 71}. Σύμφωνα με τον Light¹³, ο προσδιορισμός των καρκινικών δεικτών στο υπεζωκοτικό υγρό δεν έχει διαγνωστική αξία και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στην εκτίμηση ασθενών με αδιάγνωστη υπεζωκοτική συλλογή.

4.15. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Περίπου 5% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 50% των ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο μπορεί να παρουσιάσουν υπεζωκοτική συλλογή^{13, 72}. Το κυριότερο πρόβλημα είναι η αναγνώριση αν η συλλογή οφείλεται δευτεροπαθώς στην κολλαγόνωση ή σε διάφορες άλλες πιθανές καταστάσεις. Για τον λόγο αυτό, πολλές μελέτες εστιάζονται στη διαγνωστική αξία ανοσολογικών δεικτών του υπεζωκοτικού υγρού¹³.

4.15.1. Ρευματοειδής παράγοντας

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

4.15.2. Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)

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

4.15.3. Κύτταρα ερυθηματώδους λύκου

Οι περισσότερες υπεζωκοτικές συλλογές που οφείλονται δευτεροπαθώς στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, περιέχουν κύτταρα ερυθηματώδους λύκου (LE κύτταρα). Στο παρελθόν, η παρουσία αυτών των κυττάρων σε μία υπεζωκοτική συλλογή θεωρείτο ότι έθετε τη διάγνωση της πλευρίτιδας από λύκο⁷³. Ωστόσο, σχετική μελέτη σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο έδειξε, ότι η παρουσία LE κυττάρων στο υπεζωκοτικό

υγρό δεν παρουσιάζει διαγνωστικό ενδιαφέρον. Ο εργαστηριακός έλεγχος για την ύπαρξη αυτών των κυττάρων δεν συνιστάται, καθώς υπάρχουν καλύτερες ανοσολογικές εξετάσεις για τη διάγνωση του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου^{77, 78}.

4.15.4. Κύτταρα ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η κυτταρολογική εικόνα μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της ρευματοειδούς πλευρίτιδας. Σχετική μελέτη περιγράφει μία σπάνια κυτταρολογική εικόνα, η οποία χαρακτηρίζεται από μεγάλα επιμηκυμένα ή ωοειδή εμπύρηνα κύτταρα και υπόβαθρο ενός άμορφου κοκκιώδους υλικού¹³.

4.15.5. Επίπεδα συμπληρώματος

Οι περισσότεροι ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή, η οποία οφείλεται δευτεροπαθώς στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο ή στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, έχουν μειωμένα επίπεδα συμπληρώματος στο υπεζωκοτικό υγρό¹³. Παρόλο που υπάρχουν μελέτες, οι οποίες παρουσιάζουν τη διαγνωστική αξία του συμπληρώματος του υπεζωκοτικού υγρού, η μέτρησή του δεν συνιστάται, καθώς άλλες μετρήσεις (ANA ορού, ρευματοειδής παράγοντας) διαχωρίζουν με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα τους ασθενείς με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο ή ρευματοειδή αρθρίτιδα από εκείνους με άλλη εξιδρωματική συλλογή⁷⁹⁻⁸¹.

4.15.6. Ανοσο-σύμπλοκα

Οι ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή, η οποία οφείλεται δευτεροπαθώς στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο ή στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα ανοσο-συμπλόκων στο υπεζωκοτικό υγρό, σε σχέση με τους ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή άλλης αιτιολογίας^{82, 83}. Η διαγνωστική τους αξία δεν παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, εφόσον ένα σημαντικό ποσοστό των άλλων εξιδρωματικών συλλογών εμφανίζει υψηλά επίπεδα ανοσο-συμπλόκων στο υπεζωκοτικό υγρό. Γι' αυτό το λόγο, η μέτρησή τους συνιστάται μόνο για ερευνητικό σκοπό¹³.

5. ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ

5.1. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι η πιο συχνή αιτία των διϊδρωμάτων και πιθανόν η πιο συχνή αιτία όλων των υπεζωκοτικών συλλογών. Η υπεζωκοτική συλλογή που οφείλεται στην καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη (60-88%) ή να εντοπίζεται στο ένα ημιθώρακιο⁸⁴. Εξαιτίας της ισχυρής σχέσης μεταξύ καρδιακής ανεπάρκειας και υπεζωκοτικής συλλογής, η θωρακοκέντηση συνιστάται μόνο όταν υπάρχει συλλογή στο ένα ημιθώρακιο ή είναι αμφοτερόπλευρη αλλά ανόμοιου μεγέθους και όταν ο ασθενής έχει πλευριτικό άλγος ή πυρετό⁸⁵.

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

Παρόλο που είναι γενικά παραδεκτό ότι η καρδιακή ανεπάρκεια προκαλεί διϊδρωματική υπεζωκοτική συλλογή, πολλοί ασθενείς έχουν εξιδρωματικές συλλογές. Όταν συμβαίνει αυτό, δύο παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη. Πρώτον, η λήψη διουρητικών που μετακινεί υγρό έξω από την υπεζωκοτική κοιλότητα και οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης πρωτεϊνών και LDH στο υπεζωκοτικό υγρό και δεύτερον οι επανειλημμένες θωρακεντήσεις που αυξάνουν την LDH του υπεζωκοτικού υγρού εξαιτίας κυτταρικής βλάβης⁸⁵.

Όταν η καρδιακή ανεπάρκεια θεραπεύεται με επιτυχία, η υπεζωκοτική συλλογή υποχωρεί σε λιγότερο από ένα μήνα. Περιστασιακά, σε επιμένουσες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθούν επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις ή χημική πλευρόδεση για την ανακούφιση των συμπτωμάτων⁸⁶.

5.2. Παραπνευμονική συλλογή και εμπύημα

Η παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή είναι το επακόλουθο μιας λοίμωξης του πνεύμονα όπως είναι η πνευμονία, το απόστημα ή οι βρογχεκτασίες⁸⁷. Κάθε μικροοργανισμός που προσβάλλει του πνεύμονες, όπως βακτήρια, άτυποι μικροοργανισμοί, παράσιτα, μύκητες και πρωτόζωα μπορεί να προκαλέσουν παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή. Πάνω από 40% των ασθενών με πνευμονία αναπτύσσουν υπεζωκοτική συλλογή και το ποσοστό αυξάνει στο 57% στην πνευμονία από πνευμονιόκοκκο⁸⁸. Η παραπνευμονική συλλογή, η οποία είναι η συχνότερη αιτία υπεζωκοτικής συλλογής που προσβάλλει νεαρά σε ηλικία άτομα⁸⁹, διακρίνεται σε μη επιπλεγμένη, επιπλεγμένη και εμπύημα⁹⁰. Η βιοχημική ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού βοηθάει στο διαχωρισμό μεταξύ μη επιπλεγμένης και επιπλεγμένης συλλογής (Πίνακας 3). Η μη επιπλεγμένη υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίζεται από pH >7.20, LDH <1000U/l και γλυκόζη >40mg/dl στο υπεζωκοτικό υγρό, ενώ οι αντίστοιχες τιμές στην επιπλεγμένη συλλογή είναι pH <7.20, LDH >1000U/l και γλυκόζη <40mg/dl⁸⁷.

Εμπύημα είναι η συλλογή πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα ή υγρού με θετική καλλιέργεια ή Gram χρώση⁸⁷. Στο σχήμα 1 φαίνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση των παραπνευμονικών συλλογών και του εμπυήματος. Η αντιμετώπιση των ασθενών με παραπνευμονική συλλογή ή εμπύημα πάντα περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής.

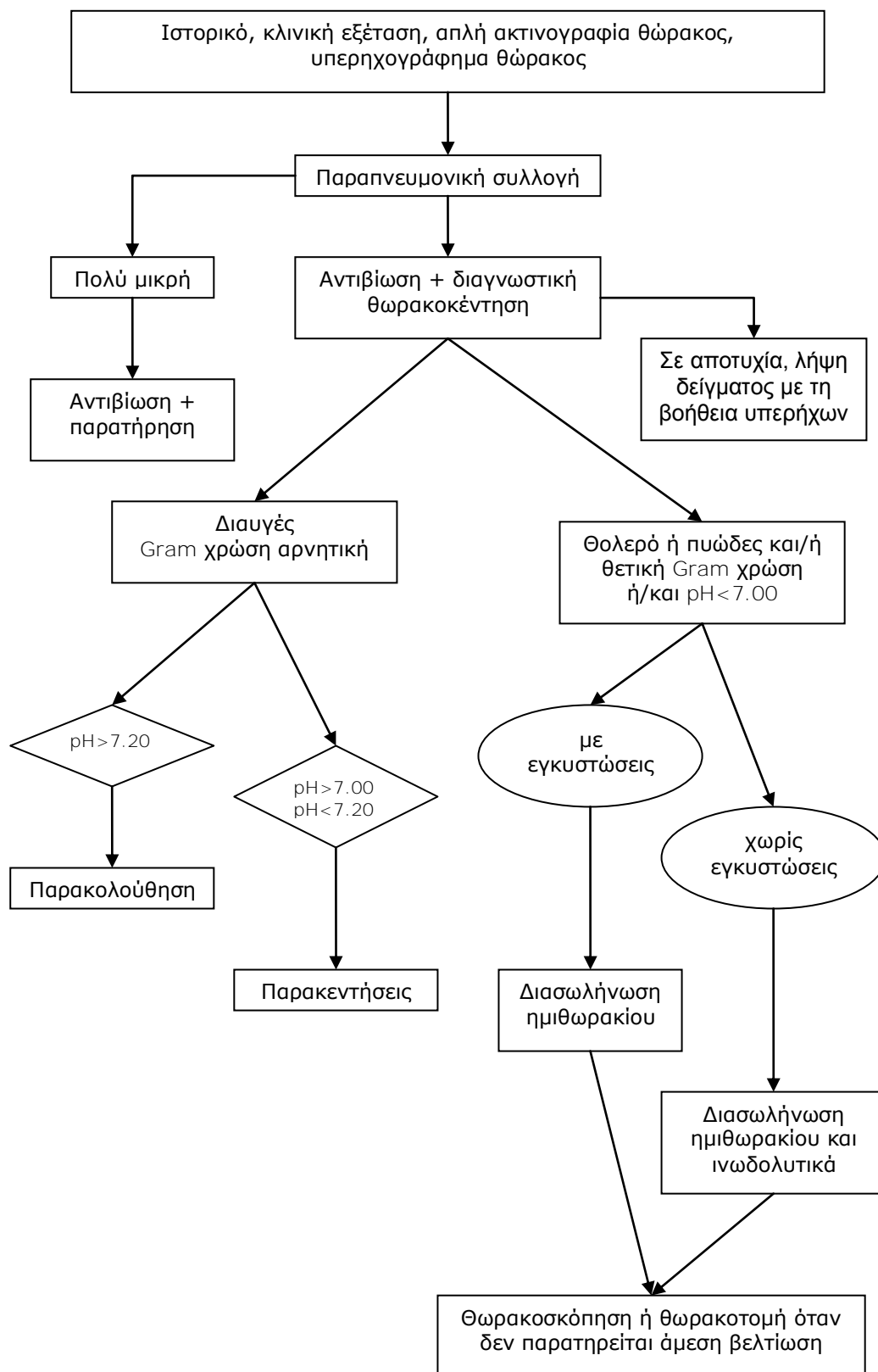
Όπου είναι δυνατόν τα αντιβιοτικά θα πρέπει να είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα των καλλιεργειών, διαφορετικά χορηγούνται αντιβιοτικά που καλύπτουν τα συνηθέστερα παθογόνα βακτήρια και αναερόβιους μικροοργανισμούς⁸. Όταν η συλλογή είναι μη επιπλεγμένη έχει καλή πρόγνωση με τη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Σε επιπλεγμένη συλλογή η παροχέτευση με χρήση ενδοθωρακικού σωλήνα είναι απαραίτητη, για την αποφυγή της εξέλιξης σε εμπύημα, από τη στιγμή που οι επανειλημμένες παρακεντήσεις συνήθως δεν είναι αποτελεσματικές⁹¹. Η παρατεταμένη και ανεπιτυχής διασωλήνωση του ημιθωρακίου συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και υψηλή θνητότητα που φτάνει το 20% και στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να λαμβάνονται αποφάσεις για πιο επεμβατική

αντιμετώπιση⁹⁰. Όταν οι τιμές του pH είναι μεταξύ 7.0 και 7.2, η LDH περίπου 1000U/l και η γλυκόζη 40mg/dl θα πρέπει να γίνεται επανάληψη των θωρακεντήσεων και εργαστηριακή ανάλυση του υγρού σε 24 και 48 ώρες⁵² (Πίνακας 3).

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

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των παραπνευμονικών υπεζωκοτικών συλλογών.

Στις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και στο εμπύημα πρέπει να γίνεται υπερηχογράφημα θώρακος για τη διαπίστωση της ύπαρξης εγκυστώσεων. Αν διαπιστωθούν εγκυστώσεις συνίσταται η χορήγηση ινωδολυτικών παραγόντων ενδοϋπεζωκοτικά⁵².



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

5.3. Φυματίωση

Η φυματίωση είναι η συχνότερη αιτία θανάτου λοιμώδους αιτιολογίας. Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας περισσότεροι από 8.000.000 νοσούν κάθε έτος παγκοσμίως, ενώ δύο εκατομμύρια άνθρωποι περίπου πεθαίνουν ετησίως. Το 95% των περιπτώσεων εμφανίζεται στις αναπτυσσόμενες χώρες⁹². Η συχνότητα της φυματιώδους πλευρίτιδας ως εκδήλωση της φυματίωσης ποικίλλει. Στις ΗΠΑ⁹³ η φυματιώδη πλευρίτιδα αντιπροσωπεύει το 5% όλων των περιπτώσεων φυματίωσης, ενώ στην Ισπανία⁹⁴ το αντίστοιχο ποσοστό είναι 23%. Τα ποσοστά αυτά αυξάνουν στις χώρες της Βορείου Αφρικής⁸⁹ με 31% όλων των περιπτώσεων φυματίωσης και 37% για τη Σαουδική Αραβία⁸⁹. Στις χώρες με υψηλή συχνότητα φυματίωσης, η φυματιώδη πλευρίτιδα παρατηρείται τυπικά κατά τη πρωτοπαθή λοίμωξη και προσβάλλει κυρίως νέα άτομα, ενώ σε χώρες όπου η φυματίωση είναι σπάνια εμφανίζεται συχνά στα πλαίσια αναζωπύρωσης της νόσου και προσβάλλει μεγαλύτερης ηλικίας άτομα¹².

Η υπόθεση για τη παθογένεια της φυματιώδους πλευρίτιδας είναι ότι μετά από ρήξη μιας περιφερικής παρεγχυματικής τυρώδους εστίας εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας, 6-12 εβδομάδες μετά τη πρωτοπαθή λοίμωξη ακολουθεί η είσοδος μικρού αριθμού μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης στην υπεζωκοτική κοιλότητα, τα οποία αλληλεπιδρούν με T-κύτταρα με αποτέλεσμα να προκαλείται μια φλεγμονώδη αντίδραση υπερευαισθησίας. Αποτέλεσμα της αντίδρασης αυτής είναι η αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών του υπεζωκότα και η αύξηση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών στο υπεζωκοτικό υγρό με συνέπεια την αύξηση του σχηματισμού και τη συσσώρευση του υπεζωκοτικού υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας⁹⁵.

Οι ασθενείς με φυματιώδη πλευρίτιδα έχουν υποξεία συμπτώματα όπως πνευμονία, πυρετό και βήχα, αν και μπορεί να είναι έντονα σε μερικές περιπτώσεις⁹⁶. Η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή συνήθως είναι ετερόπλευρη καταλαμβάνοντας μικρή έως μέτρια έκταση, ενώ δεν αποκλείεται να είναι μαζική σε μικρότερο ποσοστό⁸⁶. Αμφοτερόπλευρη συλλογή παρατηρείται περίπου στο 10% των περιπτώσεων, ενώ είναι συχνότερη στους θετικούς με HIV ασθενείς^{47, 89}. Στο 93% των περιπτώσεων τα λεμφοκύτταρα είναι πάνω από 90%¹⁰, ενώ επικράτηση των

πολυμορφοπύρηνων μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων^{10, 45}. Εάν πάνω από το 10% των λευκοκυττάρων είναι ηωσινόφιλα η συλλογή είναι απίθανο να είναι φυματιώδους αιτιολογίας, εκτός σε περιπτώσεις πνευμοθώρακα ή αν έχει προηγηθεί παρακέντηση¹⁰. Ομοίως, σπάνια η συλλογή είναι φυματιώδης αν πάνω από το 5% των κυττάρων είναι μεσοθηλιακά⁴⁵. Το υπεζωκοτικό υγρό είναι ορώδες εξίδρωμα, οι πρωτεΐνες συνήθως είναι πάνω από 5 g/dl, και η LDH πάνω από 500U/L⁸⁹. Η γλυκόζη του υπεζωκοτικού υγρού είναι όμοια με αυτή του ορού, ενώ στο 20% των περιπτώσεων μπορεί να είναι κάτω από 60 mg/dL⁸⁹. Το pH είναι σχεδόν πάντα περίπου 7.40 και στο 20% των περιπτώσεων μπορεί να είναι κάτω από 7.30. Το ειδικό βάρος του υπεζωκοτικού υγρού είναι >1016, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζουν η απαμινάση της αδενοσίνης (>40U/L) και η ιντερφερόνη-γ (>10U/mL)⁹⁷.

Η διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας επιβεβαιώνεται με την ανεύρεση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στα πτύελα, στο υπεζωκοτικό υγρό και στο ιστοτεμάχιο της βιοψίας υπεζωκότα καθώς και με την ανεύρεση κοκκιώματος στον τοιχωματικό υπεζωκότα⁹⁸. Ωστόσο πολλές φορές μπορεί να είναι δύσκολη. Το 1/3 των ασθενών έχουν αρνητική δερμοαντίδραση φυματίνης^{98, 99} και μόνο περίπου το 5% ανιχνεύεται με τη χρώση Ziehl-Nielsen, η οποία απαιτεί συγκέντρωση βακίλων τουλάχιστον 10000/ml⁹⁸. Η καλλιέργεια του Μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στο υπεζωκοτικό υγρό έχει ευαισθησία στο 10-47%¹² των περιπτώσεων και χρειάζεται 2-6 εβδομάδες, η καλλιέργεια πτυέλων είναι θετική στο 30-50%, και η ευαισθησία της PCR¹⁰⁰ ποικίλλει από 20-81% εξαρτώμενη κυρίως από τη συγκέντρωση των βακίλων στο δείγμα. Η καλλιέργεια υλικού βιοψίας υπεζωκότα έχει ευαισθησία από 55 έως 85%¹², ενώ η ιστολογική εξέταση υλικού βιοψίας υπεζωκότα έχει ευαισθησία από 50-85%¹². Ο συνδυασμός της καλλιέργειας και της ιστολογικής εξέτασης υλικού βιοψίας υπεζωκότα αυξάνει τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας έως και 86% των περιπτώσεων, αλλά ενδέχεται να δώσουν αρνητικά αποτελέσματα στο 10 με 20% των περιπτώσεων¹².

Οι ασθενείς με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή θα πρέπει να λαμβάνουν αντιφυματική αγωγή όπως οι ασθενείς με φυματίωση. Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει εξάμηνο θεραπευτικό σχήμα με

ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη και πυραζιναμίδη τους πρώτους δύο μήνες και ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη τους επόμενους τέσσερις μήνες⁴⁵.

5.4. Κακοήθειες

Οι κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές είναι από τις συχνότερες αιτίες υπεζωκοτικής συλλογής στις αναπτυγμένες χώρες και προσβάλλει κυρίως άτομα άνω των 60 ετών. Ο καρκίνος του πνεύμονα και του μαστού είναι οι συχνότεροι όγκοι που προκαλούν κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή αντιπροσωπεύοντας το 65% των περιπτώσεων¹⁰¹. Ακολουθούν ο καρκίνος των ωοθηκών και του γαστρεντερικού σωλήνα, οι οποίοι είναι οι επόμενοι δύο πιο συχνοί τύποι που κάνουν μετάσταση στον υπεζωκότα και αντιπροσωπεύουν το 6 με 10% και το λέμφωμα που συναντάται περίπου στο 10% των κακοηθών υπεζωκοτικών συλλογών¹⁰². Υπεζωκοτικές συλλογές από άγνωστη πρωτοπαθή εστία είναι υπεύθυνες για το 7-15% όλων των κακοηθών υπεζωκοτικών συλλογών¹⁰¹. Οι κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές είναι κατά κανόνα μαζικές. Παρόλα αυτά ένα ποσοστό (μεγαλύτερο από 25%) ασθενών είναι ασυμπτωματικοί κατά την προσέλευση και διαγιγνώσκονται από τυχαία ακτινογραφία θώρακος ή φυσική εξέταση. Η δύσπνοια είναι το πιο συχνό σύμπτωμα και μπορεί να συνοδεύεται από βήχα και θωρακικό άλγος. Συνοδά συμπτώματα όπως η απώλεια βάρους, η ανορεξία και η κακουχία συνυπάρχουν με τα συμπτώματα του αναπνευστικού¹⁰².

Το υπεζωκοτικό υγρό μπορεί να είναι ορώδες, οροαιματηρό ή συνηθέστερα αιματηρό, εξιδρωμα και πλούσιο σε T-λεμφοκύτταρα, ενώ ένα μικρό ποσοστό (περίπου 5%) των κακοηθών υπεζωκοτικών συλλογών είναι διϊδρώματα¹⁰³. Η σχέση των πρωτεϊνών του υπεζωκοτικού υγρού προς τις πρωτεΐνες του ορού είναι χαμηλότερη από 0.5 περίπου στο 20% των κακοηθών υπεζωκοτικών συλλογών, αλλά η αντίστοιχη σχέση της LDH είναι πάντα πάνω από 0.6¹⁰⁴. Η γλυκόζη και το pH του υπεζωκοτικού υγρού είναι χαμηλά περίπου στο 30% των ασθενών με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή¹⁰⁵. Η χαμηλή τιμή της γλυκόζης, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 30 και 50 mg/dl και του pH που είναι μεταξύ 7.05 και 7.29 συνδέονται με κακή πρόγνωση της πορείας των ασθενών και πιθανή αποτυχία της χημικής πλευρόδεσης¹⁰⁶.

Η διάγνωση στηρίζεται στην εύρεση κακοηθών κυττάρων στο υπεζωκοτικό υγρό ή κακοηθών διηθήσεων στην βιοψία υπεζωκότα. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των δύο αυτών τεχνικών ανέρχεται στο 65-90%¹⁰⁷. Βιοψίες μετά από θωρακοσκόπηση είναι θετικές σε ποσοστό μεγαλύτερο από 90% των περιπτώσεων. Τέλος θωρακοτομή ενδείκνυται σε λίγες περιπτώσεις όπου υπάρχει ισχυρή υποψία νεοπλάσματος και οι παραπάνω τεχνικές είναι αρνητικές¹⁰⁸.

Οι θεραπευτικές επιλογές για τις κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές καθορίζονται από διάφορους παράγοντες: τα συμπτώματα και τη γενική κατάσταση του αρρώστου, τον πρωτοπαθή όγκο και την ανταπόκριση στη συστηματική θεραπεία και από την επανέκπτυξη του πνεύμονα μετά την απομάκρυνση του υπεζωκοτικού υγρού. Η χημειοθεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική σε συλλογές εξαιτίας λεμφώματος, μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος και καρκίνου μαστού. Ασθενείς με μεγάλες συμπτωματικές συλλογές και προσδόκιμο επιβίωσης περισσότερο από ένα μήνα θα πρέπει να θεραπεύονται με χημική πλευρόδεση. Στον πίνακα 4 φαίνονται οι θεραπευτικές επιλογές για τις κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές¹⁰¹.

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

Πίνακας 4. Θεραπευτικές επιλογές για τις κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές.

5.5. Αυτοάνοσα νοσήματα

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

5.5.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Περίπου 5% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα αναπτύσσουν υπεζωκοτικές συλλογές¹⁰⁹. Η πλειοψηφία είναι άνδρες, πάνω από 35 ετών με μακράς διάρκειας συμπτωματική αρθρίτιδα, οι οποίοι συνήθως προσέρχονται με μικρές ή μέτριες ετερόπλευρες συλλογές¹¹⁰. Η κλινική εικόνα των ασθενών μπορεί να μιμείται βακτηριδιακή πνευμονία ή να είναι ασυμπτωματική.

Το υπεζωκοτικό υγρό είναι συνήθως εξίδρωμα με όψη θολή και κιτρινοπράσινη χροιά. Τα εμπύρνηνα κύτταρα ποικίλουν από 100 κύτταρα/μL σε χρόνια συλλογή έως 15000 κύτταρα/μL στην οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα ουδετερόφιλα επικρατούν στην οξεία φάση της νόσου, ενώ τα λεμφοκύτταρα στη χρόνια μορφή της¹¹¹. Η τιμή της πρωτεΐνης του υπεζωκοτικού υγρού είναι υψηλή, ακόμη και πάνω από 7g/dl. Χαρακτηριστικό της χρόνιας ρευματοειδούς πλευρίτιδας είναι η κλασική τριάδα με επίπεδα γλυκόζης <30 mg/dl, pH <7.20 και LDH >1000U/L¹¹¹. Σε οξεία ρευματοειδή πλευρίτιδα τα επίπεδα γλυκόζης και pH μπορεί να είναι φυσιολογικά¹¹². Το συμπλήρωμα και τα επίπεδα του ρευματοειδούς παράγοντα (>1:320) του υπεζωκοτικού υγρού είναι ίδια ή υψηλότερα από αυτά του πλάσματος⁷². Στη βιοψία υπεζωκότα μπορεί να φανούν τα τυπικά ρευματικά οζίδια ή πιο συχνά υπεζωκοτική ίνωση. Η διάγνωση στηρίζεται στην αναγνώριση της ρευματικής ασθένειας και στον αποκλεισμό άλλων αιτιών, και όχι τόσο σε ειδικά ευρήματα από το υπεζωκοτικό υγρό και την ιστολογική εξέταση¹¹².

Αν και τα κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά έχουν δοκιμαστεί, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για τη ρευματική πλευρίτιδα⁸⁸. Σε αυτούς τους ασθενείς, επειδή ο κίνδυνος για λοιμώξεις είναι υψηλός, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε χειρισμούς της υπεζωκοτικής

κοιλότητας. Στην πλειοψηφία των ασθενών οι συλλογές υποχωρούν αυτόματα. Παρόλα αυτά μπορεί να αναπτυχθεί υπεζωκοτική ίνωση, η οποία αν εμποδίζει τον αερισμό των πνευμόνων πιθανόν να χρειαστεί αποφλοιώση⁸⁸.

5.5.2. Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ), πρωτοπαθής και φαρμακευτικός επηρεάζει τον υπεζωκότα πιο συχνά από οποιαδήποτε άλλη ασθένεια του κολλαγόνου. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι γυναίκες, οποιαδήποτε ηλικίας, και σε μερικές περιπτώσεις είναι η πρώτη εκδήλωση της ασθένειας⁷³. Το πιο συχνό σύμπτωμα είναι η πλευροδυνία και μπορεί να συνυπάρχουν βήχας, δύσπνοια ή πυρετός. Η υπεζωκοτική συλλογή των ασθενών με ΣΕΛ μπορεί να οφείλεται και σε άλλους λόγους, όπως νεφρωσικό σύνδρομο και υποπρωτεϊναιμία, ουραιμία, πνευμονία, πνευμονική εμβολή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή φαρμακευτικό λύκο⁷³.

Το υπεζωκοτικό υγρό είναι συνήθως εξίδρωμα με επίπεδα γλυκόζης >60 mg/dl και αυτό αποτελεί διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο από την πλευρίτιδα που συνοδεύει την ρευματοειδή αρθρίτιδα, pH >7.35 και LDH <500U/L⁷². Η ανεύρεση αντιπυρηνικών αντισωμάτων και κυττάρων λύκου στο υπεζωκοτικό υγρό βοηθάει στη διάγνωση, αλλά δεν είναι απαραίτητη η μέτρηση τους, αφού ελάχιστα προσθέτουν στην πληροφορία που λαμβάνεται όταν αυτές οι μετρήσεις γίνονται στο πλάσμα¹³. Η ακτινολογική εικόνα δείχνει συνήθως συλλογές μικρές προς μέτριες, αμφοτερόπλευρες, αν και έχουν αναφερθεί ετερόπλευρες, μαζικές συλλογές⁷³.

Σε αντίθεση με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η πλευρίτιδα του λύκου ανταποκρίνεται θεαματικά στη χορήγηση κορτικοστεροειδών¹¹³. Οι υπεζωκοτικές συλλογές ερυθματώδους λύκου σπάνια είναι μεγάλες και συνήθως δεν χρειάζεται διασωλήνωση υπεζωκότα και παροχέτευση. Στις περιπτώσεις όπου οι συλλογές είναι μεγάλες και δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση κορτικοστεροειδών, η χημική πλευρόδεση ή η πλευρο-περιτοναϊκή βαλβίδα είναι χρήσιμες¹¹⁴.

6. ΛΥΣΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ

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

Για παράδειγμα ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή εξαιτίας συμφορητικής ανεπάρκειας όταν αντιμετωπιστούν επιτυχώς η συλλογή υποχωρεί σε λιγότερο διάστημα από ένα μήνα⁸⁶. Σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή χωρίς ακτινολογικά εμφανή παρεγχυματική βλάβη (έμφρακτο), η συλλογή συνήθως υποχωρεί πλήρως σε 7-10 ημέρες. Αντίθετα όταν υπάρχει έμφρακτο ορατό ακτινολογικά, η λύση της συλλογής απαιτεί 2-3 εβδομάδες⁸⁶. Η υπεζωκοτική συλλογή που οφείλεται σε οξεία παγκρεατίτιδα υποχωρεί, καθώς υφύεται η φλεγμονή του παγκρέατος και λύεται σε 1-2 εβδομάδες^{86, 115}, ενώ η ουραιμική υπεζωκοτική συλλογή υποχωρεί σε 4-6 εβδομάδες με συνεχιζόμενη αιμοδιάλυση⁸⁶. Μία φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή έχει αυτόματο χρόνο λύσης 2-4 μήνες¹¹⁶. Θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να μειώσει το χρόνο λύσης της συλλογής, αλλά η χρήση τους δεν συνιστάται σαν θεραπεία ρουτίνας, παρά μόνο αν υπάρχουν οξέα συμπτώματα, όπως πυρετός, θωρακικό άλγος ή δύσπνοια που επιβαρύνουν τον ασθενή¹¹⁷. Οι περισσότερες υπεζωκοτικές συλλογές εξαιτίας ρευματοειδούς αρθρίτιδας υποχωρούν σε 3-4 μήνες⁸⁶. Οι υπεζωκοτικές συλλογές μετά από έκθεση σε αμίαντο τυπικά λύνονται μετά από 3-4 μήνες και το διάστημα λύσης κυμαίνεται από 1-17 μήνες⁸⁶.

Η διαφορική διάγνωση των συλλογών που επιμένουν για περισσότερο από ένα χρόνο, περιλαμβάνει το σύνδρομο κίτρινων νυχιών, παγιδευμένο πνεύμονα, λεμφαγγειεκτασίες, χυλοθώρακα και σπάνια ρευματοειδή αρθρίτιδα, έκθεση σε αμίαντο και κακοήθεια⁸⁶.

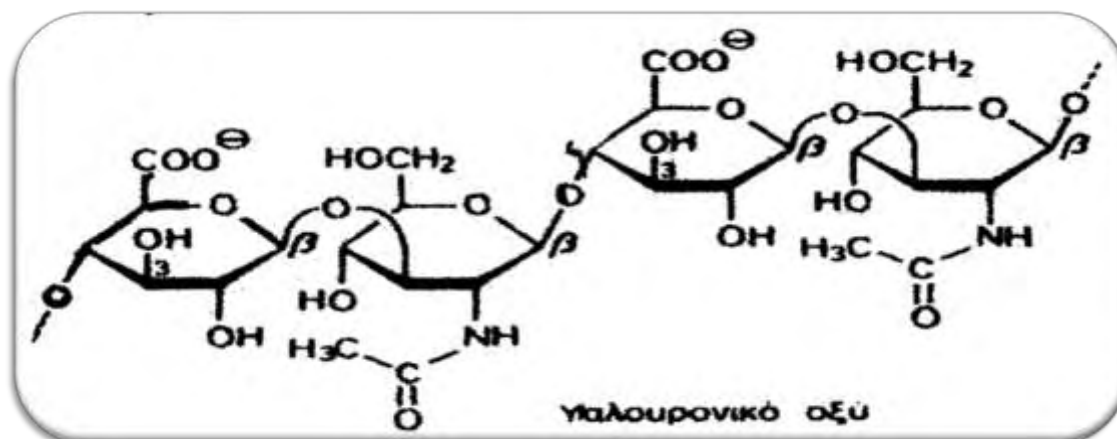
7. ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ

I. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ

Είναι ένας πολυσακχαρίτης ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των γλυκοζαμινογλυκάνων ή βλεννοπολυσακχαριτών (επειδή αποτελούν συστατικά της βλέννας). Οι γλυκοζαμινογλυκάνες είναι δομημένες με βάση ένα κοινό πρότυπο. Αποτελούνται από μονάδες δισακχαριτών στις οποίες το ουρονικό οξύ συνδέεται με γλυκοζιτικό δεσμό με την 3^η θέση ενός ακετυλιωμένου αμινοσακχάρου.

II. ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

Το υαλουρονικό οξύ αποτελείται από γλυκουρονικό οξύ και 1^η ακετυλογλυκοζαμίνη συνδεδεμένα με τον τρόπο που δείχνεται στο παρακάτω σχήμα:



Πιθανώς το υαλουρονικό οξύ να μην έχει διακλαδώσεις. Η σχετική μοριακή μάζα του είναι πολύ υψηλή (μερικά εκατομμύρια). Το υαλουρονικό οξύ αποτελεί σημαντικό συστατικό της θεμέλιας ουσίας του ινώδους ιστού. Βρίσκεται μεταξύ άλλων στο αρθρικό υγρό, στο υαλώδες σώμα του ματιού και στο δέρμα, συνήθως μαζί με πρωτεΐνες. Επίσης εντοπίζεται στο σάλιο, στα ούρα και στον ορό ¹¹⁸.

III. ΠΟΥ ΚΑΙ ΠΩΣ ΠΑΡΑΓΕΤΑΙ

Η σύνθεσή του επιτελείται από ειδικά ένζυμα γνωστά ως υαλουρονικές συνθάσες και η έκκρισή του γίνεται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα.

Από φυσιολογική άποψη σημαντικό είναι το γεγονός ότι το υαλουρονικό οξύ διασπάται γρήγορα από τις υαλουρονιδάσες. Η υαλουρονιδάση δρα σαν παράγοντας διασποράς (spreading factor) στο δέρμα και στο συνδετικό ιστό λόγω του αποπολυμερισμού που προκαλεί, δημιουργείται διάλυση του συνδετικού ιστού οπότε ξένες ουσίες όπως σινική μελάνη, κολλοειδείς χρωστικές αλλά και παθογόνα βακτηρίδια μπορούν να εισχωρήσουν ευκολότερα στους ιστούς ¹¹⁹.

7.1 ΤΟ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΥΛΗΣ

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΥΛΗ

Τα κύτταρα των περισσότερων ιστών εκκρίνουν βιομόρια που συνήθως παραμένουν στην γειτονιά της πλασματικής μεμβράνης σχηματίζοντας ένα σύστημα αλληλοσυμπλεκόμενων μακρομορίων που παρεμβάλλονται μεταξύ κυττάρων και ιστών και επηρεάζουν την συμπεριφορά τους, γνωστό ως εξωκυττάρια ύλη. Η εξωκυττάρια ύλη μαζί με τον γλυκοκάλυκα, την υδατανθρακική στιβάδα των γλυκοπρωτεϊνών και των γλυκολιπιδίων της κυτταρικής επιφάνειας συμβάλλουν σημαντικά στην λειτουργικότητα και την επιβίωση των κυττάρων και των ιστών ¹²⁰.

7.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ

Η ανακάλυψη του υαλουρονικού οξέως έγινε το 1934 από τους Karl Meyer και John Palmer. Οι παραπάνω ερευνητές απομόνωσαν ένα πολυσακχαριδικό οξύ μεγάλου μοριακού βάρους από βόειο υαλοειδή που περιείχε ένα “ουρονικό οξύ” ένα αμινοξύ και πιθανά μια πεντόζη αλλά χωρίς θειικά. Πρότειναν για λόγους ευκολίας την ονομασία “Υαλοουρονικό Οξύ”. Από το υαλοειδές + ουρονικό οξύ (το υαλοειδές από το υγρό του ματιού).

Ο Karl Meyer πραγματοποίησε μελέτες σε δάκρυα με λυσοζύμη και βρήκε ένα “βλεννώδες” υποκατάστατο του ενζύμου. Θεώρησε πολύ ιξώδες, υαλώδες και χυμώδες το υγρό και γρήγορα ακολούθησε η ανακάλυψη του υαλουρονικού οξέος.

7.3 ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ

Σήμερα η έρευνα πάνω στο υαλουρονικό οξύ είναι σε εξέλιξη και η σειρά των διάφορων μελετών αντανάκλα στις αντικρουόμενες βιολογικές λειτουργίες που απορρέουν από την απλή επαναλαμβανόμενη δομή του.

Οι Tammi M.I. et al.¹⁴³ αναφέρουν ότι το υαλουρονικό οξύ ελέγχει την συσσωμάτωση των κυττάρων κατά την εμβρυογένεση και παίζει σημαντικό ρόλο στην μορφογένεση των ιστών και στην επούλωση των πληγών. Οι Day A.J. και Glenn D.¹⁴⁴ αναφέρονται στη δομή των πρωτεϊνών και των πρωτεογλυκανών οι οποίες συνδέονται με το υαλουρονικό οξύ και βοηθούν στη μετάδοση σήματος στο εσωτερικό του κυττάρου. Ακόμη, γίνεται απλή αναφορά στον υποδοχέα CD44. Οι Turley E.V., et al.¹⁴⁵ αναφέρουν ότι το CD44 είναι υποδοχέας της κυτταρικής μεμβράνης με τον οποίο συνδέεται το υαλουρονικό οξύ. Σύμφωνα με το άρθρο πρόκειται για ένα ιδιαίτερα σημαντικό υποδοχέα διότι σχετίζεται με τα μονοπάτια μετάδοσης σήματος στο εσωτερικό του κυττάρου. Οι Toole B.P., et al.,¹⁴⁶ αναφέρουν αυξημένη παραγωγή υαλουρονικού οξέος στα νεοπλάσματα και αυτό γιατί το υαλουρονικό οξύ ως συστατικό μέρος της εξωκυτταρικής ύλης διευκολύνει την μετανάστευση των κυττάρων. Επίσης τονίζουν ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην μορφογένεση των κυττάρων και στα αγγειακά νοσήματα.

7.4 ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ

Το υαλουρονικό οξύ αποτελεί σημαντικό μέρος της εξωκυτταρικής ύλης του πνευμονικού παρεγχύματος και είναι πολύ σημαντικός ο ρόλος του κατά την διάρκεια ανάπτυξης του πνεύμονα.

Το 1970 πραγματοποιήθηκε μελέτη της περιεκτικότητας του υαλουρονικού οξέος στο ανθρώπινο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα τόσο σε φυσιολογικό

πνεύμονα όσο και σε πνεύμονα που νοσεί. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι το υαλουρονικό οξύ φαίνεται να είναι φυσιολογικό συστατικό των βρογχικών εκκρίσεων και ότι παράγεται από τα φλεγμονώδη κύτταρα των υποβλενογόνιων αδένων. Σχετικές μελέτες έδειξαν ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία της επιφάνειας του βλεννογόνου και στην διαμόρφωση του επιθηλίου.

Αυξημένα επίπεδα υαλουρονικού οξέος έχουν βρεθεί σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Επίσης αυξημένες συγκεντρώσεις έχουν βρεθεί σε ασθματικούς και σε ασθενείς με ARDS. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το ΗΑ πυροδοτεί την μετανάστευση κυττάρων και την παραγωγή αυξητικών παραγόντων. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να συνδεθεί με τα νεοπλάσματα του πνεύμονα ¹²¹.

7.5 ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ

Το υαλουρονικό οξύ έχει ταυτοποιηθεί σαν επικάλυμμα των πλευρικών μεσοθηλιακών τοιχωμάτων και έχει προταθεί σαν λειαντικό μέσο των υπεζωκοτικών συλλογών. Η διακίνησή του στον υπεζωκότα υπολογίζεται γύρω στο ένα 24ωρο. Υποστηρίζεται ότι λόγω της μικρής ποσότητας του ΗΑ στο υπεζωκοτικό υγρό (0,7 μg/mL) δεν αλλάζει η ποιότητα σημαντικά. Η προέλευσή του στο υπεζωκοτικό υγρό γίνεται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα ή από τον υπεζωκοτικό ιστό, αν και πιθανολογούνται και άλλες αιτίες προέλευσής του ¹²².

7.6 ΤΟ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

Τα αυξημένα επίπεδα του υαλουρονικού οξέος σε υπεζωκοτικές συλλογές ασθενών με κακόηθες μεσοθηλίωμα προσδιορίστηκαν για πρώτη φορά το 1939 ενώ πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν τη συμβολή του στη διαφοροδιάγνωση κακοήθους μεσοθηλιώματος.

Το ΗΑ στο υπεζωκοτικό υγρό, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, είναι υψηλότερο σε ασθενείς με καρκίνο από ότι σε ασθενείς με non malignant

inflammatory diseases (ρευματοειδής αρθρίτιδα, φυματίωση, πνευμόνια). Το ΗΑ είναι υψηλότερο σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα σε σύγκριση με εκείνους που έχουν κάποιον άλλο τύπο καρκίνου. Το ΗΑ στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με μεσοθηλίωμα συμβάλλει στη διάγνωση ενώ εκείνο του ορού δεν παρουσιάζει καμία διαγνωστική αξία ωστόσο φαίνεται να είναι χρήσιμο στην μελέτη της πορείας της νόσου. Το ΗΑ του υπεζωκοτικού υγρού μπορεί να διαχωρίσει τα κύτταρα καρκινικού μεσοθηλιώματος από αυτά του αδενοκαρκινώματος^{122, 123}.

Σχετικές μελέτες έδειξαν ότι το ΗΑ συσχετίζεται και με άλλους δείκτες. Υψηλά επίπεδα υαλουρονικού οξέος σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) στο υπεζωκοτικό υγρό διαχωρίζουν το μεσοθηλίωμα από το pleuritis carcinomatosa. Στις φλεγμονώδεις παθήσεις έγινε συσχέτιση των επιπέδων του υαλουρονικού οξέος με εκείνα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-1 β)^{123, 124}.

8. ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Κυτταροκίνες: Είναι διαβιβαστές πρωτεϊνικής ή γλυκοπρωτεϊνικής φύσης του ανοσοποιητικού συστήματος που εκκρίνονται κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης. Χαρακτηριστικά των κυτταροκινών είναι το ευρύ φάσμα δράσεων, και η αποτελεσματικότητά τους σε πάρα πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Οι περισσότερες δρουν, μόνο τοπικά σε γειτονικούς ιστούς (παρακρινής δράση). Μερικές κυτταροκίνες ωστόσο, μπορούν να δράσουν σε απομακρυσμένους στόχους, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος¹²⁵.

Ιντερλευκίνες: IL-1 β & TNF- α (παράγοντας νέκρωσης όγκου), παράγονται κυρίως από τα μακροφάγα¹²⁵.

TNF- α (παράγοντας νέκρωσης όγκου): Έχει κυτταροτοξική δράση, συμβάλλοντας στην νέκρωση και συρρίκνωση όγκων¹²⁵.

IL-1 β : Τα επίπεδά της υπερέχουν στις φλεγμονώδεις υπεζωκοτικές συλλογές σε σχέση με τις κακοήθειες¹²⁵.

Οι κυτταροκίνες λόγω του σημαντικού ρόλου τους στον μηχανισμό της φλεγμονής, διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο τόσο στις πνευμονικές όσο και στις συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις ¹²⁵.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

9. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

9.1 Πληθυσμός

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 98 ασθενείς, (59 άνδρες και 36 γυναίκες) οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και στην Πνευμονολογική Κλινική του Γ.Ν.ΜΕΛΛΙΣΙΩΝ «Αμαλία Φλέμιγκ», κατά το χρονικό διάστημα, 6/12/ 2006 έως 17/12/ 2008. Σε όλους τους ασθενείς συμπληρώθηκε κοινό πρωτόκολλο, στο οποίο καταγράφηκαν τα ακόλουθα:

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

Η διάκριση των συλλογών σε εξιδρώματα ή διϊδρώματα έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του Light²⁵: (i) η σχέση των πρωτεϊνών του υπεζωκοτικού υγρού προς τις πρωτεΐνες του αίματος είναι >0.5 (ii) η σχέση της LDH του υπεζωκοτικού υγρού προς την LDH του αίματος είναι >0.6 (iii) η απόλυτη τιμή της LDH στο υπεζωκοτικό υγρό είναι >2/3 των ανώτερων φυσιολογικών τιμών του πλάσματος.

9.2. Κριτήρια διάγνωσης

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

(1) Κακοήθεις συλλογές (n=30): Η διάγνωση τέθηκε σε όλους τους ασθενείς με τη θετική κυτταρολογική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού ή τη βιοψία υπεζωκότα.

(2) Παραπνευμονική συλλογή (n=50): Η διάγνωση στηρίχθηκε στη παρουσία λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Ως μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές χαρακτηρίστηκαν οι μη πυώδεις συλλογές, οι οποίες ανταποκρίνονταν στη θεραπεία με αντιβιοτικά, ενώ ως επιπλεγμένες χαρακτηρίστηκαν εκείνες οι οποίες απαιτούσαν τη χρήση θωρακικού σωλήνα ή κάποιας άλλης μεθόδου παροχέτευσης για την θεραπεία τους. Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού στις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές ήταν $pH > 7.20$, $LDH < 1000 IU/L$ και $γλυκόζη > 2.2 mmol/L$, ενώ αντίστοιχα στις επιπλεγμένες ήταν $pH < 7.20$, $LDH > 1000 IU/L$ και $γλυκόζη < 2.2 mmol/L$. Τέλος, εμπύημα χαρακτηρίστηκε η συλλογή πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα ή υγρού με θετική καλλιέργεια ή Gram χρώση.

(3) Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (n=15): Η διάγνωση βασίστηκε στο ιστορικό των ασθενών, στην κλινική εικόνα και τα αντικειμενικά ευρήματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και τα εργαστηριακά ευρήματα του υπεζωκοτικού υγρού που το χαρακτήριζαν ως διΐδρωμα.

9.3. Συλλογή και ανάλυση δειγμάτων

Από κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας συλλέχθηκε το υπεζωκοτικό υγρό της πρώτης παρακέντησης και ταυτόχρονα 10mL φλεβικού αίματος. Το υπεζωκοτικό υγρό και το αίμα υποβλήθηκε σε ανάλυση για τον ολικό αριθμό και τον τύπο των κυττάρων, καθώς και τα επίπεδα της γλυκόζης, των ολικών πρωτεϊνών και της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH). Η ανάλυση των βιοχημικών χαρακτηριστικών έγινε με ηλεκτροχημειοφωταύγεια, χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμες μεθόδους και σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (Olympus AU 600, Olympus Diagnostics GmbH, Irish Branch, Lismeehan). Ο αριθμός και ο τύπος των κυττάρων έγινε με άμεση μικροσκοπία. Όλα τα δείγματα υποβλήθηκαν σε κυτταρολογική εξέταση και καλλιέργεια για αερόβια και αναερόβια βακτήρια. Το υπεζωκοτικό υγρό και ο

ορός που προοριζόταν για τον προσδιορισμό του υαλουρονικού οξέως, του TNF-α και της IL-1β αμέσως μετά την λήψη τους υποβάλλονταν σε φυγοκέντρηση στις 1500 στροφές για 15 λεπτά στους 4°C και το υπερκείμενο αποθηκεύονταν στους -80°C μέχρι τη στιγμή της ανάλυσής τους.

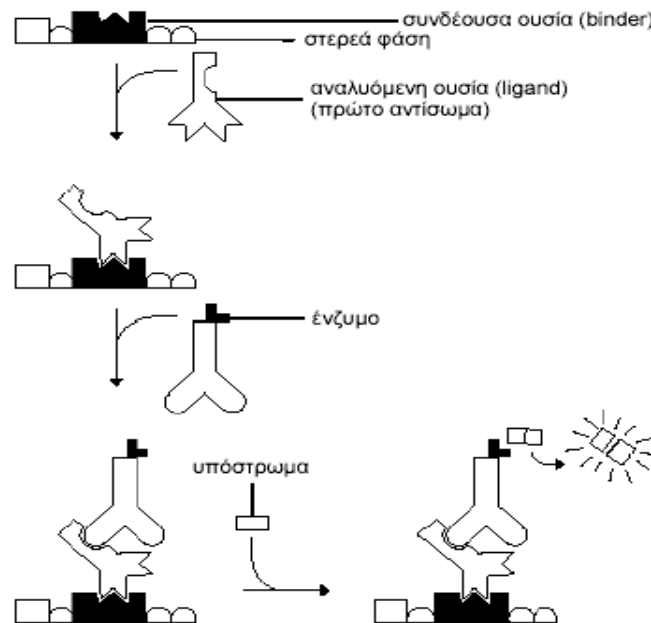
9.4. Μέθοδος προσδιορισμού Υαλουρονικού οξέος (HA), TNF-α και IL-1β

Οι συγκεντρώσεις του HA προσδιορίστηκαν με εμπορικά διαθέσιμα kit (CORGENIX), οι συγκεντρώσεις του TNF-α προσδιορίστηκαν με εμπορικά διαθέσιμα kit (BIOSOURCE) ενώ τα επίπεδα της IL-1β προσδιορίστηκαν με εμπορικά διαθέσιμα kit (BIOSOURCE) και σύμφωνα με τις αρχές του πρωτοκόλλου της αντίστοιχης κατασκευάστριας εταιρίας. Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης για το HA ήταν 0.12 pg/mL, του TNF-α ήταν 1.7 pg/mL και της IL-1β ήταν 2 pg/mL. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των παραπάνω δεικτών επιτεύχθηκε με την χρήση της ανοσοπροσοφητικής ανάλυσης στερεάς φάσεως με σύνδεση ενζύμου (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assays, ELISA*).

9.4.1. Αρχή της μεθόδου

Η βασική αρχή της μεθόδου (Εικόνα 3) στηρίζεται σε ένα ολιγοκλωνικό σύστημα, στο οποίο μονοκλωνικά αντισώματα στοχεύουν συγκεκριμένα επίτοπα του αντιγόνου. Τα αντιγόνα επωάζονται σε ισότονο διάλυμα αλάτων μέσα στα βοθρία της μικροπλάκας, με αποτέλεσμα να προσδένονται στα παγιδευμένα αντισώματα (**MAbsI**). Το ελεύθερο αντιγόνο απομακρύνεται με πλύση. Το πρώτο αντίσωμα (**MAbI**) ανιχνεύεται από ένα δεύτερο αντίσωμα (**MAbII**) σημασμένο με υπεροξειδάση (**HRP**). Ακολουθεί επώαση κατά την οποία δημιουργείται το σύμπλοκο της μορφής: *παγιδευμένο MAbI•αντιγόνο-MAbII•HRP* και στη συνέχεια η μικροπλάκα πλένεται, ώστε να απομακρυνθούν τα μη προσδεμένα σημασμένα αντισώματα¹²⁶. Το σημασμένο αντίσωμα καθίσταται ορατό με την προσθήκη χρωμογόνου υπό μορφή διαλύματος (**TMB+H₂O₂**), επάνω στο οποίο δρα η υπεροξειδάση για να παραχθεί ένα έγχρωμο τελικό προϊόν. Ακολουθεί επώαση και τερματισμός της αντίδρασης με την προσθήκη H₂SO₄. Το ποσό του υποστρώματος που

έχει καταναλωθεί, προσδιορίζεται εκτιμώντας την ποσότητα του έγχρωμου τελικού προϊόντος με σάρωση της οπτικής πυκνότητας του πλακιδίου στα 450nm. Η τιμή της απορρόφησης που καταγράφεται είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του αντιγόνου (HA, TNF- α , IL-1 β) στο δείγμα.



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

10. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (SD). Η σύγκριση μεταξύ δύο διαφορετικών ομάδων ελέγχθηκε με τη δοκιμασία unpaired t-tests, ενώ η σύγκριση περισσότερων των δύο ομάδων ελέγχθηκε με one-way analysis of variance (Δοκιμασία Bonferroni). Ο έλεγχος της κανονικής κατανομής έγινε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk's test και όταν δεν υπήρχε κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία κατά Mann-Whitney. Για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ των υπεζωκοτικών συλλογών διαφορετικής αιτιολογίας χρησιμοποιήθηκε ανάλυση ROC (Receiver operator characteristics curves). Ως καταλληλότερο όριο που προέκυψε από τη ανάλυση ROC θεωρήθηκε αυτό που παρείχε τη καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα και το οποίο απεικονίζεται στο ανώτερο και πιο αριστερό άκρο του διαγράμματος.

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

11. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η αιτιολογία των υπεζωκοτικών συλλογών φαίνεται στον Πίνακα 1. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των 95 ασθενών που μελετήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Αίτιο	Αριθμός ασθενών	%
Διϊδρώματα (ΣΚΑ)	15	15.8
Εξιδρώματα	80	84.2
Μη Επιπλεγμένη Παραπνευμονική Συλλογή	16	20.0
Επιπλεγμένη Παραπνευμονική Συλλογή	34	42.5
Κακοήθεια	30	37.5

Πίνακας 1. Ταξινόμηση Υπεζωκοτικών Συλλογών (n=95)

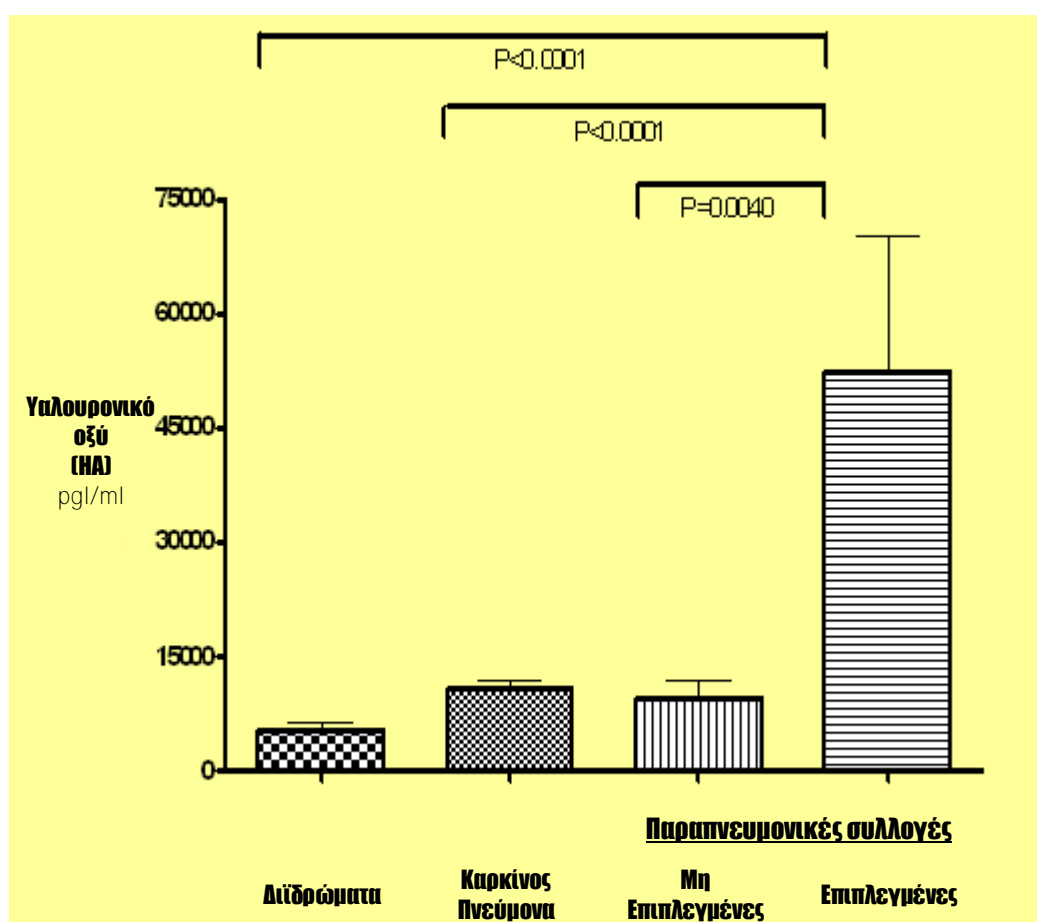
Ηλικία	69.8±36.7
Φύλο: Άντρες (Α)/ Γυναίκες (Γ)	59 / 36
Είδη υπεζωκοτικών συλλογών	
<i>Διϊδρώματα καρδιακή ανεπάρκεια, Α/Γ</i>	10/5
<i>κακοήθεις συλλογές, Α/Γ</i>	20/10
<i>Επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές – εμπυήματα, Α/Γ</i>	18/16
<i>Μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές, Α/Γ</i>	11/5

Πίνακας 2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των 95 ασθενών

ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ (HA)

Τα επίπεδα του Υαλουρονικού οξέως στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με επιπλεγμένη παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή (39.058 ± 11.208 pg/mL) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα σε σχέση με εκείνα της διιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής (5.392 ± 3.133 pg/mL), της κακοήθους (10.837 ± 4.803 pg/ml) και μη επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής (11.230 ± 1.969 pg/mL), ($p < 0.001$) (Διάγραμμα 1).

Στο ορό δεν παρατηρήθηκε καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων των υπεζωκοτικών συλλογών.



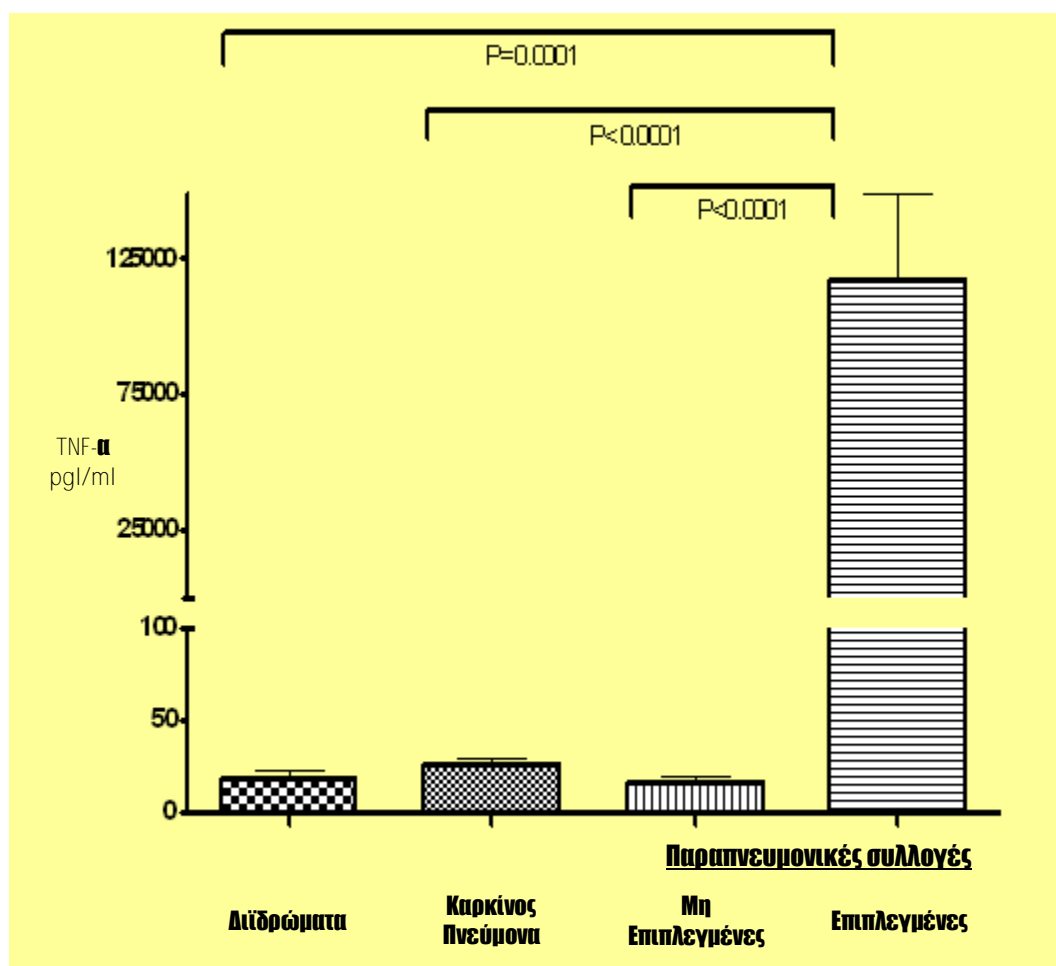
Διάγραμμα 1. Επίπεδα του ΗΑ στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με Διιδρωματική Συλλογή, Κακοήθεια, Μη Επιπλεγμένη Παραπνευμονική Συλλογή, Επιπλεγμένη Παραπνευμονική Συλλογή. Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του p απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των τεσσάρων ομάδων.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΟΓΚΩΝ (TNF-α)

Τα επίπεδα του TNF-α στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με επιπλεγμένη παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή ($3.116.6 \pm 98.25$ pg/mL) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα σε σχέση με εκείνα της διιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής ($2.17.08 \pm 14.10$ pg/mL), της κακοήθους ($1.26.46 \pm 19.20$ pg/ml) και μη επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής ($4.22.93 \pm 22.17$ pg/mL), ($p < 0.001$) (Διάγραμμα 2).

Στον ορό ο αριθμός των δειγμάτων ήταν πολύ μικρός για να διεξάγουμε αποτελέσματα.

Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των τιμών του ΗΑ και του TNF-α στο υπεζωκοτικό υγρό.



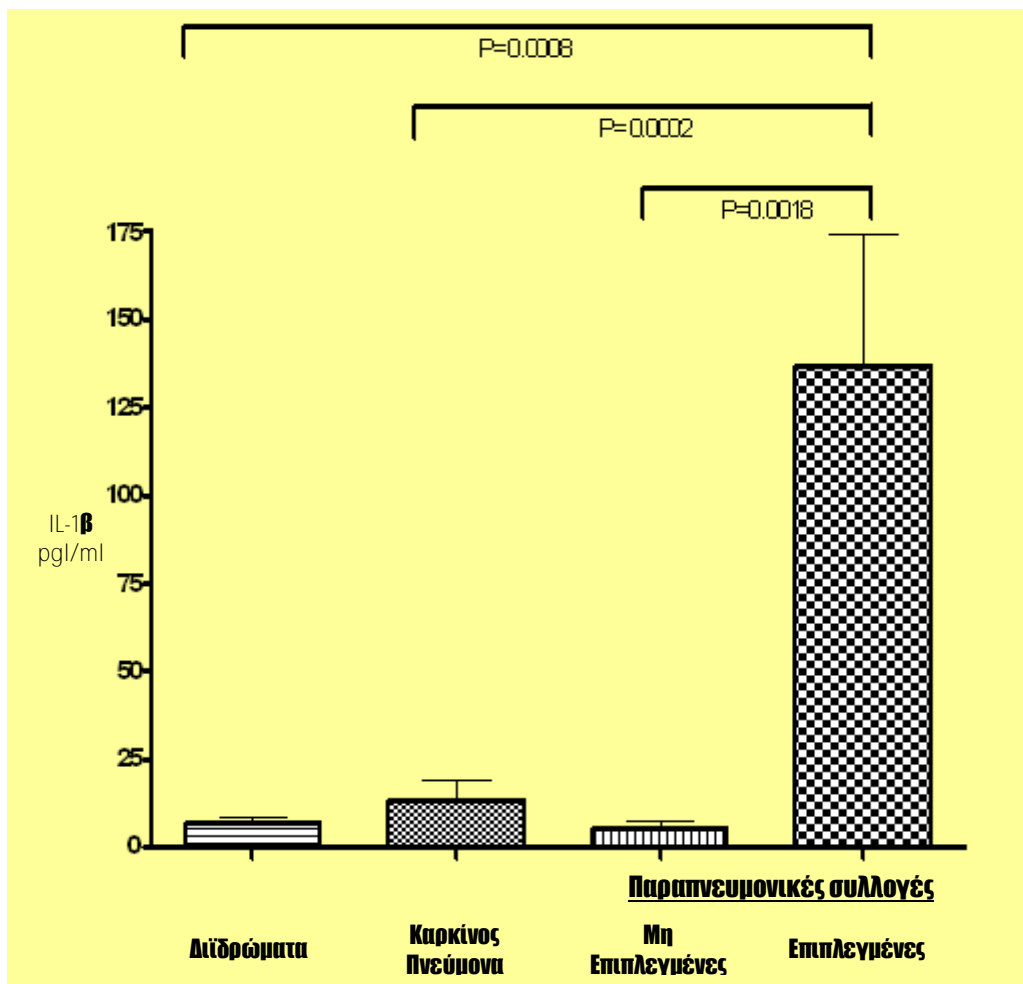
Διάγραμμα 2. Επίπεδα του TNF-α στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με Διιδρωματική Συλλογή, Κακοήθεια, Μη Επιπλεγμένη Παραπνευμονική Συλλογή, Επιπλεγμένη Παραπνευμονική Συλλογή. Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του p απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των τεσσάρων ομάδων.

INTEPΛEYKINH-1 β (IL-1β)

Τα επίπεδα της IL-1β στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με επιπλεγμένη παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή ($3.136.9 \pm 140.3$ pg/mL) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα σε σχέση με εκείνα της διιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής ($2.7.365 \pm 3.996$ pg/mL, $p=0.0008$), της κακοήθους ($1.12.91 \pm 29.76$ pg/mL, $p=0.0002$) και μη επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής ($4.19.92 \pm 47.95$ pg/mL), ($p=0.0018$) (Διάγραμμα 2).

Στον ορό ο αριθμός των δειγμάτων ήταν πολύ μικρός για να διεξάγουμε αποτελέσματα.

Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των τιμών του ΗΑ και της IL-1β στο υπεζωκοτικό υγρό.



Διάγραμμα 3. Επίπεδα της IL-1β στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με Διιδρωματική Συλλογή, Κακοήθεια, Μη Επιπλεγμένη Παραπνευμονική Συλλογή, Επιπλεγμένη Παραπνευμονική Συλλογή. Κάθε σύμβολο απεικονίζει ένα δείγμα, ενώ η τιμή του p απεικονίζει τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των τεσσάρων ομάδων.

12. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κάθε χρόνο εκατομμύρια άνθρωποι αναπτύσσουν υπεζωκοτικές συλλογές, ένα ιδιαίτερα συχνό κλινικό πρόβλημα, που οφείλεται σε πολλές και ποικίλες αιτίες. Η διάγνωση όπως και η αντιμετώπιση των υπεζωκοτικών συλλογών αποτελεί μια κλινική πρόκληση με σημαντικό κόστος, τόσο για τους ασθενείς όσο και για το σύστημα υγείας ¹²⁷. Τα τελευταία χρόνια, η βελτίωση μεθόδων στην ανακάλυψη και εντόπιση νόσων του υπεζωκότα, καθώς επίσης και η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού συλλογής υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα έδωσαν τη δυνατότητα στους κλινικούς ιατρούς να καθορίζουν σε μεγάλο ποσοστό την αιτιολογική διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής ¹²⁸. Στην καθημερινή κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται διάφορες εργαστηριακές δοκιμασίες στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό, οι οποίες περιλαμβάνουν τις ολικές πρωτεΐνες, την LDH, τη γλυκόζη, το pH και τον τύπο των κυττάρων ¹²⁹. Παρ' όλα αυτά ένα μεγάλο ποσοστό υπεζωκοτικών συλλογών παραμένει με αδιευκρίνιστη αιτιολογία ¹³⁰. Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει μεγάλες προσπάθειες να ερμηνευτεί η παρουσία ενός μεγάλου αριθμού βιοχημικών παραμέτρων στο υπεζωκοτικό υγρό, καθώς και οι μεταβολές τους, ανάλογα με την αιτία που προκάλεσε την υπεζωκοτική συλλογή.

Στην παρούσα μελέτη, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του Hyaluronic Acid (HA) στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή, με σκοπό να εκτιμηθεί ο ρόλος τους στη διαφοροδιάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών. Επιπλέον συσχέτισαμε τα επίπεδα του HA με εκείνα των TNF-α και IL-1b καθώς φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή του HA στην υπεζωκοτική κοιλότητα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, στους ασθενείς με επιπλεγμένη παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή οι τιμές του HA στο υπεζωκοτικό υγρό βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με εκείνες ασθενών με διιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή ή εξιδρωματική συλλογή άλλης αιτιολογίας όπως κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή και μη επιπλεγμένη υπεζωκοτική συλλογή.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, παρουσία υπεζωκοτικής λοίμωξης (εμπύημα ή επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή) παρατηρείται αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών τοπικά, όπως χημειοκινών και κυττοκινών, που διαχέονται στην υπεζωκοτική κοιλότητα, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση δομικών κυττάρων, όπως τα μεσοθηλιακά κύτταρα ^{131, 132}. Η απευθείας μετανάστευση των κυκλοφορούντων φλεγμονωδών κυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα προκαλεί αύξηση του αριθμού των κυττάρων τοπικά. Οι επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και τα εμπυήματα είναι τυπικά εξιδρώματα και έχουν αυξημένο αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων ¹³³. Σχετικά με τα νοσήματα που περιλαμβάνονται στην παρούσα μελέτη, η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα ΗΑ στο υπεζωκοτικό υγρό είναι ενδεικτικά κακοήθους μεσοθηλιώματος ή ρευματοειδούς αρθρίτιδας ^{134, 135}. Η μελέτη μας παρέχει νέα δεδομένα προτείνοντας ότι το ΗΑ είναι στατιστικά σημαντικά υψηλό στις επιπλεγμένες παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές. Τα ευρήματά μας έδειξαν ότι σε αντίθεση με τα επίπεδα του ΗΑ στο υπεζωκοτικό υγρό, τα επίπεδά του στον ορό δεν παρουσιάζουν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τύπων παραπνευμονικής υπεζωκοτικής συλλογής. Σε συνάρτηση με αυτό, η παραγωγή του ΗΑ ίσως αυξάνεται τοπικά, στο σημείο της φλεγμονής, ως μέρος του αμυντικού μηχανισμού της εξωκυττάριας ουσίας ενάντια της λοίμωξης ¹²⁰. Επομένως, τα επίπεδα του ΗΑ ενδεχομένως να διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην κλινική πορεία του εμπυήματος.

Το ΗΑ παράγεται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα, τα οποία είναι δυναμικά κύτταρα που επίσης παράγουν διάφορες άλλες κυτταροκίνες όπως χημειοτακτικές-κυτταροκίνες ^{136, 137}. Το ΗΑ φαίνεται να συμμετέχει στη ρύθμιση της φλεγμονής κυρίως μέσω ρύθμισης της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μακροφάγων ^{123, 134, 138}. Πρόσφατες μελέτες επεσήμαναν ότι το ΗΑ έχει την ικανότητα να προσδένεται στον υποδοχέα CD44 και με αυτό τον τρόπο να δεσμεύει τα λευκοκύτταρα που έχουν συγκεντρωθεί στο σημείο του ιστού που φλεγμαίνει. (Ο υποδοχέας CD44 αποτελεί μέρος της κυτταρικής μεμβράνης και σχετίζεται με την μεταφορά σήματος στο εσωτερικό του κυττάρου.) Επομένως, τα επίπεδα του

ΗΑ σε καταστάσεις οξείας φλεγμονής, όπως είναι οι επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές φαίνεται να αυξάνονται στην κοιλότητα^{139, 140, 141}. Ωστόσο, είναι ακόμη ασαφές αν το ΗΑ μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά σε σχέση με την αντιμετώπιση των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών.

Σχετικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν ότι τα επίπεδα του ΗΑ ίσως ελέγχονται από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNF-α και η IL-1β^{122, 142}. Οι *Soderblom et al.*¹³⁵ βρήκαν πολύ σημαντική συσχέτιση μεταξύ ΗΑ και TNF-α, IL-1β σε ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή. Ωστόσο αυτά τα αποτελέσματα προήλθαν κυρίως από ασθενείς με φλεγμονώδες νόσημα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, όπου οι παραπνευμονικές συλλογές αποτελούν μειοψηφία. Στην παρούσα μελέτη, προσδιορίσαμε τα επίπεδα του ΗΑ, του TNF-α και της IL-1β στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό ασθενών με σκοπό να δούμε αν αυτή η συσχέτιση μπορεί να υποδηλωθεί σε ένα διαφορετικό πληθυσμό. Παρόμοια με τα επίπεδα του ΗΑ, τόσο τα επίπεδα του TNF-α όσο και της IL-1β βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με επιπλεγμένη παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή σε σχέση με τους άλλους τύπους υπεζωκοτικών συλλογών. Ωστόσο στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του υπεζωκοτικού υγρού του ΗΑ, του TNF-α και της IL-1β. Οι διαφορές αυτές μεταξύ της προηγούμενης μελέτης και της παρούσας μελέτης στις οποίες προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του ΗΑ σε ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή μπορούν να εξηγηθούν από τις διαφορές στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν. Σε αντίθεση με τη μελέτη των *Soderblom et al.*¹³⁵ μελετήσαμε κυρίως ασθενείς με λοίμωξη, όπου η ρύθμιση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών στην υπεζωκοτική κοιλότητα φαίνεται να είναι πιο πολύπλοκη και εντελώς διαφορετική σε σχέση με φλεγμονώδεις νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Τα αυξημένα επίπεδα ΗΑ στο υπεζωκοτικό υγρό είναι ενδεικτικά υπεζωκοτικής λοίμωξης σε ασθενείς με επιπλεγμένη παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή. Τα επίπεδα του ΗΑ στον ορό δεν παρουσιάζουν καμία

στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τύπων παραπνευμονικής υπεζωκοτικής συλλογής, υποδηλώνοντας με αυτό τον τρόπο ότι η παραγωγή του φαίνεται να αυξάνεται τοπικά, στο σημείο της φλεγμονής, ως μέρος του αμυντικού μηχανισμού της εξωκυττάριας ουσίας ενάντια της λοίμωξης. Ο προσδιορισμός των επιπέδων του ΗΑ σε συνδυασμό με τις κλασσικές βιοχημικές παραμέτρους, όπως το pH, ίσως συμβάλλει στην έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών.

13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

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

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

1. Τα επίπεδα του ΗΑ βρέθηκαν υψηλότερα στις επιπλεγμένες παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές σε σχέση με τις διδρωματικές, τις κακοήθεις και τις μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές.
2. Αυξημένα επίπεδα TNF-α παρατηρήθηκαν στις επιπλεγμένες παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές σε σχέση με τις διδρωματικές, κακοήθεις και μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές.
3. Αυξημένα επίπεδα IL-1β παρατηρήθηκαν στις επιπλεγμένες παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές σε σχέση με τις διδρωματικές, κακοήθεις και μη επιπλεγμένες παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές.
4. Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των τιμών του ΗΑ και του TNF-α στο υπεζωκοτικό υγρό, όπως επίσης των τιμών του ΗΑ και της IL-1β στο υπεζωκοτικό υγρό.
5. Οι μέθοδοι προσδιορισμού του ΗΑ, του TNF-α και της IL-1β εκτελούνται απλά και χωρίς να επιβαρύνουν τον ασθενή. Ωστόσο σημαντικό μειονέκτημα είναι το υψηλό κόστος του προσδιορισμού τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός του υαλουρονικού οξέως (HA) στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό ασθενών με παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή.

Υλικό και Μέθοδος: Μελετήθηκαν συνολικά 58 ασθενείς με επιπλεγμένη και μη επιπλεγμένη παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή, με κακοήθη συλλογή και διιδρωματική συλλογή λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Μαζί με το υαλουρονικό οξύ προσδιορίστηκαν ο TNF-α και η IL-1β με την χρήση της ανοσοπροσροφητικής ανάλυσης στερεάς φάσεως με σύνδεση ενζύμου (ELISA).

Αποτελέσματα: Τα επίπεδα του υαλουρονικού οξέως στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα (39.058 ± 11.208 pg/mL), συγκρινόμενα με αυτά της μη επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής (11.230 ± 1.969 pg/mL, $p=0.004$), της κακοήθους συλλογής (10.837 ± 4.803 pg/mL, $p<0.0001$) ή της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (5.392 ± 3.133 pg/mL, $p<0.0001$). Καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των επιπέδων του HA στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό. Η συγκέντρωση του TNF-α (146 ± 127 pg/mL) και της IL-1b (133.4 ± 156 pg/mL) βρέθηκε σημαντικά αυξημένη στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με επιπλεγμένη παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή σε σχέση με αυτή των ασθενών με άλλο τύπο υπεζωκοτικής συλλογής ($p<0.0001$). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του HA του TNF-α ή της IL-1b στο υπεζωκοτικό υγρό.

Συμπεράσματα: Το HA ενδέχεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία που χαρακτηρίζει τις εξιδρωματικές λοιμώδεις πλευρίτιδες.

ABSTRACT

Background: Hyaluronic acid (HA) is a component of extracellular matrix and may play a role in the pleural inflammation which is implicated in parapneumonic effusions.

Aim: The aim of the current study was to investigate HA levels in pleural fluid and serum of patients with parapneumonic effusions.

Methods: We prospectively studied pleural and serum levels of HA in 58 patients with pleural effusions due to infection (complicated and uncomplicated parapneumonic effusions), carcinomatous effusions and transudative effusions due to congestive heart failure. In addition to HA, TNF- α and IL-1 β levels were determined in pleural fluid and serum by ELISA.

Results: The median \pm SD HA levels (pg/mL) in pleural fluid of patients with complicated effusions (39.058 ± 11.208) were significantly increased ($p<0.005$), compared to observed those with uncomplicated parapneumonic effusions (11.230 ± 1.969), carcinomatous effusions (10.837 ± 4.803) or congestive heart failure (5.392 ± 3.133). There was no correlation between pleural fluid and serum HA values. Pleural fluid TNF- α levels (146 ± 127) and IL-1 β levels (133.4 ± 156) were significantly higher in patients with complicated parapneumonic effusions compared to patients with other types of effusion ($p<0.05$). No significant association between HA and TNF- α or IL-1 β was found.

Conclusion: HA may play a significant role in the inflammatory process which characterizes exudative infectious pleuritis. Further investigation might reveal whether HA is a useful marker in the management of parapneumonic effusions.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

17. Agostoni, E., Mechanics of the pleural space. *Physiol Rev*, 1972. **52**(1): p. 57-128.
18. Blackmore, C.C., et al., Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol*, 1996. **3**(2): p. 103-9.
19. Eibenberger, K.L., et al., Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology*, 1994. **191**(3): p. 681-4.
20. Yang, P.C., et al., Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol*, 1992. **159**(1): p. 29-33.
21. Kearney, S.E., et al., Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol*, 2000. **55**(7): p. 542-7.
22. Traill, Z.C., R.J. Davies, and F.V. Gleeson, Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clin Radiol*, 2001. **56**(3): p. 193-6.
23. Aquino, S.L., W.R. Webb, and B.J. Gushiken, Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology*, 1994. **192**(3): p. 803-8.
24. Baumann, M.H., Top ten list in pleural disease. *Chest*, 2003. **124**(6): p. 2352-5.
25. Light, R.W., et al., Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*, 1972. **77**(4): p. 507-13.
26. Valdes, L., et al., Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest*, 1991. **99**(5): p. 1097-102.
27. Costa, M., T. Quiroga, and E. Cruz, Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase. A simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates. *Chest*, 1995. **108**(5): p. 1260-3.
28. Meisel, S., et al., Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest*, 1990. **98**(1): p. 141-4.
29. Garcia-Pachon, E., et al., Pleural fluid to serum cholinesterase ratio for the separation of transudates and exudates. *Chest*, 1996. **110**(1): p. 97-101.
30. Burgess, L.J., F.J. Maritz, and J.J. Taljaard, Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest*, 1995. **107**(6): p. 1604-9.

31. Roth, B.J., T.F. O'Meara, and W.H. Cragun, The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest*, 1990. **98**(3): p. 546-9.
32. Conner, B.D., et al., Variations in pleural fluid WBC count and differential counts with different sample containers and different methods. *Chest*, 2003. **123**(4): p. 1181-7.
33. Sassoon, C.S. and R.W. Light, Chylothorax and pseudochylothorax. *Clin Chest Med*, 1985. **6**(1): p. 163-71.
34. Ferrer, A., et al., Prospective clinical and microbiological study of pleural effusions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999. **18**(4): p. 237-41.
35. Diaz-Guzman, E., D.A. Culver, and J.K. Stoller, Transudative chylothorax: report of two cases and review of the literature. *Lung*, 2005. **183**(3): p. 169-75.
36. Miller, K.S., S. Wooten, and S.A. Sahn, Urinothorax: a cause of low pH transudative pleural effusions. *Am J Med*, 1988. **85**(3): p. 448-9.
37. Stark, D.D., et al., Biochemical features of urinothorax. *Arch Intern Med*, 1982. **142**(8): p. 1509-11.
38. Escudero Bueno, C., et al., Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med*, 1990. **150**(6): p. 1190-4.
39. San Jose, M.E., et al., Lymphocyte populations in tuberculous pleural effusions. *Ann Clin Biochem*, 1999. **36** (Pt 4): p. 492-500.
40. Strauss, G., et al., Without prior stimulation, tumor-associated lymphocytes from malignant effusions lyse autologous tumor cells in the presence of bispecific antibody HEA125xOKT3. *Clin Cancer Res*, 1999. **5**(1): p. 171-80.
41. Light, R.W. and W.C. Ball, Jr., Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA*, 1973. **225**(3): p. 257-60.
42. Xiol, X., et al., Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology*, 1996. **23**(4): p. 719-23.
43. Maartens, G. and E.D. Bateman, Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax*, 1991. **46**(2): p. 96-9.
44. Lee, Y.C., et al., Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest*, 2001. **120**(2): p. 356-61.

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

57. Hasaneen, N.A., et al., Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest*, 2003. **124**(6): p. 2105-11.
58. Tan, M.F., et al., Comparative usefulness of PCR in the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in different clinical specimens. *J Med Microbiol*, 1997. **46**(2): p. 164-9.
59. Villena, V., et al., Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*, 1998. **26**(1): p. 212-4.
60. McHugh, T.D., et al., Prospective evaluation of BDProbeTec strand displacement amplification (SDA) system for diagnosis of tuberculosis in non-respiratory and respiratory samples. *J Med Microbiol*, 2004. **53**(Pt 12): p. 1215-9.
61. Moon, J.W., et al., The clinical utility of polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2005. **41**(5): p. 660-6.
62. Miedouge, M., et al., Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Br J Cancer*, 1999. **81**(6): p. 1059-65.
63. Garcia-Pachon, E., et al., Elevated level of carcinoembryonic antigen in nonmalignant pleural effusions. *Chest*, 1997. **111**(3): p. 643-7.
64. Villena, V., et al., Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer*, 1996. **78**(4): p. 736-40.
65. Porcel, J.M., et al., Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest*, 2004. **126**(6): p. 1757-63.
66. Trape, J., R. Molina, and F. Sant, Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions. *Tumour Biol*, 2004. **25**(5-6): p. 276-81.
67. Villena, V., et al., Diagnostic value of CA 549 in pleural fluid. Comparison with CEA, CA 15.3 and CA 72.4. *Lung Cancer*, 2003. **40**(3): p. 289-94.
68. San Jose, M.E., et al., Utility of tumour markers in the diagnosis of neoplastic pleural effusion. *Clin Chim Acta*, 1997. **265**(2): p. 193-205.

69. Shimokata, K., et al., Pleural fluid neuron-specific enolase. A useful diagnostic marker for small cell lung cancer pleurisy. *Chest*, 1989. **95**(3): p. 602-3.
70. Dikmen, G., et al., Diagnostic implications of telomerase activity in pleural effusions. *Eur Respir J*, 2003. **22**(3): p. 422-6.
71. Hess, J.L. and W.E. Highsmith, Jr., Telomerase detection in body fluids. *Clin Chem*, 2002. **48**(1): p. 18-24.
72. Halla, J.T., R.E. Schrohenloher, and J.E. Volanakis, Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions: a comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other diseases. *Ann Intern Med*, 1980. **92**(6): p. 748-52.
73. Good, J.T., Jr., et al., Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest*, 1983. **84**(6): p. 714-8.
74. Leechawengwong, M., H.W. Berger, and M. Sukumaran, Diagnostic significance of antinuclear antibodies in pleural effusion. *Mt Sinai J Med*, 1979. **46**(2): p. 137-9.
75. Khare, V., et al., Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest*, 1994. **106**(3): p. 866-71.
76. Wang, D.Y., et al., Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid. *Eur Respir J*, 2000. **15**(6): p. 1106-10.
77. Wang, D.Y., et al., Comparison of different diagnostic methods for lupus pleuritis and pericarditis: a prospective three-year study. *J Formos Med Assoc*, 2000. **99**(5): p. 375-80.
78. Chao, T.Y., S.H. Huang, and C.C. Chu, Lupus erythematosus cells in pleural effusions: diagnostic of systemic lupus erythematosus? *Acta Cytol*, 1997. **41**(4): p. 1231-3.
79. Porcel, J.M., et al., Usefulness of pleural complement activation products in differentiating tuberculosis and malignant effusions. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000. **4**(1): p. 76-82.
80. Salomaa, E.R., et al., Complement components and their activation products in pleural fluid. *Chest*, 1998. **114**(3): p. 723-30.
81. Vives, M., et al., Pleural SC5b-9: a test for identifying complicated parapneumonic effusions. *Respiration*, 2000. **67**(4): p. 433-8.

82. Andrews, B.S., et al., The role of immune complexes in the pathogenesis of pleural effusions. *Am Rev Respir Dis*, 1981. **124**(2): p. 115-20.
83. Hunder, G.G., et al., Pleural fluid complement, complement conversion, and immune complexes in immunologic and nonimmunologic diseases. *J Lab Clin Med*, 1977. **90**(6): p. 971-80.
84. Diaz-Guzman, E. and R.A. Dweik, Diagnosis and management of pleural effusions: a practical approach. *Compr Ther*, 2007. **33**(4): p. 237-46.
85. Mitrouska, I. and D. Bouros, The trans-exudative pleural effusion. *Chest*, 2002. **122**(5): p. 1503-5.
86. Cohen, M. and S.A. Sahn, Resolution of pleural effusions. *Chest*, 2001. **119**(5): p. 1547-62.
87. Odeh, M., et al., The role of pleural fluid-serum gradient of tumor necrosis factor-alpha concentration in discrimination between complicated and uncomplicated parapneumonic effusion. *Lung*, 2005. **183**(1): p. 13-27.
88. Ferrer, J. and J. Roldan, Clinical management of the patient with pleural effusion. *Eur J Radiol*, 2000. **34**(2): p. 76-86.
89. Chapman, S.J. and R.J. Davies, The management of pleural space infections. *Respirology*, 2004. **9**(1): p. 4-11.
90. Ozol, D., S. Oktem, and E. Erdinc, Complicated parapneumonic effusion and empyema thoracis: microbiologic and therapeutic aspects. *Respir Med*, 2006. **100**(2): p. 286-91.
91. Sasse, S., et al., The effects of early chest tube placement on empyema resolution. *Chest*, 1997. **111**(6): p. 1679-83.
92. Sudre, P., G. ten Dam, and A. Kochi, Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull World Health Organ*, 1992. **70**(2): p. 149-59.
93. Rieder, H.L., D.E. Snider, Jr., and G.M. Cauthen, Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis*, 1990. **141**(2): p. 347-51.
94. Vidal, R., et al., [Controlled study of 637 patients with tuberculosis. Diagnosis and therapeutic results with 9- and 6-month regimens]. *Med Clin (Barc)*, 1986. **87**(9): p. 368-70.
95. Ferrer, J., Pleural tuberculosis. *Eur Respir J*, 1997. **10**(4): p. 942-7.
96. Seibert, A.F., et al., Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. *Chest*, 1991. **99**(4): p. 883-6.

97. Kochi, A., The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle*, 1991. **72**(1): p. 1-6.
98. Valdes, L., et al., Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med*, 1998. **158**(18): p. 2017-21.
99. Sahn, S.A., Immunologic diseases of the pleura. *Clin Chest Med*, 1985. **6**(1): p. 83-102.
100. Nagesh, B.S., et al., Evaluation of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pleural fluid. *Chest*, 2001. **119**(6): p. 1737-41.
101. Antunes, G., et al., BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*, 2003. **58 Suppl 2**: p. ii29-38.
102. Sahn, S.A., Management of malignant pleural effusions. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2001. **56**(5): p. 394-9.
103. Assi, Z., et al., Cytologically proved malignant pleural effusions: distribution of transudates and exudates. *Chest*, 1998. **113**(5): p. 1302-4.
104. Lee, Y.C. and R.W. Light, Management of malignant pleural effusions. *Respirology*, 2004. **9**(2): p. 148-56.
105. Sahn, S.A. and J.T. Good, Jr., Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med*, 1988. **108**(3): p. 345-9.
106. Heffner, J.E., J.N. Heffner, and L.K. Brown, Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest*, 2003. **123**(6): p. 1887-94.
107. Fentiman, I.S., Diagnosis and treatment of malignant pleural effusions. *Cancer Treat Rev*, 1987. **14**(2): p. 107-18.
108. Menzies, R. and M. Charbonneau, Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med*, 1991. **114**(4): p. 271-6.
109. Joseph, J. and S.A. Sahn, Connective tissue diseases and the pleura. *Chest*, 1993. **104**(1): p. 262-70.
110. Pettersson, T., M. Klockars, and P.E. Hellstrom, Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax*, 1982. **37**(5): p. 354-61.
111. Lillington, G.A., D.T. Carr, and J.G. Mayne, Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med*, 1971. **128**(5): p. 764-8.

112. Glovsky, M.M., et al., Reduction of pleural fluid complement activity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Clin Immunol Immunopathol, 1976. **6**(1): p. 31-41.
113. Hunder, G.G., F.C. McDuffie, and N.G. Hepper, Pleural fluid complement in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Ann Intern Med, 1972. **76**(3): p. 357-63.
114. McKnight, K.M., N.E. Adair, and C.A. Agudelo, Successful use of tetracycline pleurodesis to treat massive pleural effusion secondary to systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1991. **34**(11): p. 1483-4.
115. Belfar, H.L., et al., Pancreatitis presenting as pleural effusions: computed tomography demonstration of pleural space extension of pancreatitis exudate. J Comput Tomogr, 1987. **11**(2): p. 184-7.
116. Bass, J.B., Jr., et al., Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(5): p. 1359-74.
117. Valdes, L., et al., Tuberculous pleural effusions. Eur J Intern Med, 2003. **14**(2): p. 77-88.
118. Knudson CB, Knudson W. Hyaluronan-binding proteins in tissue and homeostasis in disease. Faseb J, 1993. **7**(13):p. 1233-41.
119. Tomida M, Kyama H, Ono T. Induction of hyaluronic acid synthetase activity in rat , of fibroblasts by medium change confluent cultures. J Cell Physiol, 1975. **86**(1):p. 121-134.
120. Anthony VB. Immunological mechanisms in pleural disease. Eur Respir J, 2003. **21**(3): p. 539-544.
121. Dentine M.A., Vernally J.H.J., et al. Enhanced levels of hyaluronan in lungs of patients with COPD: relationship with lung function and local inflammation. Thorax, 2005. **60**(2):114-119.
122. Wang P.M. and Lai-Fook S.J. Pleural tissue hyaluronan produced by postmortem ventilation in rabbits. Lung, 2000. **178**(1):1-12.
123. Atagi S., Ogawara M., et al. Utility of hyaluronic Acid in pleural fluid for differential diagnosis of pleural effusions: Likelihood ratios for malignant mesothelioma. Jpn J Clin Oncol. 1997. **27**(5): p. 293-297.

124. Soderblom T., Pettersson T., et al. High pleural fluid Hyaluronic concentrations in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J*, 1999. **13**(3): p. 519-522.
125. Petterson T., Froseth B., Riska H., and Klockars M.,. Concentration of Hyaluronic Acid in Pleural Fluid as a Diagnostic Aid for Malignant Mesothelioma. *Chest*, 1988. **94**(5): p. 1037-9.
126. Whiteside, T.L., Cytokine measurements and interpretation of cytokine assays in human disease. *J Clin Immunol*, 1994. **14**(6): p. 327-39.
127. Marel M., Stastny B., et al. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest*, 1995. **107**(6): p. 1598-603.
128. Zaric B., Kuruc V., et al. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleural effusions: what is the role of adenosine deaminase? *Lung*, 2008. **186**(4): p. 233-240.
129. Ernam D., Atalay F., et al. Role of biochemical tests in the diagnosis of exudative pleural effusions. *Clin Biochem*, 2005. **38**(1): p. 19-23.
130. Romero S., Martinez A., 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.
131. Aleman C., Alegre J., et al. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. *Clin Sci (Lond)* 2003, **105**:601-607.
132. Kroegel C., Antony V.B. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J*, 1997. **10**(10): p. 2411-18.
133. Gogou E., Hatzoglou C., et al. The contribution of ascorbic acid and dehydroascorbic acid to the protective role of pleura during inflammatory reactions. *Med. Hypotheses*, 2007. **68**(4): p. 860-3.
134. Roboz J., Greaves J., et al. Hyaluronic acid content of effusions as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Cancer Res*, 1985. **45**(4): p. 1850-4.
135. Soderblom T., Pettersson T., et al. High pleural fluid Hyaluronic concentrations in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J*, 1999. **13**(3): p. 519-22.
136. Fraser J.R., Laurent T.C., Laurent U.B. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*, 1997. **242**(1): p. 27-33.

137. Goa K.L., Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs*, 1994. **47**(3):536-66.
138. Martensson G., Thyllen A., Lindquist U., Hjerpe A. The sensitivity of hyaluronan analysis of pleural fluid from patients with malignant mesothelioma and a comparison of different methods. *Cancer*, 1994. **73**(5): p. 1406-10.
139. Mummert M.E., Mohamadzadeh M., et al. Development of a peptide inhibitor of Hyaluronic-mediated leukocyte trafficking. *J Exp Med*, 2000. **192**(6): p. 769-779.
140. Hascall V.C., Majors A.K., et al. Intracellular hyaluronan: a new frontier for inflammation? *Biochim Biophys Acta*, 2004. **1673**(1-2): p. 3-12.
141. Hiro D., Ito A., Matsuta K., Mori Y. Hyaluronic acid is an endogenous inducer of interleukin-1 production by human monocytes and rabbit macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986. **140**(2):715-22.
142. Davies C.W., Gleeson F.V., et al. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 2003. **58 (Suppl 2)** :ii p. 18-28.
143. Tammi M.I., Day A.J., Turley E.A. Hyaluronan and homeostasis: A balancing act. *J Biol Chem*, 2002. **277**(7): p. 4581-4.
144. Day A.J., Prestwich G.D. Hyaluronan-binding proteins: tying up the giant. *J Biol Chem*, 2002. **277**(7): p. 4585-8.
145. Turley E.A., Noble P.W., Bourquignon L.Y. Signaling properties of hyaluronan receptors. *J Biol Chem*, 2002. **277**(7): p. 4589-92.
146. Toole B.P., Wight T.N., Tammi M.I. Hyaluronan-cell interactions in cancer and vascular disease. *J Biol Chem*, 2002. **277**(7): p. 4593-6.