



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

«Ν. Σ. ΧΡΗΣΤΕΑΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΠΛΕΥΡΟΔΕΣΙΑΣ ΣΤΟ ΗΜΙΘΩΡΑΚΙΟ ΚΟΝΙΚΛΟΥ

ΣΤΥΛΙΑΝΗ-ΜΑΡΙΑ ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΘΩΡΑΚΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2023



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

«Ν. Σ. ΧΡΗΣΤΕΑΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΠΛΕΥΡΟΔΕΣΙΑΣ ΣΤΟ ΗΜΙΘΩΡΑΚΙΟ ΚΟΝΙΚΛΟΥ

ΣΤΥΛΙΑΝΗ-ΜΑΡΙΑ ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΘΩΡΑΚΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2023

Ημερομηνία αίτησης: 28/11/2016

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 22/12/2016

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Περικλής Τόμος, Καθηγητής Χειρουργικής Θώρακος - Επιβλέπων
Δέσποινα Περρέα, Ομότιμη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Αθηνών
Κωνσταντίνος Κόντζογλου, Καθηγητής Χειρουργικής

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 29/03/2017

Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 03/05/2023

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Καθηγητής Περικλής Τόμος
Ομότιμη Καθηγήτρια Δέσποινα Περρέα
Καθηγητής Κωνσταντίνος Κόντζογλου
Καθηγητής Νικόλαος Νικητέας
Καθηγητής Δημήτριος Δημητρούλης
Επίκουρος Καθηγητής Στυλιανός Κύκαλος
Επίκουρος Καθηγητής Γεράσιμος Τσουρούφλης

Αφιερωμένη στη μνήμη του πατέρα μου, Ιωάννη Κολοκοτρώνη και του αδελφού μου,
Άγγελου Κολοκοτρώνη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΗΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ.....	8
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	9
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	10
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	26
ABSTRACT.....	27
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	28
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ	29
Υπεζωκότας	29
Παθολογία του υπεζωκότα	30
Θωρακοσκοπήση	31
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ	32
ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ	35
Τοιχωματικός υπεζωκότας.....	35
Σπλαχνικός υπεζωκότας	35
ΛΕΜΦΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	37
ΝΕΥΡΩΣΗ.....	38
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ	39
ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ.....	41
ΜΕΣΟΘΗΛΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	44
ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ	47
TNF-α και ιντερλευκίνη-1	48
Ιντερλευκίνη-2.....	49
Ιντερλευκίνη-6.....	49
Ιντερλευκίνη-10.....	50
Ιντερλευκίνη-12.....	50
Ιντερφερόνες.....	51
TGF-β	51
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ	53
Απορρόφηση των αερίων	54
Φυσιολογία της μεταφοράς αερίων	56
Μηχανικές ιδιότητες.....	58
Η πίεση στον υπεζωκότα	59
ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟ ΥΓΡΟ	61
ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ (ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ- ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ).....	65
Εξάπλωση της νόσου στον υπεζωκότα και μοριακοί μηχανισμοί.....	67
Κλινική παρουσίαση και διάγνωση	68

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	76
Γενικές αρχές.....	76
Καλοήθεις συλλογές.....	76
Κακοήθεις συλλογές.....	76
Προγνωστικά μοντέλα.....	77
Επανειλημμένες Θωρακοκέντησεις.....	78
ΠΛΕΥΡΟΔΕΣΙΑ.....	79
Ενδείξεις για πλευροδεσία.....	79
Μηχανική πλευροδεσία.....	79
Ο μηχανισμός της πλευροδεσίας.....	80
Πλευροδεσία για κακοήθεις συλλογές.....	81
ΟΥΣΙΕΣ ΓΙΑ ΠΛΕΥΡΟΔΕΣΙΑ.....	83
Τάλκη.....	86
Ενδοϋπεζωκοτικοί κυτταροτοξικοί παράγοντες.....	90
OK432.....	91
Νιτρικός άργυρος.....	91
Ιωδιούχος ποβιδόνη.....	91
Κινακρίνη.....	92
Corynebacterium parvum.....	92
Πλευροδεσία με αυτόλογο αίμα.....	92
Άλλοι παράγοντες.....	93
Συνδυασμός παραγόντων.....	94
ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ.....	94
Χορήγηση σκληρυντικών παραγόντων μέσω σωλήνα κλειστής παροχέτευσης θώρακα.....	94
Ενστάλλαξη τάλκης μέσω σωλήνα κλειστής παροχέτευσης θώρακα (Talc slurry).....	94
Εμφύσηση τάλκης (Talk insufflation).....	95
Χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων.....	96
Αποτυχία της πλευροδεσίας.....	96
Ημιμόνιμος υπεζωκοτικός καθετήρας PleurX® (indwelling pleural catheter, IPC).....	96
Πλευρεκτομή (εκτομή του τοιχωματικού υπεζωκότα).....	97
Συνοπτικά.....	98
ΠΛΑΣΜΑ ΠΛΟΥΣΙΟ ΣΕ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ - PRP.....	99
Αιμοπετάλια.....	100
Συσκευές για λήψη PRP.....	101
Ταξινόμηση.....	105
Μοριακή δράση του PRP.....	106
Κλινικές εφαρμογές.....	107

ΚΟΝΙΚΛΟΣ	114
Πλευρές και στέρνο	114
Πνεύμονες.....	115
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	116
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	117
ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	119
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	121
ΑΡΧΙΚΟ ΠΕΙΡΑΜΑ	123
Παθολογοανατομικά ευρήματα	124
ΚΥΡΙΩΣ ΠΕΙΡΑΜΑ	125
Πειραματικό πρωτόκολλο.....	126
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	142
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	142
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	150
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	157
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	158
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	170

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ οὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλω δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμαίων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἦ ἀκούσω, ἦ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἂ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ την τριμελή επιτροπή της διατριβής μου, τον κύριο Περικλή Τόμο, Καθηγητή Χειρουργικής Θώρακος, επιβλέποντα, για τη συνεχή υποστήριξη του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής μου, την κυρία Δέσποινα Περρέα, Ομότιμη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Αθηνών, για την αμέριστη υποστήριξη της, τον κύριο Κωνσταντίνο Κόντζογλου, Καθηγητή Χειρουργικής, για την συμπαράστασή του στο στάδιο της μελέτης. Η στήριξή τους ήταν ουσιαστική για την ολοκλήρωση της διατριβής μου.

Επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ στο προσωπικό του εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Σ. Χρηστέας» που συμμετείχε στην επεξεργασία των δειγμάτων, τον κύριο Παναγιώτη Τσακιρόπουλο, τον κύριο Νικόλαο Τσακιρόπουλο, την κυρία Εσμεράντα Ντούση, τον κύριο Γεώργιο Τσούκατο και τον κύριο Χρήστο Δαμάσκο, καθώς και τον κύριο Νικόλαο Νικητέα, Καθηγητή Χειρουργικής.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον κύριο Νικόλαο Γούτα, Καθηγητή Παθολογοανατομικής, για την παθολογοανατομική επεξεργασία των δειγμάτων, και τον ειδικευόμενο Γενικής Ιατρικής κύριο Δημήτριο Λαμπρινό για τη στατιστική επεξεργασία των δειγμάτων.

Ευχαριστώ επίσης τον όμιλο εταιρειών υγείας ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ και ειδικά την κυρία Τζένη Κουρέα-Κρεμαστινού, Βιοπαθολόγο, Ομότιμη Καθηγήτρια, για τη συνδρομή τους στην επεξεργασία των αιματολογικών αποτελεσμάτων καθώς και τον κύριο Δημήτριο Μπάδα και την Εταιρεία ΓΕΡΜΑΝΟΣ ΙΑΤΡΙΚΑ Α.Ε, για τη διάθεση των υλικών για τη λήψη του PRP.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στη μητέρα μου, Αναστασία Δεληγάτσιου-Κολοκοτρώνη, στον σύζυγο μου Damien Cleveland και στον γιο μου Owen Αλέξανδρο Cleveland για την αμέριστη συμπαράστασή τους.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΣΤΥΛΙΑΝΗ ΜΑΡΙΑ ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Στυλιανή Μαρία Κολοκοτρώνη

Ημερομηνία γέννησης: 10/03/1979

E-mail: stmardel@yahoo.gr

- Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών
- Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου του Ηνωμένου Βασιλείου - General Medical Council
- Μέλος του European Association for Cardio-thoracic Surgery
- Μέλος του European Society of Thoracic Surgeons
- Μέλος του Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland
- Μέλος του European Respiratory Society

ΤΙΤΛΟΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ – ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΣΠΟΥΔΕΣ

- 29 Μαΐου 2014
Τίτλος ειδικότητας στη Χειρουργική Θώρακος, Αθήνα
- Μάιος 2009
Μεταπτυχιακό Δίπλωμα του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διεθνής Ιατρική-Διαχείριση Κρίσεων Υγείας», Master of Science, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών-Ιατρική Σχολή, Αθήνα
Βαθμός: Άριστα
- Ιούνιος 2003
Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Βαθμός: Λίαν Καλώς), Αθήνα
- Ιούνιος 1996
Αποφοίτηση από το Κολλέγιο Αθηνών (Βαθμός Απολυτηρίου: 19 5/11), Ψυχικό, Αθήνα

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

- Σεπτέμβριος 2019- σήμερα
Consultant στη Χειρουργική Θώρακος, University Hospitals Coventry and Warwickshire, Coventry, Ηνωμένο Βασίλειο

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

- Ιανουάριος 2018-Αύγουστος 2019
Clinical Fellow στη Χειρουργική Θώρακος, St Bartholomew's Hospital, Barts Health NHS Trust, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Αύγουστος 2017-Ιανουάριος 2018
Επικουρική Επιμελήτρια στη Χειρουργική Θώρακος, ΓΝΑ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ", Αθήνα
- Αύγουστος 2015- Αύγουστος 2017
Senior Clinical Fellow στη Χειρουργική Θώρακος, Guy's Hospital, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Απρίλιος 2015- Αύγουστος 2015
Trust Specialty Registrar στη Χειρουργική Θώρακος-Καρδιάς, με εξειδίκευση τη Χειρουργική Θώρακος, Plymouth Hospitals NHS Trust, Plymouth, Ηνωμένο Βασίλειο
- Ιανουάριος 2015
Senior Clinical Fellow στη Χειρουργική Θώρακος, Guy's Hospital, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Δεκέμβριος 2014-Φεβρουάριος 2015
Locum Registrar στη Χειρουργική Θώρακος-Καρδιάς, Southampton General Hospital, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, Ηνωμένο Βασίλειο.
- Φεβρουάριος 2013- Δεκέμβριος 2014
Trust Fellow στη Χειρουργική Θώρακος- Καρδιάς στο Southampton University Hospital, Southampton, Ηνωμένο Βασίλειο
- Οκτώβριος 2011-Φεβρουάριος 2013
Ειδικευόμενη Χειρουργικής Θώρακος, Β! Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, ΓΝΑ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ", Αθήνα

- Ιούλιος 2012-Ιανουάριος 2013
Άσκηση στη Χειρουργική Θώρακος στο Southampton General Hospital, University Hospital Southampton, Southampton, Ηνωμένο Βασίλειο – Εκπαιδευτική άδεια
- Οκτώβριος 2009-Οκτώβριος 2011
Ειδικευόμενη Χειρουργικής Θώρακος, Τμήμα Χειρουργικής Θώρακος-Αγγείων, ΓΝΑ “Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ”, Αθήνα
- Φεβρουάριος 2006-Μάρτιος 2009
Ειδικευόμενη στη Γενική Χειρουργική, 7^ο Νοσοκομείο ΙΚΑ, Αθήνα
- Μάιος 2009-Οκτώβριος 2009
Εθελοντική εργασία ως ιατρός στο Ανοιχτό Πολυϊατρείο των «ΓΙΑΤΡΩΝ ΤΟΥ ΚΟΣΜΟΥ», Αθήνα
- Φεβρουάριος 2009- Ιούνιος 2009
Εκπαιδύτρια στο μάθημα «ΠΡΩΤΕΣ ΒΟΗΘΕΙΕΣ ΙΙ-ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑ» του κλάδου Νοσηλευτική -Τραυματολογία, ΠΕΚ ΧΑΛΑΝΔΡΙΟΥ, Αθήνα
- Σεπτέμβριος 2005- Ιανουάριος 2006
Ιατρός στην Ιδιωτική κλινική «Ο ΠΠΟΚΡΑΤΗΣ», Αθήνα
- Μάιος 2005
Ιατρική υποστήριξη στο 27th International Meeting of the Bird Strike Committee, Ευγενίδειο Ίδρυμα, Αθήνα
- Φεβρουάριος 2005- Φεβρουάριος 2006
Εθελοντική εργασία ως ιατρός στο Ανοιχτό Πολυϊατρείο των «ΓΙΑΤΡΩΝ ΤΟΥ ΚΟΣΜΟΥ», Αθήνα
- Φεβρουάριος 2005- Φεβρουάριος 2006
Εθελοντική εργασία ως ιατρός στο πρόγραμμα «Δρόμοι της Αθήνας» των «ΓΙΑΤΡΩΝ ΤΟΥ ΚΟΣΜΟΥ», Κινητή Ιατρική Μονάδα, Ομόνοια, Αθήνα
- Φεβρουάριος 2004- Φεβρουάριος 2005
Υπηρεσία Υπαίθρου (Αγροτικός Ιατρός), Κέντρο Υγείας Αγίας, Λάρισα
- Οκτώβριος 2003- Ιανουάριος 2004
Τρίμηνη άσκηση (Παθολογικό, Καρδιολογικό, Χειρουργικό Τμήμα), Τριανταφύλλειο και Κουτλιμπάνειο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΣΤΟ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΩΡΑΚΟΣ

- Νοέμβριος 2021
EACTS Academy Course, Thoracic Surgery Series 3 (Virtual)
- Σεπτέμβριος 2021
IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer (Virtual)
- Ιούνιος 2021
29th ESTS Meeting (Virtual)
- Μάρτιος - Μάιος 2021
ESTS VATS Course Webinar Series
- Μάιος 2021
EMEA VATS Segmentectomy interactive virtual Course, Johnson & Johnson Institute
- Δεκέμβριος 2020
Ask the Expert: Energy Use in VATS procedures, Johnson & Johnson Institute
- Φεβρουάριος 2020
EMEA VATS Expert Instructional Course, Johnson & Johnson Institute, Norterstedt, Γερμανία
- Σεπτέμβριος 2019
IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer, Βαρκελώνη, Ισπανία
- Ιούνιος 2019
BrIC-BrAC Course: Bronchoscopy for Intensive Care and Acute Care, Chelsea & Westminster Hospital, London NHS Foundation Trust, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Μάιος 2019
Core Ultrasound in Intensive Care, St Bartholomew's Hospital, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Μάιος 2019
Advanced Simulation Bronchoscopy Course, Surgical Skills, Castle Hill Hospital, Hull, Ηνωμένο Βασίλειο
- Μάρτιος 2019
SCTS-Ionescu University and SCTS Annual Meeting and CT (Nurse and AHP) Forum at the Queen Elizabeth II Centre, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο

- Ιούλιος 2018
On-line and hands-on training on Robotic training in Thoracic Surgery, Στρασβούργο, Γαλλία
- Μάιος 2017
25^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο στη Γενική Χειρουργική Θώρακος, Ίνσμπρουκ, Αυστρία
- Απρίλιος 2017
New technologies in thoracic oncology conference, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Νοέμβριος 2016
11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος- Καρδιάς- Αγγείων, Θεσσαλονίκη
- Οκτώβριος 2016
Wet Lab at International VATS Symposium 2016, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
International VATS Symposium 2016, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Ιούνιος 2016
Advanced Laser Course (Laser Certification)
The LIMAX Laser – Light/Tissue Interactions, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Ιούνιος 2016
Practical Skills Workshop, ESTS School at the Congress, στα πλαίσια του 24ου Συνεδρίου στη Γενική Χειρουργική Θώρακος, Νάπολη, Ιταλία
- Μάιος-Ιούνιος 2016
24^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο στη Γενική Χειρουργική Θώρακος, Νάπολη, Ιταλία
- Μάιος 2016
Μεταπτυχιακό Συμπόσιο στη Γενική Χειρουργική Θώρακος, στα πλαίσια του 24ου Συνεδρίου στη Γενική Χειρουργική Θώρακος, Νάπολη, Ιταλία
- Σεπτέμβριος 2014
Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής του Καρδιοχειρουργικού Ασθενούς (CALs), Αθήνα
- Νοέμβριος 2013
VATS Advanced SpR Course, Leeds University Hospital, Leeds, Ηνωμένο Βασίλειο
- Μάιος 2013
21th Ευρωπαϊκό Συνέδριο στη Γενική Χειρουργική Θώρακος, Birmingham, Ηνωμένο Βασίλειο

- Σεπτέμβριος 2012
Thoracoscopic Approach to Lung, Pleural and Mediastinal Diseases, ESTS School of Thoracic Surgery, 24 – 25 September 2012, Elancourt, Γαλλία
- Δεκέμβριος 2011
Αναστομώσεις Στεφανιαίων Αρτηριών: Θεωρία & Πράξη, NIMΤΣ, Αθήνα
- Ιούνιος 2011
21st World Congress Of The World Society Of Cardio-Thoracic Surgeons, Βερολίνο, Γερμανία
- Απρίλιος 2011
EACTS European School, Thoracic Course Part 1: Lung, Bergamo, Ιταλία
- Απρίλιος 2011
3^ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων, Ιωάννινα
- Φεβρουάριος 2011
16^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα
- Νοέμβριος 2010
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος- Καρδιάς- Αγγείων, Αθήνα
- Νοέμβριος 2010
Κλινική Εργοσπιρομετρία και Αποκατάσταση, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα
- Σεπτέμβριος 2010
24th EACTS Annual Meeting, Techno College, Postgraduate Course, Γενεύη, Ελβετία
- Μάρτιος 2010
1st Hands-On Thoracoscopic Course, Θεσσαλονίκη

ΛΟΙΠΕΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ/ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Φεβρουάριος 2021
Teach the Teacher, Train the trainer for Healthcare Professionals, ISC Medical, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Αύγουστος 2020
Mentoring and Coaching, ISC Medical, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο

- Σεπτέμβριος 2019
Social media for medical professionals, MDU
- Σεπτέμβριος 2019
Medical ethics and law, MDU
- Απρίλιος 2019
Assertiveness and influencing skills, ISC Medical, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Ιανουάριος 2019
Interview Skills for Consultant Interviews, ISC Medical, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Φεβρουάριος 2016
Leadership and Management Course για Ιατρούς, ISC Medical, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Μάρτιος 2013
ALS (Advanced Trauma Life Support), Royal Hampshire County Hospital, Winchester, Ηνωμένο Βασίλειο
- Ιανουάριος 2013
Immediate Life Support, Southampton General Hospital, Southampton, Ηνωμένο Βασίλειο
- Δεκέμβριος 2012
ATLS (Advanced Trauma Life Support) Refresh Course, Athens University, ATLS Center
- Απρίλιος 2012
Communication Skills for the IMRCS Exam, Royal College of Surgeons of England, London, Ηνωμένο Βασίλειο
- Σεπτέμβριος 2011
MRCS Part A, Royal College of Surgeons Of England, London, Ηνωμένο Βασίλειο
- Ιανουάριος 2011
Intercollegiate Basic Surgical Skills Course, Royal College of Surgeons Of England, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- Αύγουστος- Σεπτέμβριος 2008
Σεμινάριο Τροπικής και Ταξιδιωτικής Ιατρικής και καθημερινή εργασία σε νοσοκομείο, Ιφακάρρα, Τανζανία
- Φεβρουάριος 2008
ATLS (Advanced Trauma Life Support) - επιλογή ως εκπαιδευτριας

- Μάιος 2009
BLS (Basic Life Support)
- Ιούλιος 2003
Συμμετοχή στο πρόγραμμα ανταλλαγής φοιτητών IFMSA, εκπαίδευση στη
Γυναικολογία – Μαιευτική, Erasmus Medical Center, Ρότερνταμ, Ολλανδία

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- Kolokotroni SM, Lamprinos D, Goutas N, Kapetanakis EI, Kontzoglou K, Perrea D, Tomos P. Platelet-Rich Plasma for Pleurodesis: An Experimental Study in Rabbits. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Dec 15;58(12):1842.
- Kolokotroni SM, James Buxton, George Christodoulides M, Tom Routledge M, Lukacs Veres M, et al. Impact of Perioperative Gabapentin on Postoperative Pain and Opioid Requirements in Patients Undergoing Anatomical Lung Resection. *J Anest & Inten care med*. 2021; 11(4): 555817
- Kolokotroni SM. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism following lung resection. *Shanghai Chest* 2021;5:30.
- Harling L, Kolokotroni SM, Nair A, Smelt J, King J, Routledge T, Spicer J, Ng W, Bille A. Differential Survival Characteristics of Sarcomatoid Subtype in Biphasic Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2019 Mar;107(3):929-935.
- Kolokotroni SM, Buderer S, Waller DA. Hilar tumours—how to predict the need for an extended resection from preoperative investigations. *Shanghai Chest* 2018;2:81.
- Kolokotroni SM, Toufektzian L, Harling L, Billè A. In patients undergoing lung resection is it safe to administer amiodarone either as prophylaxis or treatment of atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 May 1;24(5):783-788.
- Argiriou M, Kolokotroni SM, Sakellaridis T, Argiriou O, Charitos C, Zarogoulidis P, Katsikogiannis N, Kougioumtzi I, Machairiotis N, Tsiouda T, Tsakiridis K, Zarogoulidis K. Right heart failure post left ventricular assist device implantation. *J Thorac Dis*. 2014 Mar;6 Suppl 1(Suppl 1):S52-9.

- Καλλιόπη Αθανασιάδη, Μαρία-Στυλιανή Κολοκοτρώνη, Η θέση της Χειρουργικής στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Νεότερα δεδομένα στο καρκίνωμα του πνεύμονα', Ένωση επιστημονικού προσωπικού «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα
- Κολοκοτρώνη Μ, Λιουδάκη Σ, Βελεχέρης Δ.. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή, Ιατρική Επιθεώρηση ΙΚΑ, VOL. 12, NO 8, 2010 IAN- MAP, 13-36

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **ROBOTIC ASSISTED SEGMENTECTOMY - INTRAVENOUS VS INTRABRONCHIAL FLUORESCENCE THORACOSCOPY TO IDENTIFY THE INTERSEGMENTAL PLANE** (poster)
Maria Kolokotroni, Al-Rehan Dhanji, Henrietta Wilson, Sasha Stamenkovic, David Waller
The Thorax Centre, St Bartholomew's Hospital, Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom
IASLC CONFERENCE, BARCELONA, SPAIN, 2019
- **INITIAL EXPERIENCE WITH SEGMENTECTOMY FOR LUNG CANCER USING ROBOTIC ASSISTED THORACIC SURGERY AND INTRAVENOUS INDOCYANINE GREEN FLUORESCENCE** (Προφορική Ανακοίνωση)
Kolokotroni SM, Dhanji A, Sotiropoulos G, Stamenkovic S, Waller D
The Thorax Centre, St Bartholomew's Hospital, London, UK
SCTS CONFERENCE, LONDON 2019
- **THE ROLE OF ROBOTIC ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY IN THE TREATMENT OF LARGE MALIGNANT THYMIC TUMOURS** (poster)
Sotiropoulos G, Dhanji A, Kolokotroni M, Al-Sahaf M, Wilson H
The Thorax Centre, St Bartholomew's Hospital, London, UK
9th INTERNATIONAL THYMIC MALIGNANCY INTEREST GROUP ANNUAL MEETING, SEOUL, NORTH KOREA 2018
- **THE USE OF ROBOTIC ASSISTED THORACOSCOPIC LUNG VOLUME REDUCTION SURGERY WITH INTRAOPERATIVE FIREFLY IN VIVO FLUORESCENCE ASSESSMENT OF PERFUSION** (Video)
Luciano G, Kolokotroni SM, Khan Z, Lau k, Wilson H, Stamenkovic S, Waller D

The Thorax Centre, St Bartholomew's Hospital, London, UK

32ND EACTS ANNUAL MEETING, MILAN, ITALY, OCTOBER 2018

- **COMPARISON OF LYMPH NODE SAMPLING VERSUS COMPLETE LYMPHADENECTOMY IN DETECTING NODAL DISEASE IN PATIENTS TREATED WITH VATS ANATOMICAL LUNG RESECTION FOR CANCER** (E-poster)

Kolokotroni S M, Boctor D, Routledge T, Veres L, Billè A

Department of Thoracic Surgery, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

25TH EUROPEAN CONFERENCE ON GENERAL THORACIC SURGERY, ESTS, INNSBRUCK, AUSTRIA, MAY- JUNE 2017

- **IMPACT OF SARCOMATOID COMPONENT IN PATIENTS WITH BIPHASIC MESOTHELIOMA: REVIEW OF 118 PATIENTS** (Poster)

Billè A, Kolokotroni SM, King J, Smelt J, Ashrafian L, Routledge T, Spicer J, NG W
Department of Thoracic Surgery, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

17TH WORLD LUNG CONFERENCE, IASLC, VIENNA, AUSTRIA, DECEMBER 2016

- **COMPARATIVE ACCURACY OF SCANNED SLIDES IN DETECTING THE TWO COMPONENTS OF BIPHASIC MESOTHELIOMA** (Προφορική Ανακοίνωση)

Kolokotroni SM¹, Billè A¹, Harling L¹, Toufektzian L¹, Ng W²

¹Department of Thoracic Surgery and ²Department of Histopathology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

11^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ-ΚΑΡΔΙΑΣ-ΑΓΓΕΙΩΝ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2016

- **IMPACT OF HISTOLOGIC SUBTYPES ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH LUNG ADENOCARCINOMA WHO UNDERGO THERAPEUTIC LUNG RESECTION** (Προφορική Ανακοίνωση)

Toufektzian L^{1,2}, Kolokotroni SM², Billè A², Routledge T², Vachlas K¹, Sepsas E¹

¹Department of Thoracic Surgery, «SOTIRIA» General Hospital, Athens, Greece and

²Department of Thoracic Surgery, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

11^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ-ΚΑΡΔΙΑΣ-ΑΓΓΕΙΩΝ,
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2016

- **IMPACT OF PERIOPERATIVE GABAPENTIN ADMINISTRATION ON POSTOPERATIVE OPIOID REQUIREMENTS AND CHRONIC PAIN IN PATIENTS UNDERGOING ANATOMICAL LUNG RESECTIONS FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER** (Poster)

Kolokotroni S M¹, Barron J², Toufektzian L¹, Marshall S², Veres L¹, Routledge T¹, Bille A¹,

¹Department of Thoracic Surgery and ²Anaesthetic Department, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

24TH EUROPEAN CONFERENCE ON GENERAL THORACIC SURGERY, ESTS, NAPLES, ITALY. 29 MAY-1 JUNE 2016

- **QUALITY OF LIFE AFTER OFF-PUMP VS ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING. A PROSPECTIVE RANDOMIZED SINGLE CENTER STUDY** (Προφορική Ανακοίνωση)

T Sakellaridis^{1*}, N Kontodimopoulos², M Argiriou¹, M Kolokotroni¹, J Kokotsakis¹, V Patris¹, D Niakas², C Charitos¹

¹2nd Cardiac Surgery Department, "Evangelismos" Hospital, Athens, Greece;

²Hellenic Open University, Patra, Greece

23RD WORLD CONGRESS OF THE WORLD SOCIETY OF CARDIO-THORACIC SURGEONS: SPLIT, CROATIA. 12-15 SEPTEMBER 2013

- **DOES THE EXTENT OF LUNG RESECTION INFLUENCE RECOVERY & ANALGESIC REQUIREMENTS AFTER VIDEO ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY** (Προφορική Ανακοίνωση)

V. Richardson, S.-M. Kolokotroni, A. Stevenson, A. Alzetani

Cardiothoracic Surgery Department, Southampton General Hospital, UK

SCTS ANNUAL MEETING & CARDIOTHORACIC FORUM – BRIGHTON, UK.

17– 19 MARCH 2013

- **THE USE OF PEZZER CATHETER IN CASES OF PERSISTENT AIRLEAK IN ADVANCED CYSTIC FIBROSIS** (Poster)

K. Athanassiadi¹, I. Samiotis¹, M.S. Kolokotroni¹, V. Kouritas¹, M.K.

Konstantinidou¹, S. Boulia², I. Bellenis¹

Thoracic Surgery¹, Respiratory Medicine², General Hospital “EVANGELISMOS”, Athens/GREECE

EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS, VIENNA, AUSTRIA, SEPTEMBER 2012

- **ECTOPIC HETEROTOPIC MEDIASTINAL THYROID TISSUE MIMICKING LUNG CANCER** (Poster)

K. Athanassiadi¹, M. Kolokotroni¹, A. Stathopoulos², V. Karameri², D. Violidaki³, D. Rontogianni³, I. Bellenis¹

Thoracic Surgery¹, Anaesthesiology², Pathology³, General Hospital “EVANGELISMOS”, Athens/GREECE

20TH EUROPEAN CONFERENCE ON GENERAL THORACIC SURGERY (ESTS), ESSEN, GERMANY, JUNE 2012

- **GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF THE POSTERIOR MEDIASTINUM: A RARE ENTITY** (Poster)

K. Athanassiadi¹, N. Alevizopoulos², E. Samiotis¹, M. Kolokotroni¹, I. Ttofi¹, D. Lioumpas¹, T. Chorevtaki³, I. Bellenis¹

Thoracic Surgery¹, General Hospital “EVANGELISMOS”, Athens/GREECE, Oncology², General Hospital “EVANGELISMOS”, Athens/GREECE, Pathology³, General Hospital of Athens “G. Gennimatas”, Athens/GREECE

20TH EUROPEAN CONFERENCE ON GENERAL THORACIC SURGERY (ESTS), ESSEN, GERMANY, JUNE 2012

- **ΕΚΤΟΠΙΟΣ ΕΝΔΟΘΩΡΑΚΙΚΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΥΠΟΔΥΟΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ** (Poster)

Καλλιόπη Αθανασιάδη¹, Μαρία-Στυλιανή Κολοκοτρώνη¹, Βασιλική Καραμέρη², Δέσποινα Βιολιδάκη³, Αργίνη Ψευδή², Δήμητρα Ροντογιάννη³, Ιων Μπελλένης¹
Τμήματα (1)Χειρουργικής Θώρακος, (2)Αναισθησιολογίας & (3)Παθολογοανατομίας,

Γ.Ν.Α. «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Αθήνα

20ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ, ΑΘΗΝΑ, ΕΛΛΑΔΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2011

- **RISK FACTORS IN ELDERLY PATIENTS AFTER LUNG RESECTION REQUIRING ICU HOSPITALISATION** (Προφορική ανακοίνωση)

K. Athanassiadi, S.M. Kolokotroni, I. Bellenis

21ST WORLD CONGRESS OF THE WORLD SOCIETY OF CARDIO-THORACIC SURGEONS, BERLIN, GERMANY, JUNE 2011

- **B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE & PULMONARY ARTERIAL PRESSURE AS PREDICTORS OF AF AFTER MAJOR PULMONARY RESECTIONS: PRELIMINARY RESULTS IN A PROSPECTIVE SERIES OF PATIENTS**

(Προφορική ανακοίνωση)

A.G. Roussakis, C. Zisis, V.K. Kouritas, C. Ilias, M.-S. Kolokotroni, C. Tzavara, A. Spoulos, I. Bellenis,

‘Evangelismos’ General Hospital, Athens, Greece

19TH EUROPEAN CONFERENCE ON GENERAL THORACIC SURGERY (ESTS), MARSEILLES, FRANCE, JUNE 2011

- **IS RADICAL SYSTEMIC MEDIASTINAL LYMPHADENECTOMY JUSTIFIED IN ELDERLY LUNG CANCER PATIENTS?** (Poster)

K. Athanassiadi, M.-S. Kolokotroni, C. Zisis, I. Bellenis, Department of Thoracic and Vascular Surgery, ‘Evangelismos’ General Hospital, Athens, Greece

19TH EUROPEAN CONFERENCE ON GENERAL THORACIC SURGERY (ESTS), MARSEILLES, FRANCE, JUNE 2011

- **ΕΥΜΕΓΕΘΕΣ ΠΕΤΑΛΟΕΙΔΕΣ ΛΕΙΟΜΥΩΜΑ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ** (Poster)

Σ.Μ. Κολοκοτρώνη, Α. Ρουσσάκης, Κ. Σουλτάνης, Χ. Ηλίας, Β. Κουρίτας, Γ.

Κορελίδης, Θ. Ναυροζίδης, Χ. Ζήσης, Κ. Λαρίου, Κ. Αθανασιάδη, Ι. Μπελλένης,

Τμήματα Χειρουργικής Θώρακος-Αγγείων και Παθολογικής Ανατομικής, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

3^Ο ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ-ΚΑΡΔΙΑΣ-ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ, ΙΩΑΝΝΙΝΑ,

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2011

- **ΟΛΟΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ ΣΤΕΡΝΟΥ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ** (Poster)

Α. Ρουσσάκης, Χ. Ζήσης, Θ. Αργυράκος, Β. Κουρίτας, Σ.-Μ. Κολοκοτρώνη, Κ.

Σουλτάνης, Χ. Ηλίας, Γ. Κορελίδης, Θ. Ναυροζίδης, Δ. Ροντογιάννη, Ι. Μπελλένης,

Τμήματα Χειρουργικής Θώρακος- Αγγείων και Παθολογικής Ανατομικής, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

3^ο ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ-ΚΑΡΔΙΑΣ-ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ, ΙΩΑΝΝΙΝΑ,
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2011

- **ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΙΚΟ ΑΠΟΣΤΗΜΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ** (Poster)

Χ. Ζήσης, Β. Κ. Κουρίτας, Κ. Σουλτάνης, Α. Ρουσσάκης, Μ. Κολοκοτρώνη, Χ. Ηλίας, Γ. Κορελίδης, Θ. Ναυροζίδης, Ι. Μπελλένης, Τμήμα Χειρουργικής Θώρακος-Αγγείων, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

3^ο ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ-ΚΑΡΔΙΑΣ-ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ, ΙΩΑΝΝΙΝΑ,
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2011

- **ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΡΗΞΗ ΗΜΙΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΥΡΡΑΦΗ ΑΥΤΟΥ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΜΜΚΠ** (Poster)

Μ. Κολοκοτρώνη, Κ. Αθανασιάδη, Ε. Μαυρομάτη, Κ. Σουλτάνης, Κ. Βάχλας, Ι. Μπελλένης,

Τμήματα Χειρουργικής Θώρακος-Αγγείων και Αναισθησιολογικού, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ

8^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ-ΚΑΡΔΙΑΣ-ΑΓΓΕΙΩΝ,
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2010

- **STERNAL FRACTURES: IS IT AN INDICATOR OF CARDIAC INJURY?**
(Προφορική ανακοίνωση)

V.K. Kouritas, K. Vahlas, K. Soutanis, M. Kolokotroni, A. Roussakis, C. Elias, G. Korelides, C. Zissis, K. Athanassiadi, I. Bellenis, Department of Thoracic and Vascular Surgery, 'Evangelismos' General Hospital, Athens, Greece

8^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ-ΚΑΡΔΙΑΣ-ΑΓΓΕΙΩΝ,
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2010

- **ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΡΙΖΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ: ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ** (Προφορική ανακοίνωση)

Ν. Θεάκος, Κ. Αθανασιάδη, Χ. Ζήσης, Α. Ρουσσάκης, Μ.-Σ. Κολοκοτρώνη, Σ. Πισπιρίγκου, Ι. Μπελλένης, Κλινική Χειρουργικής Θώρακος-Αγγείων, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **ΡΑΓΕΝ ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΜΕ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΟΡΤΟ-ΝΕΦΡΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ** (Poster)
12th Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειολογίας-Αγγειοχειρουργικής, Ιανουάριος 2010, Αθήνα
- **ΓΙΓΑΝΤΙΑ ΛΕΜΦΟΚΗΛΗ ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ** (Poster)
12th Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειολογίας-Αγγειοχειρουργικής, Ιανουάριος 2010, Αθήνα
- **ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN** (Poster)
26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής – Διεθνές Κοινωνικό Φόρουμ, Νοέμβριος 2008, Αθήνα
- **ΟΞΕΙΑ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΛΙΤΙΔΑ** (Προφορική ανακοίνωση)
8^ο ΕλλαδοΚυπριακό Χειρουργικό Συνέδριο, Λευκωσία, Νοέμβριος, 2007
- **ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΛΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ** (Poster)
25^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής – Διεθνές Κοινωνικό Φόρουμ, Νοέμβριος 2006, Αθήνα

ΜΕΤΑΦΡΑΣΕΙΣ

- Συμμετοχή στην Ελληνική μετάφραση του «Disaster Medicine», 2nd Edition Editors: Hogan, David E.; Burstein, Jonathan L. Copyright ©2007 Lippincott Williams & Wilkins
- Επιμέλεια μετάφρασης του «The Physician's Guide to DEPRESSION & BIPOLAR DISORDERS», Evans Dwight L., Charney Dennis S., Lewis Lydia, Copyright ©McGraw-Hill, 2006
- Μετάφραση του Τμήματος VIII, Cardiovascular Disease in «Cecil Textbook of Medicine», 23rd Edition. Editors: Goldman Lee, Ausiello Dennis Arthur, Arend William, Armitage James O., W.B. Saunders Company, 2007

- Συμμετοχή στην Ελληνική μετάφραση του Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Libby, Bonow, Mann, Zipes, 8th edition, Elsevier Saunders, 2008

ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά: Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge
- Γαλλικά: Certificat de Langue Francaise
- Γερμανικά: Zertifikat Deutsch als Fremdsprache

ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

- Πιάνο
- Ανώτερα θεωρητικά στη μουσική
- Λύκειο Ελληνίδων – Τμήμα Ελληνικών Χορών
- Ελληνική και Παγκόσμια Λογοτεχνία

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- Βραβείο «Μετά πλείστου επαίνου», βραβείο Salutatorian, έπαινος Φυσικών Επιστημών (Γ' Λυκείου- Κολλέγιο Αθηνών)
- Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή Αθηνών με την 4^η καλύτερη βαθμολογία πανελλαδικώς (1996)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (platelet-rich plasma, PRP) ως μέθοδο πλευροδεσίας σε μοντέλο με κόνικλους. Η πλευροδεσία με PRP συγκρίθηκε με την πλευροδεσία με τάλκη που αποτελεί την πρότυπη μέθοδο. Δευτερογενώς έγινε αξιολόγηση του ιδανικού χρονικού διαστήματος για την επίτευξη πλευροδεσίας.

Υλικά και Μέθοδοι: 25 υγιείς λευκοί κόνικλοι τύπου Νέας Ζηλανδίας χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, ως εξής: 12 ζώα στην πρώτη και δεύτερη ομάδα αντίστοιχα, καθώς και ένα ζώο χωρίς καμία παρέμβαση στην τελική ομάδα, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως έλεγχος (control). Η ομάδα της πλευροδεσίας με τάλκη υποβλήθηκε σε πλευροδεσία με αποστειρωμένη τάλκη, που είναι ο πρότυπος σκληρυντικός παράγοντας που χρησιμοποιείται για πλευροδεσία. Η ομάδα PRP υποβλήθηκε σε πλευροδεσία χρησιμοποιώντας αυτόλογο PRP. Η τελευταία (τρίτη) ομάδα αποτελείτο από έναν κόνικλο που δεν υποβλήθηκε σε καμία παρέμβαση. Συνολικά 12 κόνικλοι ($n = 6$ για την ομάδα πλευροδεσίας με τάλκη και $n = 6$ για την ομάδα πλευροδεσίας με PRP) θανατώθηκαν στις 3 ημέρες (72 ώρες) μετά την παρέμβαση και 12 κόνικλοι ($n = 6$ για την ομάδα πλευροδεσίας με τάλκη και $n = 6$ για την ομάδα πλευροδεσίας με PRP) θανατώθηκαν στις 6 ημέρες (144 ώρες) μετά την παρέμβαση. Τόσο στην ομάδα της τάλκης όσο και στην ομάδα του PRP, μετρήθηκαν η γενική αίματος και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) πριν από την παρέμβαση και στις 3 ή 6 ημέρες μετά, αντίστοιχα. Ο υπεζωκότας και οι πνεύμονες αξιολογήθηκαν ιστοπαθολογικά.

Αποτελέσματα: Μακροσκοπικά δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Όσον αφορά τα μικροσκοπικά ευρήματα, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη φλεγμονώδη αντίδραση που προκλήθηκε στο σπλαχνικό και στον τοιχωματικό υπεζωκότα ανάμεσα στο PRP και στην τάλκη. Επιπλέον, κατά την πλευροδεσία με τάλκη, παρατηρήθηκε αντίδραση ξένου σώματος στο 50% περίπου των περιπτώσεων, η οποία δεν παρατηρήθηκε στο PRP. Όσον αφορά τη φλεγμονή μεταξύ 3 και 6 ημερών, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ομάδα του PRP, αλλά βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ 3 και 6 ημερών στον τοιχωματικό υπεζωκότα στην ομάδα της τάλκης.

Συμπεράσματα: Η ενστάλαξη αυτόλογου PRP στην υπεζωκοτική κοιλότητα έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την επίτευξη πλευροδεσίας. Η αποτελεσματικότητα του PRP ως παράγοντα πλευροδεσίας θα πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω.

ABSTRACT

Background and Objectives: This study was designed to evaluate platelet-rich plasma (PRP) as a method of pleurodesis in a rabbit model. Pleurodesis with PRP was compared against the gold-standard use of talc. The secondary evaluation assessed the ideal time for achieving pleurodesis.

Materials and Methods: 25 healthy New Zealand white rabbits were assigned to three groups as follows: 12 animals in the first and second groups respectively, as well as one animal with no intervention in the final group, which was used as a control. The talc pleurodesis group (baseline) underwent pleurodesis with sterile talc, which is the gold-standard sclerosing agent used for pleurodesis. The PRP group underwent pleurodesis using autologous PRP. The last group had one rabbit with no intervention. A total of 12 rabbits ($n = 6$ for the talc pleurodesis group and $n = 6$ for the PRP group) were sacrificed 3 days (72 h) after the intervention, and 12 rabbits ($n = 6$ for the talc pleurodesis group and $n = 6$ for the PRP group) were sacrificed 6 days (144 h) after the intervention. In both the talc and the PRP group, FBC and CRP were measured before the intervention and in 3 or 6 days afterwards, respectively. The pleura and the lungs were evaluated histopathologically.

Results: Macroscopically, there were no statistically significant differences between the two groups. In terms of microscopic findings, there were no statistically significant differences in inflammatory reactions provoked in the visceral and parietal pleura between the PRP and talc. In addition, with talc pleurodesis, a foreign-body reaction was observed in about 50% of the cases, which was not observed with PRP. In terms of inflammation between 3 and 6 days, there were no statistically significant differences with PRP, there was only a statistically significant difference between 3 and 6 days regarding the parietal pleura in the talc group.

Conclusions: The instillation of autologous PRP in the pleural cavity shows promising results in achieving pleurodesis. The efficacy of PRP as a pleurodesis agent should be examined further.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

Υπεζωκότας

Για αιώνες η ανατομική υπόσταση του υπεζωκότα είτε θεωρείτο ανύπαρκτη είτε συγγεόταν με το θωρακικό τοίχωμα [1]. Ο Αριστοτέλης (384-322 π.Χ.) ήταν ο πρώτος που εισήγαγε την έννοια της μεμβράνης που συναντάται στους ζωικούς οργανισμούς και περιβάλλει τα οστά και τα σπλάχνα στην «Περί τα ζώα ιστορία» [2]. Ο Ερασίστρατος (310-205 π.Χ.) στη συνέχεια διαφοροποίησε τις ασθένειες που προσβάλλουν τον πνεύμονα από αυτές που προσβάλλουν τον υπεζωκότα που είναι η μεμβράνη που περιβάλλει τον θώρακα [3]. Η έννοια της μεμβράνης στη θωρακική κοιλότητα που προστατεύει τους πνεύμονες αναφέρεται στη συνέχεια από τον Πλίνιο (23-79 μ.Χ.) [4], τον Σωρανό (98-138 μ.Χ.) [5] και τον Γαληνό (129-200 μ.Χ.) [6]. Περιγραφές του υπεζωκότα ακολουθούν από τον Αρεταίο τον Καππαδόκη (200 μ.Χ.) [7] και τον Πέρση Αβικέννα (980-1037) στον Κανόνα της Ιατρικής [8].

Πιο ακριβής περιγραφή του υπεζωκότα δόθηκε στην Αναγέννηση με τις νεκροτομές. Ο Mondino de Liuzzi (1275-1326) στην *Ανατομία* [9] αναφέρει τον πλευρο-σπονδυλικό υπεζωκότα (τοιχωματικό) μαζί με τον μεσοθωρακικό υπεζωκότα και το διάφραγμα. Ο σπλαχνικός υπεζωκότας περιγράφεται με ακρίβεια το 1592 από τον Caspar Bauhin στο *Teatrum Anatomicum* [10].

Η λειτουργικότητα του υπεζωκότα πέραν μιας απλής μεμβράνης περιγράφεται περίπου 200 χρόνια μετά από τον Xavier Bichat (1771-1802) που θεωρείται ο πατέρας της ιστολογίας. Στο έργο του *Traite des Membranes en General et de Diverses Membranes en Particulier* [11] περιγράφει την παρουσία ορώδους υγρού που λιπαίνει τη μεμβράνη και το οποίο παράγεται και απορροφάται συνεχώς. Επίσης αναφέρει ότι ο ρόλος της μεμβράνης/ υπεζωκότα είναι να προστατεύει τα όργανα από τους γύρω ιστούς καθώς και να διευκολύνει την κινητικότητά τους.

Παθολογία του υπεζωκότα

Ο όρος πλευρίτιδα περιγράφεται πρώτη φορά από τον Ιπποκράτη (460-377 π.Χ.) με συχνή αναφορά στους αφορισμούς του και στη θεραπεία των νόσων, ως άλγος, πυρετός, ρίγος και ορθόπνοια. Ο Ιπποκράτης αναφέρει επίσης το εμπύημα στο οποίο μπορεί να οδηγήσει τόσο η πλευρίτιδα όσο και η πνευμονία. Συνιστά ανοικτή παροχέτευση του εμπυήματος με μεσοπλεύρια τομή [12]. Αναφορές στην πλευρίτιδα συναντώνται στον Αυρήλιο Κορνήλιο Κέλσιο (25 π.Χ-50 μ.Χ.) [13], στον Σωρανό [5] και τον Γαληνό [6] και αργότερα στον Αβικέννα [8].

Η χειρουργική αντιμετώπιση του εμπυήματος αναφέρεται πρώτη φορά από τον χειρουργό Αμβρόσιο Παρέ (1510-1590) [14] και στη συνέχεια από τον Fabrizio d'Acquapendente (1537-1619) [15]. Η αντιμετώπιση της πλευρίτιδας αναλύεται από τον Andrea Turini το 1528 και αργότερα από τον Daniel Wilhelm Triller το 1740. Η αντιμετώπιση του εμπυήματος αναφέρεται από τον Dionis το 1710. Η έννοια των συμφύσεων αναφέρεται από τον Giambattista Morgagni το 1761 και το σύγχρονό του Nicolas Tulpius [16].

Το 1767 ο Joseph Lietaud περιέγραψε την ύπαρξη δύο όγκων του υπεζωκότα, ενδεχομένως μεσοθηλιώματος, σε μια σειρά 3000 αυτοψιών [17].

Στον 19^ο αιώνα άρχισε να δίνεται βαρύτητα στην έγκαιρη διάγνωση των νοσημάτων. Σταθμός είναι το έργο του R.T.H. Laennec «De l'Auscultation Médiate ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur» το 1819 όπου περιγράφει τις παθήσεις του θώρακα. Αφιερώνει δύο κεφάλαια στις παθήσεις του υπεζωκότα [18]. Έχοντας εφεύρει το στηθοσκόπιο, η παρουσία υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα μπορούσε να διαγνωστεί σε αρχικά στάδια. Θεωρούσε ότι το 4^ο ή το 5^ο μεσοπλεύριο διάστημα είναι ιδανικά για παρακέντηση την οποία θεωρούσε ασφαλέστερη σε σχέση με την τομή στο μεσοπλεύριο διάστημα. Επίσης, ο Laennec αναφέρει πρώτος τον αυτόματο πνευμοθώρακα.

Εν συνεχεία, ο Damoiseau το 1843 και ο Ellis το 1874 προσδιόρισαν την ημιελλειπτική γραμμή που φέρει το όνομά τους για να προσδιορίσουν το όριο μιας συλλογής υγρού. Ο William Stokes (1804-1878) αναφέρει 20 περιπτώσεις πλευρίτιδας που θεραπεύτηκαν. Στο δεύτερο μισό του 19^{ου} αιώνα, η παρακέντηση του θώρακα άρχισε να εφαρμόζεται εκτενώς και η φυσιολογία του υπεζωκότα άρχισε να γίνεται κατανοητή [16].

Θωρακοσκόπηση

Η πρώτη επισκόπηση του υπεζωκότα *in vivo* αναφέρεται από τον Richard Francis Cruise, Ιρλανδό ιατρό, και τον Samuel Gordon στο δεύτερο μισό του 19ου αιώνα [19]. Η επόμενη αναφορά στην επισκόπηση του υπεζωκότα γίνεται το 1910 από τον Hans Christian Jacobeus, Σουηδό παθολόγο [20]. Ακολούθησε σειρά θωρακοσκοπήσεων καθώς και προσπάθεια λύσης συμφύσεων στη θωρακική κοιλότητα από τον ίδιο [21]. Η θωρακοσκόπηση άρχισε να εφαρμόζεται και από άλλους και στη δεκαετία του 1940 έγιναν οι πρώτες προσπάθειες έγχυσης αντιβιοτικών (σουλφοναμίδες/ πενικιλίνη) και ινωδολυτικών στη θωρακική κοιλότητα [16].

Η έγχυση τάλκης με σκοπό τη δημιουργία συμφύσεων αναφέρεται πρώτη φορά το 1935 από τον Καναδό θωρακοχειρουργό Norman Bethune [22] με χρήση του θωρακοσκοπίου. Η τάλκη αποστειρωνόταν σε κλίβανο και στη συνέχεια γινόταν έγχυσή της στην υπεζωκοτική κοιλότητα στο ύψος του 6-7^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος κάτω από την ωμοπλάτη. Η διαδικασία ολοκληρωνόταν μόλις ο πνεύμονας καλυπτόταν από την τάλκη.

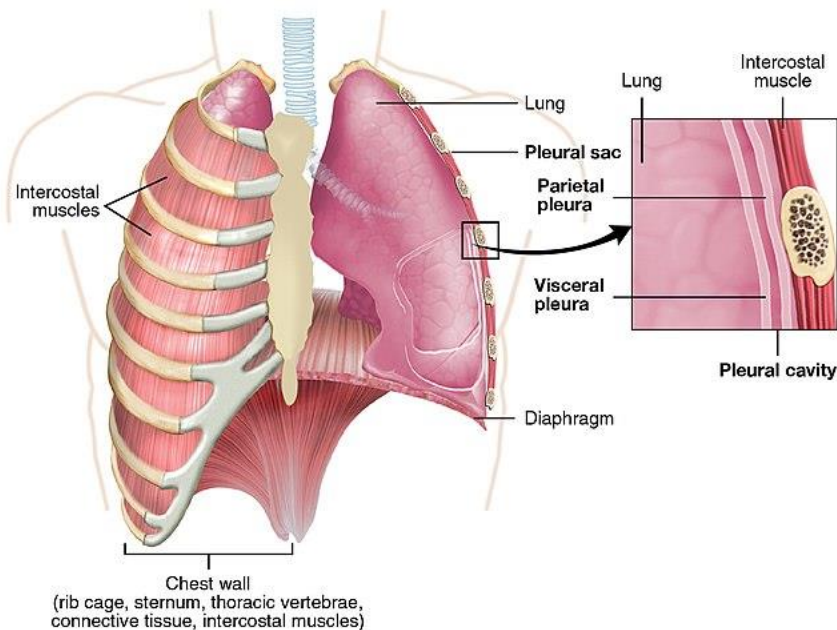
Σημαντικός σταθμός είναι η δημιουργία συστήματος παροχέτευσης θώρακα στο δεύτερο μισό του 19^{ου} αιώνα, από τους Trousseau, Hiller, Playfair, Hewett και κυρίως από τον Gotthard Bülow, που καθιέρωσε το σύστημα κλειστής παροχέτευσης θώρακα το 1891 [23].

Η πρώτη αποφλοιώση του υπεζωκότα αναφέρεται το 1893 από το Γάλλο χειρουργό Edmond Delorme σε έναν ασθενή με φυματιώδες εμπύημα [24]. Το 1918, εκδίδεται στις ΗΠΑ συστηματική μελέτη για την αντιμετώπιση του εμπύηματος από τον Evarts Graham, όπου διαχωρίζει το εμπύημα από στρεπτόκοκκο (κυρίως σε στρατιώτες του Α' Παγκοσμίου Πολέμου) που παράγει λεπτόρρευστο πύον και το οποίο πρέπει να αντιμετωπίζεται με κλειστή παροχέτευση, από το εμπύημα από άλλες αιτίες (σε πολίτες) με πιο παχύρρευστο πύον και συμφύσεις που μπορεί να αντιμετωπιστεί με ανοιχτή παροχέτευση. Με αυτό τον διαχωρισμό, η θνητότητα του εμπύηματος στους στρατιώτες μειώθηκε από 30% στο 4% [25].

Τέλος, ο Leo Eloesser το 1935 εισήγαγε την ανοιχτή παροχέτευση με δερματικό κρημό για την αντιμετώπιση του φυματιώδους εμπύηματος, μέθοδος που χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα σε επιλεγμένα περιστατικά που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με άλλον τρόπο [26].

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

Ο υπεζωκότας αποτελείται από δύο ορογόνες μεμβράνες (πέταλα), λείες και ημιδιαφανείς, τον σπλαχνικό υπεζωκότα που περιβάλλει τον πνεύμονα (visceral pleura) εκτός από την πνευμονική πύλη και τον τοιχωματικό υπεζωκότα που καλύπτει εσωτερικά το θωρακικό τοίχωμα, το μεσοθωράκιο και το διάφραγμα (parietal pleura) [27].



Εικόνα 1: Ανατομία του υπεζωκότα και του θωρακικού τοιχώματος [28]

Η συνολική επιφάνεια του υπεζωκότα θεωρείται ότι είναι 2000 cm^2 στο μέσο ενήλικα [29].

Ο χώρος ανάμεσα στα δύο πέταλα ονομάζεται υπεζωκοτική κοιλότητα και είναι μια κλειστή κοιλότητα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες περιέχει μια μικρή ποσότητα ορώδους υγρού 1-4 ml, 1 με 2 gr πρωτεΐνης ανά 100 ml και 1400-4500 κύτταρα ανά 1 μl. Έχει πάχος περίπου 10 μm. Το υγρό αυτό λιπαίνει τις επιφάνειες του υπεζωκότα και επιτρέπει στα δύο πέταλα του υπεζωκότα να γλιστρούν ομαλά το ένα πάνω στο άλλο κατά τη διάρκεια της αναπνοής [30].

Ο τοιχωματικός υπεζωκότας καλύπτει την έσω επιφάνεια των πλευρών, των μεσοπλευρίων διαστημάτων και των πλευρικών χόνδρων, την πλάγια επιφάνεια των σπονδυλικών σωμάτων και την οπίσθια επιφάνεια του στέρνου (πλευρικός υπεζωκότας), το μεσοθωράκιο (μεσοθωρακικός υπεζωκότας), την κορυφή του θώρακα προς τον τράχηλο και άνωθεν της

πρώτης πλευράς (τραχηλικός υπεζωκότας) και το διάφραγμα (διαφραγματικός υπεζωκότας) [31]. Ο τοιχωματικός υπεζωκότας έρχεται σε επαφή με τους υποκείμενους ιστούς μέσω ενός ινώδους στρώματος, της ενδοθωρακικής περιτονίας. Η ενδοθωρακική περιτονία σχεδόν απουσιάζει από το μεσοθωρακικό υπεζωκότα που αντιστοιχεί στο περικάρδιο και το διαφραγματικό υπεζωκότα με αποτέλεσμα να μη μπορεί να διαχωριστεί εύκολα από τους υποκείμενους ιστούς. Αντιθέτως, η ενδοθωρακική περιτονία είναι ισχυρή στην έσω επιφάνεια των πλευρών, στο μεσοθωράκιο (εκτός από το περικάρδιο) και στον τραχηλικό υπεζωκότα με αποτέλεσμα να μπορούν να διαχωριστούν από τους υποκείμενους ιστούς.

Ο σπλαχνικός υπεζωκότας είναι στενά προσκολλημένος μέσω ελαστικών ινών στον υποκείμενο πνεύμονα, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να διαχωριστεί εύκολα από αυτόν. Ο σπλαχνικός υπεζωκότας εκτείνεται ως τις μεσολοβίους, καλύπτοντας κάθε λοβό.

Η μετάβαση από τον τοιχωματικό στον σπλαχνικό υπεζωκότα γίνεται στην πνευμονική πύλη. Η ανάκαμψη (reflection) καλύπτει τα στοιχεία της πύλης εκτός από το κατώτερο σημείο όπου η ανάκαμψη εκτείνεται ως το διάφραγμα, σχηματίζοντας τον πνευμονικό σύνδεσμο που καταλήγει στο διάφραγμα προς τα κάτω. Ο πνευμονικός σύνδεσμος έχει όρια: επί τα εκτός τον οισοφάγο στα δεξιά και την αορτή στα αριστερά και επί τα εντός το περικάρδιο, άνω την κάτω πνευμονική φλέβα και κάτω το διάφραγμα. Ο πνευμονικός σύνδεσμος περιέχει κυρίως λεμφαδένες και λεμφαγγεία που παροχετεύουν τον κάτω πνευμονικό λοβό.

Οι υπεζωκοτικές κοιλότητες, δεξιά και αριστερή, διαχωρίζονται μεταξύ τους από το μεσοθωράκιο και την περικαρδιακή κοιλότητα.

Το κατώτερο όριο του υπεζωκότα είναι η έκτη πλευρά στη μέση γραμμή, η 7^η πλευρά στη μεσοκλειδική γραμμή, η 9^η πλευρά στη μέση μασχαλιαία γραμμή και η 12^η πλευρά παρασπονδυλικά. Το κατώτερο όριο του πνεύμονα είναι η 6^η, 6^η, 8^η, και 11^η πλευρά αντίστοιχα.

Ο θόλος (κορυφή) της υπεζωκοτικής κοιλότητας εκτείνεται 2-3 εκατοστά άνω της πρώτης πλευράς στο έσω τριτημόριο της κλείδας μέχρι την υποκλείδιο αρτηρία και φλέβα, πίσω από τον στερνοκλειδομαστοειδή μυ.

Στην υπεζωκοτική κοιλότητα ανάμεσα στο μεσοθωράκιο και στο θωρακικό τοίχωμα κοιλιακά και ανάμεσα στο διάφραγμα και στο θωρακικό τοίχωμα ουραία υπάρχουν αύλακες όπου εισέρχονται τμήματα του πνεύμονα κατά τη βαθιά εισπνοή.

Η πλευρομεσοθωρακική αύλακα βρίσκεται κατά μήκος των προσθίων ορίων του υπεζωκότα και εκτείνεται κοιλιακά ανάμεσα στον πλευρικό και τον μεσοθωρακικό τοιχωματικό υπεζωκότα που χωρίζονται από ένα λεπτό στρώμα υπεζωκοτικού υγρού. Κατά την εισπνοή και εκπνοή, τα πρόσθια όρια του πνεύμονα γλιστρούν εντός και εκτός της αύλακας.

Η πλευροδιαφραγματική αύλακα είναι ο βαθύτερος υπολειπόμενος χώρος ανάμεσα στον πλευρικό και τον διαφραγματικό τοιχωματικό υπεζωκότα που χωρίζονται μόνο από ένα λεπτό στρώμα υπεζωκοτικού υγρού. Πλάγια εκτείνεται προς τη μέση μασχαλιαία γραμμή, 5 εκατοστά ανάμεσα στο διάφραγμα και το θωρακικό τοίχωμα. Δεξιά εκτείνεται πίσω από τον δεξιό λοβό του ήπατος και αριστερά ανάμεσα στον στόμαχο και στον σπλήνα, μέχρι και τον άνω νεφρικό πόλο. Κατά την εισπνοή τα κατώτερα τμήματα του πνεύμονα εισέρχονται στις αύλακες. Κατά την εκπνοή, τα κατώτερα τμήματα του πνεύμονα ανεβαίνουν οπότε ο πλευρικός και ο διαφραγματικός υπεζωκότας συμπίπτουν [32, 33].

ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

Τοιχωματικός υπεζωκότας

Ο τοιχωματικός υπεζωκότας έχει πλούσια αιμάτωση που παρέχεται αποκλειστικά από τη συστηματική κυκλοφορία. Ο πλευρικός υπεζωκότας αιματώνεται από τις μεσοπλεύριες αρτηρίες και από κλάδους της έσω μαστικής αρτηρίας. Ο μεσοθωρακικός υπεζωκότας αιματώνεται από τις βρογχικές αρτηρίες, την άνω διαφραγματική και την έσω μαστική αρτηρία. Ο τραχηλικός υπεζωκότας αιματώνεται από την υποκλείδιο αρτηρία. Ο διαφραγματικός υπεζωκότας αιματώνεται από τους άνω φρενικούς κλάδους της έσω μαστικής αρτηρίας, τις κάτω μεσοθωρακικές αρτηρίες από τη θωρακική αορτή και τις κάτω φρενικές αρτηρίες από την κοιλιακή αορτή.

Η φλεβική παροχέτευση του τοιχωματικού υπεζωκότα ακολουθεί τις αρτηρίες. Η παροχέτευση γίνεται στις περιβρογχικές φλέβες ή κατευθείαν στην άνω ή την κάτω κοίλη φλέβα μέσω των μεσοπλεύριων φλεβών. Οι 2^η με 11^η πρόσθιες μεσοπλεύριες φλέβες καταλήγουν στις έσω θωρακικές φλέβες, η ανώτατη μεσοπλεύρια φλέβα στη βραχιοκεφαλική φλέβα και οι οπίσθιες μεσοπλεύριες φλέβες στο φλεβικό σύστημα της αζύγου φλέβας.

Η φλεβική απορροή από το διάφραγμα καταλήγει είτε ουραία στην κάτω κοίλη φλέβα μέσω των κάτω φρενικών φλεβών είτε κεφαλικά στην άνω κοίλη φλέβα μέσω των άνω φρενικών φλεβών που έχουν παράλληλη πορεία με την έσω μαστική αρτηρία και καταλήγουν στο βραχιοκεφαλικό στέλεχος [27, 29, 30, 33].

Σπλαχνικός υπεζωκότας

Η αιμάτωση του σπλαχνικού υπεζωκότα στον άνθρωπο αποτελεί αντικείμενο συζητήσεων.

Στα ζώα με πεπαχυσμένο υπεζωκότα όπως ο χοίρος, το άλογο ή το πρόβατο [34], η αιμάτωση του σπλαχνικού υπεζωκότα προέρχεται από τις βρογχικές αρτηρίες. Στα ζώα με λεπτό υπεζωκότα όπως ο κόνικλος και το ποντίκι (επίμυς) , η αιμάτωση προέρχεται από την πνευμονική κυκλοφορία.

Ο σπλαχνικός υπεζωκότας στον άνθρωπο είναι παχύς με αποτέλεσμα να αναμένεται ότι η αιμάτωσή του παρέχεται από τις βρογχικές αρτηρίες, όμως αυτό δεν έχει αποδειχθεί ξεκάθαρα. Πιστεύεται ότι οι βρογχικές αρτηρίες αιματώνουν τον σπλαχνικό υπεζωκότα κοντά στο

μεσοθωράκιο και στις μεσολοβίους. Η αιματική παροχή του υπόλοιπου σπλαχνικού υπεζωκότα δεν έχει καθοριστεί με βεβαιότητα. Θεωρείται ότι αιματώνεται από πνευμονικές αρτηρίες που βρίσκονται κάτω από τον υπεζωκότα, αλλά τα τελευταία χρόνια θεωρείται ότι η κύρια αιμάτωση του σπλαχνικού υπεζωκότα προέρχεται από τις βρογχικές αρτηρίες.

Η φλεβική παροχέτευση του σπλαχνικού υπεζωκότα γίνεται στις πνευμονικές φλέβες εκτός από μια μικρή περιοχή γύρω από την πνευμονική πύλη όπου η φλεβική παροχέτευση καταλήγει στις βρογχικές φλέβες.

Είναι γνωστό ότι υπάρχει επικοινωνία ανάμεσα στις αρτηρίες της συστηματικής και της πνευμονικής κυκλοφορίας στον ανθρώπινο πνεύμονα, σε ποσοστό λιγότερο από 5% του συνόλου αλλά αυτό το ποσοστό αυξάνεται με την ηλικία και σε χρόνια πνευμονική νόσο. Στους πνεύμονες σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, οι βρογχικές αρτηρίες του σπλαχνικού υπεζωκότα, κυρίως αυτές που είναι σε απόσταση από την πύλη, είναι συχνά σκληρωτικές και αποφραγμένες, είναι πιθανό τότε η πνευμονική κυκλοφορία να αναλαμβάνει την αιμάτωση αυτής της περιοχής. Από την άλλη, σε περίπτωση φλεγμονής και ίνωσης, οι βρογχικές αρτηρίες του υπεζωκότα ενδέχεται να πολλαπλασιαστούν και έτσι αρτηρίες της συστηματικής κυκλοφορίας από τον τοιχωματικό υπεζωκότα μπορεί να αιματώσουν το σπλαχνικό υπεζωκότα, ιδιαίτερα σε περίπτωση συμφύσεων ανάμεσα στον πνεύμονα και το θωρακικό τοίχωμα [27, 29, 30, 33].

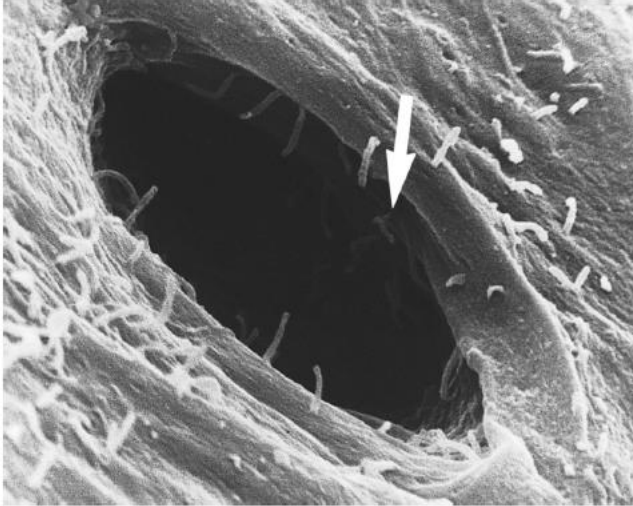
ΛΕΜΦΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Το λεμφικό σύστημα στους πνεύμονες αποτελείται από δύο συστήματα: το επιπολής ή υπεζωκοτικό πλέγμα που βρίσκεται στον υποϋπεζωκοτικό συνδετικό ιστό του σπλαχνικού υπεζωκότα και το εν τω βάθει πλέγμα που βρίσκεται στα βρογχοαγγειακά δεμάτια και περιλαμβάνει περιβρογχικό και περιπνευμονικό αγγειακό και συνδετικό ιστό.

Η υπεζωκοτική κοιλότητα βρίσκεται στο όριο δύο λεμφικών συστημάτων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση υγρού, κυττάρων και ξένων σωμάτων από αυτήν.

Στον υποϋπεζωκοτικό χώρο του σπλαχνικού υπεζωκότα, μεγάλα λεμφικά τριχοειδή σχηματίζουν ένα επιπολής δίκτυο που παροχετεύεται στο πνευμονικό λεμφικό σύστημα μέσω της βασικής μεμβράνης. Αν και η ροή της λέμφου μπορεί να είναι προς κάθε κατεύθυνση, τα μεγαλύτερα αγγεία έχουν βαλβίδες μονής κατεύθυνσης, είναι περισσότερα στους κάτω λοβούς και συνδέονται με τα εν τω βάθει πνευμονικά πλέγματα που βρίσκονται στις μεσολοβίους και περιβρογχικά. Αυτό το λεμφικό δίκτυο παροχετεύει υγρό που έχει συσσωρευτεί στο διάμεσο ιστό του πνευμονικού παρεγχύματος προς τους λοβαίους και πυλαίους λεμφαδένες.

Η λεμφική παροχέτευση του τοιχωματικού υπεζωκότα είναι πιο εκτεταμένη και περίπλοκη, με άμεση επικοινωνία ανάμεσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα και τα λεμφικά κανάλια του τοιχωματικού υπεζωκότα. Αυτές οι περιοχές επικοινωνίας λέγονται *στόματα* και έχουν διάμετρο 2-6μm. Βρίσκονται κυρίως στις κατώτερες περιοχές του μεσοθωρακικού, πλευρικού και διαφραγματικού υπεζωκότα. Έχουν ενδοαυλικές αντλίες και παροχετεύονται σε ένα δίκτυο από υπομεσοθηλιακά λεμφικά βοηθία μέσω της ηθμοειδούς μεμβράνης (cribriform membrane). Στον πλευρικό υπεζωκότα, αυτά τα συλλέγοντα αγγεία έχουν πορεία παράλληλα με τις πλευρές μέχρι να παροχετευτούν στην έσω μαστική λεμφική αλυσίδα προσθίως και στη μεσοπλεύρια λεμφική αλυσίδα οπισθίως. Στο μεσοθωρακικό υπεζωκότα, συναντώνται σε περιοχές με άφθονο λιπώδη ιστό, και η λέμφος καταλήγει στους τραχειοβρογχικούς και μεσοθωρακικούς λεμφαδένες. Στο επίπεδο του διαφράγματος, η παροχέτευση γίνεται στους οπισθοστερνικούς, μεσοθωρακικούς και κοιλιακούς λεμφαδένες. Αυτές οι δια-διαφραγματικές αναστομώσεις επιτρέπουν τη διέλευση υγρού και ξένων σωματιδίων από την περιτοναϊκή κοιλότητα στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Η υποϋπεζωκοτική λεμφική κυκλοφορία παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία και επαναρρόφηση του υγρού και στην απομάκρυνση πρωτεϊνών, σωματιδίων και κυττάρων από την υπεζωκοτική κοιλότητα. Αυτό επιτυγχάνεται με την επικοινωνία ανάμεσα στον υπεζωκότα και το λεμφικό σύστημα [27, 29, 30].



Εικόνα 2: Μεγέθυνση ενός στόματος. Το βέλος δείχνει μεσοθηλιακά κύτταρα με επιφανειακές μικρολάχνες. Τοιχωματικός υπεζωκότας επίμυος [29].

ΝΕΥΡΩΣΗ

Ο σπλαχνικός υπεζωκότας στερείται σωματικής νεύρωσης. Νευρώνεται από πνευμονικούς κλάδους του πνευμονογαστρικού νεύρου και από το συμπαθητικό στέλεχος. Δεν έχει νευρικές απολήξεις του πόνου.

Αντιθέτως, ο τοιχωματικός υπεζωκότας έχει πλούσια νεύρωση από σωματικές, συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες. Στον πλευρικό υπεζωκότα, αυτές οι νευρικές ίνες αποτελούν τμήμα των μεσοπλευρίων νεύρων, επομένως ο πόνος σε αυτές τις περιοχές αντανακλάται στο αντίστοιχο θωρακικό τοίχωμα. Ο διαφραγματικός υπεζωκότας νευρώνεται από το φρενικό νεύρο κεντρικά και ο πόνος αντανακλάται στον σύστοιχο ώμο [27, 29, 30].

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

Όλες οι σωματικές κοιλότητες, μεταξύ των οποίων η υπεζωκοτική, η περιτοναϊκή και η περικαρδιακή κοιλότητα, προέρχονται από τη σπλαχνική κοιλότητα του εμβρύου, την αρχέγονη σωματική κοιλότητα που προέρχεται από το αρχέγονο μεσόδερμα του εμβρύου και σχηματίζει μια κοιλότητα που καλύπτεται εσωτερικά από μία ορώδη μεμβράνη προτού δημιουργηθούν όλα τα όργανα. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα προέρχονται από τα κύτταρα που καλύπτουν τη σπλαχνική κοιλότητα του εμβρύου, που προέρχονται από το μεσοδερμικό μεσέγγυμα μέσω της μετάπτωσης μεσεγγύματος-επιθηλίου.

Στην τρίτη εβδομάδα της κύησης, το εμβρυϊκό μεσόδερμα διαφοροποιείται στο παρα-αξονικό μεσόδερμα, το διάμεσο μεσόδερμα και στο έξω πλάγιο μεσόδερμα. Το έξω μεσόδερμα αποτελείται από δύο διαφορετικές στιβάδες: το σωματικό μεσόδερμα και το σπλαχνικό μεσόδερμα. Σταδιακά, το σωματικό μεσόδερμα αναπτύσσεται και συναντάται στη μέση γραμμή, στο κοιλιακό τμήμα του εμβρύου, διαχωρίζοντας την ενδοεμβρυϊκή σπλαχνική κοιλότητα του εμβρύου από την εξωεμβρυϊκή σπλαχνική κοιλότητα. Το σωματικό μεσόδερμα γίνεται η τοιχωματική στοιβάδα και το σπλαχνικό μεσόδερμα γίνεται η κοιλιακή στοιβάδα του ενδοεμβρυϊκού σάκου της σπλαχνικής κοιλότητας του εμβρύου. Έτσι, η υπεζωκοτική κοιλότητα προέρχεται από την αρχέγονη σπλαχνική κοιλότητα του εμβρύου με το διαχωρισμό του έξω μεσοδέρματος σε σπλαχνική (ο μετέπειτα σπλαχνικός υπεζωκότας) και σωματική (ο μετέπειτα τοιχωματικός υπεζωκότας) στιβάδα.

Οι κοιλότητες διαχωρίζονται μέσω τριών διαχωριστικών σε τρεις υποδιαιρέσεις: 1) περικαρδιακή 2) υπεζωκοτική 3) περιτοναϊκή κοιλότητα. Τα διαχωριστικά είναι:

- Το μονήρες εγκάρσιο διάφραγμα που είναι ένα παχύ πέταλο μεσοδερματικού ιστού που χρησιμεύει ως ένα πρώιμο, μερικό διάφραγμα που διαχωρίζει ατελώς τη θωρακική από την περιτοναϊκή κοιλότητα κοιλιακά
- Ζεύγη υπεζωκοτο-περικαρδιακών πτυχών που χωρίζουν την υπεζωκοτική από τη περικαρδιακή κοιλότητα και περιέχουν τις βασικές (cardinal) φλέβες προς την καρδιά
- Ζεύγη υπεζωκοτο-περιτοναϊκών πτυχών που ενώνονται με το εγκάρσιο διάφραγμα για να ολοκληρώσουν το διαχωρισμό ανάμεσα σε κάθε υπεζωκοτική κοιλότητα και την περιτοναϊκή κοιλότητα.

Αρχικά ο διαχωρισμός είναι ατελής, αφού οι πρόδρομοι των υπεζωκοτικών και περιτοναϊκών κοιλότητων συνδέονται μέσω του ζεύγους των περικαρδιο-περιτοναϊκών καναλιών.

Στην τέταρτη εβδομάδα εμφανίζεται η λαρυγγοτραχειακή έκφυση από το έδαφος του φάρυγγα και στην πέμπτη εβδομάδα οι δύο πνευμονικές διογκώσεις (lung buds) αρχίζουν να αναπτύσσονται προς τα αντίστοιχα υπεζωκοτικά κανάλια. Καθώς οι αρχέγονες πνευμονικές διογκώσεις αναπτύσσονται προς τη δεξιά και την αριστερή υπεζωκοτική κοιλότητα, συμπαρασύρουν μαζί τους ένα κάλυμμα από μεσοθήλιο που θα αποτελέσει τον σπλαχνικό υπεζωκότα. Καθώς οι ξεχωριστοί λοβοί αναπτύσσονται, κρατούν το κάλυμμα από μεσοθήλιο. Αυτό το κάλυμμα γίνεται ο σπλαχνικός υπεζωκότας στις μεσολοβίους. Το μεσοθήλιο που καλύπτει την υπεζωκοτική κοιλότητα γίνεται ο τοιχωματικός υπεζωκότας.

Οι πνευμονικές διογκώσεις αναπτύσσονται μέσα στα περικαρδιο-περιτοναϊκά κανάλια από την εσω-ραχιαία πλευρά και έπειτα αναπτύσσονται τάχιστα ουραία. Η ανάπτυξη των υπεζωκοτο-πλευροπεριτοναϊκών πτυχών, ραχιαία προς κοιλιακά, οδηγεί στην εξάλειψη των περικαρδιοπεριτοναϊκών καναλιών. Ταυτόχρονα, τα ζεύγη των πλευροπερικαρδιακών πτυχών που περιέχουν τις βασικές (cardinal) φλέβες και τα φρενικά νεύρα, αναπτύσσονται από τα πλάγια.

Μέχρι το τέλος της έβδομης εβδομάδας, το διάφραγμα διαχωρίζει την υπεζωκοτο-περικαρδιακή από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Εν τω μεταξύ, ο διαχωρισμός των ορογόνων κοιλότητων του θώρακα ξεκινά με την ανάπτυξη των περικαρδιακών πτυχών επί τα έσω. Οι πτυχές περιέχουν τα φρενικά νεύρα και τις κοινές βασικές (cardinal) φλέβες (πόρος του Cuvier), τους προδρόμους της άνω κοίλης φλέβας. Οι πτυχές ενώνονται στη μέση γραμμή κατά τη διάρκεια της πέμπτης εβδομάδας, διαχωρίζοντας την περικαρδιακή από την υπεζωκοτική κοιλότητα. Στην ίδια περίοδο, οι πνευμονικοί κάλυκες (buds) αναπτύσσονται και συμβάλλουν στη δημιουργία του τελικού σχήματος της υπεζωκοτικής και της περικαρδιακής κοιλότητας. Έως τον τρίτο μήνα, οι υπεζωκοτικές κοιλότητες έχουν αναπτυχθεί κεφαλικά, ουραία, κοιλιακά και πλάγια και περιβάλλουν το περικάρδιο.

Η υπεζωκοτική κοιλότητα έχει σχηματιστεί πλήρως στον τρίτο μήνα.

Κατά την ανάπτυξη, διάφορες δομές μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα έχουν διπλό κάλυμμα από τοιχωματικό υπεζωκότα. Στο κατώτερο μεσοθωράκιο, ο ραχιαίος και ο κοιλιακός μεσοθωρακικός τοιχωματικός υπεζωκότας αποσύρονται μέσα στη θωρακική κοιλότητα καθώς ο πνεύμονας αναπτύσσεται, και σχηματίζουν κάθετες δομές από την πνευμονική πύλη προς το

διάφραγμα, καταλήγοντας σε ένα ζεύγος από στοιβάδες τοιχωματικού υπεζωκότα. Αυτό θα αποτελέσει τον πνευμονικό σύνδεσμο. Ο πνευμονικός σύνδεσμος μπορεί να θεωρηθεί ότι χωρίζει την υπεζωκοτική κοιλότητα κάτωθεν της πύλης σε πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα και μπορεί να περιέχει μεγάλα λεμφαγγεία. Έχει προταθεί ότι η παρουσία του μπορεί να προλάβει συστροφή των κάτω λοβών. Σε χειρουργείο στον πνεύμονα, ατελής απολίνωση ή βλάβη σε αυτά τα λεμφαγγεία μπορεί να οδηγήσει σε μετεγχειρητική υπεζωκοτική συλλογή [27, 29, 30].

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

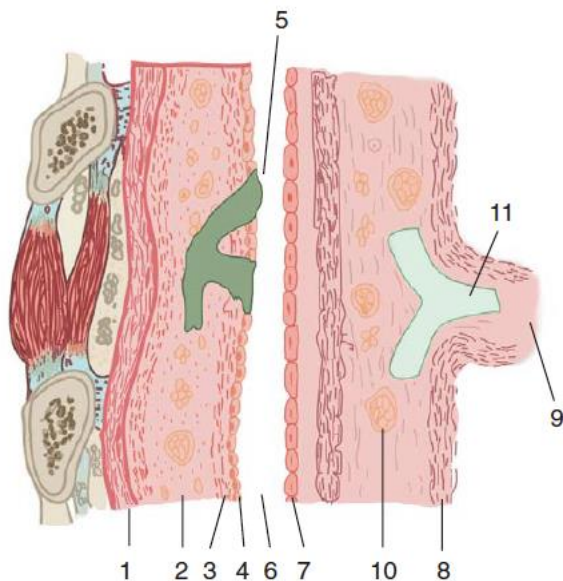
Ο τοιχωματικός και ο σπλαχνικός υπεζωκότας έχουν παρόμοια ιστολογικά χαρακτηριστικά εκτός από την παρουσία των στομάτων στον τοιχωματικό υπεζωκότα που δεν συναντώνται στο σπλαχνικό υπεζωκότα. Το πάχος τους είναι περίπου το ίδιο, 30-40 μm, αν και ο σπλαχνικός υπεζωκότας είναι ελάχιστα πιο λεπτός. Ο υπεζωκότας έχει πέντε στρώματα, ένα κυτταρικό και τέσσερα υποκυτταρικά στρώματα. Αυτά είναι από την επιφάνεια του υπεζωκότα προς τα έσω:

- 1) ένα στρώμα από μεσοθηλιακά κύτταρα
- 2) ένα λεπτό υποενδοθηλιακό στρώμα από συνδετικό ιστό, που περιλαμβάνει μια βασική μεμβράνη
- 3) ένα λεπτό επιφανειακό ελαστικό στρώμα (συχνά είναι ενωμένο με το δεύτερο στρώμα)
- 4) ένα στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού (που περιέχει λιπώδη ιστό, ινοβλάστες, μαστοκύτταρα και άλλα μονοπύρρηνα κύτταρα, νεύρα, αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία). Συχνά αυτό είναι το όριο της εκτομής του τοιχωματικού υπεζωκότα (pleurectomy).
- 5) εν τω βάθει ινοελαστικό στρώμα. Το πάχος του διαφέρει ανάλογα με τη θέση του στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Είναι συχνά ενωμένο με τον υποκείμενο ιστό, δηλαδή το πνευμονικό παρέγχυμα για τον σπλαχνικό υπεζωκότα και το μεσοθωράκιο, διάφραγμα, πλευρές ή μεσοπλεύριους μύες για τον τοιχωματικό υπεζωκότα αντίστοιχα.

Το πάχος του κάθε στρώματος ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων ειδών και μεταξύ διαφορετικών σημείων του υπεζωκότα στον άνθρωπο.

Το στρώμα του συνδετικού ιστού στον σπλαχνικό υπεζωκότα έχει δύο σημαντικές λειτουργίες:

- συμβάλλει στην ελαστική επαναφορά του πνεύμονα
- προστατεύει τον πνεύμονα περιορίζοντας τον όγκο της έκπτυξής του.



Εικόνα 3: Τα στρώματα του τοιχωματικού και του σπλαχνικού υπεζωκότα.

1. Ενδοθωρακική περιτονία. 2. Υποϋπεζωκοτική στιβάδα συνδετικού ιστού. 3. Επιπολής ελαστική στιβάδα. 4. Τοιχωματική μεσοθηλιακή στιβάδα. 5. Στιβάδα λεμφαγγείων. 6. Υπεζωκοτικός χώρος. 7. Σπλαχνική μεσοθηλιακή στιβάδα. 8. Εν τω βάθει ελαστική στιβάδα. 9. Μεσολοβιδικά διαφραγμάτια. 10. Συνδετικές ίνες. 11. Μεσολοβιδικά λεμφαγγεία [27]

Οι ορώδεις μεμβράνες καλύπτονται από ένα μόνο στρώμα μεσοθηλιακών κυττάρων που επικάθονται σε μια βασική μεμβράνη και ένα υπομεσοθηλιακό στρώμα. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα του τοιχωματικού υπεζωκότα έχουν μεταξύ τους κενά που επικοινωνούν με τα υποκείμενα λεμφαγγεία [27].

Το όριο ανάμεσα στο σπλαχνικό υπεζωκότα και τον πνεύμονα αποτελείται από τμήματα ελαστικών ινών που συνέχονται με τις ελαστικές ίνες του πνεύμονα/ των διακυψελιδικών διαφραγμάτων, και έτσι βοηθά στη διανομή του μηχανικού στρες ομότιμα σε όλη την επιφάνεια. Σε αυτό το στρώμα συναντώνται σποραδικά λεμφαγγεία [28].

Ο τοιχωματικός υπεζωκότας έχει το εξής ιδιαίτερο χαρακτηριστικό που δεν συναντάται στο σπλαχνικό υπεζωκότα, όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως: ένα πλούσιο δίκτυο από λεμφαγγεία είναι συγκεντρωμένα στο οπίσθιο-κατώτερο τμήμα του θώρακα, που επικοινωνούν άμεσα με την υπεζωκοτική κοιλότητα μέσω ανοιγμάτων, τα στόματα. Αυτά τα

στόματα έχουν διάμετρο 2 έως 6 μm και επιτρέπουν το διαχωρισμό των ουσιών στο λεμφικό σύστημα, και ίσως παίζουν ρόλο στη μεταφορά και άθροιση σωματιδίων ασβεστίου. Τα στόματα είναι άφθονα στο μεσοθωράκιο και στο διάφραγμα.

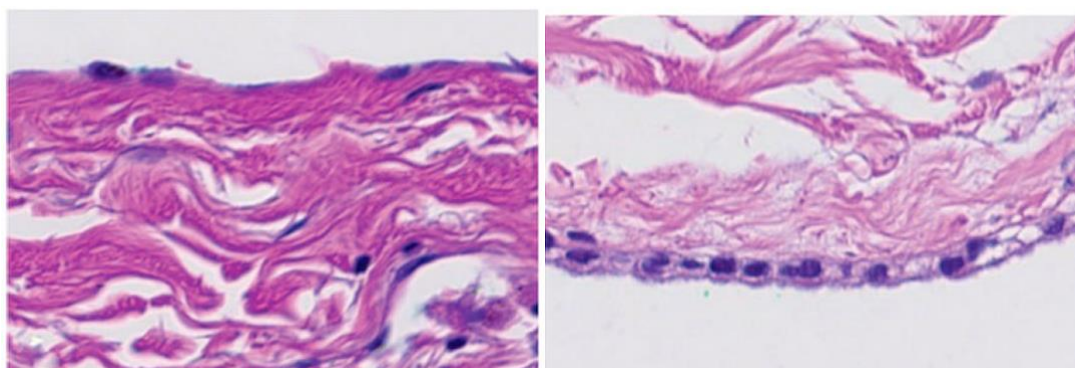
Οι εστίες (foci) του Kamprmeier, ή γαλακτώδεις κηλίδες, έχουν περιγραφεί στο κατώτερο τμήμα του μεσοθωρακικού υπεζωκότα και καλύπτονται από διαφορετικά κυβοειδή μεσοθηλιακά κύτταρα. Περιλαμβάνουν ένα σύνολο από μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μαστοκύτταρα, και αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα που περικλείουν παχιά τριχοειδή και λεμφαγγεία. Ο Kanazawa [35] έδειξε ότι οι εστίες του Kamprmeier συμβάλλουν στην άμυνα του υπεζωκοτικού χώρου με διάφορους τρόπους. Έχουν φαγοκυτταρική δράση, παγιδεύουν μακροφάγα, φαίνεται να ασκούν εστιακή αναρρόφηση, και έχουν τη δυνατότητα να παράγουν λευκοκύτταρα σε περίπτωση φλεγμονής, όπως στο λεμφικό ιστό των αμυγδαλών.

Όταν το στρώμα των μεσοθηλιακών κυττάρων διαταραχθεί, το έλλειμμα επισκευάζεται με μίτωση και μετανάστευση των μεσοθηλιακών κυττάρων [36]. Όταν τα κύτταρα αυτά διαταραχθούν, αποσύρονται, αλλά διατηρούν τη συνέχειά τους με τα γύρω κύτταρα με προβολές που ονομάζονται κυτταρικές γέφυρες. Συχνά, τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκτοπίζονται από την επιφάνεια του υπεζωκότα και βρίσκονται ελεύθερα στο υπεζωκοτικό υγρό. Όταν βρίσκονται στην υπεζωκοτική κοιλότητα, τα κύτταρα γίνονται στρογγυλά και ελλειπτικά. Το κυτταρόπλασμά τους είναι πλούσιο σε οργανίδια. Από αυτή την κατάσταση μπορεί να μετατραπούν σε μακροφάγα ικανά για φαγοκυττάρωση και ερυθροφαγοκυττάρωση. Αυτά τα κύτταρα έχουν συχνά κενοτόπια στο κυτταρόπλασμά τους. Δεν προέρχονται όλα τα μακροφάγα στο υπεζωκοτικό υγρό από μεσοθηλιακά κύτταρα, κάποια προέρχονται από μονοπύρηννα κύτταρα του περιφερικού αίματος και κάποια από κυψελιδικά μακροφάγα [37]. Έχει προταθεί ότι τα μακροφάγα που προέρχονται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχουν ανοσολογικό ρόλο.

Επί τα εκτός του τοιχωματικού υπεζωκότα, συναντώνται λιπόδη κύτταρα που ανήκουν στο θωρακικό τοίχωμα. Η ενδοθωρακική περιτονία χωρίζει αυτά τα λιποκύτταρα από το έσω περίοστεο των πλευρών. Η ενδοθωρακική περιτονία είναι το πλάνο του διαχωρισμού κατά την εκτομή του τοιχωματικού υπεζωκότα.

ΜΕΣΟΘΗΛΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχουν μεσεγχυματική προέλευση και είναι μορφολογικά παρόμοια στον τοιχωματικό και τον σπλαχνικό υπεζωκότα. Η διάμετρός τους κυμαίνεται μεταξύ 16.4 ± 6.8 και 41.9 ± 9.5 μm και το πάχος τους από ένα έως 4 μm [29]. Μπορεί να είναι επίπεδα, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα ή πιο κυβοειδή όπως τα επιθηλιακά κύτταρα [38]. Το σχήμα και το μέγεθός τους συχνά αντανακλά την περιοχή του υπεζωκότα που βρίσκονται ή τη λειτουργική κατάσταση των κυττάρων. Είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους. Έχουν ένα σχετικά πυκνό κυτταρόπλασμα που περιέχει ριβοσώματα, αδρό και λείο ενδοπλασματικό δίκτυο, συσκευή Golgi, περιπυρινικά τονοϊνίδια, και μέτριο αριθμό μιτοχονδρίων [39]. Ανοσοϊστοχημικά, τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν κυτοκερατίνη μικρού και μεγάλου μοριακού βάρους. Το πιο χαρακτηριστικό τους γνώρισμα είναι η παρουσία μικρολαχνών μεγάλης επιφάνειας μήκους έως 3 μm και διαμέτρου 0.1 μm , που είναι πιο άφθονες στα κατώτερα τμήματα του υπεζωκότα. Είναι πυκνότερες στο σπλαχνικό σε σχέση με τον τοιχωματικό υπεζωκότα. Συχνά οι μικρολάχνες συγκεντρώνονται πολλές μαζί και φαίνονται κυματοειδείς στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο [40]. Πιστεύεται ότι η λειτουργία των άφθονων μικρολαχνών είναι να περικλείουν γλυκοπρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε υαλουρονικό οξύ, κυρίως στο κατώτερο τμήμα του θώρακα ώστε να μειώνεται η τριβή ανάμεσα στον πνεύμονα και στο θωρακικό τοίχωμα. Επίσης οι μικρολάχνες, μεγαλώνοντας την επιφάνεια του πνεύμονα, βοηθούν τη φαγοκυττάρωση και την απορρόφηση υγρού (τρανσκυττάρωση).



Εικόνα 4: Μεσοθηλιακά κύτταρα στον σπλαχνικό (αριστερά) και τοιχωματικό (δεξιά) υπεζωκότα (χρώση ηωσίνης και αιματοξυλίνης) [30]

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν και εκκρίνουν γλυκοζαμινογλυκάνες και επιφανειακό παράγοντα που λιπαίνει την επιφάνεια του τοιχωματικού και του σπλαχνικού υπεζωκότα. Ρυθμίζουν την ποσότητα ινικής τοπικά εκκρίνοντας τόσο προπηκτικά όσο και ινωδολυτικά

ένζυμα. Επιπλέον, εκκρίνουν μεσολαβητές που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τη μετανάστευση των γύρω κυττάρων και εμπλέκονται τόσο στη πρόληψη όσο και στην ανάπτυξη των όγκων. Έχουν σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του υπεζωκότα απέναντι σε διάφορα ερεθίσματα: μηχανικό τραυματισμό, φλεγμονή και ανοσιακή ρύθμιση. Αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας απέναντι σε λοιμώδεις παράγοντες που προσβάλλουν τον υπεζωκότα και έχουν καθοριστικό ρόλο στην έναρξη και επίλυση φλεγμονωδών και ανοσιακών απαντήσεων.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα στην ηρεμία είναι κυβοειδή ή πεπλατυσμένα και τα ένζυμά τους είναι κυρίως αυτά της αναερόβιας οδού των πεντοζών [41]. Ενεργοποιούνται ανταποκρινόμενα σε κυτοκίνες ή στη θρομβίνη. Τα κύτταρα μεγαλώνουν σε μέγεθος και γίνονται κυλινδρικά ή κυβοειδή με περισσότερες μικρολάχνες και χρησιμοποιούν ένζυμα της οξειδωτικής οδού. Η δραστηριότητα των μιτοχονδριακών ενζύμων, η ινωδολυτική δραστηριότητα και η σύνθεση προστακυκλίνης, κυτοκινών και γλυκοπρωτεϊνών πλούσιων σε υαλουρονικό οξύ αυξάνονται.

Σε φλεγμονή του υπεζωκότα, ο πολλαπλασιασμός των μεσοθηλιακών κυττάρων αυξάνεται ως απάντηση σε διάφορους αυξητικούς και πολλαπλασιαστικούς παράγοντες. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα του ανθρώπου έχουν δείξει *in vitro* ότι αυξάνουν το ρυθμό ανάπτυξης και αύξησής τους ως απάντηση στον PDGF (αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια/ Platelet derived growth factor) και στον TGF- β (Μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας βήτα/ Transforming growth factor beta) [42]. Σε χρόνια φλεγμονή, τα κύτταρα στα βαθύτερα στρώματα του υπεζωκότα εκφράζουν ανοσιακή αντίδραση με κυτοκερατίνη και βιμεντίνη. Αυτό υποδηλώνει ότι εκτός από τον πολλαπλασιασμό, τα μεσοθηλιακά κύτταρα μεταναστεύουν στα βαθύτερα στρώματα του υπεζωκότα. Ο πολλαπλασιασμός και η διεισδυτικότητα των μεσοθηλιακών κυττάρων είναι μη ειδικά και συναντώνται ως απάντηση σε πολλά ερεθίσματα και στην υποξεία φάση τραυματισμού του πνεύμονα. Αν αυτά συνεχίσουν, το επόμενο στάδιο είναι η ίνωση σε παρουσία εμμένου ερεθισμού του υπεζωκότα, γεγονός που παρατηρείται με τις ίνες ασβέστου/ αμιάντου [43].

Το εγγενές ανοσοποιητικό σύστημα των μεσοθηλιακών κυττάρων αναγνωρίζει μοριακές οδούς που σχετίζονται με παθογόνα αίτια και έτσι μπορεί έπειτα να ενεργοποιήσει πολλαπλά επίπεδα αμυντικών μηχανισμών. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχουν πολλούς υποδοχείς που αναγνωρίζουν υδατάνθρακες και λιποσακχαρίτες στην επιφάνεια κάποιων μικροβιακών παθογόνων και ως απάντηση εκκρίνουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές για να προκαλέσουν

φλεγμονή και να ενεργοποιήσουν ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες.

Είναι δυναμικά κύτταρα με πολλές λειτουργίες που είναι σημαντικές για τη διατήρηση της ομοιόστασης του υπεζωκότα. Είναι η πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια σε λοιμώδεις παράγοντες που εισβάλλουν στον υπεζωκότα και παίζουν βασικό ρόλο στην έναρξη και επίλυση φλεγμονωδών και ανοσιακών απαντήσεων [44].

Ιντεγκρίνες και μόρια προσκόλλησης που βρίσκονται στην επιφάνεια των μεσοθηλιακών κυττάρων όπως τα VCAM-1 (Vascular cell adhesion protein 1) και ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) (αγγειακά και διακυτταρικά μόρια προσκόλλησης), καντχερίνες, σελεκτίνες και α- και β-ιντεγκρίνες προκαλούν μετακίνηση λευκοκυττάρων από την κυκλοφορία στην περιοχή της φλεγμονής [45, 46]. Η έκφραση διαφορετικών μορίων προσκόλλησης στα μεσοθηλιακά κύτταρα είναι πιθανό να ρυθμίζει συγκεκριμένες κινήσεις των κυττάρων. Οι διαφορετικές εκφράσεις ιντεγκρινών και η επιλεκτική στρατολόγηση κυττάρων μπορεί να έχουν σημαντικά αποτελέσματα στην ανοσολογική ρύθμιση και στη λύση της φλεγμονής.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα παράγουν διάφορες χημειοκίνες (chemokines). Η ιντερλευκίνη-8 (IL-8) έχει μελετηθεί πολύ και ο ρόλος της στην φλεγμονή του υπεζωκότα είναι εδραιωμένος. Η αύξηση της παραγωγής IL-8 από τα μεσοθηλιακά κύτταρα προκαλείται από φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως ο TNF-α, IL-1β, ίνες αμιάντου και λοιμώδεις παράγοντες. Η IL-8 συμβάλλει στη συρροή ουδετερόφιλων και στη στρατολόγηση μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων από τα αγγεία στον υπεζωκοτικό χώρο [47, 48]. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν μεγαλύτερη ποσότητα IL-8 προς τα κορυφαία τους τμήματα, δημιουργώντας χημειοτακτισμό για να προσελκύσουν λευκοκύτταρα από τη βασική πλευρά των μεσοθηλιακών κυττάρων προς την υπεζωκοτική κοιλότητα [49]. Η συγκέντρωση IL-8 είναι υψηλή σε φυματιώδεις υπεζωκοτικές συλλογές και στο εμπύημα.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα μπορούν επίσης να τροποποιήσουν την ανοσιακή απάντηση παρουσιάζοντας αντιγόνα στα ανοσοκύτταρα. Εκφράζουν μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου II (major histocompatibility complex, MHC II). Όταν διεγείρονται με ιντερφερόνη-γ, προκαλούν πολλαπλασιασμό των CD4-T κυττάρων.

ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν μία ευρεία γκάμα μεσολαβητών που βοηθούν στη διατήρηση της ομοιόστασης του υπεζωκότα. Πολλοί από αυτούς τους μεσολαβητές συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία και παίζουν ενδεχομένως σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή του υπεζωκότα και την ανοσιακή ρύθμιση. Οι κυτοκίνες είναι πολυπεπτίδια με πολλαπλές αλληλεπικαλυπτόμενες λειτουργίες. Δε λειτουργούν μεμονωμένα αλλά ως ένα συνδεδεμένο δίκτυο που στέλνει σήματα στα κύτταρα, οδηγώντας σε έναν καταρράκτη γεγονότων που είναι κρίσιμα για τη φλεγμονώδη διαδικασία.

Οι υπεζωκοτικές συλλογές οφείλονται σε διάφορα αίτια, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονία, κίρρωση ήπατος, πνευμονική εμβολή, αυτοάνοσα νοσήματα, φυματίωση, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, πρωτοπαθής και μεταστατικός καρκίνος. Οι συλλογές μπορεί να περιέχουν εγγενή φλεγμονώδη και κακοήθη κύτταρα που όλα παράγουν κυτοκίνες και χημειοκίνες. Κυτοκίνες μπορούν επίσης να προέρχονται από τη συστηματική κυκλοφορία [44].

Η αγγειακή υπερδιαπερατότητα και η διαφυγή πλάσματος είναι βασικοί παράγοντες για την εμφάνιση εξιδρωματικών συλλογών. Πιστεύεται ότι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular endothelial growth factor, VEGF) έχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των υπεζωκοτικών συλλογών [50]. Ο VEGF έχει αγγειοδιασταλτική δράση και προκαλεί αγγειακή και ορώδη διαπερατότητα. Αυξάνει την τριχοειδική διαφυγή και βρίσκεται σε σημαντικές ποσότητες στις υπεζωκοτικές συλλογές, κυρίως στις εξιδρωματικές και τις κακοήθεις συλλογές [51, 52, 53].

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (tumour necrosis factor- α , TNF- α), και η ιντερλευκίνη-1 β (IL-1 β) συναντώνται σε υπεζωκοτικές συλλογές διαφόρων αιτιών και πιθανότατα παράγονται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα. Η συγκέντρωσή τους είναι πολύ μεγαλύτερη σε εξιδρώματα παρά σε διυδώματα και σε εντοπισμένες παρά σε διάχυτες συλλογές [54]. Τα επίπεδα της IL-1 β είναι υψηλά στο εμπύημα και του TNF- α σε παραπνευμονικές και κακοήθεις συλλογές [55, 56].

Σε φυματιώδεις και άλλες φλεγμονώδεις συλλογές ιδίως στη ρευματοειδή πλευρίτιδα συναντώνται αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-2 (IL-2) και του διαλυτού υποδοχέα της IL-2 (sIL-2R) [57]. Ο sIL-2R είναι δείκτης της δραστηριότητας των T-λεμφοκυττάρων.

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) παράγεται από τοπικά, φλεγμονώδη ή καρκινικά κύτταρα των υπεζωκοτικών συλλογών, μετά από τραύμα ή νόσο [58]. Αυξημένα επίπεδα IL-6 συναντώνται μετά από χειρουργείο, σε φυματιώδη συλλογή, σε καρκίνο και σε εξιδρώματα. Σε νόσο, τα επίπεδά της στο υπεζωκοτικό υγρό είναι υψηλότερα από το πλάσμα [59, 60].

Ο Μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας βήτα (Transforming growth factor beta, TGF-β) είναι παρών σε υπεζωκοτικές συλλογές και τα επίπεδά του είναι υψηλότερα σε εξιδρώματα και εντοπισμένες συλλογές σε κακοήθεια, εμπύημα και φυματίωση σε σχέση με διδρωματα και διάχυτες συλλογές. Τα επίπεδά του είναι υψηλότερα σε υπεζωκοτικές συλλογές σε σχέση με τον ορό που υποδηλώνει τοπική παραγωγή ως απάντηση σε ερεθίσματα. Ο TGF-β επίσης αυξάνει την παραγωγή του VEGF από τα μεσοθηλιακά κύτταρα που αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα και τη δημιουργία υπεζωκοτικής συλλογής [61, 62].

TNF-α και ιντερλευκίνη-1

Ο TNF-α και η IL-1 είναι προφλεγμονώδεις μεσολαβητές που προάγουν τη χημειοταξία των φλεγμονωδών κυττάρων και την τροποποιημένη λειτουργία των αυτόχθονων κυττάρων και της ανοσίας. Ο TNF-α αυξάνει την έκφραση του μορίου ενδοκυτταρικής προσκόλλησης-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1) στα μεσοθηλιακά κύτταρα όπου προσκολλώνται τα μεταναστευτικά κύτταρα και η IL-1β προάγει την προσκόλληση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων [44]. Αυτά ρυθμίζονται από την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), που αναστέλλει την απελευθέρωση της IL-8 είτε αυτόνομα είτε μέσω του TNF-α ή της IL-1β και ακολούθως τη μετανάστευση πολυμορφοπύρηνων κυττάρων [63].

Ο TNF-α επίσης ενεργοποιεί ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, μακροφάγα και ηωσινόφιλα και συχνά προκαλεί αντιδράσεις οξείας φάσης που χαρακτηρίζονται από πυρετό και ανορεξία. Η IL-1 συμμετέχει στην ανοσία και προάγει μη ειδικές αντιδράσεις του ξενιστή και επούλωση των πληγών. Τόσο ο TNF-α όσο και η IL-1 προάγουν την παραγωγή πολλών κυτοκινών και άλλων μεσολαβητών όπως οι IL-6, IL-8, η χημειοελκυστική πρωτεΐνη μονοκυττάρων-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1), TGF-α, VEGF, μεταλλοπρωτεϊνάση της θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinase, MMP-1 και MMP-3) από τα μεσοθηλιακά κύτταρα και αντίστοιχα, τα μεσοθηλιακά κύτταρα παράγουν TNF-α και IL-1 σε απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα [64]. Ο TNF-α έχει επίσης ενοχοποιηθεί ότι εμπλέκεται στην ίνωση του υπεζωκότα, προάγει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την παραγωγή κολλαγόνου και

ρυθμίζει την παραγωγή του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI)-I και του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ιστικού τύπου [65]. Ύψωση του υπεζωκότα εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με φυματιώδη πλευρίτιδα και υψηλά επίπεδα TNF-α και IL-1 στο υπεζωκοτικό υγρό [66]. Τα αντισώματα anti-TNF-α μπλοκάρουν την πλευροδεσία με τάλκη σε πειραματικό μοντέλο σε κόνικλο [67]. Τέλος ο TNF-α μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην κακοήγη μετάλλαξη των μεσοθηλιακών κυττάρων στο μεσοθηλίωμα.

Ιντερλευκίνη-2

Η ιντερλευκίνη-2 (IL-2) είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη που προάγει τον πολλαπλασιασμό των μεσοθηλιακών κυττάρων και τη μετανάστευση, αλλά κυρίως είναι γνωστή για την επίδρασή της στο ανοσολογικό σύστημα. Η IL-2 διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση διαφόρων υποκατηγοριών των T-κυττάρων και αυξάνει την κυτταρολυτική δραστηριότητα των T-κυττάρων που απομονώνονται από κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές ενάντια σε αυτόλογους όγκους [68]. Έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά στη θεραπεία διαφόρων κακοηθειών, αν και σημαντικά αποτελέσματα έχουν φανεί μόνο στο μεταστατικό μελάνωμα και στον καρκίνο του νεφρού [69]. Η IL-2 έχει αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες στα κύτταρα του κακοήθους μεσοθηλιώματος και έχει χορηγηθεί κλινικά για την αντιμετώπιση των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών και του μεσοθηλιώματος, αν και τα αποτελέσματα στο μεσοθηλίωμα είναι απογοητευτικά με <5% πλήρη ανταπόκριση και <50% μερική ανταπόκριση σε όλες τις κλινικές δοκιμές [70, 71, 72] και σημαντική τοξικότητα [73, 74].

Ιντερλευκίνη-6

Η ιντερλευκίνη-6, όπως και η IL-1, παίζει σημαντικό ρόλο στην απόκριση οξείας φάσης, στη φλεγμονή, στην επούλωση των πληγών, και στο ανοσιακό σύστημα [75]. Προκαλεί τη μετάβαση από την οξεία στη χρόνια φλεγμονή μεταβάλλοντας τον τύπο των λευκοκυττάρων από πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα σε μονοκύτταρα/ μακροφάγα [76]. Είναι σημαντική για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των B-κυττάρων, την έκκριση ανοσοσφαιρίνης και τη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των T-κυττάρων.

Τα φυσιολογικά μεσοθηλιακά κύτταρα παράγουν IL-6 σε απάντηση σε ερεθίσματα και εκφράζουν gp130 [77], όμως δεν εκφράζουν τον υποδοχέα της IL-6 συνεπώς η ενεργοποίηση των μεσοθηλιακών κυττάρων από την IL-6 πρέπει να συμβαίνει όταν αυτή ενώνεται με τον

sIL-6R, που πιθανώς αποβάλλεται από τα ουδετερόφιλα μετά από την έναρξη της φλεγμονής. Τα κύτταρα του μεσοθηλιώματος επίσης παράγουν και εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες IL-6 αλλά εκφράζουν μικρές ποσότητες IL-6R mRNA [78]. Σε ασθενείς με μεσοθηλιώμα έχει βρεθεί υψηλή επίπτωση θρομβοκυττάρωσης (48%) και σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων και των επιπέδων IL-6 του ορού. Επίσης σε ασθενείς με φυματιώδη πλευρίτιδα, υψηλά επίπεδα IL-6 στο υπεζωκοτικό υγρό σχετίζονται με θρομβοκυττάρωση [79]. Έχει υποτεθεί ότι αυξημένα επίπεδα IL-6 από το υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με μεσοθηλιώμα διαφεύγουν στη συστηματική κυκλοφορία και προκαλούν συστηματικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις όπως θρομβοκυττάρωση, πυρετό και καχεξία [79].

Ιντερλευκίνη-10

Η ιντερλευκίνη-10 είναι αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη και παράγεται κυρίως από λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα, καθώς και από μακροφάγα, μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα και καρκινικά κύτταρα. Είναι πιθανό ότι είναι σημαντική στις αρχικές φάσεις της φλεγμονής του υπεζωκότα ρυθμίζοντας τη διακίνηση κυττάρων σε αυτόν και την διαφυγή από τα αγγεία (vascular leak) [80]. Η IL-10 συναντάται σε κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, όπου αναστέλλει την παραγωγή των κυτοκινών κατά των όγκων (όπως ο TNF-α και η IL-1β) από τα μακροφάγα του υπεζωκότα [81]. Πιστεύεται επίσης ότι συμβάλλει στην επίλυση της φυματιώδους πλευρίτιδας ρυθμίζοντας προς τα κάτω (down-regulating) την απάντηση της Th1 (T-helper 1) στα αρχικά στάδια της νόσου [82].

Ιντερλευκίνη-12

Η IL-12 ενισχύει την μεσολαβούμενη από κύτταρα κυτοτοξική ανοσιακή απάντηση σε ενδοκυτταρικά παθογόνα και όγκους. Παράγεται κυρίως από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα αλλά και από μεσοθηλιακά κύτταρα και προάγει τις απαντήσεις Th1 και ακολούθως την κυτταρική ανοσία [83]. Η IL-12 προάγει τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και των NK (natural killer cells), την κυτταροτοξικότητα και την παραγωγή INF-γ (ιντερφερόνης-γ). Επίσης έχει ισχυρή δράση κατά των όγκων. Η συστηματική χορήγηση ανασυνδυασμένης IL-12 προκάλεσε σημαντική και σταθερή αντικαρκινική ανοσιακή απόκριση, με τη μεσολάβηση των λεμφοκυττάρων CD4 και CD8, με αποτέλεσμα την αναστολή ανάπτυξης και παλινδρόμησης σε μοντέλο μεσοθηλιώματος στα ποντίκια [84].

Ιντερφερόνες

Υπάρχουν δύο τύποι ιντερφερονών, ο τύπος I και ο τύπος II. Οι IFN-α και IFN-β είναι οι πιο μελετημένες τύπου I και η IFN-γ είναι η μόνη ιντερφερόνη τύπου II. Οι ιντερφερόνες τύπου I εκκρίνονται από κύτταρα που έχουν μολυνθεί από ιούς, ενώ η ιντερφερόνη τύπου II εκκρίνεται από T-κύτταρα, NK-κύτταρα και μακροφάγα [85]. Οι ιντερφερόνες τύπου I έχουν αντικές, αντιπολλαπλασιαστικές και κυτοτοξικές (cytotoxic) ιδιότητες σε μια ευρεία γκάμα από ανοσοκύτταρα, αυξάνουν την έκφραση αντιγόνων που σχετίζονται με όγκους. Ενεργοποιούν προαποπτωτικές πρωτεΐνες, ρυθμίζουν την κυτταρική διαφοροποίηση και έχουν αντιαγγειογενετική δράση [85].

Η ιντερφερόνη-γ έχει αντιφλεγμονώδη δράση και ρυθμίζει τη φλεγμονή με ρύθμιση της σύνθεσης κυτοκινών και χημειοκινών από τα αυτόχθονα κύτταρα. Υψηλά επίπεδα IFN-γ συναντώνται στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με φυματιώδη πλευρίτιδα (αυτό χρησιμοποιείται σε ορισμένες χώρες ως διαγνωστική εξέταση) και πιστεύεται ότι είναι σημαντικά στην παθογένεση της φυματίωσης [86].

Η θεραπεία με ιντερφερόνη έχει δοκιμαστεί στο κακόηθες μεσοθηλίωμα. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι οι ιντερφερόνες α, β και γ αναστέλλουν την ανάπτυξη κάποιων κυτταρικών σειρών του μεσοθηλιώματος στον άνθρωπο, που ενισχύεται περαιτέρω από άλλες κυτοκίνες ή χημειοθεραπευτικούς παράγοντες [87, 88]. Όμως τα αποτελέσματα σε κλινικές δοκιμές είναι απογοητευτικά. Η ιντερφερόνη μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες δεν έδειξε σημαντική κλινική ανταπόκριση ή βελτίωση στην επιβίωση, με παρενέργειες την καταστολή του μυελού και την κόπωση [89, 90]. Επίσης οι ιντερφερόνες α και β έχουν δοκιμαστεί ως παρηγορητική θεραπεία για τη μείωση κακοηθών συλλογών, που είχαν κάποιο αποτέλεσμα αλλά όχι όσο η IL-2 [91].

TGF-β

Ο TGF-β (Transforming growth factor beta/ Μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας βήτα) είναι μία πολυλειτουργική κυτοκίνη που παράγεται από τα περισσότερα κύτταρα που βρίσκονται ή καταλήγουν στον υπεζωκότα, συμπεριλαμβάνοντας φλεγμονώδη, μεσοθηλιακά και κακοήθη κύτταρα, Επίσης, συναντάται σε υπεζωκοτικές συλλογές λοιμώδους και κακοήθους αιτιολογίας και σε αυξημένα επίπεδα στις ινώδεις νόσους (fibrotic diseases) υποδηλώνοντας ότι μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεση (φλεγμονώδη, προϊνωτική και

κακοήθη) πολλών παθήσεων του υπεζωκότα [92].

Ο TGF- β ρυθμίζει πολλές κυτταρικές λειτουργίες, όπως πολλαπλασιασμό, μετανάστευση, διαφοροποίηση (μέσω της μετάβασης από επιθήλιο σε μεσέγχυμα), και παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Ο TGF- β αυξάνει την έκφραση των περισσότερων πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε πολλούς τύπους κυττάρων, μεταξύ των οποίων τα μεσοθηλιακά κύτταρα, και επίσης εμποδίζει την αποδόμησή τους [93].

Σε παθήσεις του υπεζωκότα όπου σχηματίζονται συμφύσεις και ακολούθως ίνωση (όπως το εμπύημα και ο ινοθώρακας μετά από φυματίωση) έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα TGF- β στον υπεζωκοτικό υγρό. Ίσως ο TGF- β να είναι προγνωστικός δείκτης πάχυνσης του υπεζωκότα στη φυματίωση του υπεζωκότα. Συμβάλλει στην ίνωση καταστέλλοντας την ινωδόλυση με το να μειώνει τους ιστικούς ενεργοποιητές πλασμινογόνου [94]. Ο TGF- β προκαλεί ίνωση του υπεζωκότα και ίσως πνευμονική ίνωση [95, 96]. Ως εκ τούτου, είναι ουσία που έχει προταθεί για θεραπευτική πλευροδεσία. Η άμεση χορήγησή του στον υπεζωκοτικό χώρο προκαλεί εξαιρετική πλευροδεσία σε ζωικά μοντέλα (κόνικλος) πιο γρήγορα από την τάληκη [97, 98]. Όμως τα μακροχρόνια αποτελέσματά του και η αποτελεσματικότητά του σε μη φυσιολογικές (κακοήθειες) επιφάνειες του υπεζωκότα χρήζει αξιολόγησης στους ανθρώπους [92].

Επίσης έχει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή ρύθμιση, ως ισχυρή αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη, καταστέλλοντας την παραγωγή TNF- α , IL-1 και IL-8 και απενεργοποιώντας τις λειτουργίες των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων [99].

Τέλος, ο TGF- β παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των καρκίνων. Λειτουργεί ως ογκοκατασταλτικό εμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό των περισσότερων φυσιολογικών κυττάρων, όπως των μεσοθηλιακών κυττάρων και προάγοντας την κυτταρική διαφοροποίηση και απόπτωση κατά τα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης. Όμως, προχωρημένοι όγκοι είναι συχνά ανθεκτικοί στην διακοπή της ανάπτυξης που προκαλείται από τον TGF- β πιθανώς ως αποτέλεσμα μειωμένης σηματοδότησης (signaling) λόγω μεταλλάξεων σε γονίδια που κωδικοποιούν αυτή τη σηματοδότηση [100]. Όταν εμφανιστεί η αντίσταση, οι πιο επιθετικοί καρκίνοι μπορεί να χρησιμοποιούν τον TGF- β για την αύξηση και μετάστασή τους μέσω αγγειογένεσης, αυξημένης παραγωγής εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και απόπτωσης των μεσοθηλιακών κυττάρων που καταστρέφει την ακεραιότητα του ορογόνου [101]. Οι ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες του TGF- β μπορεί να επιτρέπουν στα καρκινικά κύτταρα να

διαφεύγουν την ανοσολογική επιτήρηση, αν και στον υπεζωκότα, η εμπόδιση της δραστηριότητας του TGF-β μπορεί να εμποδίσει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στο μεσοθηλίωμα και την αύξηση των όγκων σε ζωικά μοντέλα. Εξαιτίας της περίπλοκης σχέσης του TGF-β και του καρκίνου, οποιαδήποτε χρήση αυτού ή των ανταγωνιστών του ως θεραπεία κατά του καρκίνου χρήζει προσεκτικής κλινικής αξιολόγησης [92, 100].

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

Η υπεζωκοτική κοιλότητα είναι μια κλειστή κοιλότητα ανάμεσα στο σπλαχνικό και τον τοιχωματικό υπεζωκότα. Περιέχει μια μικρή ποσότητα υπεζωκοτικού υγρού που βρίσκεται σε διαρκή ισορροπία παραγωγής και επαναρρόφησης. Επιτρέπει την κίνηση του σπλαχνικού υπεζωκότα πάνω στον τοιχωματικό υπεζωκότα μειώνοντας την τριβή κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Καθώς το υγρό ανακυκλώνεται συνεχώς, παράγει μετάδοση δυνάμεων ανάμεσα στο θωρακικό τοίχωμα και τον πνεύμονα επιτρέποντας τη μηχανική σύζευξη μεταξύ τους. Η προς τα έξω τάση του θωρακικού τοιχώματος να εκπτυχθεί εξουδετερώνει την προς τα έσω τάση του πνεύμονα να συμπτυχθεί, παράγοντας έτσι αρνητική πίεση (χαμηλότερη από την ατμοσφαιρική μέσα στον υπεζωκοτικό χώρο). Το υπεζωκοτικό υγρό ρυθμίζει αυτή την πίεση [102].

Η υπεζωκοτική κοιλότητα είναι ένα διαμέρισμα κλειστής πίεσης με μεταβαλλόμενη πίεση κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου και περιέχει το απαραίτητο ποσό υγρού που είναι αρκετό για να εξασφαλίσει λίπανση αλλά και τη σύζευξη (coupling) του πνεύμονα με το θωρακικό τοίχωμα.

Κατά συνθήκη, η πίεση στην υπεζωκοτική κοιλότητα θεωρείται ομοιογενής σε όλη την κοιλότητα στα $-5\text{cm H}_2\text{O}$ στη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (Functional residual capacity, FRC). Στην πραγματικότητα, υπάρχει μια κλίση πίεσης $0.3\text{ cm H}_2\text{O}$ από την κορυφή του πνεύμονα προς τη βάση σε όρθια θέση με μια μέση διαφορά πίεσης $8\text{ cm H}_2\text{O}$ ανάμεσα στην κορυφή του πνεύμονα και στη βάση. Αυτή επίσης μεταβάλλεται κατά την αναπνοή, με την πίεση στην υπεζωκοτική κοιλότητα να ξεκινά στα $-2.5\text{ cm H}_2\text{O}$ στην αρχή της εισπνοής και να γίνεται σταδιακή πιο αρνητική όσο η θωρακική κοιλότητα εκπτύσσεται (λόγω της σύσπασης του διαφράγματος και των μεσοπλευρίων μυών) αυξάνοντας την ελαστική δύναμη

επαναφοράς (recoil) του πνεύμονα. Υπό κανονικές συνθήκες η υπεζωκοτική κοιλότητα είναι αεροστεγής χωρίς ύπαρξη αερίων [102].

Απορρόφηση των αερίων

Για την κατανόηση της απορρόφησης των αερίων στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι απαραίτητη η κατανόηση των νόμων της φυσικής για τα αέρια [102].

Ο νόμος του Boyle αναφέρει ότι η πίεση (P) ενός αερίου είναι αντιστρόφως ανάλογη ως προς τον όγκο (V) που καταλαμβάνει σε σταθερή θερμοκρασία:

$$PV=k \text{ (σταθερά)}$$

Στους ζωντανούς οργανισμούς, η μάζα ενός αερίου είναι μεταβλητή, και τότε η σχέση πίεσης/όγκου περιγράφεται από την ιδεατή εξίσωση των αερίων:

$$PV=nRT$$

(n είναι η ποσότητα του αερίου σε moles, R είναι η παγκόσμια σταθερά των αερίων 8.31 J/K*mol, T είναι η απόλυτη θερμοκρασία σε Kelvin, V είναι ο όγκος σε m³ και P είναι η πίεση σε Pa).

Τα σωματίδια σε ένα μίγμα αερίων εμφανίζουν υψηλή κινητική ενέργεια και συγκρούονται μεταξύ τους με τυχαίο τρόπο από κάθε κατεύθυνση, ένα μοτίβο που είναι γνωστό ως κίνηση Brown. Αυτή η τυχαία κίνηση και η επακόλουθη σύγκρουση με άλλα σωματίδια αερίου ή επιφάνειες ευθύνονται για την δημιουργία της πίεσης του αερίου. Όταν ο αριθμός των σωματιδίων είναι υψηλότερος, οι συγκρούσεις μεταξύ τους είναι περισσότερες και έτσι παρατηρείται μεγαλύτερη πίεση αερίων. Η σύγκρουση μεταξύ σωματιδίων παρέχει στα σωματίδια την ενέργεια που χρειάζεται για την κίνησή τους. Αυτή η κίνηση είναι σταθερή και ελεύθερη προς όλες τις κατευθύνσεις και παρέχει την αρχή της διάχυσης των αερίων.

Ο νόμος του Dalton περιγράφει την πίεση ενός αερίου σε ένα μίγμα αερίων : σε ένα μίγμα αερίων, η συνολική πίεση που ασκείται είναι ίση με το άθροισμα των μερικών πιέσεων κάθε αερίου.

Στον αέρα δωματίου που αναπνέουμε κυριαρχούν δύο αέρια, το οξυγόνο (O₂) και το άζωτο (N₂), σε αναλογία 21% και 79% αντίστοιχα. Το διοξείδιο του άνθρακα (CO₂) είναι επίσης

παρόν αλλά σε αμελητέες ποσότητες. Με βάση το νόμο του Dalton, η ατμοσφαιρική πίεση είναι 760 mm Hg (ή 1037 cm H₂O ή 101,325 KPa, 1 Pa = 0.01 cm H₂O ή 0.0075 mm Hg στο επίπεδο της θάλασσας) και συνιστάται από το άθροισμα της μερικής πίεσης του O₂ και του N₂ ως εξής:

$$P_{N_2} + P_{O_2} = P_{atm}$$

$$608 + 152 = 760 \text{ mm Hg}$$

Αντίστοιχα, τα αέρια έχουν μια μερική πίεση όταν βρίσκονται μέσα σε υγρά. Αυτή είναι ανάλογη με τη συγκέντρωσή τους στο υγρό και αντιστρόφως ανάλογη με τον συντελεστή διαλυτότητας του αερίου, έναν συντελεστή που περιγράφει τη συγγένεια του αερίου με τα μόρια του υγρού. Εάν ένα αέριο έλκεται από το νερό, τότε θα είναι εύκολα διαλυτό σε ένα διάλυμα υγρών και επομένως η μερική πίεσή του θα είναι χαμηλή. Αυτή η αρχή περιγράφεται από το νόμο του Henry, με διαφορετικούς συντελεστές διαλυτότητας για τα διαφορετικά αέρια.

Σε κλειστά διαμερίσματα, τα σωματίδια των αερίων τείνουν να κινούνται από διαμερίσματα με υψηλότερες συγκεντρώσεις σε διαμερίσματα με χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Αυτή η πορεία κίνησης των σωματιδίων θεωρείται ως η κλίση πίεσης για διάχυση που πρακτικά αναφέρεται στην κίνηση από καταστάσεις υψηλότερης προς χαμηλότερη μερική πίεση σύμφωνα με την ιδεατή εξίσωση των αερίων που περιγράφηκε προηγουμένως.

Αυτή η κλίση ανάμεσα σε δύο σημεία διάχυσης είναι διαφορετική ανάμεσα σε διαφορετικά αέρια και περιγράφεται από το ρυθμό διάχυσης (D):

$$D \propto \Delta P \times A \times S$$

$$d \times \sqrt{MW},$$

όπου ΔP είναι η διαφορά πίεσης, A είναι η περιοχή (εμβαδό) διάχυσης, S είναι η διαλυτότητα του αερίου, d είναι η απόσταση της διάχυσης και MW είναι το μοριακό βάρος του αερίου. Το S/\sqrt{MW} είναι επίσης γνωστό ως ο συντελεστής της διάχυσης του αερίου με σταθερή διαφορά πίεσης (νόμος του Graham). Κάθε αέριο έχει το δικό του συντελεστή. Το O₂ απορροφάται 62 φορές περισσότερο από το N₂, ενώ το CO₂ είναι 23 φορές πιο διαλυτό από το O₂.

Ο νόμος του Fick περιγράφει τη διάχυση ουσιών κατά μήκος μίας μεμβράνης και δεν ισχύει μόνο για αέρια. Ο νόμος του Fick αναφέρει ότι ο καθαρός ρυθμός διάχυσης ενός αερίου σε μία

μεμβράνη είναι ανάλογος με τη διαφορά στη μερική πίεση, το εμβαδό της μεμβράνης και τις ιδιότητες διάχυσης του αερίου και αντιστρόφως ανάλογος με το πάχος της μεμβράνης. Γενικά, τα αέρια διαχέονται εύκολα στις λιπιδικές διπλοστιβάδες και κατά συνέπεια στις κυτταρικές μεμβράνες. Η διάχυση μέσω διαμερισμάτων νερού ποικίλει ανάλογα με τις αρχές που αναφέρθηκαν προηγουμένως και επομένως η διάχυση είναι ανάλογη της διάχυσης στο νερό [102].

Φυσιολογία της μεταφοράς αερίων

Η πίεση έξω από το θωρακικό τοίχωμα και τις κυψελίδες είναι η ατμοσφαιρική πίεση (760 mmHg) και είναι πιο θετική σε σχέση με την πίεση στην υπεζωκοτική κοιλότητα (διαφορά 5 cm H₂O στη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα). Συμβατικά, η ατμοσφαιρική πίεση ορίζεται ως 0 cm H₂O.

Σύμφωνα με το νόμο του Boyle, ο αέρας εισέρχεται στο αναπνευστικό σύστημα μετά από την αύξηση του όγκου του θωρακικού τοιχώματος και τη σύσπαση του διαφράγματος και των μυών του θωρακικού τοιχώματος, που με τη σειρά τους προκαλούν πτώση πίεσης στο αναπνευστικό σύστημα. Αυτή η μείωση στην πίεση παράγει μια κλίση πίεσης ανάμεσα στην αναπνευστική οδό και το περιβάλλον και έτσι ο αέρας εισέρχεται στην αναπνευστική οδό.

Ο αέρας στις κυψελίδες έχει διαφορετική σύσταση σε σχέση με τον ατμοσφαιρικό αέρα, αν και έχουν τη ίδια πίεση. Η διαφορετική σύσταση οφείλεται στην υγροποίηση του αέρα καθώς εισέρχεται και μεταφέρεται μέσα στους αεραγωγούς. Η ανταλλαγή αερίων στα τριχοειδή προκαλεί αύξηση στη συγκέντρωση του CO₂ και μείωση στη συγκέντρωση του O₂.

Η πίεση του αζώτου είναι σταθερή γιατί το άζωτο δεν μεταβολίζεται. Έτσι, ο αέρας στις κυψελίδες αποτελείται από N₂ (571 mm Hg), O₂ (102 mm Hg), H₂O (47 mm Hg), και CO₂ (40 mm Hg) με την ολική πίεση να είναι 760 mmHg σύμφωνα με το νόμο του Dalton.

Οι κυψελίδες αλληλοεπιδρούν με τα πνευμονικά αρτηριόλια και φλεβίδια, όπου γίνεται η ανταλλαγή των αερίων. Η αναλογία των αερίων στα αρτηρίδια (όπως μετράται στο αρτηριακό αίμα) είναι: O₂ 97 mm Hg, CO₂ 40 mm Hg, H₂O 47 mm Hg πάντα σταθερό, και N₂ 569 mm Hg με τη συνολική πίεση στα 753 mm Hg. Έτσι, υπάρχει μια κλίση πίεσης ανάμεσα στις κυψελίδες και στα αρτηριόλια που είναι 7 mmHg. Οι ιστοί απορροφούν O₂ και αποβάλλουν CO₂ στο αίμα με μια αναλογία γνωστή ως αναπνευστικό πηλίκιο που είναι 0.8. Όμως, λόγω

διαφοράς στη διαλυτότητα ανάμεσα στο O_2 και το CO_2 , η αλλαγή στη συγκέντρωση του οξυγόνου είναι μεγαλύτερη. Η συγκέντρωση των N_2 και H_2O είναι σταθερή, αφού δε μεταβολίζονται στο σώμα. Στα πνευμονικά φλεβίδια, η πίεση είναι 702 mmHg [N_2 (569 mm Hg), H_2O (47 mm Hg), O_2 (40 mm Hg), and CO_2 (46 mm Hg)], παρέχοντας μια κλίση πίεσης 58 mmHg σε σχέση με την ατμοσφαιρική πίεση στις κυψελίδες.

Συνεπώς, η μερική πίεση του οξυγόνου που είναι 95 mmHg στο αρτηριακό αίμα μειώνεται σε 40 mmHg στο φλεβικό αίμα, μια διαφορά που ισοδυναμεί με 55 mmHg. Το διοξείδιο του άνθρακα, CO_2 , έχει μερική πίεση 40 mm Hg στο αρτηριακό αίμα και 45 mmHg στο φλεβικό αίμα, μια αύξηση μόνο 5mmHg. Η ολική πίεση των διαλυμένων αερίων στο φλεβικό αίμα είναι 703 mmHg, 54 mm Hg (72cm H_2O) χαμηλότερη από τα 757 mmHg στο αρτηριακό αίμα και στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Αυτή η κλίση πίεσης προστατεύει την υπεζωκοτική κοιλότητα από τον αυτόματο σχηματισμό αερίου εάν η υδροστατική πίεση δεν υπερβαίνει τα -72 cm H_2O .

Εφόσον τα αέρια τείνουν να μετακινούνται από υψηλότερες σε χαμηλότερες πιέσεις, θεωρητικά, εάν ένα αέριο έχει πίεση κοντά στην ατμοσφαιρική πίεση, θα μεταφερθεί ευκολότερα στο φλεβικό σύστημα παρά στο αρτηριακό.

Όταν δεν υπάρχει ανοιχτή επικοινωνία, τα αέρια διαχέονται μέσω ιστών ή/ και μεμβρανών, όπως αναφέρεται στο νόμο του Fick. Αυτό συμβαίνει με το οξυγόνο, το άζωτο και το διοξείδιο του άνθρακα στον κυψελιδο-αιματικό φραγμό.

Με βάση τα παραπάνω, θα περίμενε κανείς ότι η κλίση πίεσης των 5 cm H_2O ανάμεσα στις κυψελίδες και την υπεζωκοτική κοιλότητα, θα οδηγούσε στη διάχυση των αερίων σε αυτήν. Όμως επειδή η υποατμοσφαιρική/ αρνητική κλίση πίεσης των 58 mm Hg (78 cm H_2O) ανάμεσα στα φλεβίδια και στις κυψελίδες παρέχει μια καθαρή κλίση πίεσης 73 cm H_2O ανάμεσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα και το φλεβικό σύστημα, όλα τα αέρια στην υπεζωκοτική κοιλότητα συνεχώς επαναρροφούνται, κυρίως από το φλεβικό σύστημα, γι' αυτό στην υπεζωκοτική κοιλότητα δεν υπάρχουν αέρια υπό κανονικές συνθήκες [27].

Μία ακόμα εξήγηση γι' αυτό είναι ότι τα ανατομικά στρώματα που περιβάλλουν τις κυψελίδες δεν επιτρέπουν στον αέρα να εισέλθει στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Ο σπλαχνικός υπεζωκότας αποτελεί ένα σημαντικό φραγμό για τα αέρια των κυψελίδων. Σε καταστάσεις υψηλών πιέσεων (πχ χειρισμός Valsalva ή έντονος και εκτεταμένος βήχας), αέρας μπορεί τότε να περάσει από το σπλαχνικό υπεζωκότα στην υπεζωκοτική κοιλότητα.

Έχει φανεί ότι το μεσοθήλιο παρέχει αντίσταση στη ροή και δεν προσφέρει απεριόριστη διέλευση σε σωματίδια και αέρια όπως πιστευόταν κάποτε.

Εάν για οποιοδήποτε λόγο, αέρας μπει στην υπεζωκοτική κοιλότητα, ο επακόλουθος ρυθμός απορρόφησης των αερίων θα ακολουθήσει το νόμο του Fick και θα εξαρτηθεί από την έκταση και την κατάσταση της υπεζωκοτικής μεμβράνης και τις ιδιότητες του κάθε αερίου στο μίγμα [102].

Μηχανικές ιδιότητες

Η βασικότερη λειτουργία του υπεζωκότα και της υπεζωκοτικής κοιλότητας είναι ότι επιτρέπουν στους πνεύμονες να εκπτύσσονται και να συμπύσσονται εύκολα μέσα στο θώρακα. Ο υπεζωκότας επιτρέπει στους πνεύμονες να κινούνται με ελάχιστη τριβή και να προσαρμόζουν το σχήμα τους κατά τις αλλαγές σε μέγεθος. Ο σπλαχνικός υπεζωκότας ενεργεί διπλά: μειώνει τον όγκο του πνεύμονα και δημιουργεί την ελαστική πίεση επαναφοράς. Η συμμετοχή του υπεζωκότα στην ελαστική επαναφορά του πνεύμονα οφείλεται στο ελαστικό δίκτυο που επιστρέφει στη θέση ηρεμίας όταν οι εισπνευστικές πιέσεις είναι αμελητέες. Οι επιφάνειες του υπεζωκότα έχουν ένα στρώμα φωσφολιπιδίων που είναι ηλεκτρικά φορτισμένο. Οι δύο υπεζωκοτικές επιφάνειες επομένως απωθούν η μία την άλλη, γεγονός που προλαμβάνει την τριβή και προσκόλληση. Κατά την αναπνοή οι δύο υπεζωκοτικές επιφάνειες κινούνται ταυτόχρονα. Η σχετική ταχύτητα ολίσθησης είναι περίπου 10 cm/sec στον άνθρωπο. Οι ελαστικές ιδιότητες του σπλαχνικού και του τοιχωματικού υπεζωκότα είναι παρόμοιες [27].

Οι μηχανισμοί που κρατούν τον πνεύμονα κοντά στο θωρακικό τοίχωμα είναι περίπλοκοι και εξαρτώνται κυρίως από δύο φυσιολογικές διαδικασίες: αυτές που εξασφαλίζουν συνεχή απομάκρυνση του υπεζωκοτικού υγρού και αυτές που αποτρέπουν τη συγκέντρωση ελεύθερων αερίων στην υπεζωκοτική κοιλότητα (βλ. άνω). Αυτοί οι μηχανισμοί χρειάζονται την αλληλεπίδραση διαφορετικών πιέσεων.

Η υπεζωκοτική κοιλότητα μπορεί να συγκεντρώσει μεγάλες ποσότητες υγρού, γιατί έχει υποατμοσφαιρική πίεση με μεγάλη ευενδοτότητα. Υπό κανονικές συνθήκες, η υποατμοσφαιρική πίεση στην υπεζωκοτική κοιλότητα κρατά το σπλαχνικό υπεζωκότα, που είναι κολλημένος στον πνεύμονα, μηχανικά συζευγμένο με τον τοιχωματικό υπεζωκότα, που πρόσκειται στο θωρακικό τοίχωμα. Η υποατμοσφαιρική πίεση επιτρέπει στην υπεζωκοτική

κοιλότητα να συλλέγει το επιπλέον υγρό που παράγεται αλλού στο σώμα. Η ισορροπία των πιέσεων στις υπεζωκοτικές κοιλότητες κρατά το μεσοθωράκιο στη μέση γραμμή [103].

Η υπεζωκοτική κοιλότητα φυσιολογικά περιέχει ένα μικρό ποσοστό υγρού περίπου 0.16-0.36 ml/kg, που αντιστοιχεί σε λιγότερο από 12 ml ανά ημιθωράκιο [104]. Αυτή η μικρή ποσότητα υγρού διανέμεται σε όλη την υπεζωκοτική κοιλότητα με μέσο πάχος 10-20 μm , με το μεγαλύτερο πάχος να συναντάται στις εξαρτώμενες περιοχές. Το υγρό διαχωρίζει πλήρως τα δύο πέταλα του υπεζωκότα. Έτσι, η υπεζωκοτική κοιλότητα είναι μία αληθής και όχι δυνητική κοιλότητα αλλά είναι ιδιαίτερα δύσκολο να μελετηθεί λόγω της πολύ λεπτής (10 μm) και ευρείας (1-2 m^2) έκτασής της.

Λόγω αυτής της δυσκολίας, έχει υπάρξει διαμάχη σχετικά με την προέλευση και κίνηση του υπεζωκοτικού υγρού. Αυτό που πιστεύεται κατά συναίνεση τώρα είναι ότι το υπεζωκοτικό υγρό ρέει μέσω διήθησης από τα συστηματικά αγγεία και απορροφάται στα λεμφαγγεία με ανάλογο τρόπο όπως σε άλλους διάμεσους χώρους στο σώμα. Αυτή η άποψη ενισχύεται από πολλές αποδείξεις συχνά μέσω μελετών με μη επεμβατικές ή ελάχιστα επεμβατικές πειραματικές προσεγγίσεις όπως στα πρόβατα που έχουν ανατομία του υπεζωκότα παρόμοια με αυτή του ανθρώπου [34, 36].

Η πίεση στον υπεζωκότα

Η πίεση στην υπεζωκοτική κοιλότητα (P_{PL}) προκύπτει από τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος και προέρχεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$P_{\text{RS}} = P_{\text{L}} + P_{\text{W}}$$

Όπου P_{RS} είναι η πίεση του αναπνευστικού συστήματος, P_{L} η πίεση που προκαλείται από τον πνεύμονα και P_{W} η πίεση που αναπτύσσεται στο θωρακικό τοίχωμα.

Οι πιέσεις που μετρώνται στα όρια αυτών των δομών είναι η κυψελιδική πίεση (P_{ALV}), η υπεζωκοτική πίεση (P_{PL}) και η περιβαλλοντική βαρομετρική πίεση (P_{BAR}). Η P_{PL} είναι ίση με τη διαφορά ανάμεσα στην κυψελιδική πίεση και την πίεση που προκαλείται από τον πνεύμονα (P_{L}) σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση:

$$P_{\text{PL}} = P_{\text{ALV}} - P_{\text{L}}$$

Σε στατικές καταστάσεις, η κυψελιδική πίεση είναι μηδέν οπότε:

$$P_{PL} = - P_L$$

Δηλαδή, η υπεζωκοτική πίεση είναι ανάλογη της πίεσης που αναπτύσσεται στον πνεύμονα. Όταν ο πνευμονικός όγκος βρίσκεται στη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, οι ελαστικές δυνάμεις του πνεύμονα και του θώρακα βρίσκονται σε ισορροπία και η υπεζωκοτική πίεση είναι ίση με -2 έως -5 cm H₂O. Όσο ο πνευμονικός όγκος αυξάνεται κατά την εισπνοή στη ζωτική χωρητικότητα, η υπεζωκοτική πίεση γίνεται σταδιακά πιο αρνητική: -25 έως -35 cm H₂O. Σε κάθε κατάσταση όπου η ελαστική επαναφορά του πνεύμονα αυξάνεται, όπως στη διάμεση ίνωση, ατελεκτασία ή εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος, η υπεζωκοτική πίεση γίνεται πιο υποατμοσφαιρική. Όταν η αντίσταση των αεραγωγών αυξάνεται όπως στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, και στην απόφραξη από ξένο σώμα ή εκκρίσεις, η υπεζωκοτική πίεση γίνεται πιο αρνητική κατά την εισπνοή.

Η υπεζωκοτική πίεση δεν είναι ενιαία. Υπάρχει μια κάθετη κλίση πίεσης από την κορυφή προς τη βάση στη θωρακική κοιλότητα. Καθοριστικοί παράγοντες είναι το αποτέλεσμα της βαρύτητας στον πνεύμονα, το μέγεθος, ο όγκος, το σχήμα και η θέση του πνεύμονα. Η υπεζωκοτική πίεση μεταβάλλεται περίπου κατά 0.25 cm H₂O ανά εκατοστό ύψους και είναι πιο αρνητική στην κορυφή (-7 έως -9 cm H₂O) από τη βάση του πνεύμονα (0 έως -2 cm H₂O) σε όρθια θέση [27].

ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟ ΥΓΡΟ

Υπό φυσιολογικές συνθήκες μόνο μια μικρή ποσότητα υπο-ογκωτικού υπεζωκοτικού υγρού είναι παρούσα, 0.3 ml/kg [105].

Πίνακας 1: Σύνθεση του φυσιολογικού υπεζωκοτικού υγρού [106]

Όγκος: 0.1-0.2 mL/kg
Πρωτεΐνη : 10-20 g/L
Αλβουμίνη: 50%-70%
Γλυκόζη: Όπως στο πλάσμα
Γαλακτική αφυδρογονάση (LDH): <50% του επιπέδου στο πλάσμα
Κύτταρα/mm ³ : 4500
Μεσοθηλιακά κύτταρα: 3%
Μονοκύτταρα: 54%
Λεμφοκύτταρα: 10%
Κοκκιοκύτταρα: 4%
Μη ταξινομημένα 29%
pH: 7.38 (μικτό φλεβικό αίμα + 0.02)
Μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα : 45 mm Hg (= μικτό φλεβικό αίμα)
Διττανθρακικά: 25 mmol/L (= μικτό φλεβικό αίμα)

Το υπεζωκοτικό υγρό εκκρίνεται συνεχώς κυρίως μέσω διήθησης από τα μικροαγγεία του υπεζωκότα, κυρίως στις λιγότερο εξαρτώμενες περιοχές της κοιλότητας. Οι περισσότερες καταγεγραμμένες τιμές της ποσότητας του υπεζωκοτικού υγρού που παράγεται, προέρχονται από μελέτες στα ζώα μια που είναι δύσκολο να τεκμηριωθούν στον άνθρωπο και κυμαίνονται από 0.02 έως 2 ml/kg/h. Όσο πιο μεγάλο είναι το θηλαστικό, τόσο μικρότερη σχετικά είναι η ποσότητα του υπεζωκοτικού υγρού που κυκλοφορεί.

Η εξίσωση του Starling δηλώνει ότι η ροή του υγρού μέσω μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης όπως ο υπεζωκότας εξαρτάται από τρεις παράγοντες: το συντελεστή διαπερατότητας του υπεζωκότα, τη διαφορά στις υδροστατικές πιέσεις και τη διαφορά στις οσμωτικές πιέσεις κατά μήκος του υπεζωκότα [107].

$$F = K \times [(P_{CAP} - P_{PL}) - \sigma (\pi_{CAP} - \pi_{PL})]$$

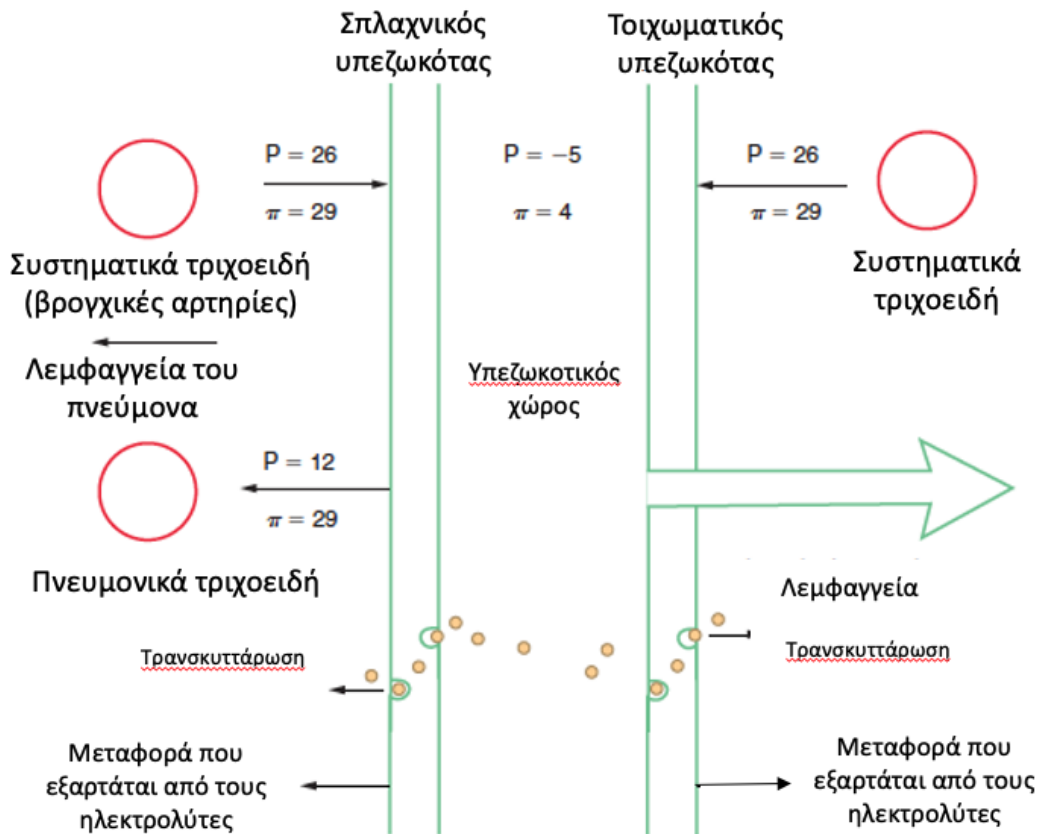
σ = Συντελεστής ανάκλασης

F είναι η κίνηση του υγρού διαμέσω του υπεζωκότα, K είναι ο συντελεστής διαπερατότητας, P_{CAP} είναι η υδροστατική τριχοειδική πίεση, P_{PL} είναι η υδροστατική υπεζωκοτική πίεση, π_{CAP} είναι η οσμωτική τριχοειδική πίεση, π_{PL} είναι η οσμωτική υπεζωκοτική πίεση και σ ο συντελεστής ανάκλασης πρωτεΐνης.

Ο συντελεστής διαπερατότητας K είναι ίσος με το γινόμενο $L_p * S$, όπου L_p είναι η ενδογενής διαπερατότητα του ενδοθηλιακού τοιχώματος και αντανακλά τη διανομή των ανοιγμάτων των μικρών πόρων (διαμέτρου 5nm) στο φράγμα της παρακυτταρικής μεμβράνης μέσω του οποίου ρέει το νερό. S είναι η ολική επιφάνεια διαθέσιμη για διήθηση. Οι πρωτεΐνες επίσης μετακινούνται μέσω φραγμών μαζί με το νερό μέσω ενός συστήματος πόρων που επιτρέπει τη διόδό τους. Ο συντελεστής ανάκλασης πρωτεΐνης σ ορίζει πόσο εύκολο είναι για μια δεδομένη πρωτεΐνη να περάσει έναν φραγμό. Η τιμή του σ ποικίλλει από 1 (ο φραγμός είναι αδιαπέρατος για πρωτεΐνες) σε 0 (κανένας περιορισμός στη διέλευση των πρωτεϊνών). Οι πόροι που επιτρέπουν τη μεταφορά των πρωτεϊνών είναι μεγαλύτεροι (διάμετρος 30 έως 50 nm) αλλά η μέση πυκνότητά τους είναι χαμηλή [108].

Όμως πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το σύστημα διάχυσης των υγρών κατά μήκος του τοιχωματικού υπεζωκότα είναι πιο περίπλοκο από αυτό που αναφέρει η εξίσωση Starling. Ο τοιχωματικός υπεζωκότας είναι μια περίπλοκη μεμβράνη που επιτρέπει την εκλεκτική διέλευση πρωτεϊνών και διαλυμένων ουσιών. Αυτό εξηγεί τη χαμηλή συγκέντρωση πρωτεϊνών στο υπεζωκοτικό υγρό σε σχέση με τον εξωυπεζωκοτικό διάμεσο ιστό.

Μια εξήγηση των σημαντικότερων μηχανισμών της μεταφοράς υγρού κατά μήκος του υπεζωκότα παρουσιάζεται στην παρακάτω εικόνα. Η καθαρή επίδραση της εξίσωσης του Starling στον τοιχωματικό υπεζωκότα είναι η εισροή υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα και το αντίθετο ισχύει για το σπλαχνικό υπεζωκότα [27].



Εικόνα 5: Ο μηχανισμός της ανταλλαγής του υπεζωκοτικού υγρού στο επίπεδο του τοιχωματικού και του σπλαχνικού υπεζωκότα. P είναι η υδροστατική πίεση και π είναι η οσμωτική πίεση (σε cm H₂O). Τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση της ροής. Σε περιοχές όπου ο υπεζωκότας αγγειώνεται από τη συστηματική κυκλοφορία, το καθαρό ισοζύγιο πιέσεων, σύμφωνα με την εξίσωση του Starling, ευνοεί τη διήθηση (filtration) του υγρού προς την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η τριχοειδική υδροστατική πίεση είναι χαμηλότερη στα τριχοειδή της πνευμονικής κυκλοφορίας, και το ισοζύγιο των πιέσεων ευνοεί την επαναρρόφηση του υπεζωκοτικού υγρού μέσω του σπλαχνικού υπεζωκότα. Όμως η μεγαλύτερη επαναρρόφηση συμβαίνει με τα λεμφικά κανάλια του τοιχωματικού υπεζωκότα [27].

Το υπεζωκοτικό υγρό παράγεται κυρίως στις λιγότερο εξαρτημένες περιοχές του τοιχωματικού υπεζωκότα και κυρίως παροχετεύεται από τα λεμφικά στόματα του τοιχωματικού υπεζωκότα [109]. Ο σπλαχνικός υπεζωκότας βασικά δεν ανακυκλώνει το υπεζωκοτικό υγρό σε φυσιολογικές συνθήκες γιατί λόγω του μεγαλύτερου πάχους του, έχει διαπερατότητα περίπου 10 φορές λιγότερη από αυτή του τοιχωματικού υπεζωκότα [110].

Και οι δύο υπεζωκοτικές επιφάνειες είναι εφοδιασμένες με σύστημα απομάκρυνσης υγρού που είναι ηλεκτρολυτικά συζευγμένο. Τα πιο σημαντικά συστήματα είναι η διπλή ανταλλαγή ενδοαυλικού (luminal) $\text{Na}^+/\text{H}^+-\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ και ο συµμεταφορέας Na^+ -γλυκόζης συζευγµένος µε µια βασικοπλάγια $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ αση. Αυτή είναι µια ενεργή µεταφορά διαλυµένων ουσιών και υγρών που είναι ανεξάρτητη από τις υδροστατικές πιέσεις [111]. Επιπλέον, τα µεσοθηλιακά κύτταρα καλύπτουν τις επιφάνειες του υπεζωκότα και µπορούν να παρέχουν ροή και τρανσκυττάρωση πρωτεϊνών κατά µήκος της κυτταρικής επιφάνειας, που είναι ένας πολύ σηµαντικός µηχανισµός για τη µεταφορά σωματιδίων µε µεγάλο µοριακό µέγεθος. Επίσης υπάρχει και άµεση απορροή µέσω των λεµφικών στοµάτων. Τα λεµφαγγεία του τοιχωµατικού υπεζωκότα, µέσω του συσταλτού τοιχώµατός τους, µπορούν να δηµιουργήσουν αρνητική πίεση και να απορροφήσουν το υπεζωκοτικό υγρό. Η επικράτηση των λεµφικών στοµάτων στο πιο εξαρτώµενο τµήµα του θώρακα επίσης δηµιουργεί µια ροή του υπεζωκοτικού υγρού από τη θέση παραγωγής του στο ανώτερο τµήµα του θώρακα προς το κατώτερο τµήµα της θωρακικής κοιλότητας. Η ισορροπία της απορροής των µηχανισµών που αναφέρθηκαν οδηγεί προς µια καθαρή απορρόφηση του υπεζωκοτικού υγρού µέσω του τοιχωµατικού υπεζωκότα.

Εάν ο ρυθµός διήθησης ξεπερνά το ρυθµό της µέγιστης απορρόφησης ή εάν ένας από τους βασικούς µηχανισµούς απορρόφησης αλλάξει, τότε το υγρό συσσωρεύεται την υπεζωκοτική κοιλότητα [112]. Οι αιτίες της υπεζωκοτικής συλλογής µπορεί να υποδιαιρεθούν σε τρεις κατηγορίες:

1. Αυτές που διαταράσσουν την ισορροπία των διυπεζωκοτικών πιέσεων
2. Αυτές που διαταράσσουν τη λεµφική ροή
3. Αυτές που προκαλούν (αυξηµένη) διαπερατότητα στο µεσοθήλιο και στο τριχοειδικό ενδοθήλιο

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τις δυνάµεις του Starling είναι συνήθως εξουπεζωκοτικές. Αυτοί που επηρεάζουν τη λεµφική αποχέτευση έχουν υπεζωκοτική ή εξουπεζωκοτική προέλευση. Αυτοί που προκαλούν απώλεια της εκλεκτικότητας των µεµβρανών αφορούν το µεσοθήλιο του υπεζωκότα. Άλλοι, λιγότερο σαφείς παράγοντες περιλαµβάνουν την άµεση δίοδο υγρών και πρωτεΐνης στην υπεζωκοτική κοιλότητα (όπως έχει φανεί σε πειραµατικά µοντέλα συµφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και πνευµονικού οιδήµατος που προκαλείται χηµικά). Επίσης, το περιτοναϊκό υγρό µπορεί να περάσει στο θώρακα µέσω πόρων στο διάφραγµα σε ασθενείς µε ασκίτη ή σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή διάλυση.

Εάν η παθολογική διεργασία έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη διαφυγή πρωτεϊνών στην υπεζωκοτική κοιλότητα, η συλλογή θα γίνει εξίδρωμα, αλλιώς θα είναι δίδρωμα. Η κλινική διαφοροποίηση ανάμεσα στα δύο γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια του Light.

ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΕΣ (ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ-ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ)

Η υπεζωκοτική συλλογή δημιουργείται από αύξηση της εισόδου ή μείωση της εξόδου του υγρού στον υπεζωκοτικό χώρο, ή συνηθέστερα και από τα δύο.

Μια μεμονωμένη αύξηση της εισόδου του υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα εξισορροπείται κατά κανόνα από την αυξημένη απορρόφησή του. Για να εμφανιστεί και να διατηρηθεί μια συλλογή υγρού, η είσοδος του υγρού πρέπει να αυξηθεί πάνω από 30 φορές, από 15 ml/ημέρα σε 400 ml/ημέρα σε άτομο 60 κιλών και να μείνει σε αυξημένα επίπεδα για όλη τη διάρκεια της συλλογής. Κλινικά, τέτοιου είδους συλλογή εμφανίζεται σε έναν κατά τ' άλλα υγιή άνθρωπο που έχει υπερφόρτωση όγκου. Αυτές οι συλλογές είναι παροδικές, όταν οι μηχανισμοί απορρόφησης είναι φυσιολογικοί.

Μία μεμονωμένη μείωση στην απορρόφηση του υγρού θα χρειαζόταν 33 ημέρες για να σχηματιστεί μια συλλογή 500 ml. Κλινικά τέτοιες συλλογές είναι πχ διδρώματα σε κακοήθεια όπου αυτή διηθεί τα λεμφαγγεία που παροχετεύουν το υγρό από την υπεζωκοτική κοιλότητα.

Οι περισσότερες συλλογές προκαλούνται τόσο από αύξηση στην είσοδο του υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα όσο και από μείωση της εξόδου του. Αυτές οι δύο καταστάσεις μπορεί να συμβούν ταυτόχρονα, λόγω της ίδιας νόσου ή να αναπτύσσονται ξεχωριστά σε άλλες χρονικές περιόδους και για διαφορετικούς λόγους. Όταν η ισορροπία ανάμεσα στην είσοδο και στην έξοδο του υγρού διαταραχθεί, η συλλογή μπορεί να συνεχίσει να αυξάνεται μέχρι καταλάβει όλη την υπεζωκοτική κοιλότητα, γεγονός που χρήζει επείγουσας κλινικής αντιμετώπισης ή μπορεί να φτάσει σε μια σταθερή κατάσταση σε ενδιάμεσο μέγεθος [103, 107].

Οι υπεζωκοτικές συλλογές αποτελούν ένα συχνό και σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Με τη θωρακοκέντηση και την ανάλυση των βιοχημικών χαρακτηριστικών μιας υπεζωκοτικής συλλογής μπορεί να διαγνωστεί η αιτία μιας συλλογής. Η αξιολόγηση μιας συλλογής γίνεται

εύκολα με την μη επεμβατική αξονική τομογραφία. Η θωρακοσκόπηση χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της υπεζωκοτικής νόσου. Η πλευροδεσία για τις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές χρησιμοποιείται ευρέως.

Οι υπεζωκοτικές συλλογές εμφανίζονται λόγω διαταραχής στους μηχανισμούς που υπό φυσιολογικές συνθήκες μεταφέρουν 5 με 10 λίτρα υγρού μέσω του υπεζωκοτικού χώρου κάθε 24 ώρες και το επαναρροφούν, αφήνοντας μόνο 5 με 20 ml στην κοιλότητα κάθε φορά.

Η υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να προκληθεί από αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών (φλεγμονή ή εμφυτεύσεις όγκου), αυξημένη υδροστατική πίεση (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), μειωμένη ογκωτική πίεση (υποαλβουμιναιμία), αυξημένη αρνητική ενδοθωρακική πίεση (ατελεκτασία), και μειωμένη λεμφική παροχέτευση (απόφραξη των λεμφαγγείων από όγκο ή ίνωση λόγω ακτινοβολίας).

Σε ασθενείς με καρκίνο, αρκετοί διαφορετικοί μηχανισμοί συχνά συμβάλλουν στη δημιουργία μιας συλλογής. Αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί να σχετίζονται άμεσα με τον όγκο (εναποθέσεις στον υπεζωκότα που οδηγούν σε αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και ακολούθως αυξημένη παραγωγή υγρού και μειωμένη επαναρρόφηση του υγρού λόγω απόφραξης λεμφαγγείων από τον όγκο) ή σε υποκείμενα ιατρικά προβλήματα (πχ συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υποπρωτεϊναιμία, σύνδρομο άνω κοίλης, περικαρδίτιδα), ή σε συνδυασμό και των δύο [113].

Μετά θάνατον μελέτες δείχνουν ότι η διήθηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων αλλά όχι η έκταση της νόσου στον υπεζωκότα προβλέπει την παρουσία συλλογής. Αυτό υποστηρίζει την άποψη ότι η διήθηση του όγκου στα λεμφαγγεία μειώνει τη λεμφική απορροή του υπεζωκοτικού υγρού μέσω των στομάτων στον τοιχωματικό υπεζωκότα, συνεισφέροντας στη δημιουργία συλλογής [114]. Οι αιμορραγικές κακοήθεις συλλογές, στο ένα τρίτο των ασθενών, οφείλονται στην άμεση διήθηση των αγγείων του υπεζωκότα ή σχετίζονται με αυξημένη αγγειογένεση λόγω του όγκου [115].

Οι συλλογές που μπορεί να εμφανιστούν σε καρκινοπαθείς χωρίς διήθηση του υπεζωκότα από τον όγκο και χωρίς καρκινικά κύτταρα ονομάζονται παρα-κακοήθεις συλλογές και είναι δευτεροπαθείς λόγω πνευμονικής εμβολής, χυλοθώρακα, μετα-αποφρακτικής πνευμονίτιδας, ατελεκτασίας ή παγιδευμένου πνεύμονα [114].

Εξάπλωση της νόσου στον υπεζωκότα και μοριακοί μηχανισμοί

Για να εδραιωθούν στον υπεζωκότα, τα καρκινικά κύτταρα πρέπει να φτάσουν και να προσκολληθούν στο μεσοθήλιο, να ξεφύγουν από την αντικαρκινική ανοσιακή αντίδραση, να διεισδύσουν στον ιστό και να αποκτήσουν πρόσβαση σε θρεπτικά συστατικά [114, 116]. Τα καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν σιλαδάση που απομακρύνει τον γλυκοκάλυκα των μεσοθηλιακών κυττάρων και βοηθά την προσκόλληση στην επιφάνεια του υπεζωκότα [117].

Επίσης, τα καρκινικά κύτταρα μπλοκάρουν την ενδοστατίνη των μεσοθηλιακών κυττάρων και είτε διεγείρουν την αύξηση των μεσοθηλιακών κυττάρων είτε την απόπτωσή τους [118]. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα *in vivo* εντός της συλλογής πολλαπλασιάζονται πιο αργά από ότι σε καλοήθεις συλλογές [119].

Η διαφυγή από το ανοσολογικό σύστημα διευκολύνει την ανάπτυξη του όγκου. Στην υπεζωκοτική κοιλότητα, αυτό ενισχύεται από κυτοκίνες που διαθέτουν ανοσοανασταλτικές ιδιότητες και από λεμφοκύτταρα CD4+ με ανοσοκατασταλτικές και προ-καρκινικές ιδιότητες [120].

Η κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή χαρακτηρίζεται από την ελαττωματική πρόσληψη, ενεργοποίηση και κυτταροτοξικότητα των κυττάρων CD8+ [121]. Μακροφάγα από κακοήθεις συλλογές εμφανίζουν μειωμένη κυτταροτοξική δραστηριότητα έναντι των αυτόλογων καρκινικών κυττάρων αλλά και αναστέλλουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων [122]

Όταν τα καρκινικά κύτταρα αποσπώνται από τους όγκους του υπεζωκότα, στερούνται τα θρεπτικά εφόδια από τα αγγεία του όγκου και της υποστήριξης από κύτταρο σε κύτταρο. Ωστόσο, τα καρκινικά κύτταρα που επιπλέουν όχι μόνο επιβιώνουν αλλά παραμένουν σε θέση να σχηματίσουν δευτεροπαθείς εναποθέσεις σε απομακρυσμένες θέσεις της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Αυτό υποδηλώνει ότι μπορούν να αντλούν ενέργεια και αυξητικούς παράγοντες από την κακοήθη συλλογή.

Η αυξημένη παραγωγή του υπεζωκοτικού υγρού είναι βασική για τον σχηματισμό της κακοήθους συλλογής και υπαγορεύεται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση όγκου-ξενιστή, η οποία προκαλεί φλεγμονή του υπεζωκότα, αγγειογένεση του όγκου και αγγειακή υπερδιαπερατότητα. Διάφορα μόρια παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής. Για παράδειγμα, ο TNF- α [123], η IL-6 [124] και η οστεοποντίνη [125]

συμμετέχουν σε κύκλους θετικής ανατροφοδότησης (positive feedback loops) που ρυθμίζουν την ενεργοποίηση του NF-κB/Stat3 του όγκου που προάγει το σχηματισμό της συλλογής.

Μεσολαβητές που προέρχονται από τον όγκο όπως ο VEGF και ο TNF-α [123] διεγείρουν άμεσα την εισροή φλεγμονωδών κυττάρων και/ή αγγειακές αλλαγές. Η οστεοποντίνη του όγκου προστατεύει κατά της απόπτωσης και η οστεοποντίνη του ξενιστή προάγει την αγγειογένεση και φλεγμονή του υπεζωκότα. Η οστεοποντίνη και από τις δύο πλευρές προκαλεί αγγειακή διαρροή [125]. Η IL-5 του ξενιστή προάγει τη συλλογή διευκολύνοντας την εισροή ηωσινοφίλων και κατασταλτικών κυττάρων του μυελού (που προάγουν τον όγκο) [126]. Μια ποικιλία από παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του VEGF, του TNF-α και της αγγειοποιητίνης, καθώς και το ζολενδρονικό οξύ, ένας διπλός ανταγωνιστής του VEGF-R/sTie2, η βορτεζομίμη και η ενδοστατίνη μπορούν να περιορίσουν το σχηματισμό κακοήθους συλλογής σε ζωικά μοντέλα [127].

Κλινική παρουσίαση και διάγνωση

Οι μικρές υπεζωκοτικές συλλογές είναι ασυμπτωματικές. Οι μεγαλύτερες προκαλούν δύσπνοια, βήχα και θωρακικό άλγος. Η δύσπνοια οφείλεται στη μείωση του όγκου του σύστοιχου πνεύμονα και τη μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς την άλλη πλευρά και η βαρύτητά της εξαρτάται από την ταχύτητα της συσσώρευσης του υγρού και λιγότερο από την συνολική ποσότητα του υγρού. Μπορεί επίσης να οφείλεται στη μετατόπιση του διαφράγματος ουραία. Το θωρακικό άλγος οφείλεται συνήθως στη διήθηση του τοιχωματικού υπεζωκότα, των πλευρών και άλλων μεσοπλευρίων δομών. Πολλοί ασθενείς με προχωρημένη κακοήθη νόσο έχουν και γενικά συμπτώματα όπως καχεξία και απώλεια βάρους. Το 25% των ασθενών έχει καθόλου ή ελάχιστα συμπτώματα [107, 113].

Στην ακρόαση οι αναπνευστικοί ήχοι είναι μειωμένοι και στην επίκρουση υπάρχει αμβλύτητα.

Η κλινική εξέταση επιβεβαιώνεται από την ακτινογραφία θώρακος. Οι μικρές υπεζωκοτικές συλλογές (200-500 ml) προκαλούν εξάλειψη της πλευροδιαφραγματικής γωνίας. Οι ελεύθερες μεγάλες υπεζωκοτικές συλλογές εμφανίζουν το σημείο του μηνίσκου. Η πλάγια ακτινογραφία σε κατακεκλιμένη θέση επιβεβαιώνει το ελεύθερο υγρό. Οι τεράστιες συλλογές προκαλούν πλήρη θολεροποίηση του ημιθωρακίου.

Οι εγκυστωμένες συλλογές διαγιγνώσκονται πιο δύσκολα στην απλή ακτινογραφία. Απεικονίζονται ως θολερότητες διαφόρων μεγεθών και σχημάτων και μοιάζουν με αλλοιώσεις του παρεγχύματος όπως ατελεκτασία ή πύκνωση. Στη διάγνωση και στον εντοπισμό τους βοηθά το υπερηχογράφημα, αλλά πιο πολύ η αξονική τομογραφία, που μπορεί να απεικονίσει κάθε λεπτομέρεια ακόμα και εμφυτεύσεις στον τοιχωματικό υπεζωκότα. Η αξονική τομογραφία μπορεί να διαφοροδιαγνώσει υπεζωκοτικούς όγκους από παρεγχυματικές μάζες και να καταδείξει περιοχές πεπαχυσμένου υπεζωκότα. Η ύπαρξη υπεζωκοτικών όζων, η ανωμαλία, η πάχυνση του μεσοθωρακικού υπεζωκότα και το πάχος του τοιχωματικού υπεζωκότα >1 εκατοστό υποδηλώνουν μεγάλη πιθανότητα κακοήθους υπεζωκοτικής νόσου [128]. Το PET-CT μπορεί να δώσει περαιτέρω πληροφορίες, όπως επίσης η αυξημένη πρόσληψη FDG18 μπορεί υπό περιπτώσεις να υποδείξει κατάλληλη θέση για βιοψία όταν οι αρχικές εξετάσεις δεν είναι διαγνωστικές [116].

Η διάγνωση και αντιμετώπιση των συλλογών επηρεάζονται από την κλινική εικόνα. Σε κάποιους ασθενείς η λήψη ιστορικού και η κλινική εξέταση θα δώσουν μια καθαρή κλινική διάγνωση. Για παράδειγμα, μια μικρή υπεζωκοτική συλλογή σε έδαφος πνευμονίας που βελτιώνεται με χορήγηση αντιβιοτικών είναι πιθανότερο να είναι παραπνευμονική συλλογή που χρήζει ανάλογης αντιμετώπισης. Αντιθέτως, μία υπεζωκοτική συλλογή σε γυναίκα με ιστορικό καρκίνου του μαστού προ ετών χρήζει πιο εκτεταμένης διερεύνησης.

Το πρώτο βήμα σε κάθε ασθενή με υπεζωκοτική συλλογή είναι η προσεκτική λήψη ιστορικού και η κλινική εξέταση. Οι πιο συχνές αιτίες είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η βακτηριακή πνευμονία, η κακοήθεια και η πνευμονική εμβολή. Η ιογενής πνευμονία, η κίρρωση με ασκίτη, οι νόσοι κολλαγόνου, οι αγγειακές νόσοι και η φυματίωση είναι λιγότερο συχνές αιτίες.

Οι κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές αντιστοιχούν στο 22% όλων των υπεζωκοτικών συλλογών. Οι πιο κοινές αιτίες κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής είναι ο καρκίνος του πνεύμονα (2/3), ο καρκίνος του μαστού και το λέμφωμα (Hodgkin και non-Hodgkin). Ακολουθούν ο καρκίνος των ωθηκών και του στομάχου, σε ποσοστό λιγότερο από 5% και στους δύο [116]. Σε 10-15% των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται αιτία. Στους άνδρες, οι πιο κοινές αιτίες είναι ο καρκίνος του πνεύμονα (49%), το λέμφωμα (21%) και ο καρκίνος του γαστρεντερικού (7%), ακολουθούμενα από ουροποιητικό καρκίνο (6%) και μελάνωμα (1.4%). Στις γυναίκες, οι πιο κοινές αιτίες είναι ο καρκίνος του μαστού (37%), ο γυναικολογικός καρκίνος (20%) και ο καρκίνος του πνεύμονα (15%), ακολουθούμενα από λέμφωμα (8%),

καρκίνο του γαστρεντερικού (4%) και μελάνωμα (3%). Όμως πρακτικά όλες οι κακοήθειες μπορεί να δώσουν μεταστάσεις στον υπεζωκότα.

Πίνακας 2: Διαφορική διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών [113]

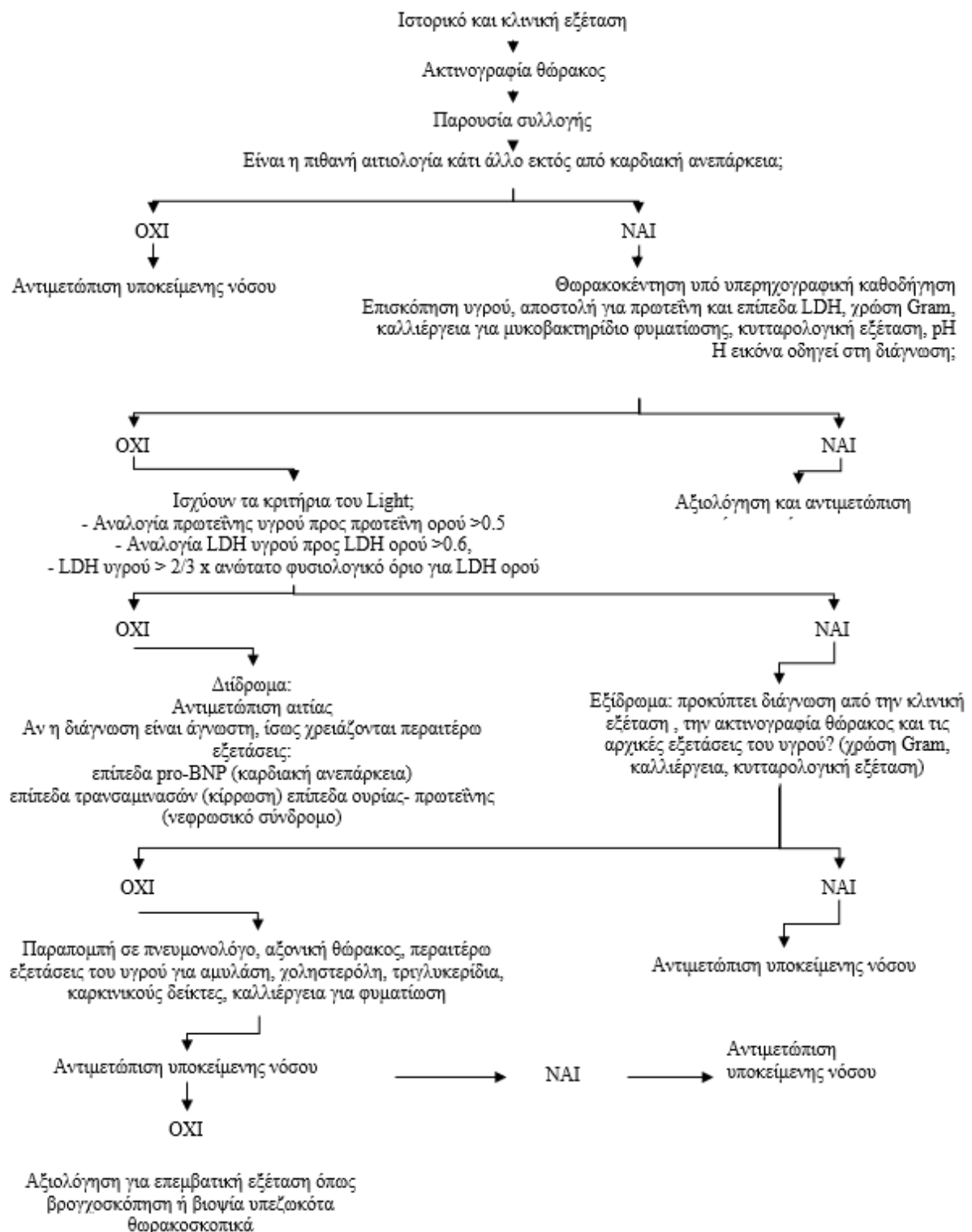
Διυδροματικές υπεζωκοτικές συλλογές

1. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
2. Κίρρωση ήπατος
3. Νεφρωσικό σύνδρομο
4. Περιτοναϊκή κάθαρση
5. Σπειραματονεφρίτιδα
6. Μυξοίδημα
7. Πνευμονική εμβολή
8. Σαρκοείδωση
9. Υποπρωτεϊναιμία
10. Ατελεκτασία
11. Απόφραξη άνω κοίλης φλέβας
12. Ουροθώρακας
13. Πνευμονική υπέρταση
14. Περικαρδιακή νόσος
15. Μετατόπιση κεντρικού φλεβικού καθετήρα εξω-αγγειακά
16. Διαφυγή εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή κοιλιοπεζωκοτικού καθετήρα

Εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές

1. Νεοπλαστικές νόσοι: Μεταστατική νόσος, μεσοθηλίωμα
2. Λοιμώδεις νόσοι: Βακτηριακές λοιμώξεις, φυματίωση, μυκητιασικές λοιμώξεις, παρασιτικές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις
3. Παρανεοπλασματικές συλλογές: αντιδραστική πλευρίτιδα λόγω υποκείμενου καρκίνου πνεύμονα, απόφραξης αεραγωγού ή ατελεκτασίας, πλευρίτιδα μετά από ακτινοθεραπεία
4. Αντιδραστικές: αντιδραστική πλευρίτιδα λόγω υποκείμενης πνευμονίας (παραπνευμονική)
5. Πνευμονική εμβολή
6. Γαστρεντερικές νόσοι: Παγκρεατίτιδα, χολοκυστίτιδα, ηπατικό απόστημα, απόστημα σπλήνός, διάτρηση οισοφάγου μετά από σκληροθεραπεία κίρσων οισοφάγου
7. Σύνδρομο μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου ή μετά από περικαρδιακτομή
8. Γυναικολογικά: Σύνδρομο Meigs, υπερδιέγερση ωοθηκών, ενδομητρίωση, επιπλοκές μετά από τοκετό
9. Αγγειακές κολλαγονικές νόσοι: Ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, φαρμακευτικός λύκος, σύνδρομο Sjogren, οικογενής Μεσογειακός πυρετός, κοκκιωμάτωση Wegener
10. Φάρμακα: Νιτροφουραντοΐνη, δανδρολένη, μεθυλσεργίδη, αμιοδαρόνη, βρωμοκρυπτίνη, προκαρβαζίνη, μεθοτρεξάτη, κλοζαπίνη, φενυτοΐνη, β αναστολείς
11. Αιμοθώρακας
12. Χυλοθώρακας (συνχότερα μετά από τραύμα ή σε ασθενείς με λέμφωμα)
13. Σαρκοείδωση
14. Λεμφοπλασμακυτταρικό λέμφωμα
15. Συλλογές χοληστερόλης (κυρίως σε φυματίωση, ρευματικές συλλογές και χρόνιες συλλογές)
16. Διάφορες αιτίες: Έκθεση σε αμίαντο – καλοήθης συλλογή, σύνδρομο κίτρινων ονύχων, ουραιμία, πνιγμός, αμυλοείδωση, ηλεκτρικά εγκαύματα, ιατρογενής τραυματισμός, σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής, εξωμυελική αιματοποίηση

Πίνακας 3: Αξιολόγηση της υπεζωκοτικής συλλογής [129]



Εάν η διάγνωση δεν είναι προφανής (πχ εμφανής καρδιακή ανεπάρκεια), το επόμενο βήμα είναι η θωρακοκέντηση (υπό καθοδήγηση με υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία), που είναι η πιο απλή επεμβατική εξέταση και πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή με ομόπλευρη υπεζωκοτική συλλογή. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται και επισκόπηση του υγρού. Κατά κανόνα, αιμορραγική συλλογή συναντάται σε πνευμονική εμβολή, κακοήθεια (47% όλων των αιμορραγικών συλλογών) ή στο τραύμα. Γαλακτώδες υγρό υποδηλώνει χυλοθώρακα, ενώ θολερό ή πυώδες υγρό είναι ενδεικτικό εμπύματος.

Το υπεζωκοτικό υγρό αποστέλλεται για κυτταρολογική εξέταση, που είναι η πρότυπη μέθοδος για τη διάγνωση κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής (ποσοστά επιτυχίας 62-90%), καλλιέργεια, αριθμό κυττάρων. Οι πιο πιθανοί καρκίνοι που δίνουν θετική κυτταρολογική εξέταση είναι ο καρκίνος των ωοθηκών, το αδenoκαρκίνωμα πνεύμονα, ο καρκίνος μαστού και ο γαστρεντερικός καρκίνος με ευαισθησία πάνω από 60%. Επίσης, υπολογίζεται η γλυκόζη, η πρωτεΐνη και η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) ορού και συλλογής.

Οι συλλογές χαρακτηρίζονται ως εξιδρώματα ή διδρώματα αναλόγως των επιπέδων της πρωτεΐνης και της LDH. Εξίδρωμα είναι μια συλλογή εάν η αναλογία πρωτεΐνης υγρού προς πρωτεΐνης ορού είναι μεγαλύτερη από 0.5, εάν η αναλογία της LDH υγρού προς την LDH ορού είναι μεγαλύτερη από 0.6 ή αν τα επίπεδα της LDH στην υπεζωκοτική συλλογή είναι μεγαλύτερα από τα 2/3 του ανώτερου φυσιολογικού ανώτερου ορίου στον ορό [130].

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι η πιο συχνή αιτία διδρώματος. Οι πιο κοινές αιτίες εξιδρώματος είναι η κακοήθεια, η λοίμωξη και η πνευμονική εμβολή.

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στη συλλογή επίσης βοηθά στη διαφοροδιάγνωση γιατί επίπεδα κάτω από 60 ml/dL συναντώνται μόνο σε 4 περιπτώσεις: κακοήθεια, φυματιώδη πλευρίτιδα, παραπνευμονικές συλλογές και ρευματοειδή υπεζωκοτική συλλογή. Έτσι πχ μια αιμορραγική συλλογή με χαμηλή γλυκόζη είναι πιθανό να είναι κακοήθεια. Εικάζεται ότι οι κακοήθεις συλλογές με χαμηλό pH (<7.3) και γλυκόζη κάτω από 60 ml/dL έχουν χειρότερη επιβίωση (όταν σχετίζονται με καρκίνο του πνεύμονα).

Άλλες βιοχημικές εξετάσεις βοηθούν επίσης. Η αμυλάση είναι αυξημένη σε τρεις κλινικές καταστάσεις: διάτρηση οισοφάγου, παγκρεατίτιδα και κακοήθεις συλλογές. Σε υποψία χυλοθώρακα, τα τριγλυκερίδια θα είναι πάνω από 110 mg/dl. Το συμπλήρωμα, ο ρευματοειδής παράγοντας και τα αντιπυρηνικά αντισώματα είναι συχνά αυξημένα σε νόσους κολλαγόνου και αγγειακές νόσους.

Άλλες εξετάσεις έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της αιτίας της συλλογής και ιδιαίτερα για να εξακριβωθεί εάν η συλλογή είναι κακοήθης. Κυρίως τα επίπεδα του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου: αν είναι μεγαλύτερα από 5.0 mg/ml αυτός είναι ένας ειδικός αλλά μη ευαίσθητος δείκτης κακοήθειας. Άλλοι δείκτες που έχουν αναφερθεί κατά καιρούς είναι το ισοένζυμο BB της κρεατινικής κινάσης, η δεαμινάση αδενοσίνης και η γαλακτοσυλική τρανσφεράση. Επίσης, διάφοροι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί για να ταυτοποιήσουν καρκινικά κύτταρα και να τα διαφοροποιήσουν από αντιδραστικά μεσοθηλιακά κύτταρα. Η κυτταρομετρία ροής είναι σχετικά ανακριβής για τη διάγνωση κακοήθειας γιατί οι κυτταρολογικά θετικές υπεζωκοτικές συλλογές δεν περιέχουν πάντα ανευπλοειδικά κύτταρα.

Επίσης, έχουν αναφερθεί τεχνικές μοριακής βιολογίας για τη διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών. Αυτές περιλαμβάνουν την ανάπτυξη μιας ευαίσθητης και ειδικής δοκιμασίας, με βάση την αντίστροφη μεταγραφάση- αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (RT-PCR), για την ανίχνευση επιθηλιακών καρκινικών κυττάρων που δυνητικά αυξάνει τη διάγνωση κακοήθειας σε κυτταρολογικά αρνητικές συλλογές. Η ανίχνευση συγκεκριμένων μοριακών αλλοιώσεων, όπως οι μεταλλάξεις KRAS, μπορεί επίσης να ενισχύσουν τη διάγνωση κακοήθειας σε υπεζωκοτικές συλλογές. Η δραστηριότητα τελομεράσης παρατηρείται συχνά σε κακοήθεις συλλογές αλλά και περιστασιακά σε ορισμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η φυματίωση. Η ανάλυση FISH (fluorescence in situ hybridization) μπορεί να βελτιώσει τη διάγνωση κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής ιδίως σε καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών και του πνεύμονα [131].

Οι πιο σημαντικές αρχικές εξετάσεις είναι ο χαρακτήρας του υγρού, αν είναι διίδρωμα ή εξίδρωμα, η μέτρηση της γλυκόζης και η καλλιέργεια και η κυτταρολογική εξέταση. Η κυτταρολογική εξέταση είναι η απλούστερη μέθοδος για τη διάγνωση κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής αλλά το ποσοστό των θετικών ευρημάτων ποικίλλει και εξαρτάται από την έκταση της νόσου και τη φύση του πρωτοπαθούς όγκου. Έως 50% των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών διαγιγνώσκονται με την πρώτη εξέταση, ενώ αν η θωρακοκέντηση επαναληφθεί, το ποσοστό θετικών ευρημάτων αυξάνεται στο 65 με 70%.

Επιλεκτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλες βιοχημικές ή μοριακές εξετάσεις. Εάν η εξέταση της υπεζωκοτικής συλλογής είναι μη διαγνωστική, το επόμενο βήμα είναι η διαδερμική ή θωρακοσκοπική βιοψία υπεζωκότα. Μια διαδερμική βιοψία μπορεί να δώσει διάγνωση σε 40 με 69% των περιπτώσεων αν είναι βιοψία υπό υπερηχογραφική ή CT

καθοδήγηση. Όταν τα ευρήματα από την κυτταρολογική εξέταση και τη βιοψία υπεζωκότα συνδυάζονται, η διάγνωση επιτυγχάνεται στο 75% των περιπτώσεων.

Αν η θωρακοκέντηση δε δώσει διάγνωση με ή χωρίς διαδερμική βιοψία, το επόμενο βήμα είναι η αξονική τομογραφία θώρακος-κοιλίας και η θωρακοσκόπηση με ή χωρίς βρογχοσκόπηση. Εάν η συλλογή είναι μεγάλη, η αξονική τομογραφία είναι καλύτερο να γίνεται μετά την παροχέτευση του υγρού ώστε ο πνεύμονας να απεικονίζεται μετά την έκπτυξή του. Η αξονική τομογραφία μπορεί να απεικονίσει νόσο στο πνευμονικό παρέγχυμα και στην κοιλιά που δεν θα ήταν προφανής αλλιώς. Η θωρακοσκόπηση πραγματοποιείται για ιστολογική τεκμηρίωση με βιοψία του υπεζωκότα υπό άμεση όραση και για πλευροδεσία κατά κανόνα με τάλκη. Η διαγνωστική ακρίβεια της θωρακοσκόπησης είναι 90 με 100%. Μπορεί να γίνει υπό τοπική αναισθησία και καταστολή (medical thoracoscopy), ή με γενική αναισθησία θωρακοσκοπικά (VATS). Η βρογχοσκόπηση μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με αιμόπτυση και στη διάγνωση ενδοβρογχικών όγκων, πρωτοπαθών ή μεταστατικών που μπορεί να είναι υπεύθυνοι για μια συλλογή λόγω μεταποφρακτικής ατελεκτασίας [115, 116, 132, 133, 134].

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Γενικές αρχές

Καλοήθεις συλλογές

Η αντιμετώπιση των διδρωμάτων είναι η θεραπεία της υποκείμενης νόσου και συνήθως υποχωρούν όταν αυτή αντιμετωπιστεί, όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια, στη νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Συνήθως, αυτοί οι ασθενείς έχουν αμφοτερόπλευρες υπεζωκοτικές συλλογές. Γενικά, οι συλλογές αυτές δε χρειάζονται παροχέτευση γιατί βελτιώνονται και υποχωρούν μετά από τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Ορισμένες φορές χρειάζεται περαιτέρω παρέμβαση, είτε γιατί η συλλογή προκαλεί συμπτώματα είτε γιατί η υποκείμενη νόσος είναι ανθεκτική στη θεραπεία. Σποραδικά, χρειάζεται σωλήνας θωρακικής παροχέτευσης για την παροχέτευση μεγάλης συλλογής λόγω πνευμονικής εμβολής ή πλευροδεσία ή πλευροπεριτοναϊκή παράκαμψη (shunt) σε ασθενή με ανθεκτικό ασκίτη.

Ορισμένες εξιδρωματικές συλλογές υποχωρούν επίσης μετά την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου. Αυτό ισχύει για τις συλλογές που οφείλονται σε νόσο του γαστρεντερικού, φάρμακα, αγγειακή κολλαγονική νόσο και μη βακτηριακές λοιμώξεις [107].

Κακοήθεις συλλογές

Η παρουσία κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής υποδηλώνει προχωρημένη νόσο. Η μέση επιβίωση είναι 4-6 μήνες. Αυτοί οι ασθενείς έχουν συχνά μεταστάσεις σε άλλα όργανα και μπορεί να είναι καταβεβλημένοι από τη συστηματική φύση της νόσου ή άλλες θεραπείες. Ο στόχος της θεραπείας είναι η αποτελεσματική ανακούφιση των συμπτωμάτων λαμβάνοντας υπόψη και το προσδόκιμο επιβίωσης. Η αντιμετώπιση πρέπει να στοχεύει σε ελαχιστοποίηση της παραμονής στο νοσοκομείο και σε όσο το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες [113, 115, 116].

Ορισμένες κακοήθεις εξιδρωματικές συλλογές αντιμετωπίζονται συντηρητικά αν ο όγκος ανταποκρίνεται στη χημειοθεραπεία ή την ακτινοβολία. Το κλασικό παράδειγμα είναι μια συλλογή ή χυλοθώρακας που οφείλεται σε λέμφωμα, το οποίο συνήθως υποχωρεί γρήγορα μετά τη χημειοθεραπεία ή μετά από ακτινοβολία που αναιρεί τη λεμφική απόφραξη. Οι συλλογές που προκαλούνται από συμπαγείς όγκους, όπως ο καρκίνος του μαστού ή των ωοθηκών, για τους οποίους υπάρχει αποτελεσματική χημειοθεραπεία, μπορεί επίσης να υποχωρήσουν χωρίς άλλη παρέμβαση μετά τη χημειοθεραπεία.

Για την πλειοψηφία των ασθενών όμως, η παρηγορητική αντιμετώπιση της συλλογής είναι απαραίτητη για τη βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής. Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από την ηλικία, τον πρωτοπαθή όγκο και το προσδόκιμο επιβίωσης.

Ορισμένες φορές αν τα συμπτώματα υποχωρήσουν μετά από τη θωρακοκέντηση, η απλή παρακολούθηση αρκεί. Η καθυστέρηση της πλευροδεσίας όμως μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες, γιατί η κακοήθεια μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική πάχυνση του υπεζωκότα και η δημιουργία πολλών εντοπισμένων συλλογών λόγω πολλαπλών θωρακοκεντήσεων μπορεί να αποτρέψει την αποτελεσματική σύμφυση μεταξύ των πετάλων του υπεζωκότα.

Η πιο δύσκολη στην αντιμετώπιση είναι μια κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή που προκαλείται από όγκους ανθεκτικούς στη χημειοθεραπεία. Αυτή παραδοσιακά αντιμετωπίζεται με πλευροδεσία [114, 134, 135].

Οι αιμορραγικές υπεζωκοτικές συλλογές που οφείλονται σε κακοήθεια μπορεί να είναι πιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν με πλευροδεσία ίσως λόγω θρόμβων στην υπεζωκοτική κοιλότητα, που εμποδίζουν την τάλη να διανεμηθεί ομοιόμορφα. Επίσης η επιβίωση είναι χειρότερη έως και 20% σε σχέση με τις απλές υπεζωκοτικές συλλογές, κυρίως λόγω της επιθετικής φύσης των πρωτοπαθών καρκίνων [136].

Προγνωστικά μοντέλα

Το LENT είναι ένα προγνωστικό μοντέλο για τη μέση επιβίωση των ασθενών με κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές. Βασίζεται σε 4 παραμέτρους: επίπεδα LDH του υπεζωκοτικού υγρού (L), ECOG performance score (E), λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα στον ορό (N) και ιστολογία του όγκου (T) [133]. Επίσης, ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα στην υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να έχει κάποια προγνωστική σημασία [137].

Το PROMISE score είναι ένα πρόσφατο προγνωστικό μοντέλο για τον βαθμό κινδύνου (A= χαμηλότερος κίνδυνος, D=υψηλότερος κίνδυνος) που χρησιμοποιεί 8 μεταβλητές, βιολογικές και κλινικές παραμέτρους, για να προβλέψει τη θνησιμότητα σε βάθος τριμήνου σε κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές. Αυτές οι παράμετροι είναι: αιμοσφαιρίνη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ECOG performance status, συγκέντρωση TIMP1 (ιστικός αναστολέας μεταλλοπρωτεϊνών 1) στο υπεζωκοτικό υγρό, και προηγηθείσα χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία [138]. Η χρήση του έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα [139].

Επανειλημμένες θωρακοκέντησεις

Η αρχική θεραπευτική θωρακοκέντηση είναι χρήσιμη για την αφαίρεση του υγρού και επομένως την ανακούφιση από τα συμπτώματα και για τον προσδιορισμό τυχόν παγιδευμένου θώρακα και της ταχύτητας επανασυσσώρευσης της συλλογής.

Η θωρακοκέντηση παρέχει ταχεία και αποτελεσματική ανακούφιση από τα συμπτώματα αλλά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η συλλογή θα υποτροπιάσει. Για αυτό το λόγο, δεν συνιστάται για την αντιμετώπιση της συλλογής μακροπρόθεσμα, αν και έχει το πλεονέκτημα ότι απαιτείται ελάχιστος εξοπλισμός και μπορεί να γίνει ακόμα και στα εξωτερικά ιατρεία. Μπορεί να οδηγήσει σε πνευμοθώρακα, εντοπισμένες συλλογές ή εμπύημα. Σε ασθενείς με μεγαλύτερο προσδόκιμο μπορεί να οδηγήσει σε υδροπνευμοθώρακα με μετέπειτα αδυναμία του πνεύμονα να εκπτυχθεί. Μπορεί να είναι οδηγός σε αυξημένο άγχος και δυσφορία του ασθενούς. Όμως, σε ασθενείς τελικού σταδίου με ελάχιστο προσδόκιμο επιβίωσης 1-2 μηνών, σε οξεία αναπνευστική δυσχέρεια ή σε ασθενείς που έχουν συλλογές που επαναδημιουργούνται αργά, μπορεί να είναι δόκιμη και ίσως και η μόνη επιλογή.

Η American thoracic society συνιστά να μην αφαιρούνται πάνω από 1 με 1.5 λίτρα τη φορά, εφόσον ο ασθενής δεν εμφανίζει δύσπνοια, θωρακικό άλγος ή σοβαρό βήχα. Η ταχεία αφαίρεση μεγάλης ποσότητας υγρού μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική πτώση της πίεσης του υπεζωκοτικού υγρού ή σε πνευμονικό οίδημα από επανέκπτυξη [114, 115].

ΠΛΕΥΡΟΔΕΣΙΑ

Ενδείξεις για πλευροδεσία

Οι κύριες ενδείξεις για πλευροδεσία είναι οι υποτροπιάζουσες συμπτωματικές υπεζωκοτικές συλλογές, κυρίως κακοήθεις, και ο πνευμοθώρακας. Η επίπτωση των κακοήθων συλλογών και η επακόλουθη ένδειξη για πλευροδεσία πιθανώς να αυξηθεί λόγω της αύξησης της ηλικίας του γενικού πληθυσμού και της βελτιωμένης επιβίωσης των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο. Το ποσοστό του δευτεροπαθούς πνευμοθώρακα λόγω χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας αυξάνεται και θα αποτελέσει επίσης μια αυξανόμενη ένδειξη πλευροδεσίας.

Η πλευροδεσία στον πνευμοθώρακα ενδείκνυται κυρίως για την πρόληψη υποτροπής. Σε ασθενείς με πρωτοπαθή αυτόματο πνευμοθώρακα, η πιθανότητα υποτροπής αυξάνεται με κάθε νέο επεισόδιο όπως επίσης αυξάνεται και η πιθανότητα ετερόπλευρου πνευμοθώρακα. Η πλευροδεσία ενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμοθώρακα, πνευμοθώρακα άμφω, παρατεταμένη διαφυγή αέρα, αυτόματο αιμοπνευμοθώρακα και σε επαγγελματίες δύτες ή πιλότους.

Δεν υπάρχει κάποια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που να συγκρίνει άμεσα την πλευροδεσία στο χειρουργείο και την πλευροδεσία στην κλίνη του ασθενούς όσον αφορά τον πνευμοθώρακα. Με βάση μελέτες παρατήρησης (observational), η πλευροδεσία στο χειρουργείο προτιμάται από την πλευροδεσία στην κλίνη του ασθενούς μέσω του σωλήνα. Αυτή η μέθοδος προτιμάται σε ασθενείς που δεν θέλουν ή δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργείο [116, 139, 140].

Μηχανική πλευροδεσία

Η μηχανική πλευροδεσία επιτυγχάνεται με τριβή (abrasion) ή εκτομή του τοιχωματικού υπεζωκότα. Η θωρακοσκοπική προσέγγιση (VATS) είναι η μέθοδος εκλογής. Σχετίζεται με συντομότερη παραμονή στο νοσοκομείο και ταχύτερο χρόνο ανάρρωσης σε σχέση με τη θωρακοτομή. Η τριβή είναι τεχνικά ευκολότερη από την εκτομή του υπεζωκότα, αλλά έχει υψηλότερα ποσοστά υποτροπής, 2.3% έναντι 0.4% σε μελέτες . Η ολική εκτομή του υπεζωκότα σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά μετεγχειρητικής νοσηρότητας σε σχέση με την εκτομή της κορυφής μόνο ή της τριβής. Αιμοθώρακας απαντάται σε 4% των περιπτώσεων [140].

Ο μηχανισμός της πλευροδεσίας

Ο σκοπός της πλευροδεσίας είναι η δημιουργία συμφύσεων ανάμεσα στον τοιχωματικό και το σπλαχνικό υπεζωκότα εξαλείφοντας έτσι το δυνητικό υπεζωκοτικό χώρο. Η πλευροδεσία συνήθως γίνεται με την ενδοϋπεζωκοτική έγχυση ενός χημικού παράγοντα ή με μηχανική τριβή κατά το χειρουργείο. Αυτές οι ενέργειες τραυματίζουν άμεσα τον υπεζωκότα, προκαλώντας οξεία φλεγμονή και απογύμνωση των μεσοθηλιακών κυττάρων. Το στρώμα των μεσοθηλιακών κυττάρων μπορεί να αποκατασταθεί με μετανάστευση κυττάρων και πολλαπλασιασμό. Εάν η φλεγμονή σταματήσει, αυτό οδηγεί σε αποτυχημένη πλευροδεσία. Αν η φλεγμονή προχωρήσει, οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή και ίνωση. Εάν προκληθεί ικανή ίνωση, οι συμφύσεις ανάμεσα στο σπλαχνικό και τον τοιχωματικό υπεζωκότα εξαλείφουν την υπεζωκοτική κοιλότητα και προλαμβάνουν μελλοντική συγκέντρωση υγρού ή αέρα (επιτυχημένη πλευροδεσία) [140].

Ο καταρράκτης της πήξης είναι επίσης σημαντικός στην πλευροδεσία/ ίνωση. Πιστεύεται γενικά ότι ινώδεις συμφύσεις δημιουργούν ένα σκελετό όπου εναποτίθεται κολλαγόνο για να παραχθούν ώριμες συμφύσεις. Στις συμφύσεις έχουν βρεθεί και νευρικές ίνες. Δεδομένα από ζώα δείχνουν ότι η αγγειογένεση παίζει σημαντικό ρόλο στην πλευροδεσία. Κάθε ανταγωνιστής του VEGF, που επάγει ισχυρά την αγγειογένεση, μειώνει σημαντικά την πυκνότητα των αγγείων στους ιστούς του υπεζωκότα και την ίνωση του υπεζωκότα [141].

Η κυτταρική προέλευση της εναπόθεσης του κολλαγόνου και της ίνωσης έχει συζητηθεί πολύ. Οι μυοϊνοβλάστες μεταναστεύουν στην επιφάνεια του υπεζωκότα και εναποθέτουν πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας μετά από την πλευροδεσία με τάλκη. Αν και οι ινοβλάστες είναι σημαντικοί, τα μεσοθηλιακά κύτταρα υπερτερούν αριθμητικά στον υπεζωκότα. Μπορεί να υποστούν επιθηλιακό-μεσεγγυματικό μετασχηματισμό και να μετατραπούν σε ινοβλάστες. Είναι γνωστό ότι τα μεσεγγυματικά κύτταρα παράγουν κολλαγόνο και ορισμένοι πιστεύουν ότι το ακέραιο μεσοθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στην επιτυχημένη πλευροδεσία [142].

Παραδοσιακά, η φλεγμονώδης αντίδραση του υπεζωκότα πιστεύεται ότι είναι απαραίτητη για την πλευροδεσία, αφού η συγχορήγηση κορτικοστεροειδών αναστέλλει τη φλεγμονή και άρα την πλευροδεσία [143]. Τα επίπεδα των προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών, πχ οι IL-8, TNF-α, και το νιτρικό οξύ στην υπεζωκοτική συλλογή είναι σημαντικά αυξημένα μετά από τη χημική πλευροδεσία [144]. Η IL-8 συμβάλλει στο να προσελκύνονται στην υπεζωκοτική κοιλότητα ουδετερόφιλα, ακολουθούμενα από μακροφάγα [145]. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα επίσης

ελευθερώνουν IL-8 και MCP-1 (monocyte chemoattractant protein), και μαζί με τα μόρια προσκόλλησης στα μεσοθηλιακά κύτταρα, χρησιμεύουν στην ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Η πλευροδεσία συχνά σχετίζεται με πυρετό και θωρακικό άλγος, που πιθανότερα είναι το αποτέλεσμα του οξέος τραυματισμού του υπεζωκότα και της έντονης φλεγμονής του.

Ωστόσο, έχουν γίνει έρευνες ώστε να προσδιοριστούν οι βασικοί μεσολαβητές που προάγουν την ίνωση του υπεζωκότα και τη φλεγμονώδη διαδικασία, που μπορεί δυνητικά να προκαλέσει ίνωση χωρίς πυρετό και άλγος. Ο TGF- β είναι από τις πιο ισχυρές προ-ινωτικές κυτοκίνες και τα επίπεδα του ενεργού TGF- β αυξάνονται σε ασθενείς μετά από πλευροδεσία με τάλκη. Άμεση χορήγηση ανθρώπινου ανασυνδυασμένου TGF- β στον υπεζωκότα προκαλεί μια σημαντική αύξηση στην εναπόθεση κολλαγόνου και προκαλεί πλευροδεσία με εξαιρετικά αποτελέσματα σε κονίκλους [98] και πρόβατα [146] πιο γρήγορα από την εμφύσηση τάλκης μέσω σωλήνα. Σε πειράματα πλευροδεσίας με TGF- β σε ζώα, δεν βρέθηκαν εξωυπεζωκοτικές ιστολογικές ανωμαλίες [147]. Επιπλέον ο TGF- β έχει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες: μετά την ενδοϋπεζωκοτική έγχυσή του, τα επίπεδα των φλεγμονωδών παραμέτρων (λευκοκύτταρα, LDH, IL-8) είναι σημαντικά χαμηλότερα από αυτά μετά την έγχυση τάλκης ή δοξουκυκλίνης [148]. Η συγχορήγηση κορτικοστεροειδών συστηματικά δεν εμπόδισε την πλευροδεσία με TGF- β [149]. Αυτά τα αποτελέσματα αμφισβητούν την αναγκαιότητα της φλεγμονής του υπεζωκότα για να επιτευχθεί πλευροδεσία. Έχει προταθεί ότι άλλοι αυξητικοί παράγοντες πχ ο βασικός FGF (fibroblast growth factor, ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας) παίζουν ρόλο στην πλευροδεσία [150].

Πλευροδεσία για κακοήθεις συλλογές

Κάποτε πιστευόταν ότι οι κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με διαδοχικές θωρακοκεντήσεις ή σωλήνα κλειστής θωρακικής παροχέτευσης χωρίς πλευροδεσία, όμως η εμπειρία έδειξε ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν ταχεία επανασυσσώρευση της συλλογής. Σήμερα παροχέτευση της συλλογής χωρίς πλευροδεσία, κατά κανόνα με διαδοχικές θωρακοκεντήσεις, θεωρείται ότι είναι κατάλληλη μόνο για ασθενείς τελικού σταδίου που δεν επιθυμούν ή δεν μπορούν να υποβληθούν σε άλλες θεραπευτικές αντιμετώπισεις.

Η βασική ένδειξη για πλευροδεσία είναι η παρουσία σημαντικών συμπτωμάτων, όπως η δύσπνοια και το θωρακικό άλγος, που σχετίζονται με την υπεζωκοτική συλλογή. Εάν η δύσπνοια δεν βελτιώνεται μετά την αφαίρεση 1.5-2 λίτρων, άλλα πιθανά αίτια είναι η απόφραξη βρόγχου με ατελεκτασία περιφερικά της απόφραξης ή η λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση. Αυτά μπορεί να εμφανιστούν σε πρωτοπαθείς όγκους του πνεύμονα ή εκτεταμένη ενδοπνευμονική μεταστατική νόσο.

Προϋπόθεση για επιτυχημένη πλευροδεσία είναι η ακτινογραφική επιβεβαίωση ότι ο υποκείμενος πνεύμονας μπορεί να εκπτυχθεί, και δεν είναι παγιδευμένος από ένα στρώμα ινικής ή όγκου στη σπλαχνική επιφάνεια που δεν επιτρέπει την επαφή του τοιχωματικού με το σπλαχνικό υπεζωκότα και επίσης η απουσία κεντρικού ενδοβρογχικού όγκου που να μην επιτρέπει την είσοδο αέρα στο παρέγχυμα. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να αποτρέπουν την επανέκπτυξη του πνεύμονα είναι διάσπαρτες συμφύσεις, εντοπισμένες συλλογές με ινική και απώλεια της ελαστικότητας του πνεύμονα.

Μερική παγίδευση του πνεύμονα με μικρές εντοπισμένες συλλογές είναι συχνή σε ασθενείς με κακοήθεια. Αυτό πολλές φορές δεν οφείλεται σε όγκο του υπεζωκότα αλλά είναι αποτέλεσμα μιας χρόνιας συλλογής που περιέχει πρωτεΐνη και ινώδη στοιχεία προκαλώντας ινοθώρακα περιορισμένης έκτασης. Ο παγιδευμένος πνεύμονας αναγνωρίζεται εύκολα από τη μη έκπτυξη του πνεύμονα μετά από θεραπευτική θωρακοκέντηση ή εισαγωγή σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης. Για να προχωρήσει κανείς σε πλευροδεσία, πρέπει ο πνεύμονας να είναι εκπτυγμένος και το υγρό να έχει παροχετευτεί.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε πλευροδεσία πρέπει να έχουν υποτροπιάζουσα συμπτωματική συλλογή και προσδόκιμο επιβίωσης 1 με 2 μήνες τουλάχιστον.

Σχετικά με το βέλτιστο χρόνο για πλευροδεσία δεν υπάρχει ομόφωνη συναίνεση. Κάποιοι πιστεύουν ότι η πλευροδεσία είναι καλύτερο να γίνεται όταν διαγιγνώσκεται μια κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή, ενώ άλλοι πιστεύουν ότι η πλευροδεσία είναι καλύτερο να γίνεται στην συμπτωματική υποτροπή της συλλογής [113, 115, 140, 151-158]

ΟΥΣΙΕΣ ΓΙΑ ΠΛΕΥΡΟΔΕΣΙΑ

Ένας μεγάλος αριθμός ουσιών έχει χρησιμοποιηθεί στην υπεζωκοτική κοιλότητα για την αντιμετώπιση των κακοηθών υπεζωκοτικών συλλογών. Πάνω από 30 ουσίες έχουν προταθεί από το 1935 αλλά καμία δεν είναι ιδανική. Κάθε παράγοντας έχει διαφορετικούς βαθμούς αποτελεσματικότητας και παρενεργειών [159]. Υπάρχουν πάνω από 30 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες (randomised-controlled) μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικούς παράγοντες, αλλά τα νούμερα των ασθενών είναι μικρά και λίγες έχουν οδηγήσει σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα [160].

Αυτές οι ουσίες μπορούν να χωριστούν σε δύο γενικές κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους:

- Κυτταροστατικοί παράγοντες: πιθανώς ελέγχουν τη συλλογή μειώνοντας τον όγκο της κακοήθειας (του όγκου)
- Σκληρυντικοί παράγοντες: προκαλούν χημική πλευρίτιδα που οδηγεί στη δημιουργία συμφύσεων και επακόλουθη εξάλειψη του υπεζωκοτικού χώρου

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχει φανεί ότι είναι αναποτελεσματικοί ως σκληρυντικοί παράγοντες με ελάχιστη δράση ως τοπικοί αντικαρκινικοί παράγοντες. Γενικά, ο σκληρυντικός παράγοντας πρέπει να επιλέγεται με βάση τη διαθεσιμότητα, το κόστος, την αποτελεσματικότητα, την άνεση για τον ασθενή και τις επιπτώσεις των παρενεργειών. Ο ιδεατός σκληρυντικός παράγοντας πρέπει να είναι πολύ αποτελεσματικός, εύκολος στη χορήγηση, φθηνός και να μη σχετίζεται με σοβαρές παρενέργειες. Όμως, πρέπει να έχει κανείς υπόψη ότι οι σκληρυντικοί παράγοντες προκαλούν κάποιο βαθμό φλεγμονής και ίνωσης του υπεζωκότα, επομένως οι πιο ισχυροί παράγοντες θα προκαλέσουν πιο σημαντική οξεία πλευρίτιδα με άλγος και πυρετό. Βιολογικά, οι σκληρυντικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την πλευροδεσία έχουν υψηλό μοριακό βάρος, τοπική αλλά ταχεία συστηματική κάθαρση και οξεία καμπύλη δόσης-απόκρισης.

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια για την επιτυχία της πλευροδεσίας, αλλά γενικά η πλευροδεσία θεωρείται επιτυχημένη αν δεν εμφανιστεί ακτινολογικά υποτροπή της συλλογής 30 ημέρες μετά την πλευροδεσία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των American Thoracic Society και European Respiratory Society έχουν προτείνει τις ακόλουθες διαβαθμίσεις για την πλευροδεσία σε υπεζωκοτική συλλογή: απόλυτη επιτυχία, μερική επιτυχία και αποτυχία. Η

απόλυτη απόκριση ή επιτυχία θεωρείται η μη υποτροπή της υπεζωκοτικής συλλογής στο ίδιο ημιθωράκιο κατά την καθορισμένη περίοδο παρακολούθησης. Η μερική επιτυχία θεωρείται η υποτροπή της υπεζωκοτικής συλλογής ακτινολογικά αλλά κλινικά ο ασθενής δεν έχει συμπτώματα και δεν χρειάζεται επιπλέον παρέμβαση. Η αποτυχία είναι η ανάγκη για περαιτέρω παρέμβαση για την αντιμετώπιση της υποτροπής της συλλογής.

Τα ραδιενεργά κολλοειδή και κάποιοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες (μουστάρδα αζώτου, δοξουρβικίνη, μπλεομυκίνη) μπορεί να συνδυάζουν και τους δύο τρόπους δράσης όταν χορηγούνται στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Οι πιο πολλοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, εκτός ίσως από την σισπλατίνη και την 5-φθοριουρακίλη δρουν κυρίως ως σκληρυντικοί παράγοντες.

Η αρχική εμπειρία της πλευροδεσίας για κακοήθεις συλλογές ανασκοπήθηκε εκτενώς. Η μουστάρδα αζώτου μπόρεσε να ελέγξει τις συλλογές σε περίπου ένα τρίτο των περιπτώσεων αλλά προκάλεσε σημαντικό πλευριτικό άλγος και πυρετό και συσχετίστηκε με καταστολή του μυελού των οστών. Η θειοτέπα και η 5-φθοριουρακίλη έχουν λιγότερες παρενέργειες αλλά δεν υπερέχουν στον έλεγχο των συλλογών. Η χρήση δοξουρβικίνης έχει δείξει ποσοστά επιτυχίας έως και 80% στην αντιμετώπιση των υπεζωκοτικών συλλογών αλλά οι παρενέργειες του άλγους, πυρετού, ναυτίας και εμέτου αποκλείουν τη χρήση της σε συστηματική βάση. Η κινακρίνη μπόρεσε να ελέγξει τις συλλογές σε ποσοστό 80% ως σκληρυντικός παράγοντας αλλά προκαλεί σοβαρό πλευριτικό άλγος, πυρετό, ναυτία και ενίοτε υπόταση, παραισθήσεις και επιληπτικές κρίσεις. Όλοι αυτοί οι παράγοντες έχουν εγκαταλειφθεί είτε γιατί ήταν αναποτελεσματικοί είτε γιατί είχαν σημαντική τοξικότητα.

Τα ραδιενεργά κολλοειδή, που περιλαμβάνουν το ραδιενεργό ψευδάργυρο (^{63}Zn), χρυσό (^{198}Au), και το φωσφορικό χρώμιο (Cr_3PO_4), είχαν λιγότερες παρενέργειες, αλλά ποσοστά επιτυχίας μόνο 50 με 60%. Ήταν επίσης ακριβά και μη πρακτικά γιατί το προσωπικό του νοσοκομείου έπρεπε να προστατευτεί από τη ραδιενέργεια και γι' αυτό δε χρησιμοποιούνται πια. Η εμπειρία με τους ανωτέρω παράγοντες έδειξε ότι η πλευροδεσία είναι πιθανότερο να είναι επιτυχής εάν η υπεζωκοτική συλλογή έχει παροχέτευτεί προηγουμένως με σωλήνα και ο σωλήνας μετά δεν αφαιρείται μέχρι η παροχέτευση να είναι ελάχιστη. Αυτή είναι μια σημαντική αρχή για την επιτυχία της πλευροδεσίας [113-115, 140, 155].

Η πλευροδεσία με **τετρακυκλίνη** εμφανίστηκε το 1972. Με δοσολογία 1500 mg ή 20 mg/kg, είχε το πλεονέκτημα ότι ήταν άμεσα διαθέσιμη, οικονομική και σχετικά μη τοξική ουσία. Η κύρια παρενέργειά της ήταν το σοβαρό πλευριτικό άλγος, που ήταν συχνά δύσκολο να ελεγχθεί με φαρμακευτική αγωγή και έγχυση λιδοκαΐνης στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Η επιτυχία της τετρακυκλίνης κυμαινόταν από 39 έως 83% και εξαρτάτο από τη δόση και την τεχνική. Η τετρακυκλίνη είχε πολλά περισσότερα πλεονεκτήματα σε σχέση με τις άλλες σκληρυντικές ουσίες οπότε έγινε ο παράγοντας επιλογής αν και δε οδηγούσε πάντα σε επιτυχή πλευροδεσία. Η τετρακυκλίνη σταμάτησε να παράγεται το 1992 στις ΗΠΑ και πλέον δε χρησιμοποιείται στις περισσότερες χώρες [140] .

Η **δοξυκυκλίνη** είναι ένα ανάλογο της τετρακυκλίνης, με ποσοστά επιτυχίας 50-88% όταν χρησιμοποιείται ως σκληρυντικός παράγοντας. Είναι ευρέως διαθέσιμη και έχει μικρό κόστος. Χορηγείται μέσω του θωρακικού σωλήνα στην κλίση του ασθενούς σε διάλυμα 500 mg δοξυκυκλίνης διαλυμένη σε 50 με 100 ml φυσιολογικού ορού 0.9% με 10-20 ml λιδοκαΐνης 1% γιατί ο πλευριτικός πόνος είναι μία συχνή παρενέργεια της χορήγησής της. Έχει ελάχιστη τοξικότητα. Για επιτυχή πλευροδεσία μπορεί να χρειαστεί παραπάνω από μία ενστάλαξη [161].

Η **μινोकυκλίνη**, σε δοσολογία 300 mg, έχει χρησιμοποιηθεί σχετικά πρόσφατα σε ασθενείς με πνευμοθώρακα και έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, τόσο σε σχέση με την τριβή του υπεζωκότα σε πρωτοπαθή αυτόματο πνευμοθώρακα όσο και με την πλευροδεσία με τάλκη για δευτεροπαθή πνευμοθώρακα [162, 163].

Η **μπλεομυκίνη**, ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο, έγινε επίσης ένας δημοφιλής σκληρυντικός παράγοντας. Είναι εύκολα διαθέσιμη ουσία αλλά ακριβή. Τα ποσοστά επιτυχίας της είναι τα ίδια ή και καλύτερα σε σχέση με την τετρακυκλίνη, 42-85%, και προκαλεί λιγότερο άλγος. Η τοξικότητά της είναι μικρή, παρόμοια με της τετρακυκλίνης. Αν και είναι γενικώς καλά ανεκτή, ορισμένες φορές προκαλεί νεφροτοξικότητα σε ασθενείς με υποκείμενη νεφρική ανεπάρκεια. Χορηγείται μέσω του θωρακικού σωλήνα, 15-240 μονάδες σε 50-100 ml φυσιολογικού ορού 0.9%. Η χορήγηση και δεύτερης δόσης σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην πρώτη χορήγηση αυξάνει την επιτυχία της μεθόδου [164].

Τάλκη

Η **τάλκη** είναι η παλιότερη, συχνότερη και πιο αποτελεσματική ουσία για πλευροδεσία. Χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά το 1935 από τον Norman Bethune, Καναδό θωρακοχειρουργό στο McGill University, ως παράγοντας που να προκαλεί συμφύσεις πριν τη λοβεκτομή [22]. Η χρήση της τάλκης για την αντιμετώπιση των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών πρωτοεφαρμόστηκε το 1958 όταν ο Chambers δημοσίευσε δεδομένα 20 ασθενών όπου έγινε ενστάλλαξη τάλκης μέσω του θωρακικού σωλήνα (talc slurry) [165]. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 η τάλκη άρχισε να χρησιμοποιείται ευρέως και στη Βόρεια Αμερική.

Είναι μη διαλυτή ουσία, συναντάται στη φύση ως πυριτικό ορυκτό του μαγνησίου $Mg_3(Si_2O_5)_2(OH)_2$ και εξορύσσεται σε πολλά μέρη του κόσμου. Αν και τα μεταλλεύματα της τάλκης σχετίζονται με άλλα ορυκτά, όπως τον αμιάντο, το προϊόν που χρησιμοποιείται για την χημική πλευροδεσία δεν έχει αμιάντο. Λόγω της διαδικασίας διήθησης, η τάλκη έχει μεταβλητά μεγέθη σωματιδίων, αν και τα περισσότερα είναι μικρότερα από 50 μg . Δεν είναι ακριβή και μπορεί να την παραγγείλει κανείς εύκολα παγκοσμίως. Η τάλκη έχει βρεθεί ότι προκαλεί χημική πλευρίτιδα που είναι ανώτερη από αυτή που προκαλείται από άλλους παράγοντες. Το ποσοστό επιτυχίας της είναι σταθερά πάνω από 90%, καλύτερο από την τετρακυκλίνη ή τη μπλεομυκίνη, αντιμετωπίζοντας επιτυχώς τις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές [166]. Ορισμένες φορές έχει προστεθεί ιώδιο στην τάλκη για να διατηρηθεί αποστειρωμένη και να εντείνει την πλευρίτιδα, αλλά αυτό δεν είναι απαραίτητο λόγω του υψηλού ποσοστού επιτυχίας του μη ιωδιούχου ταλκ.

Μετά τη χορήγηση τάλκης μπορεί να εμφανιστεί παροδικά πυρετός, 4 με 12 ώρες μετά τη χορήγηση που κρατά λιγότερο από 72 ώρες ή πλευριτικό άλγος αν και το άλγος είναι λιγότερο συχνό ή σοβαρό σε σχέση με την τετρακυκλίνη.

Χορηγείται είτε ως σκόνη, με εμφύσηση στη θωρακοσκόπηση (talk insufflation/ poudrage), ή ως εναιώρημα, μέσω του σωλήνα κλειστής παροχέτευσης θώρακα – σκόνη τάλκης αναμειγμένη με φυσιολογικό ορό και αναδευμένη ώστε να γίνει διάλυμα (talc slurry). Και με τις δύο μεθόδους επιτυγχάνεται ικανοποιητική πλευροδεσία, όπως φάνηκε στην τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη TAPPS RCT [167].

Η αποτελεσματικότητα της τάλκης έχει τεκμηριωθεί σε πολλές μελέτες και έχει φανεί ανώτερη από την απλή τοποθέτηση σωλήνα, την τετρακυκλίνη και τα παράγωγά της και τη μπλεομυκίνη [168-182].

Όταν η τάλκη χρησιμοποιείται ως ενστάλλαξη μέσω του σωλήνα (talc slurry), 2.5-10 g τάλκης αναμιγνύονται με 100 ml φυσιολογικού ορού και 10 ml λιδοκαΐνης 1% και δημιουργούν ένα εναιώρημα που χορηγείται κατευθείαν στο θωρακικό σωλήνα. Είναι μια απλή και ασφαλής διαδικασία, γίνεται στην κλίνη του ασθενούς και έχει ποσοστά επιτυχίας >90% (72-94%). Μειονεκτήματα είναι η πιθανή παροδική ομόπλευρη πνευμονίτιδα και πιθανή απόφραξη του σωλήνα από την ουσία που εγχέεται.

Η εμφύσηση 2.5-10 g τάλκης θωρακοσκοπικά σε μορφή σκόνης μέσω «ψεκαστήρα» (talc insufflation/ poudrage) είναι επίσης μια αποτελεσματική και δημοφιλής τεχνική, με ποσοστά επιτυχίας 68-97%. Έχει το μεγάλο πλεονέκτημα της λήψης βιοψίας του υπεζωκότα για ιστολογική τεκμηρίωση της κακοήθειας. Επίσης, διασφαλίζεται η ομοιόμορφη κατανομή της τάλκης σε όλη την επιφάνεια του πνεύμονα, και η τοποθέτηση του θωρακικού σωλήνα υπό άμεση όραση. Μειονεκτήματα είναι η γενική αναισθησία με σωλήνα διπλού αυλού και ο αερισμός ενός πνεύμονα και το κόστος για τη χειρουργική αίθουσα.

Το θέμα των αναπνευστικών επιπλοκών μετά από πλευροδεσία με τάλκη έχει συζητηθεί πολύ τα τελευταία χρόνια [116, 183-186]. Κάποιες μελέτες δεν το αναφέρουν καθόλου, και κάποιες άλλες αναφέρουν αρκετές περιπτώσεις. Η επίπτωση ποικίλλει από 0 έως 9% σε διάφορες μελέτες. Για παράδειγμα, οι Rehse et al [187] ανέφεραν αναπνευστικές επιπλοκές στο 27% (24 από τους 89) των ασθενών μετά από πλευροδεσία με τάλκη, όπως υποξία, δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα από επανέπτυξη και ARDS (σε 7 ασθενείς), με συνολική επίπτωση 9%. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίον η τάλκη προκαλεί οξύ τραυματισμό των πνευμόνων δεν είναι γνωστός. Εμφανίζεται τόσο μετά από ενστάλλαξη τάλκης μέσω σωλήνα όσο και μετά από εμφύσηση τάλκης θωρακοσκοπικά και τόσο σε χαμηλή (2 g) όσο και σε υψηλή (10 g) δόσολογία τάλκης [186]. Ενοχοποιείται η συστηματική απορρόφηση της τάλκης με επακόλουθη παραγωγή μεσολαβητών φλεγμονής που προκαλεί οξεία φλεγμονή των πνευμόνων. Μια επακόλουθη πνευμονίτιδα επισπεύδει την αναπνευστική ανεπάρκεια. Μελέτες σε κατώτερα θηλαστικά έχουν δείξει διανομή της τάλκης σε απομακρυσμένα όργανα όπως οι νεφροί και ο εγκέφαλος. Αναφέρεται ότι το ARDS μπορεί να σχετίζεται με το μέγεθος των σωματιδίων της τάλκης. Πολλές περιπτώσεις ARDS έχουν αναφερθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες όπου η τάλκη που διατίθεται στο εμπόριο αποτελείται κυρίως από μικρού μεγέθους σωματίδια (<20 μm) [188]. Τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες υποστηρίζουν τη θεωρία ότι τα παρασκευάσματα τάλκης που αποτελούνται από κυρίως μικρού μεγέθους σωματίδια απορροφώνται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις συστηματικά σε ζώα πιθανώς μέσω των πόρων

του τοιχωματικού υπεζωκότα και προκαλούν εντονότερη φλεγμονή τόσο συστηματικά όσο και στους πνεύμονες [189]. Μία Ισπανική μελέτη επιβεβαίωσε αυξημένη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση (στον ορό και στο υπεζωκοτικό υγρό) σε ασθενείς που έλαβαν μικρού μεγέθους σωματίδια τάλκης (n=103) σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερου μεγέθους σωματίδια τάλκης (n=124) [190]. Επιπλέον, μελέτες δείχνουν εναπόθεση της τάλκης σε εξωυπεζωκοτικούς ιστούς μετά από πλευροδεσία σε κονίκλους με δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα [183]. Όμως σε όλες τις μελέτες σε ανθρώπους και ζώα, υπήρχαν λίγες ή καθόλου περιπτώσεις ARDS παρά τη συστηματική φλεγμονή και την εναπόθεση τάλκης εξωυπεζωκοτικά.

Επίσης, η εμφάνιση ARDS μπορεί να σχετίζεται με την ποσότητα της τάλκης που χορηγείται ή με προσμίξεις κατά την παρασκευή της τάλκης. Σε μία μελέτη από τους York και συνεργάτες, σε 125 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με ενστάλλαξη τάλκης μέσω του σωλήνα, 8 ασθενείς εμφάνισαν πνευμονίτιδα αλλά μόνο 5 ασθενείς είχαν ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με ARDS και μόνο δύο χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής [191].

Οι τρέχουσες μελέτες θεωρούν ότι τα σκευάσματα τάλκης πρέπει να περιέχουν μόνο μεγάλα σωματίδια. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υποξία ή προχωρημένη πνευμονική νόσο, μπορεί να σκεφτεί κανείς να χορηγήσει άλλη ουσία, πχ τετρακυκλίνη.

Σε μία πρόσφατη μελέτη, οι Shinno et al, μελέτησαν την εμφάνιση ARDS μετά από χορήγηση τάλκης με μεγάλα σωματίδια και βρήκαν ότι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου είναι η μεγαλύτερη ηλικία και η παρουσία διάμεσων ανωμαλιών στην αξονική τομογραφία θώρακος [192].

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά αναφυλακτικού σοκ μετά από πλευροδεσία με τάλκη [193]. Μεμονωμένα περιστατικά πνευμονικής τάλκωσης έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία με προοδευτική μονόπλευρη πνευμονική ίνωση/ διάμεση πνευμονίτιδα και σοβαρή περιοριστική πνευμονική νόσο που δεν προϋπήρχε προεγχειρητικά και που οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια [194, 195].

Μία μετα-ανάλυση των Zhang et al για τις επιπλοκές της χορήγησης τάλκης θωρακοσκοπικά έδειξε: άλγος 20%, πυρετό 14%, δύσπνοια 13%, πνευμοθώρακα 6%, εμφύσημα 3%, παρατεταμένη διαφυγή αέρα 3%, παρατεταμένη διαφυγή υγρού 3%, θρομβοεμβολικά επεισόδια 3%, τραυματισμό του πνεύμονα 2%, αναπνευστική ανεπάρκεια 2%, πνευμονικό

οίδημα από επανέκπτυξη 1%, εμπύημα 1%, αναπνευστική ανεπάρκεια 0% και ARDS 0% [196].

Οι διάφορες σειρές με μελέτες για την τάλκη χρησιμοποιούν μεγάλο εύρος ποσοτήτων τάλκης (τουλάχιστον 5 με 10 gr) και ορισμένες δεν αναφέρουν την ποσότητα της τάλκης που χρησιμοποιήσαν. Επίσης, όταν γίνεται έγχυση τάλκης, είναι δύσκολο να υπολογιστεί η ποσότητα της τάλκης που παραμένει στη υπεζωκοτική κοιλότητα γιατί κάποια ποσότητα διαχέεται στον αέρα.

Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της πλευροδεσίας με τάλκη για πνευμοθώρακα έχουν αποτελέσει συχνά αντικείμενο συζήτησης. Στο παρελθόν θεωρείτο ότι η πλευροδεσία με τάλκη μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρή μείωση της πνευμονικής λειτουργικότητας και να προδιαθέσει σε κακοήθεια. Έχει παρατηρηθεί μία ήπια περιοριστική μείωση ως όψιμο επακόλουθο σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε πλευροδεσία με τάλκη για αυτόματο πνευμοθώρακα μετά από 22-35 έτη παρακολούθησης [197, 198, 199]. Μακροχρόνια παρακολούθηση 14-40 ετών από τη British Thoracic Association 201 ασθενών που υπεβλήθησαν σε πλευροδεσία δεν έδειξε αυξημένη επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα ή μεσοθηλιώματος. Μπορεί να εμφανίζεται πάχυνση του υπεζωκότα ακτινολογικά, ωστόσο δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του υπεζωκότα. Ο κίνδυνος καρκινογένεσης από την τάλκη ίσως οφειλόταν στην πρόσμιξη στοιχείων της τάλκης με αμιάντο. Η τάλκη που παράγεται για ιατρική χρήση σήμερα δεν έχει αμιάντο. Όλα αυτά έχουν λιγότερη σημασία στους ασθενείς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή που έχουν προσδόκιμο επιβίωσης λιγότερο από ένα έτος και χρειάζονται πλευροδεσία για να αντιμετωπιστεί η δύσπνοιά τους.

Αν και υπάρχουν μελέτες που ερευνούν τους διάφορους παράγοντες για πλευροδεσία σε ανθρώπους, αυτές αντιμετωπίζουν διάφορες δυσκολίες. Πολλές είναι αναδρομικές χωρίς έλεγχο. Οι προοπτικές μελέτες είναι δύσκολες με λίγους ασθενείς και αμφίβολα καθορισμένη επιλεξιμότητα. Η παρακολούθηση είναι κατά κανόνα σύντομη, οι ασθενείς με κακοήθεις συλλογές έχουν μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης και οι μισοί καταλήγουν μέσα σε τρεις μήνες από τη θεραπεία. Πολλοί ασθενείς υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, που κάνουν δύσκολη την αξιολόγηση του αποτελέσματος και της νοσηρότητας της πλευροδεσίας. Η αξιολόγηση των συμπτωμάτων είναι δύσκολη γιατί οι ασθενείς έχουν κατά κανόνα διάφορους λόγους για να έχουν δύσπνοια.

Πρόσφατα αναφέρθηκε η χορήγηση θερμοευαίσθητου αφρού τάλκης με υδρογέλη (hydrogel talc foam) που ενδεχομένως βοηθά στην ομοιογενή κατανομή της τάλκης στην υπεζωκοτική κοιλότητα με αποτέλεσμα καλύτερα αποτελέσματα της πλευροδεσίας [200].

Ενδοϋπεζωκοτικοί κυτταροτοξικοί παράγοντες

Η μουστάρδα του αζώτου (υδροχλωρική μεγλορεταμίνη) ήταν από τους πρώτους παράγοντες για πλευροδεσία. Χρησιμοποιήθηκε στη δεκαετία του 1950. Διάφοροι κυτταροτοξικοί παράγοντες (μιτοξανθρόνη, μπλεομυκίνη, μιτομυκίνη, θειοτέπα, κυταραμπίνη και άλλες) έχουν χρησιμοποιηθεί από τότε με ποικίλα ποσοστά επιτυχίας (25-85%) [201].

Ο μηχανισμός της δράσης των κυτταροτοξικών παραγόντων δεν είναι γνωστός αλλά πιθανολογείται ότι επιτυγχάνεται μέσω άμεσης φλεγμονώδους αντίδρασης στον υπεζωκότα παρά μέσω τοπικής αντινεοπλασματικής δράσης. Σήμερα μόνο η μπλεομυκίνη (1 μονάδα/kg, 15-240 μονάδες) χρησιμοποιείται τακτικά, με χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας σε σχέση με την τάλκη.

Οι κυτταροτοξικοί παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των υπεζωκοτικών συλλογών δρουν είτε έμμεσα με ανοσοτροποποίηση είτε άμεσα με κυτταροτοξικότητα. Το *Corynebacterium parvum* ήταν δημοφιλές όταν φάνηκε ότι είχε αντικαρκινικές ιδιότητες σε ζωικά μοντέλα ωστόσο τα ποσοστά επιτυχίας ήταν 32 με 76% και είχε αναφερθεί σημαντική επίπτωση άλγους και πυρετού. Η ιντερλευκίνη-2 ενδοϋπεζωκοτικά βρέθηκε ότι μπορεί να αντιμετωπίσει συλλογές σε μικρό αριθμό ασθενών. Το υψηλό κόστος και η συστηματική τοξικότητα της ιντερλευκίνης-2 περιόρισαν τη χρήση της και πλέον δε χρησιμοποιείται πέρα από ερευνητικά σχήματα.

Η σισπλατίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως ενδοκοιλιακή χημειοθεραπεία και έχει φανεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε υποχώρηση του όγκου όταν η συστηματική θεραπεία έχει αποτύχει. Όταν έχει χορηγηθεί ενδοϋπεζωκοτικά, το ποσοστό επιτυχίας είναι 49%. Δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σημαντική τοξικότητα γιατί ένα μεγάλο ποσοστό απορροφάται συστηματικά, και γι' αυτό, δεν έχει χορηγηθεί συστηματικά για την αντιμετώπιση των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών. Αντιθέτως, ίσως είναι χρήσιμη σε κλινικές δοκιμές για τη μεγιστοποίηση των εντοπισμένων ενδοθωρακικών αποτελεσμάτων της χημειοθεραπείας [113, 140].

OK432

Το OK432 είναι ένα παρασκεύασμα του πυογενούς στρεπτόκοκκου (*Streptococcus pyogenes*) τύπου A3 που αρχικά αναπτύχθηκε ως ανοσοθεραπευτικός αντικαρκινικός παράγοντας. Χρησιμοποιείται ευρέως στην Ιαπωνία όπου η τάλκη δε διατίθεται στο εμπόριο [202]. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι σαφής αλλά θεωρείται ότι έχει άμεση κυτταροτοξική και ερεθιστική δράση [203]. Έχουν αναφερθεί ποσοστά επιτυχίας έως 73%, αν και υπάρχουν μεγάλα ποσοστά υψηλού πυρετού, θωρακικού άλγους και δύσπνοιας [204].

Νιτρικός άργυρος

Ο νιτρικός άργυρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1940 για τον υποτροπιάζοντα πνευμοθώρακα. Η χρήση του έπειτα εγκαταλείφθηκε πιθανώς λόγω έντονου άλγους και εμφάνισης μεγάλων υπεζωκοτικών συλλογών που σχετίστηκαν με παρασκευάσματα νιτρικού αργύρου συγκέντρωσης 1-10%. Όμως, μία πρόσφατη έρευνα που συνέκρινε χαμηλότερες συγκεντρώσεις (20 ml 0.5%) νιτρικού αργύρου με την πλευροδεσία με τάλκη έδειξε λιγότερες βραχυπρόθεσμες παρενέργειες και παρόμοια ποσοστά επιτυχίας (75-90%), παρόλα αυτά, τα νούμερα των ασθενών ήταν μικρά και τα μακροπρόθεσμα ποσοστά επιτυχίας χρήζουν αξιολόγησης [205].

Ιωδιούχος ποβιδόνη

Η ιωδιούχος ποβιδόνη (100 ml 2%) είναι ένα φθινό τοπικό αντισηπτικό με βάση το ιώδιο που πρέπει να αποφεύγεται από άτομα που έχουν αλλεργία στο ιώδιο. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει παρόμοια αποτελεσματικότητα σε συγκεντρώσεις 2% και 4% με την δοξυκυκλίνη (10 ml/kg) [206] καθώς και με την τάλκη [207] και η αρχική ανησυχία σε σχέση με την οφθαλμική τοξικότητα έχει μειωθεί σε μετέπειτα μελέτες [208]. Τα ποσοστά επιτυχίας αναφέρονται ως 64-92% [209]. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει υποσχόμενα ποσοστά πλευροδεσίας αν και κάποιοι ασθενείς εμφάνισαν πλευριτικό πόνο και υπόταση [210-213]. Μικρές τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η ιωδιούχος ποβιδόνη είναι τόσο αποτελεσματική όσο και η ενστάλλαξη τάλκης για το έλεγχο των κακοηθών συλλογών και του πνευμοθώρακα [214]. Όμως δεν υπάρχουν ακόμα μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες και η χρήση της συστηματικά δεν υποστηρίζεται ακόμη.

Κινακρίνη

Η κινακρίνη είναι ένας ανθελονοσιακός παράγοντας και χρησιμοποιείται συχνά στη Σκανδιναβία εδώ και δεκαετίες (500 mg, σε 1 ή 2 εφαρμογές). Τα ποσοστά επιτυχίας της πλευροδεσίας με την κινακρίνη αναφέρονται ως 64-91% [215]. Όμως, αναφορές για παρενέργειες όπως παροδική σύγχυση, παραισθήσεις και σπασμοί μετά από ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση, την κατέστησαν μη δημοφιλή σε πολλές περιοχές της Ευρώπης και στις ΗΠΑ. Σε κονίκλους έχε περιγραφεί σοβαρή τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος [216].

Corynebacterium parvum

Το *Corynebacterium parvum* χρησιμοποιείτο παλιότερα στην Ευρώπη, αλλά σταμάτησε όταν διακόπηκε η εμπορική παραγωγή του. Η ιδιαιτερότητά του ήταν ότι μπορούσε να χορηγηθεί απευθείας στην υπεζωκοτική κοιλότητα χωρίς σωλήνα, σε αντίθεση με άλλους σκληρυντικούς παράγοντες [217]. Τα ποσοστά επιτυχίας αναφέρονται ως 32-76% σε δοσολογία 3.5-14 mg.

Πλευροδεσία με αυτόλογο αίμα

Η πλευροδεσία με αυτόλογο αίμα (Autologous blood patch pleurodesis) είναι μια άμεσα διαθέσιμη, φθηνή, απλή και ανώδυνη διαδικασία που χρησιμοποιείται στον πνευμοθώρακα και κυρίως σε ασθενείς με εμμένουσα διαφυγή αέρος που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργείο. Μία πρόσφατη ανασκόπηση στη βιβλιογραφία ανέφερε ότι η διαφυγή αέρος σταμάτησε σε 91.7% των ασθενών μετά από πλευροδεσία με αίμα [218].

Σε μία πρόσφατη έρευνα του 2018, έγινε σύγκριση μεταξύ τάλκης και αυτόλογου αίματος για την επίτευξη πλευροδεσίας σε κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή και βρέθηκε ότι το αυτόλογο αίμα είχε συγκρίσιμα ποσοστά πλευροδεσίας σε σχέση με την τάλκη [219].

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι σαφής, αλλά πιστεύεται ότι είναι ένας συνδυασμός της άμεσης «σφραγιστικής» επίδρασης του αίματος και της ινωδογένεσης. Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τη βέλτιστη ποσότητα αίματος που χορηγείται. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι μεγαλύτερες ποσότητες (100-120 ml) είναι πιο αποτελεσματικές από μικρότερες ποσότητες (50 ml) [220, 221].

Η διαδικασία περιλαμβάνει τη λήψη φλεβικού αίματος και την έγχυσή του στον υπεζωκότα μέσω του σωλήνα. Για την αποφυγή πνευμοθώρακα υπό τάση, ο σωλήνας πρέπει να παραμένει ανοικτός και να παραμείνει ανυψωμένος για 1-2 ώρες ώστε ο αέρας να διαφεύγει ενώ το αίμα παραμένει στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Οι παρενέργειες είναι σπάνιες, όπως πνευμοθώρακας υπό τάση ή εμπύημα.

Μελέτες έχουν αναφέρει παρόμοιο ποσοστό επιτυχίας σε σχέση με τη χημική πλευροδεσία. Τα ποσοστά υποτροπής του πνευμοθώρακα κυμαίνονται μεταξύ 0 και 29% έως 48 μήνες μετά την έγχυση [222, 223].

Άλλοι παράγοντες

Η ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση της οξικής μεθυλπρεδνιζολόνης θεωρείται ότι λειτουργεί μειώνοντας τη διαπερατότητα της υπεζωκοτικής μεμβράνης και ασκώντας τοπική αντινεοπλασματική δράση. Παρόλο που τα πρώτα δεδομένα έδειξαν ένα πιθανό όφελος, αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε μεγαλύτερες μελέτες [224, 225].

Το υπεραντιγόνο του σταφυλοκόκκου (SSAg) χρησιμοποιήθηκε από τους Ren et al στους ανθρώπους μετά από αποδεδειγμένη ογκοκτόνο δράση σε ζωικά μοντέλα και δυνατότητα υποχώρησης των κακοήθων συλλογών. Σε αυτή τη μελέτη (n=14), το SSAg ενδοϋπεζωκοτικά μπόρεσε να ελέγξει την παραγωγή υπεζωκοτικού υγρού στο 100% των ασθενών σε 30 ημέρες και στο 86% σε 90 ημέρες και η μέση επιβίωση ήταν 7.9 μήνες, αλλά αυτά τα αποτελέσματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε ελεγχόμενες μελέτες [226].

Οι Kinoshita et al. χρησιμοποίησαν αραιωμένη κόλλα ινικής με ποσοστό επιτυχίας 87.5% για τους εμμένοντες πνευμοθώρακες και το νεκρό χώρο μετά από εκτομή πνεύμονα σε ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι για θωρακοτομή. Χρησιμοποίησαν σκιαγραφικό ενδοϋπεζωκοτικά για να εξασφαλιστεί η επαρκής εξάπλωση της κόλλας και η εύρεση εμμενόντων διαφυγών αέρα. Η κόλλα ινικής είναι λιγότερο αποτελεσματική ως παράγοντας πλευροδεσίας για υπεζωκοτική συλλογή με υποτροπή έως και 25% με επιπλέον ανεπιθύμητη ενέργεια την απόφραξη του θωρακικού σωλήνα μετά τη χορήγηση της ουσίας [227].

Επίσης, το Viscum ABNOVA Viscum® Injection έχει χρησιμοποιηθεί για πλευροδεσία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα [207]. Το εκχύλισμα από γκι, χορηγούμενο ως spray, έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την επίτευξη της πλευροδεσίας [228].

Σε περιοχές με περιορισμένα μέσα έχει χρησιμοποιηθεί το NaOH ως μέσο πλευροδεσίας [229].

Συνδυασμός παραγόντων

Κάποιες μελέτες έχουν αναφέρει το συνδυασμό διαφορετικών σκληρυντικών παραγόντων, με χειρουργικές και χημικές μεθόδους επίτευξης της πλευροδεσίας για τη διερεύνηση πιθανής συνεργικής δράσης. Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν σαφή υπεροχή έναντι της πλευροδεσίας με έναν παράγοντα [230].

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χορήγηση σκληρυντικών παραγόντων μέσω σωλήνα κλειστής παροχέτευσης θώρακα

Οι Good και Sahn καθιέρωσαν την τεχνική της πλευροδεσίας με την τετρακυκλίνη, καθώς πίστευαν ότι η σωστή τεχνική επηρεάζει την επιτυχία της πλευροδεσίας. Υπάρχουν διαφοροποιήσεις στα διάφορα κέντρα σχετικά με την ποσότητα του φαρμάκου, το πόσο υγρό εισάγεται και το πότε αφαιρείται ο σωλήνας [231].

Ενστάλλαξη τάλκης μέσω σωλήνα κλειστής παροχέτευσης θώρακα (Talc slurry)

Οι βασικές αρχές που πρέπει να εφαρμόζονται για την πλευροδεσία μέσω σωλήνα είναι οι εξής: για να είναι επιτυχημένη η πλευροδεσία πρέπει ο πνεύμονας να είναι πλήρως εκπτυγμένος με τον τοιχωματικό και το σπλαχνικό υπεζωκότα σε επαφή. Επίσης, ο παράγοντας πλευροδεσίας πρέπει να διανεμηθεί ομοιόμορφα σε όλη την υπεζωκοτική κοιλότητα. Αυτό είναι λιγότερο πιθανό να συμβεί αν ο σωλήνας έχει τοποθετηθεί εδώ και μέρες και υπάρχουν συμφύσεις γύρω από το σωλήνα. Τέλος, οι υπεζωκοτικές επιφάνειες πρέπει να παραμείνουν σε επαφή μετά την έγχυση της ουσίας ώστε να προκληθεί χημική πλευρίτιδα και τελικά συμφύσεις. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί αν ο σωλήνας παραμείνει στη θέση του και σε αναρρόφηση μέχρι η παροχέτευση του υγρού να είναι ελάχιστη. Για καλύτερα αποτελέσματα στην πλευροδεσία και ομοιογένεια στην κατανομή της τάλκης στον υπεζωκότα έχει αναφερθεί επίσης η χρήση δύο σωλήνων [232].

Πειραματικά έχει αναφερθεί ότι χορήγηση ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tPA) κατά ή μετά τη χορήγηση τάλκης από το σωλήνα μπορεί να συμβάλλει στην επιτυχία της πλευροδεσίας [233].

Εμφύσηση τάλκης (Talk insufflation)

Η τάλκη συχνά εμφυσείται θωρακοσκοπικά. Παραδοσιακά, η τάλκη χωρίς αμίαντο παρασκευαζόταν στα νοσοκομεία με αποστείρωση με ξηρά θέρμανση και αποθηκεύονταν σε αποστειρωμένα δοχεία από γυαλί χωρητικότητας 5 με 10 g. Σήμερα, η τάλκη διατίθεται στο εμπόριο, συνήθως ως 4 g αποστειρωμένης τάλκης χωρίς αμίαντο. Η εμφύσηση της τάλκης γίνεται με σύριγγα ή εμφυστή που μπορεί να συνδεθεί με πηγή πεπιεσμένου αέρα ή οξυγόνου. Και με τις δύο μεθόδους επιτυγχάνεται ικανοποιητική πλευροδεσία. Η τάλκη προκαλεί ταχεία σύμφυση και ο σωλήνας θωρακικής παροχέτευσης που εισάγεται μετά την πλευροδεσία αποτρέπει τις εντοπισμένες συλλογές. Εάν αυτές σχηματιστούν μετά την πλευροδεσία, συνήθως επαναροφούνται σε 1 με 2 μήνες.

Διάφορες μελέτες έχουν ερευνήσει τη χορήγηση τάλκης μέσω ενστάλαξης ή εμφύσησης θωρακοσκοπικά [158, 181, 219].

Η θωρακοσκόπηση έχει διαγνωστικά και θεραπευτικά πλεονεκτήματα. Αυτά είναι: η βιοψία του τοιχωματικού υπεζωκότα (διαγνωστικά) και η πλήρης παροχέτευση της συλλογής, η επανέπτυξη του πνεύμονα και η πλευροδεσία (θεραπευτικά). Η θωρακοσκόπηση έχει υψηλά ποσοστά επιτυχίας και είναι εξαιρετικά ασφαλής.

Σε περίπτωση που η συλλογή υποτροπιάσει μετά από προηγηθείσα παροχέτευση, είναι προτιμότερη η θωρακοσκόπηση ως οριστική αντιμετώπιση της συλλογής παρά οι επαναλαμβανόμενες θωρακοκεντήσεις ή η τοποθέτηση σωλήνα που σχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα επιπλοκών όπως αιμορραγία, πνευμοθώρακας, λοίμωξη, άλγος και παγιδευμένος πνεύμονας. Σε ασθενείς με μεγάλη ομόπλευρη υπεζωκοτική συλλογή η θωρακοσκοπική μέθοδος είναι προτιμητέα ως οριστική αντιμετώπιση καθώς οι μεγάλες συλλογές έχουν υψηλότερο ποσοστό υποτροπής και είναι σημαντική η λήψη βιοψιών για αποκλεισμό κακοήθειας [107].

Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη δεν έδειξε υπεροχή της χορήγησης τάλκης θωρακοσκοπικά σε σχέση με μέσω σωλήνα στην επίτευξη πλευροδεσίας [167]. Το ίδιο είχε φανεί και σε παλιότερη μελέτη [234].

Χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων

Η χορήγησή τους είναι παρόμοια με τη χορήγηση σκληρυντικών παραγόντων, αλλά πρέπει να παραμένουν στην υπεζωκοτική κοιλότητα για περισσότερο διάστημα προκειμένου να έχουν τη μέγιστη επαφή με τον υπεζωκοτικό όγκο. Η διάρκεια έγχυσης καθορίζεται από τον εκάστοτε παράγοντα. Η σισπλατίνη μένει στην υπεζωκοτική κοιλότητα για 4 ώρες και μετά απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία. Ο σωλήνας μπορεί να αφαιρεθεί άμεσα μετά τη χορήγηση του κυτταροστατικού παράγοντα γιατί δεν υπάρχει λόγος να γίνει σύμφυση. Όμως η πλήρης έκπτυξη του πνεύμονα είναι απαραίτητη για την επιτυχή αντιμετώπιση της συλλογής.

Αποτυχία της πλευροδεσίας

Η πλευροδεσία με τάλκη παρέχει ικανοποιητικό έλεγχο της συλλογής σε 72% των ασθενών στις 30 ημέρες. Αλλά όσο πιο πολύ ζει ο ασθενής, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα για υποτροπή της συλλογής (περίπου 50% σε 6 μήνες) [234, 235]. Δεν υπάρχουν αρκετά αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες για το αποτέλεσμα της πλευροδεσίας ώστε να καθορίσουν την επιλογή των ασθενών. Η γλυκόζη του υγρού <60 mg/dl, το χαμηλό performance status (Karnofsky <70) και οι μεγάλες κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχίας [236]. Το χαμηλό pH της συλλογής μπορεί να προδιαθέσει σε αποτυχία της πλευροδεσίας αν και δε υπάρχει ένα συγκεκριμένο pH με προγνωστική ακρίβεια για να επηρεάσει την κλινική αντιμετώπιση [237]. Η ελαστάση του υπεζωκοτικού χώρου (που ορίζεται ως η πτώση στην πίεση του υπεζωκοτικού υγρού μετά από απομάκρυνση 500 ml υγρού) μπορεί να προβλέψει την παρουσία παγιδευμένου πνεύμονα και επακόλουθη αποτυχία της πλευροδεσίας [238].

Ημιμόνιμος υπεζωκοτικός καθετήρας PleurX® (indwelling pleural catheter, IPC)

Οι ασθενείς με παγιδευμένο πνεύμονα δεν πρέπει να υποβάλλονται σε έγχυση σκληρυντικών ουσιών. Όμως πολλοί από αυτούς τους ασθενείς έχουν δύσπνοια που ανακουφίζεται όταν η

συλλογή παροχετεύεται. Η αντιμετώπιση είναι η διαλείπουσα παροχέτευση με έναν ημιμόνιμο σωλήνα (PleurX; Rocket Medical, Washington, UK) Ο ημιμόνιμος υπεζωκοτικός καθετήρας (IPC) είναι ένας καθετήρας σιλικόνης 15.5-16 F με ένα θυριδοποιημένο εγγύς άκρο, που τοποθετείται στην υπεζωκοτική κοιλότητα, και μία βαλβίδα μονής κατεύθυνσης στο άπω άκρο. Ο καθετήρας εισάγεται διαδερμικά υπό τοπική αναισθησία ή στο χειρουργείο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τον ασθενή και τους οικείους του στο σπίτι για την παροχέτευση της συλλογής όποτε χρειάζεται. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών θα πραγματοποιήσει αυτόματη πλευροδεσία με την πάροδο του χρόνου και σε αυτό το σημείο ο καθετήρας μπορεί να αφαιρεθεί.

Οι επιπλοκές μετά από την τοποθέτηση του IPC είναι ασυνήθεις (~12%) και κυρίως μικρές, π.χ. κυτταρίτιδα, απόφραξη του καθετήρα κλπ. Η λοίμωξη του υπεζωκότα είναι σπάνια (<5%), αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά και η θνητότητα είναι σπάνια (<0.3%). Μεταστάσεις στην πορεία του καθετήρα εμφανίζονται στο ~10% των ασθενών, κυρίως στο μεσοθώριο και αντιμετωπίζονται με ακτινοθεραπεία [239-241].

Η χρήση του IPC μαζί με χορήγηση τάλκης μπορεί να είναι συμπληρωματική και είναι το αντικείμενο αρκετών μελετών [242, 243].

Η τοποθέτηση IPC οδηγεί σε λιγότερες ημέρες νοσηλείας σε σχέση με την πλευροδεσία. Η βελτίωση της δύσπνοιας και της ποιότητας ζωής και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι ίδιες στις δύο ομάδες [244].

Σε εμμένουσες πλευριτικές συλλογές λόγω παγιδευμένου πνεύμονα, μια άλλη λύση είναι η πλευροπεριτοναϊκή παράκαμψη. Αυτή η παράκαμψη μεταφέρει υγρό από την υπεζωκοτική κοιλότητα στην περιτοναϊκή όπου επαναρροφάται. Παρέχει ικανοποιητική ανακούφιση σε >95% των ασθενών αλλά οι επιπλοκές είναι συχνές (~25%), κυρίως απόφραξη που απαιτεί αναθεώρηση της παράκαμψης, αφαίρεση ή αντικατάσταση. Μετά την εισαγωγή του IPC, η χρήση της πλευροπεριτοναϊκής παράκαμψης έχει μειωθεί σημαντικά [245, 246].

Πλευρεκτομή (εκτομή του τοιχωματικού υπεζωκότα)

Η εκτομή του τοιχωματικού υπεζωκότα είναι πολύ αποτελεσματική στην εξάλειψη του υπεζωκοτικού χώρου και στον έλεγχο της υποτροπής της συλλογής αν και απαιτεί θωρακοσκόπηση ή θωρακοτομή (σε περίπτωση παγιδευμένου πνεύμονα) [247]. Η

πλευρεκτομή μπορεί να εφαρμοστεί σε αυστηρά επιλεγμένη ομάδα ασθενών σε καλή γενική κατάσταση και προσδόκιμο επιβίωσης πάνω από 6 μήνες, όπου η συλλογή δε μπόρεσε να ελεγχθεί με χημική πλευροδεσία. Τα αποτελέσματα είναι καλύτερα στον καρκίνο του μαστού και στο μεσοθηλίωμα και χειρότερα στον καρκίνο του πνεύμονα [248]. Επιπλοκές όπως εμπύημα, αιμορραγία και καρδιαγγειακή ανεπάρκεια είναι συχνές ως 34%, και τα ποσοστά θνητότητας είναι επίσης σημαντικά, ενδονοσοκομειακά ως 9% και εντός τριμήνου από όλες τις αιτίες ως 17%. Όταν η πλευρεκτομή συνδυάζεται με αποφλοιώση του υπεζωκότα, οι επιπλοκές φτάνουν το 70% με μετεγχειρητική θνητότητα 20%. Γι' αυτό, λόγω του υψηλού ποσοστού επιπλοκών και θνητότητας, και παρατεταμένης παραμονής στο νοσοκομείο, η πλευρεκτομή σπάνια συνιστάται σε περίπτωση κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής. Η θωρακοσκόπηση προτιμάται σε σχέση με τη θωρακοτομή που έχει σημαντικά υψηλά ποσοστά μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας [248].

Η θωρακοτομή για πλευρεκτομή του σπλαχνικού υπεζωκότα ώστε να εκπτυχθεί πραγματοποιείται πολύ σπάνια λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Συνοπτικά

Οι ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή αρχικά υπόκεινται σε μια διεξοδική κλινική αξιολόγηση ώστε να προσδιοριστεί η πιθανή αιτία. Το μέγεθος και η θέση της συλλογής και ο προσδιορισμός εάν είναι ελεύθερη ή όχι βασίζεται στις ακτινογραφίες (οπισθοπρόσθια, πλαγία και πλαγία κατακεκλιμένη) και την αξονική τομογραφία. Η θωρακοκέντηση με βιοχημική ανάλυση της συλλογής, καλλιέργεια και κυτταρολογική εξέταση πραγματοποιείται στη συνέχεια για να δείξει αν η συλλογή είναι διίδρωμα ή εξίδρωμα, αν είναι κακοήθης και να καθοδηγήσει περαιτέρω αξιολόγηση. Η θέση της θωρακοκέντησης μπορεί να προσδιοριστεί με την αξονική τομογραφία ή το υπερηχογράφημα σε περίπτωση εντοπισμένης συλλογής. Εάν η κυτταρολογική εξέταση είναι αρνητική και υπάρχει υπόνοια κακοήθειας, το επόμενο βήμα είναι η θωρακοσκόπηση με διαγνωστική ακρίβεια πάνω από 95%.

Τα διδρώματα αντιμετωπίζονται με αντιμετώπιση της υποκείμενης πάθησης. Τα εξιδρώματα αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο αν δεν είναι κακοήθη. Στους ασθενείς με κακοήθη συλλογή αν ο πνεύμονας εκπτύσσεται, έπεται πλευροδεσία. Η τάλκη είναι η πιο συχνά χορηγούμενη ουσία ως η πιο αποτελεσματική, επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί και οι τετρακυκλίνη, δοξκυκλίνη και μπλεομυκίνη. Εάν ο πνεύμονας είναι παγιδευμένος και ο ασθενής έχει

συμπτώματα, η διαλείπουσα παροχέτευση μέσω του μόνιμου υπεζωκοτικού καθετήρα είναι η πιο αποτελεσματική λύση [113, 115, 116].

ΠΛΑΣΜΑ ΠΛΟΥΣΙΟ ΣΕ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ - PRP

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (platelet-rich plasma, PRP) χρησιμοποιείται σήμερα σε διάφορες ιατρικές ειδικότητες. Το PRP αναφέρεται επίσης ως αυξητικοί παράγοντες πλούσιοι σε αιμοπετάλια (GFs), θεμέλια ουσία με ινική πλούσια σε αιμοπετάλια (platelet-rich fibrin, PRF) και συμπύκνωμα αιμοπεταλίων. Το PRP αποτελεί μια πηγή αυξητικών παραγόντων και έχει μιτογόνες, αγγειογενετικές και χημειοτακτικές ιδιότητες, επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πληγές που είναι δύσκολο να επουλωθούν.

Ο όρος PRP χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά στη δεκαετία του 1970 από τους αιματολόγους για να περιγράψουν το πλάσμα με αριθμό αιμοπεταλίων μεγαλύτερο από αυτόν του περιφερικού αίματος, που αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως προϊόν μετάγγισης για ασθενείς με θρομβοπενία.

Την επόμενη δεκαετία το PRP άρχισε να χρησιμοποιείται στην γναθοχειρουργική λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης του και της δράσης του στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων [249]. Στη συνέχεια το PRP χρησιμοποιήθηκε κυρίως στο μυοσκελετικό σύστημα σε αθλητικούς τραυματισμούς και έγινε ευρέως γνωστό από τη χρήση του από διάσημους αθλητές. Άλλες ειδικότητες που χρησιμοποιούν το PRP είναι η καρδιοχειρουργική, η παιδοχειρουργική, η γυναικολογία, η ουρολογία, η πλαστική χειρουργική, η οφθαλμολογία και η οδοντιατρική. Επίσης εδώ και πάνω από μία δεκαετία, χρησιμοποιείται ευρέως στη δερματολογία, όπως στην επούλωση πληγών, αναπαραγωγή ιστών και κοσμητική δερματολογία [250]. Από το 2006 άρχισε να χρησιμοποιείται για την απώλεια τριχών/αλωπεκία. Στα τελευταία χρόνια το PRP χρησιμοποιείται και στην ορθοπαιδική, όπως στην αρθρίτιδα και στη σύντηξη των οστών [251]. Χρησιμοποιείται επίσης στη νευροχειρουργική και στη χειρουργική της σπονδυλικής στήλης [252].

Αιμοπετάλια

Όλα τα κύτταρα του αίματος προέρχονται από ένα κοινό πολυδύναμο βλαστοκύτταρο που διαφοροποιείται σε διαφορετικές κυτταρικές σειρές. Κάθε μία από αυτές τις σειρές περιέχει πρόδρομες ουσίες που διαιρούνται και ωριμάζουν.

Τα αιμοπετάλια ή θρομβοκύτταρα αναπτύσσονται από το μυελό των οστών και είναι κυτταροπλασματικά θραύσματα των μεγακαρυοκυττάρων. Είναι απύρηνα, δισκοειδή ή στρογγυλά κύτταρα με διαφορετικά μεγέθη και διάμετρο 2μm, τη μικρότερη όλων των κυττάρων του αίματος. Ο φυσιολογικός αριθμός των αιμοπεταλίων είναι 150000 με 400000 ανά mm³. Τα αιμοπετάλια έχουν διάφορα εκκριτικά κοκκία που είναι απαραίτητα για τη λειτουργία τους, κοκκία α,δ,γ,λ και λυσοσώματα. Κάθε αιμοπετάλιο έχει περίπου 50-80 α-κοκκία [249]. Τα α-κοκκία απελευθερώνουν μια πληθώρα αυξητικών παραγόντων. Είναι υπεύθυνα για την προσκόλληση, ενεργοποίηση και συνάθροιση. Σε αγγειακή βλάβη, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και τα κοκκία τους απελευθερώνουν παράγοντες που προάγουν την πήξη.

Τώρα πιστεύεται ότι τα αιμοπετάλια εκτός από αιμοστατικές ιδιότητες, έχουν πληθώρα αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών που επηρεάζουν τη φλεγμονή, την αγγειογένεση, τη μετανάστευση βλαστοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Το PRP είναι μια φυσική πηγή σηματοδοτικών μορίων, και μετά από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στο PRP, τα α-κοκκία αποκοκκιώνονται και απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες (growth factors, GFs) και κυτοκίνες που θα τροποποιήσουν το περικυτταρικό μικροπεριβάλλον, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας, ο προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας, ο παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας 1,2 (IGF-1, IGF-2), οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας 2,9 και η ιντερλευκίνη 8 [252, 253].

Το PRP είναι ένα βιολογικό προϊόν που ορίζεται ως το τμήμα του πλάσματος του αυτόλογου αίματος με μια συγκέντρωση αιμοπεταλίων πάνω από το σημείο αναφοράς (baseline) (πριν τη φυγοκέντρηση). Το PRP περιέχει όχι μόνο υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων αλλά και όλους τους παράγοντες πήξης στις φυσιολογικές τους τιμές καθώς και μια ποικιλία αυξητικών παραγόντων, όπως οι PDGF, TGF-β, IGF, VEGF, EGF, χημειοκινών, κυτοκινών και άλλων πρωτεϊνών του πλάσματος.

Λαμβάνεται από το αίμα των ασθενών. Μετά τη φυγοκέντρωση και σύμφωνα με τις διαφορετικές πυκνότητες τους, τα παράγωγα του αίματος χωρίζονται σε ερυθρά αιμοσφαίρια, PRP και πλάσμα πτωχό σε αιμοπετάλια (PPP). Στο PRP, εκτός από την υψηλή συγκέντρωση των αιμοπεταλίων, αυτό που έχει σημασία είναι η παρουσία ή απουσία των λευκοκυττάρων και η ενεργοποίηση. Αυτό ορίζει τον τύπο του PRP στις διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

Υπάρχουν διάφορες συσκευές στο εμπόριο για την παραγωγή PRP, που σύμφωνα με τους παρασκευαστές συνήθως επιτυγχάνουν μια συγκέντρωση PRP 2-5 φορές πάνω από το σημείο αναφοράς. Δεν είναι απαραίτητο ότι η υψηλότερη συγκέντρωση αιμοπεταλίων και αυξητικών παραγόντων έχει και καλύτερα αποτελέσματα.

Η λογική πίσω από τη χορήγηση του PRP είναι ότι μια ένεση συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων στα σημεία τραυματισμού μπορεί να προάγει την επούλωση των ιστών μέσω της απελευθέρωσης πολλών βιολογικά ενεργών παραγόντων (αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες, λυσοσώματα) και πρωτεϊνών προσκόλλησης που είναι υπεύθυνοι για την έναρξη του καταρράκτη της αιμόστασης, για τη σύνθεση νέου συνδετικού ιστού και την επαναγγείωση. Το PRP μπορεί να διεγείρει την υπερφυσιολογική απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων για να ξεκινήσει η επούλωση σε χρόνιους τραυματισμούς και να επιταχύνει τη διαδικασία αποκατάστασης οξέων τραυματισμών. Σε όλα τα στάδια της ιστικής επούλωσης, μια ευρεία ποικιλία αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών και τοπικά δρώντων ρυθμιστών συμβάλλουν στις περισσότερες βασικές λειτουργίες των κυττάρων μέσω ενδοκρινών, παρακρινών, αυτοκρινών και ενδοκρινικών μηχανισμών. Το κύριο πλεονέκτημα του PRP είναι η ασφάλειά του. Το PRP είναι ένα αυτόλογο προϊόν χωρίς γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες, σε αντίθεση με τα συνήθως χρησιμοποιούμενα κορτικοστεροειδή για παράδειγμα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς κανονισμοί σχετικά με τη σύνθεση του PRP και τα διάφορα παρασκευάσματα PRP ποικίλλουν πολύ στην περιεκτικότητά τους σε αιμοπετάλια και λευκά αιμοσφαίρια και την πρόσμιξη από ερυθρά αιμοσφαίρια [253].

Συσκευές για λήψη PRP

Το PRP παρασκευάζεται με μια διαδικασία που ονομάζεται διαφορετική φυγοκέντρωση, όπου η δύναμη επιτάχυνσης προσαρμόζεται για την καθίζηση ορισμένων κυτταρικών συστατικών με βάση το διαφορετικό ειδικό βάρος [254].

Για την παρασκευή του PRP υπάρχουν δύο τεχνικές:

A. Ανοιχτή τεχνική: το προϊόν εκτίθεται στο περιβάλλον της επιφάνειας εργασίας και έρχεται σε επαφή με διαφορετικά υλικά που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή του, όπως πιπέτες και σωληνάρια συλλογής του προϊόντος. Σε αυτή τη διαδικασία πρέπει να εγυηθεί κανείς ότι το προϊόν δε μολύνεται κατά το χειρισμό των ουσιών.

B. Κλειστή τεχνική: περιλαμβάνει τη χρήση εμπορικών συσκευών με διακριτικά CE, περιλαμβάνοντας τη φυγόκεντρο και την εφαρμογή, όπου το προϊόν δεν εκτίθεται στο περιβάλλον. Αυτή είναι η τεχνική που προτιμάται.

Υπάρχουν διάφορες ιατρικές συσκευές CE που είναι διαθέσιμες για την παραγωγή αυτόλογου PRP και κυρίως ανήκουν στους κάτωθι τύπους:

- Ιατρικές συσκευές όπου το αίμα συλλέγεται σε ένα σωλήνα που περιέχει αντιπηκτικό και η φυγοκέντρηση μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε φυγόκεντρο.
- Ιατρικές συσκευές όπου το αίμα συλλέγεται με μία σύριγγα που έχει ήδη αντιπηκτικό, συνήθως το αίμα μεταφέρεται σε μία άλλη συσκευή του οποίου το σχήμα επιβάλλει τη χρήση της φυγόκεντρου που παρέχεται από τον ίδιο κατασκευαστή.

Η παραγωγή του PRP εξαρτάται από τον τύπο της συσκευής που επιλέγεται και πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Όλες οι συσκευές λειτουργούν με ένα μικρό όγκο από αίμα και με φυγοκέντρηση.

Οι γενικές μέθοδοι για την παρασκευή του PRP περιλαμβάνουν 3 διαδοχικά βήματα: συλλογή αίματος, διαχωρισμό του PRP και ενεργοποίηση του PRP.

Η διαδικασία χρειάζεται μικρή ποσότητα αυτόλογου αίματος. Το ολικό αίμα λαμβάνεται σε αντιπηκτικά σωληνάρια (με κιτρική δεξτρόζη ή κιτρική φωσφορική δεξτρόζη ή διάλυμα κιτρικού νατρίου) ώστε να δεσμεύει το ασβέστιο και έτσι να μπλοκάρει τον καταρράκτη της πήξης του αίματος. Ακολούθως, το ολικό αίμα φυγοκεντρείται με μονή ή διπλή περιστροφή ανάλογα με τη συσκευή. Οι ρυθμίσεις της συσκευής για τη λήψη PRP με συγκεκριμένη συγκέντρωση καθορίζονται από τον κατασκευαστή.

Μετά τη φυγοκέντρηση, το σωληνάριο εμφανίζει 3 βασικές στρώσεις: στο κάτω μέρος του σωλήνα βρίσκονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια με τα λευκοκύτταρα ακριβώς από πάνω, η μεσαία στρώση αντιστοιχεί στο PRP και στο επάνω τμήμα βρίσκεται το PPP. Το PPP αφαιρείται, και λαμβάνεται το PRP. Τα αιμοπετάλια μπορεί να ενεργοποιηθούν πριν την εφαρμογή του PRP

αν και δεν υπάρχει συμφωνία ως προς το αν τα αιμοπετάλια πρέπει να ενεργοποιούνται πριν την εφαρμογή τους και με ποιον αγωνιστή.

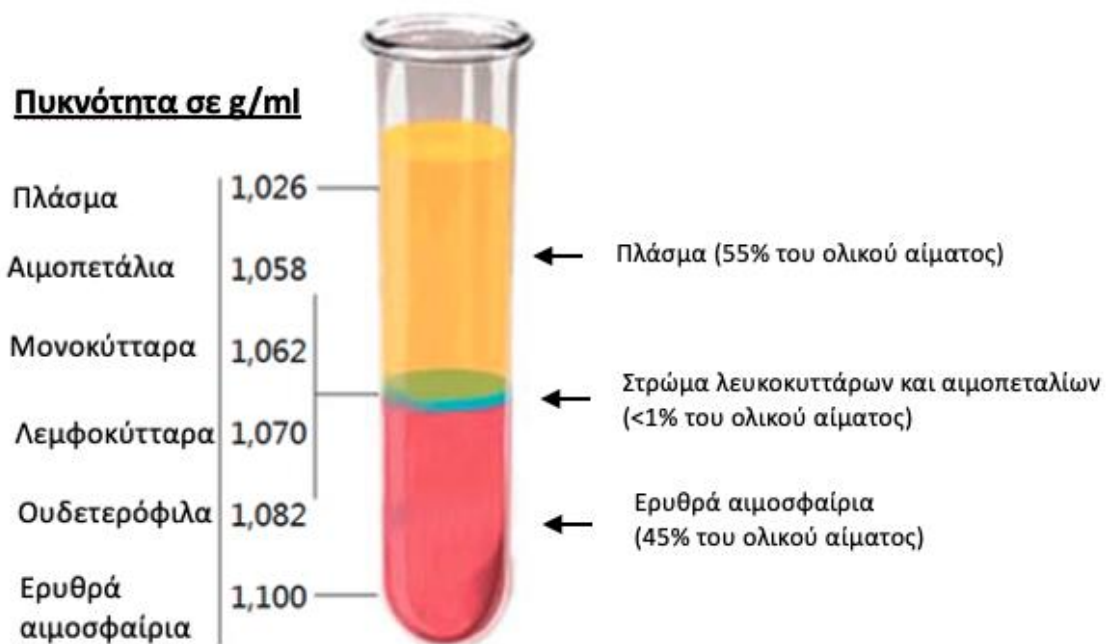
Η θρομβίνη και το χλωριούχο ασβέστιο, που προάγουν την συνάθροιση, χρησιμοποιούνται για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και διεγείρουν την αποκοκκίωση των κοκκίων α, προκαλώντας την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων [252].

Επίσης, έχει προταθεί η ενεργοποίηση του PRP ex vivo με χρήση παλμικών ηλεκτρικών πεδίων (PEF). Συμπερασματικά, η τάση, το πλάτος παλμού και η συγκέντρωση ασβεστίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο και τον συντονισμό της απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων, σεροτονίνης και αιμοσφαιρίνης από το ενεργοποιημένο με PEF PRP. Επειδή οι ανάγκες για αυξητικούς παράγοντες ποικίλλουν για τους διαφορετικούς τύπους τραυμάτων και για τραύματα σε διαφορετικά στάδια επούλωσης, η μοναδική ισορροπία παραγόντων στα υπερκείμενα του ενεργοποιημένου με PEF PRP μπορεί να παρέχει κλινικά περισσότερα πλεονεκτήματα από το τρέχον πρότυπο του ενεργοποιημένου με θρομβίνη βοοειδών PRP [255].

Όταν αυτόλογο PRP δεν είναι διαθέσιμο ή κατάλληλο, το αλλογενές PRP φαίνεται να αποτελεί μια ασφαλή εναλλακτική. Η αποτελεσματικότητά του, ωστόσο, απαιτεί μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας με κατάλληλους ελέγχους [256].

Σύνθεση: Λευκά αιμοσφαίρια: λαμβάνονται με τη λήψη του PRP, έχουν αντιβακτηριακές ιδιότητες και παράγουν αυξητικούς παράγοντες που συμμετέχουν στη διαδικασία επούλωσης. Κάποιοι ερευνητές συνιστούν PRP μόνο με αιμοπετάλια αλλά έως τώρα δεν υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία ότι τα λευκά αιμοσφαίρια έχουν παρενέργειες αν και θεωρητικά έχουν καταβολική δράση που θα μπορούσε να επηρεάσει την επούλωση των πληγών. Ινική: Το PRP έχει διάφορες ποσότητες ινικής. Η διαφορά ανάμεσα στο PRP και το PRF είναι ότι το PRF έχει ινική σε ένα τρισδιάστατο δίκτυο και το PRP είναι υγρό. Συγκέντρωση αιμοπεταλίων και ποσοτικοποίηση αυξητικών παραγόντων: Ο αριθμός των αιμοπεταλίων στο PRP είναι 2-8.5 φορές μεγαλύτερος από τις φυσιολογικές τιμές. Προτείνεται ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων στο PRP πρέπει να είναι τουλάχιστον 0.8-1 εκατομμύριο ανά ml. Πιστεύεται ότι τα αιμοπετάλια σε πολύ μεγάλα νούμερα έχουν ανασταλτικό αποτέλεσμα στην επούλωση των πληγών. Η συγκέντρωση των αυξητικών παραγόντων στο PRP ποικίλλει και εξαρτάται από την συγκέντρωση των α-κοκκίων, την τεχνική παραγωγής και το βαθμό ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Επίσης αυτό επηρεάζεται και από τον αριθμό των λευκοκυττάρων [252].

Αν και οι περισσότερες συσκευές στοχεύουν στη λήψη του βέλτιστου PRP, τα συστήματα λήψης PRP διαφέρουν εκτενώς στη δυνατότητά τους να συλλέγουν και να συγκεντρώνουν αιμοπετάλια ανάλογα με τη μέθοδο και το χρόνο της φυγοκέντρησης. Ως εκ τούτου, συλλέγονται διαλύματα με διαφορετική συγκέντρωση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων και αυξητικών παραγόντων [257].



Εικόνα 6: Ολικό αίμα μετά από τη φυγοκέντρηση

Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την ιδανική ποσότητα χορήγησης PRP, τη συχνότητα χορήγησης και την τεχνική ή το σύστημα του κατασκευαστή. Το ίδιο ισχύει και για το χρόνο φυγοκέντρησης [254]. Προτείνεται ότι η παρασκευή PRP πρέπει να ακολουθεί διπλή φυγοκέντρηση, με φυγοκέντρηση αργή και σύντομη των ερυθρών αιμοσφαιρίων με το μεγαλύτερο συντελεστή καθίζησης στο κατώτερο σημείο του σωληναρίου την πρώτη φορά και έπειτα να αφαιρούνται. Έπειτα η δεύτερη φυγοκέντρηση (μακρά και σε υψηλή ταχύτητα) σχεδιάζεται ώστε να συλλεγούν όσο το δυνατόν πιο πολλά αιμοπετάλια [251].

Επίσης υπάρχουν διαφορές και στη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων ανάλογα με τη μέθοδο παρασκευής: η διαδικασία με μονή στροφή που δίνει χαμηλές συγκεντρώσεις αιμοπεταλίων, η διαδικασία με μονή περιστροφή που δίνει υψηλές συγκεντρώσεις αιμοπεταλίων και λευκών

αιμοσφαιρίων και η διπλή περιστροφή που δίνει υψηλές συγκεντρώσεις αιμοπεταλίων και χαμηλές λευκών αιμοσφαιρίων [251].

Ταξινόμηση

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν διάφορες ταξινομήσεις του PRP ανάλογα με τον τρόπο παρασκευής, το περιεχόμενο και τις εφαρμογές, χωρίς να υπάρχει μια γενικώς αποδεκτή ταξινόμηση [249, 254].

Ο Kingsley ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο PRP το 1954. Το 2009, οι Ehrenfest et al. πρότειναν το πρώτο σύστημα ταξινόμησης που βασιζόταν σε τρεις κύριες μεταβλητές, αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα και περιεκτικότητα σε ινώδες, η οποία χωρίζει τα προϊόντα PRP σε τέσσερις κύριες κατηγορίες: P-PRP (pure PRP), LR-PRP (leucocyte-rich PRP), καθαρή ινική πλούσια σε αιμοπετάλια (P-PRF) και ινική πλούσια σε αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα PRF (L-PRF) [258]. Παράλληλα, οι Everts et al. τόνισαν τη σημασία της αναφοράς της παρουσίας λευκοκυττάρων στα σκευάσματα PRP. Επίσης πρότειναν τη χρήση κατάλληλης ορολογίας που υποδείκνυε μη ενεργοποιημένα ή ενεργοποιημένα σκευάσματα PRP [259].

Οι Delong et al. [260] πρότειναν το σύστημα ταξινόμησης του PRP ως αιμοπετάλια, ενεργοποίηση, λευκά αιμοσφαίρια (platelets, activation, white blood cells, PAW) με βάση τον απόλυτο αριθμό αιμοπεταλίων. Άλλες παράμετροι περιλάμβαναν τη χρήση ενεργοποιητών αιμοπεταλίων και την παρουσία ή απουσία λευκοκυττάρων (δηλ. ουδετερόφιλα). Οι Mishra et al. [261] πρότειναν ένα παρόμοιο σύστημα ταξινόμησης. Λίγα χρόνια αργότερα, οι Mautner et al. περιέγραψαν ένα πιο εκλεπτυσμένο και λεπτομερές σύστημα ταξινόμησης (PLRA) [262]. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι είναι σημαντικό να περιγραφεί ο απόλυτος αριθμός αιμοπεταλίων, η περιεκτικότητα σε λευκοκύτταρα (θετικά ή αρνητικά), το ποσοστό των ουδετερόφιλων, τα ερυθρά αιμοσφαίρια (θετικά ή αρνητικά) και εάν χρησιμοποιήθηκε εξωγενής ενεργοποίηση. Το 2016, οι Magalon et al. [263] δημοσίευσαν την ταξινόμηση DEPA με βάση τη δόση της χορήγησης αιμοπεταλίων, την ικανότητα παραγωγής, την καθαρότητα του PRP που λαμβάνεται και τη διαδικασία ενεργοποίησης. Ακολούθως, οι Lana et al. εισήγαγαν το σύστημα ταξινόμησης MARSPILL με ιδιαίτερη έμφαση στα μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος [264]. Πιο πρόσφατα, η Scientific Standardization Committee υποστήριξε την υιοθέτηση του συστήματος ταξινόμησης της International Society on Thrombosis and Hemostasis, η οποία βασίζεται σε μια σειρά συναινετικών συστάσεων για την

τυποποίηση της χρήσης προϊόντων αιμοπεταλίων για εφαρμογές αναγεννητικής ιατρικής, συμπεριλαμβανομένων κατεψυγμένων και αποψυγμένων προϊόντων αιμοπεταλίων [265].

Με βάση τις πολλές ανεπιτυχείς προσπάθειες από διάφορους ερευνητές να παρουσιάσουν ένα σύστημα ταξινόμησης του PRP για την τυποποίηση της παραγωγής του, των ορισμών και των συνθέσεων που θα μπορούσαν να υιοθετηθούν από τους κλινικούς γιατρούς, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι αυτό πιθανότατα δεν θα συμβεί στα επόμενα χρόνια. Επιπλέον, η τεχνολογία παραγωγής προϊόντων PRP συνεχίζει να αναπτύσσεται και τα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν την ανάγκη για διαφορετικά σκευάσματα του PRP για τη θεραπεία διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων υπό συγκεκριμένες συνθήκες. Είναι πιθανό ότι οι παράμετροι και οι μεταβλητές για την ιδανική παραγωγή PRP θα συνεχίσουν να αυξάνονται στο μέλλον [253].

Μοριακή δράση του PRP

Το PRP έχει επτά βασικούς αυξητικούς παράγοντες/ πρωτεΐνες: τον αυξητικό παράγοντα που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (Platelet derived growth factor, PDGF), τον μετασχηματιστικό αυξητικό παράγοντα βήτα (Transforming growth factor beta, TGF-β), τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (Vascular endothelial growth factor, VEGF), τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (epidermal growth factor, EGF), τον ηπατοκυτταρικό αυξητικό παράγοντα (hepatocyte growth factor, HGF), τον ινοβλαστικό αυξητικό παράγοντα (fibroblast growth factor, FGF), και τον ινσουλινοειδή αυξητικό παράγοντα-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1).

Ο PDGF είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από την αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων, ενεργοποιεί τον μεμβρανικό υποδοχέα στο κύτταρο-στόχο και προάγει την αγγειογένεση, μιτογένεση, ενεργοποίηση των μακροφάγων, την αύξηση των μαλλιών και την αγγείωση, ρυθμίζει την έκκριση κολλαγενάσης και τη σύνθεση κολλαγόνου και διεγείρει τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων.

Ο VEGF προάγει την αγγειογένεση και τη διαπερατότητα των αγγείων, διεγείρει τη μιτογένεση των ενδοθηλιακών κυττάρων, εκφράζεται στη δερματική θηλή στην αναγενή φάση και αυξάνει το μέγεθος των περιθλακικών αγγείων κατά την αναγενή φάση.

Ο TGF-β προάγει τη μακροχρόνια επούλωση, την οστική ανάπλαση και μοντελοποίηση, τη ρύθμιση των φλεγμονωδών παραγόντων και αναστέλλει την αύξηση των μαλλιών *in vitro*, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των αδιαφοροποίητων μεσεγχυματικών κυττάρων, ρυθμίζει τη μιτογένεση του ενδοθηλίου, των ινοβλαστών και των οστεοβλαστών, ρυθμίζει την έκκριση κολλαγενάσης και τη σύνθεση κολλαγόνου, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των μακροφάγων και λεμφοκυττάρων.

Ο EGF διεγείρει την αγγειογένεση και την αύξηση, πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και ινοβλαστών.

Ο HGF διεγείρει την αγγειογένεση, ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη και την κινητικότητα των επιθηλιακών/ενδοθηλιακών κύτταρων, υποστηρίζοντας την επισκευή του επιθηλίου και τη νεοαγγείωση κατά τη διάρκεια της επούλωσης των πληγών.

Ο FGF διεγείρει την αγγειογένεση, αυξάνει την αύξηση των μαλλιών και προάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της δερματικής θηλής, προάγει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων και οστεοβλαστών, και τη μιτογένεση των μεσεγχυματικών κυττάρων, χονδροκυττάρων και οστεοβλαστών.

Ο IGF-1 διεγείρει την αγγειογένεση, αυξάνει την αύξηση των μαλλιών και διατηρεί την αύξηση των ανθρώπινων ωοθυλακίων (follicle) *in vitro*, είναι χημειοτακτικός για τους ινοβλάστες και διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών, ενισχύει τον σχηματισμό οστού με πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των οστεοβλαστών.

Σε τοπικό επίπεδο το PRP προάγει τον πολλαπλασιασμό, μετανάστευση, κυτταρική διαφοροποίηση και αγγειογένεση. Επίσης μπορεί να μπλοκάρει την απόπτωση και να επιμηκύνει το χρόνο της περιόδου ανάπτυξης [251, 253].

Κλινικές εφαρμογές

Το PRP βοηθά στην αναγέννηση κατεστραμμένου ή φθαρμένου ιστού και προάγει την ανάπτυξη των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία νέου ιστού σε κατεστραμμένες περιοχές και την επούλωση των ιστών κάνοντάς τους ισχυρότερους και υγιέστερους [251].

Έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα σε διάφορες ιατρικές ειδικότητες και για διάφορες καταστάσεις.

Στην ορθοπαιδική έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως: στην εκφύλιση του χόνδρου στην οστεοαρθρίτιδα, σε τραυματισμούς μαλακών μορίων κατά την άθληση, σε εκφυλιστικές βλάβες των μηνίσκων, στην τενοντοπάθεια της επιγονατίδας, στην ανάπλαση του προσθίου χιαστού συνδέσμου (anterior cruciate ligament, ACL) με μόσχευμα, στην τενοντοπάθεια των ιγνυακών τενόντων (hamstring), στους τραυματισμούς του έσω παράπλευρου συνδέσμου (medial collateral ligament, MCL), στη μείωση του άλγους μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος και στην αναδόμηση των οστών μετά από οστεοτομία [266, 267]. Βοηθά στην καταστολή του εκφυλισμού των σπονδυλικών δίσκων και μπορεί να αυξήσει τη λειτουργικότητα της σπονδυλικής στήλης. Επίσης, το PRP βοηθά στην μείωση του άλγους και στη βελτίωση της λειτουργικότητας σε καθώς και στη μείωση των μακροχρονίων επανατραυματισμών [268]. Έχει χορηγηθεί στην αντιμετώπιση του tennis elbow (πλάγια επικονδυλίτιδα), σε τενοντοπάθεια της επιγονατίδας, πελματιαία περιτονιίτιδα, ασβεστοπιό τενοντοπάθεια του αγκώνα, τραυματισμό του Αχιλλείου τένοντα, για επιδιόρθωση μεγάλης επιφάνειας διάβρωσης και απώλειας χόνδρου, σε οστεοχόνδρινους τραυματισμούς του αστραγάλου, σε επούλωση καταγμάτων και σε κατάγματα εκ στρες των αθλητών που έχουν προβληματική επούλωση [269].

Είναι αποτελεσματικό στην επιτάχυνση της επούλωσης των καταγμάτων χωρίς επανένωση [270] και βοηθά στην επούλωση των τραυματισμών των τενόντων, ενεργοποιώντας προφλεγμονώδεις οδούς σηματοδότησης και επάγοντας το οξειδωτικό στρες στους ινοβλάστες του τένοντα [271]. Πειράματα σε κονίκλους έδειξαν ότι η χορήγηση γέλης PRP οδηγεί σε αυξημένη έκφραση χονδρογενών δεικτών και πλήρη αναγέννηση του χόνδρου σε μεγάλα οστεοχόνδρινα ελλείμματα [272]. Αντίστοιχα, επίσης πειράματα σε κονίκλους έδειξαν ότι ένα αυτογενές τμήμα οστού με PRP και οστικά μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα παρέχει την καλύτερη επούλωση για τμηματικά ελλείμματα, σε σχέση με κάθε ουσία ξεχωριστά [273].

Στην αθλητική ιατρική, το PRP χρησιμοποιείται επίσης ευρέως για αποκατάσταση τραυματισμένων συνδέσμων και τενόντων χωρίς χειρουργική επέμβαση. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση ελκωτικών βλαβών. Πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι η δράση του PRP στην επούλωση των πληγών ενισχύθηκε με χρήση μικροσφαιριδίων ζελατίνης [274].

Το PRP έχει χρησιμοποιηθεί επίσης στις χρόνιες πληγές του μαστού, είτε συνεπεία καρκίνου του μαστού είτε λόγω καλοήθους αιτιολογίας με ενθαρρυντικά αποτελέσματα [275]. Χορηγήθηκε επίσης υποδοριώς μετά από βιοψία φρουρού λεμφαδένα στη μασχάλη σε

ασθενείς με καρκίνο του μαστού και βρέθηκε ότι μειώνει το ποσοστό επιπλοκών (επανεγχείριση, αιμάτωμα, σέρομα) χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής [276].

Έχει χορηγηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ως ένεση στον σφιγκτήρα της ουρήθρας σε άνδρες ασθενείς με ακράτεια ούρων εκ στρες μετά από ριζική προστατεκτομή [277]. Αντίστοιχα έχει χορηγηθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε γυναίκες με ακράτεια ούρων εκ στρες [277]. Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων ενδοκυστικών ενέσεων αυτόλογου PRP μπορεί να αυξήσει τη χωρητικότητα της ουροδόχου κύστεως και να βελτιώσει τα συμπτώματα της διάμεσης κυστιτίτιδας σε ασθενείς με διάμεση κυστίτιδα/ σύνδρομο κυστικού άλγους που είναι ανθεκτικά στην συμβατική θεραπεία, και είναι ασφαλής [278, 279]. Σε πρόπτωση πυελικών οργάνων και ακράτεια ούρων εκ στρες σε γυναίκες, η αποτελεσματικότητα των πλεγμάτων από πολυπροπυλένιο μπορεί να ενισχυθεί από το PRP με αύξηση της αγγειογένεσης στη θέση εμφύτευσης όπως παρατηρήθηκε σε πειράματα σε κονίκλους [280].

Η ενδοωθηκική ένεση αυτόλογου PRP βρέθηκε ότι βοηθά στην απάντηση στη διέγερση των ωοθηκών και στην τεχνητή γονιμοποίηση (IVF) σε γυναίκες με πρωτοπαθή ανεπάρκεια ωοθηκών [281]. Η χρήση του έχει βρεθεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση ενδομητρικών συμφύσεων όταν χορηγείται ενδομητρικά [282].

Το PRP είναι αποτελεσματικό και ασφαλές στην επούλωση σοβαρών εγκαυμάτων ως προς το ρυθμό επούλωσης των πληγών, το χρόνο επούλωσης, τον αριθμό και τη συχνότητα αλλαγών των τραυμάτων και τον αριθμό των επιθεμάτων, το ποσοστό βακτηριακής επιμόλυνσης και την επίπτωση φλεγμονώδους αντίδρασης [283].

Στη δερματολογία έχει βρεθεί ότι βοηθά στην αντιμετώπιση της ανδρογενούς αλωπεκίας [284]. Επίσης, μπορεί να βοηθήσει σε περίπτωση γυναικείας ανδρογενούς αλωπεκίας σε ασθενείς όπου η μινοξιδίνη δεν έδρασε ή δεν ήταν ανεκτή από τους ασθενείς, όπως επίσης και σε συνδυασμό με θεραπείες είτε τοπικά είτε από το στόμα [285].

Η χορήγηση PRP έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική στη μείωση της επιφάνειας των φλεβικών ελκών καθώς και βοηθά στην καθολική επούλωση [286].

Στην πλαστική χειρουργική χρησιμοποιείται για αισθητικές επεμβάσεις, ως γέμισμα των μαλακών μορίων, σε ανορθώσεις προσώπου για τη μείωση εκχυμώσεων και οιδήματος, στα laser για την επούλωση των πληγών, στη μεταμόσχευση λίπους για να αυξήσει την κατακράτηση λίπους κρανιοπροσωπικά, και στη μεταμόσχευση μαλλιών για να ενισχύσει την

αναγέννηση των μαλλιών. Στην γναθοπροσωπική χειρουργική χρησιμοποιείται σε οστικά μοσχεύματα, διορθώσεις συριγγίων, οδοντικά εμφυτεύματα και γναθοπροσωπική ανακατασκευή. Επίσης χρησιμοποιείται στο χέρι (ακρωτηριασμός, αρθρίτιδα, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα) και στην επανορθωτική χειρουργική (ουλή από ακμή, αλωπεκία, βλεφαροπλαστική, έγκαιμα, υδραδενίτιδα, ατροφία μαλακών μορίων, επούλωση πληγών) [287].

Σε πειράματα σε ποντίκια , το PRP έχει βρεθεί ότι αυξάνει την επιβίωση μοσχεύματος από λιπώδη ιστό [288].

Πειραματικά, το PRP έχει βρεθεί ότι μπορεί να ενισχύσει αποτελεσματικά και με ασφάλεια τις αναστομώσεις του παχέος εντέρου και να βοηθήσει την επούλωση των πληγών στην κοιλιά [289].

Το PRP χρησιμοποιείται στην αναγεννητική οδοντιατρική συμπεριλαμβανομένης της αναγεννητικής ενδοδοντικής (πολφοτομή, κορυφαία χειρουργική επέμβαση και κορύφωση), περιοδοντολογία (θεραπεία των υποοστικών περιοδοντικών ανωμαλιών και περιοδοντική πλαστική χειρουργική), και στοματική και γναθοπροσωπική χειρουργική (εξαγωγές δοντιών, χειρουργική μαλακών μορίων και οστών και χειρουργική εμφυτευμάτων) [290].

Η 24ωρη έγχυση PRP σε μια μηχανική *in vitro* μικροαγγείωση επιταχύνει τη διαδικασία σχηματισμού ενός ώριμου, συρρέοντος ενδοθηλιακού φραγμού. Το PRP επομένως μπορεί να βοηθήσει τη μηχανική των μικροαγγείων [291].

Η εν τω βάθει λοίμωξη του στέρνου είναι καταστροφική επιπλοκή στην καρδιοχειρουργική. Η χρήση PRP προληπτικά κατά τη σύγκλειση της στερνοτομής μπορεί να μειώσει τη συχνότητα επιμολύνσεων του στέρνου και μεσοθωρακίτιδας, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες [292] καθώς και να προάγει την επούλωση [293, 294]. Επίσης έχει βρεθεί ότι ο *Staphylococcus aureus*, το πιο κοινό βακτήριο υπεύθυνο για την εν τω βάθει λοίμωξη του στέρνου μπορεί να ανασταλεί από την εφαρμογή του PRP [295]. Σε πειράματα σε κονίκλους έχει βρεθεί ότι η ελεγχόμενη αποδέσμευση του PRP από μια τοπικά εφαρμοσμένη βιοδιασπώμενη υδρογέλη ζελατίνης μπορεί να ενισχύσει σημαντικά την επούλωση του στέρνου στην αρχική μετεγχειρητική περίοδο. Αυτό φάνηκε από το υψηλό ποσοστό ίνωσης στο σημείο του κατάγματος του στέρνου και από την αυξημένη ποσότητα οστεοκαλσίνης στο σημείο [296]. Στη χειρουργική αντιμετώπιση των παθήσεων της αορτής (διαχωρισμός αορτής), η τεχνολογία διαχωρισμού του PRP, με τη διάσωση του αίματος και τη θέρμανση του αίματος, καθώς και

χορήγηση υγρών έχει βρεθεί ότι είναι εφικτή και ωφέλιμη, μειώνοντας την ανάγκη για χορήγηση αίματος. Η τεχνική του διαχωρισμού του αυτόλογου PRP αναφέρεται στη συλλογή του αυτόλογου αίματος που διαχωρίζεται σε PRP και κλάσματα ερυθρών αιμοσφαιρίων μετά την αναισθησία και πριν τη χορήγηση ηπαρίνης που ουδετεροποιήθηκε με χορήγηση πρωταμίνης και έγχυση πίσω στον ασθενή μετά το πέρας της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. [297]. Η διαταραχή της πήξης του αίματος σε ασθενείς που υπόκεινται σε προγραμματισμένα χειρουργεία της ανιούσας αορτής και του αορτικού τόξου με καρδιοαναπνευστική παράκαμψη και υποθερμική διακοπή της κυκλοφορίας είναι μια συχνή επιπλοκή. Η χρήση αυτόλογου PRP έχει βρεθεί ότι προάγει την αιμόσταση οδηγώντας σε μείωση των μεταγγίσεων προϊόντων αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, πλάσμα, αιμοπετάλια, κρυοκαθίζημα). Επίσης η μετεγχειρητική νοσηρότητα, όπως εγκεφαλικά επεισόδια, διάρκεια μηχανικής αναπνοής, παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας και η θνητότητα βρέθηκαν σημαντικά μειωμένες [298]. Το ίδιο έχει βρεθεί ότι ισχύει και για στην ανοιχτή επιδιόρθωση οξέος διαχωρισμού τύπου A, η χρήση αυτόλογου PRP μειώνει τις μεταγγίσεις αίματος κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και μετεγχειρητικά καθώς και την πρώιμη μετεγχειρητική νοσηρότητα [299].

Ο επίμονος χυλοθώρακας μετά από παιδοκαρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί και πολλές φορές μπορεί να αποβεί μοιραίος. Η χορήγηση αλλογενούς κόλλας ινικής με PRP βοήθησε στην αντιμετώπισή του, μειώνοντας την ανάγκη για επανεπέμβαση και μειώνοντας σημαντικά τα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας [300].

Η χορήγηση PRP στο ισχαιμικό μυοκάρδιο έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα πειραματικά [301].

Στη θωρακοχειρουργική, η χρήση του PRP έχει αναφερθεί σε ποικιλία περιπτώσεων. Ένα προκλινικό πείραμα σε χοίρους έδειξε ότι η εφαρμογή του PRP μπορεί να προάγει την αγγειογένεση και την εξωτερική περιτραχειακή αγγείωση μέσω της πρώιμης απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων στις αναστομώσεις της τραχείας, ενισχύοντας έτσι την επούλωση και μειώνοντας τις επιπλοκές στην αναστόμωση [302]. Αντίστοιχο πείραμα σε κονίκλους έδειξε ότι η εφαρμογή PRP στη λαρυγγοτραχειακή αναστόμωση με μόσχευμα προσθίου ωτικού χόνδρου συμβάλλει στην καλύτερη επούλωση προωθώντας την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων που διεγείρουν τη δημιουργία νέου χόνδρου και την αγγειογένεση [303]. Το PRP έχει αναφερθεί επίσης στην επιτυχή αντιμετώπιση τραχειοβρογχικού συριγγίου μετά από ανατομική εκτομή πνεύμονα βρογχοσκοπικά σε ανθρώπους με ένεση αυτόλογου PRP στον υποβλεννογόνο γύρω από το συρίγγιο, χωρίς να έχουν αναφερθεί επιπλοκές [304]. Αυτόλογο

PRP έχει χορηγηθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση μαζικής αιμόπτυσης μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς, στο ανατομικό σημείο της αιμορραγίας στο βρόγχο [305]. Το PRP έχει χρησιμοποιηθεί σε πλευροδεσία συγχωρηγούμενο με κόλλα ινικής για την αντιμετώπιση χυλοθώρακα μετά από δια-διαφραγματική οισοφαγεκτομή, με σημαντικά αυξημένα ποσοστά επιτυχίας, μειωμένη παραμονή στη ΜΕΘ, μειωμένη συνολική παραμονή στο νοσοκομείο και μειωμένη θνητότητα σε σχέση με την χειρουργική απολίνωση του θωρακικού πόρου [306].

Η χρήση αυτόλογου PRP σε φύλλα πολυγλυκολικού οξέος (PGA) χρησιμοποιήθηκε για την ενίσχυση της γραμμής συρραφής του σπλαχνικού υπεζωκότα κατά τη χειρουργική αντιμετώπιση του αυτόματου πνευμοθώρακα (bullectomy) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα δηλαδή μείωση των υποτροπών σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ενίσχυση της γραμμής συρραφής [307].

Το PRP έχει χρησιμοποιηθεί σε πειράματα σε κονίκλους μετά την διατομή περιχονδριακών ελύτρων και εκτομή πλευρικών χόνδρων. Η χορήγηση PRP μετά την εκτομή και κατά τη συμπλησίαση των περιχονδριακών ελύτρων μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη επούλωση και ταχύτερη αναγέννηση του χόνδρου [308].

Πειράματα σε κονίκλους επίσης έδειξαν ότι η χορήγηση PRP σε κατάγματα πλευρών βοηθά στην επούλωσή τους, με πολλαπλασιασμό ινωτικών κυττάρων, δημιουργία πολλών τριχοειδών, μεγαλύτερο και διακριτό σχηματισμό πόρου και νέο ενδομυελικό πεδίο. Οι παρενέργειες είναι ελάχιστες και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ψευδάρθρωση, χειρουργικό κάταγμα ή χαλαρό θώρακα [269].

Το αυτόλογο PRP σε πειράματα σε χοίρους χρησιμοποιήθηκε στο κολόβωμα του βρόγχου μετά από αριστερή πνευμονεκτομή. Αυτό φάνηκε ότι πυροδότησε τη διαδικασία κοκκιοποίησης και προάγει την επούλωση μέσω προγενέστερης έναρξης της φλεγμονώδους απάντησης [309].

Το PRP όταν χρησιμοποιήθηκε μαζί με θεραπεία αρνητικής πίεσης (negative-pressure wound therapy, NPWT) σε ασθενείς με οστεομυελίτιδα στέρνου και συρίγγιο μετά από θωρακοτομή και βρέθηκε ότι μειώνει το χρόνο εξάλειψης του συριγγίου, το χρόνο επούλωσης της πληγής και το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο, καθώς και αποφεύγει ένα δεύτερο χειρουργείο [310].

Στην ογκολογία έχει γίνει μεγάλη συζήτηση για το αν μια ουσία πλούσια σε αιμοπετάλια μπορεί να χορηγηθεί λόγω των αυξητικών παραγόντων που περιέχει (PDGF, TGF-β, VEGF κλπ.) οι οποίοι έχει βρεθεί ότι όταν απελευθερώνονται ενδεχομένως διεγείρουν την αγγειογένεση και την λεμφαγγειογένεση του όγκου, ενισχύουν το ρυθμό μετάστασης στους λεμφαδένες και ρυθμίζουν διάφορες διεργασίες της βιολογίας του κυττάρου, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού, της κυτταρικής διαφοροποίησης, της μετανάστευσης, της απόπτωσης και της ογκογένεσης, και επηρεάζουν τη συνολική επιβίωση. Ορισμένοι πιστεύουν ότι η χορήγηση μιας τέτοιας ουσίας είναι ασφαλής πρακτική σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκτομή για καρκίνο [311]. Παρόλα αυτά, μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν έχει δώσει επιστημονικές αποδείξεις που να σχετίζει τη θεραπευτική εφαρμογή του PRP ή των ανασυνδυασμένων αυξητικών παραγόντων με τον καρκινοματώδη μετασχηματισμό φυσιολογικών ή δυσπλαστικών ιστών. Για να δοθούν σαφέστερες απαντήσεις χρειάζεται περαιτέρω πειραματική και κλινική έρευνα που να δείξει αν οι βιοχημικοί και μοριακοί μηχανισμοί που επηρεάζονται από μια μεγάλη ιστική συγκέντρωση αυξητικών παραγόντων είναι ή δεν είναι καρκινογόνοι [312-314].

ΚΟΝΙΚΛΟΣ

Ο κόνικλος (*Oryctolagus cuniculus*), είναι ένα δημοφιλές ζωικό μοντέλο στην εργαστηριακή ιατρική λόγω του σχετικά μεγάλου μεγέθους του και της ήπιας φύσης του. Οι κόνικλοι έχουν κατηγοριοποιηθεί στο παρελθόν λανθασμένα ως τρωκτικά, αλλά έχουν τη δική τους κατηγορία, Order Lagomorpha. Ανάμεσα στις διάφορες κατηγορίες κόνικλων, η πιο δημοφιλής στην έρευνα είναι ο άσπρος κόνικλος Νέας Ζηλανδίας [315-317].



Εικόνα 7: Κόνικλος Νέας Ζηλανδίας

Πλευρές και στέρνο

Οι πρώτες επτά πλευρές στον κόνικλο είναι αληθείς και αρθρώνονται με το στέρνο ενώ οι τελευταίες πέντε ή έξι (false/floating πλευρές) όχι. Οι κεφαλές των πλευρών αρθρώνονται με τον αντίστοιχο θωρακικό σπόνδυλο και το ουραίο τμήμα του σώματος των σπονδύλων κεφαλικά σε αυτό. Οι πλευρικοί χόνδροι της 7^{ης}, 8^{ης} και 9^{ης} πλευράς συνδέονται μεταξύ τους. Οι χόνδροι των τριών τελευταίων ελεύθερων πλευρών δεν συνδέονται με καμία άλλη πλευρά και είναι ελεύθεροι [318]. Το στέρνο αποτελείται από 6 τμήματα. Το πρώτο είναι η λαβή του

στέρνου και το έκτο είναι η ξιφοειδής απόφυση με ένα ευδιάκριτο, λεπτό, φαρδύ τμήμα χόνδρου να προεξέχει από το ουραίο άκρο.

Πνεύμονες

Οι πνεύμονες χωρίζονται με βαθιές μεσολοβίους σε κεφαλικούς (cranial), μεσαίους και ουραίους λοβούς με τον δεξιό ουραίο (caudal) πνευμονικό λοβό επιπλέον να χωρίζεται σε πλάγιο και μέσο (medial) λοβό. Ο θύμος αδένας δεν υποχωρεί με την ηλικία και βρίσκεται στην θωρακική κοιλότητα κεφαλικά. Ο δεξιός κεφαλικός πνευμονικός λοβός είναι μεγαλύτερος από τον αριστερό κεφαλικό πνευμονικό λοβό λόγω της παρουσίας της καρδιάς στην αριστερή υπεζωκοτική κοιλότητα. Ο αριστερός πνεύμονας έχει τα 2/3 του μεγέθους του δεξιού πνεύμονα [319].

Η μοναδική παροχή αίματος στον υπεζωκότα είναι η πνευμονική αρτηρία. Εκτεταμένες αναστομώσεις με την πνευμονική αρτηρία υπάρχουν στο επίπεδο της πνευμονικής πύλης του κόνικλου σε αντίθεση με το σκύλο, τη γάτα ή τον πίθηκο. Στους κόνικλους, η βρογχική αρτηρία φτάνει μέχρι την τρίτη διαίρεση των βρόγχων. Δεν υπάρχει παράπλευρη αιματική παροχή πέρα από αυτή την περιοχή, πράγμα που σημαίνει ότι ο κόνικλος έχει σοβαρό κίνδυνο εάν αποφραχθεί η πνευμονική αρτηρία.

Ο πνεύμονας του κόνικλου δεν έχει αναπνευστικά βρογχιόλια, αλλά αντίθετα καταλήγει σε προθαλάμους (προδρόμους) που περιέχουν κυψελίδες. Ο όγκος ροής αέρα του αριστερού πνεύμονα είναι υψηλότερος από αυτόν του δεξιού λόγω της χαμηλότερης αντίστασης των εγγύς αεραγωγών ανά μονάδα όγκου [315].

Η μελέτη της επίτευξης πλευροδεσίας στον κόνικλο αναφέρεται στη βιβλιογραφία με έγχυση αυτόλογου ολικού αίματος, δοξυκυκλίνης, τάλκης, ιωδοποβιδόνης, διαζεπάμης, ερυθρομυκίνης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πιο κοινή αιτία της υποτροπιάζουσας υπεζωκοτικής συλλογής είναι η κακοήθεια. Οι κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές εμφανίζονται με συχνότητα περίπου 1000000/ έτος. Η ετήσια επίπτωση στις ΗΠΑ είναι πάνω από 150000 ασθενείς / έτος και στο Ηνωμένο Βασίλειο η επίπτωση είναι περίπου 40000 ασθενείς/ έτος [320]. Οι κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές παρουσιάζονται σε έως και 15% των ασθενών με καρκίνο και η επίπτωσή τους είναι πιθανό να αυξηθεί όσο η επίπτωση του καρκίνου αυξάνεται και η επιβίωση βελτιώνεται. Η μέση επιβίωση των ασθενών μετά τη διάγνωση είναι 3-12 μήνες ανάλογα με τον εκάστοτε ασθενή και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του καρκίνου [133].

Έως και το 75% των ασθενών με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να εμφανίσει συμπτώματα όπως δύσπνοια, βήχας και θωρακικό άλγος. Η δύσπνοια που οφείλεται σε υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να μειώσει την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο και προσδόκιμο επιβίωσης <6 μήνες [158].

Η χημική πλευροδεσία είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την (συμπτωματική) αντιμετώπιση και την πρόληψη της υποτροπής της υπεζωκοτικής συλλογής, κυρίως σε περιπτώσεις κακοήθειας. Μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής κυρίως αντιμετωπίζοντας τη δύσπνοια και κατά δεύτερο λόγο το βήχα και το θωρακικό άλγος [166].

Η πλευροδεσία χρησιμοποιείται επίσης στην αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος δευτεροπαθούς πνευμοθώρακα [321-323].

Έχει υποθεθεί ότι μπορεί να βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με κακοήθη συλλογή ανεξαρτήτως του τύπου του καρκίνου [324].

Συνίσταται στην έγχυση μιας σκληρυντικής ουσίας στον υπεζωκοτικό χώρο με σκοπό την επίτευξη άσηπτης φλεγμονής, δηλαδή χημικής πλευρίτιδας, που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία συμφύσεων μεταξύ του τοιχωματικού και του σπλαχνικού υπεζωκότα. Προϋπόθεση για την επιτυχή πλευροδεσία είναι η δυνατότητα πλήρους έκπτυξης του πνεύμονα. Εάν ο πνεύμονας δεν μπορεί να εκπτυχθεί, η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση είναι η τοποθέτηση ενός ημιμόνιμου υπεζωκοτικού καθετήρα (indwelling pleural catheter, IPC).

Η ιδανική σκληρυντική ουσία για την επίτευξη πλευροδεσίας πρέπει να είναι εύκολα χορηγήσιμη, ασφαλής, χαμηλού κόστους και διαθέσιμη, με τις ελάχιστες κατά το δυνατόν τοπικές και συστηματικές επιπλοκές.

Οι ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς περιλαμβάνουν ραδιοϊσότοπα, κιν ακρίνη, αντιμιτωτικούς παράγοντες (μπλεομυκίνη, nitrogen mustard, mitoxantrone, ετοποσίδη, δοξουρβικίνη, bevacizumab), παράγωγα τετρακυκλίνης (τετρακυκλίνη, δοξυκυκλίνη, μινοκυκλίνη), ερυθρομυκίνη, ιντερφερόνη-β, υδροξείδιο του νατρίου, νιτρικό άργυρο, ιοδοποβιδόνη, εναιώρημα από φονευθέντα *Corynebacterium parvum*, *Streptococcus pyogenes* A3 (OK-432) και τάλκη.

Το ποσοστό επιτυχίας κυμαίνεται από 54 έως 93 % και εξαρτάται από την ουσία που χρησιμοποιείται και πιθανώς από τη δόση και το μέσο χορήγησης.

Η τάλκη είναι η ουσία που χρησιμοποιείται ευρέως (gold-standard) αφού είναι ευρέως διαθέσιμη, φθηνή και εξαιρετικά αποτελεσματική. Όμως, δεν είναι άμοιρη παρενεργειών όπως πυρετός, θωρακικό άλγος, αντίδραση ξένου σώματος, εμπύημα, υπόταση, αρρυθμία, και έχει ενοχοποιηθεί κατά καιρούς για σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS), πνευμονική εμβολή και οξεία πνευμονίτιδα ακόμα και για θάνατο, 0.9-2.5% [219, 325].

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (platelet-rich plasma, PRP), είναι τμήμα του πλάσματος αυτόλογου αίματος που περιέχει αιμοπετάλια σε συγκέντρωση πάνω από το φυσιολογικό (πριν τη φυγοκέντρωση). Περιέχει όχι μόνο υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων αλλά και όλους τους παράγοντες πήξης και μια πληθώρα αυξητικών παραγόντων, χημειοκίνες, κυτοκίνες και έχει μιτογόνες, αγγειογενετικές και χημειοτακτικές ιδιότητες.

Αυτές οι βιολογικά ενεργές ουσίες είναι υπεύθυνες για την έναρξη του καταρράκτη πήξης, τη δημιουργία νέου συνδετικού ιστού και την επαναγγείωση. Το PRP μπορεί να προκαλέσει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση, την κυτταρική διαφοροποίηση και την αγγειογένεση. Έχει το πλεονέκτημα ότι είναι αυτόλογο προϊόν και είναι ασφαλές χωρίς γνωστές παρενέργειες [253]. Λαμβάνεται από το αίμα των ασθενών και ακολούθως φυγοκεντρείται. Μετά τη φυγοκέντρωση, το αίμα χωρίζεται σε τρεις στιβάδες: ερυθρά αιμοσφαίρια, PRP, και πλάσμα πτωχό σε αιμοπετάλια. Το PRP έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές ιατρικές ειδικότητες όπως αιματολογία, γναθοχειρουργική [249], καρδιοχειρουργική, παιδοχειρουργική, γυναικολογία, ουρολογία, πλαστική χειρουργική, οφθαλμολογία, οδοντιατρική, δερματολογία [250], ορθοπαιδική, χειρουργική σπονδυλικής στήλης και νευροχειρουργική [251, 252]. Έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες περιπτώσεις και στη θωρακοχειρουργική.

Στην κλινική πράξη στον άνθρωπο, η χημική πλευροδεσία πραγματοποιείται είτε θωρακοσκοπικά συνήθως στο χειρουργείο είτε στην κλίνη του ασθενούς εντός του σωλήνα κλειστής παροχέτευσης θώρακα.

Χρησιμοποιήσαμε κόνικλους στο πείραμά μας, καθώς φυλογενετικά μοιάζουν περισσότερο με τους ανθρώπους συγκριτικά με άλλα ζώα όπως τα τρωκτικά. Ωστόσο, οι κόνικλοι μπορεί να είναι πιο ακριβοί στη χρήση και τη συντήρηση σε σύγκριση με μικρότερα ζώα όπως τα ινδικά χοιρίδια ή τα ποντίκια [326].

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη της επίτευξης πλευροδεσίας με χορήγηση αυτόλογου πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (platelet-rich plasma, PRP).

Παράμετροι της έρευνας για τη μελέτη είναι:

A) η σύγκριση στην επίτευξη πλευροδεσίας ανάμεσα στο PRP (αυτόλογο, με λήψη αίματος από την ωτιαία φλέβα του ζώου) και στην τάλκη (gold-standard/ ξένο σώμα)

B) η μελέτη του βέλτιστου χρόνου επίτευξης πλευροδεσίας, η οποία στον άνθρωπο είναι 72 ώρες

Ο σκοπός της έρευνας είναι η συγκριτική μελέτη για την επίτευξη πλευροδεσίας ανάμεσα στο πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια και στην τάλκη, ως εξής:

- 1) έγχυση PRP
- 2) έγχυση τάλκης (gold-standard στην κλινική πράξη για επίτευξη πλευροδεσίας)
- 3) έλεγχος του αντίπλευρου ημιθωρακίου του ζώου όπου δε γίνεται έγχυση κάποιας ουσίας

Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό να απαντήσει στα εξής ερωτήματα:

- είναι εφικτή η επίτευξη πλευροδεσίας με χορήγηση PRP;
- υπάρχουν διαφορές στην επίτευξη πλευροδεσίας σε σχέση με το χρόνο;

- σε ποιο βαθμό η χορήγηση τάλκης επηρεάζει και άλλα όργανα, δηλαδή τον ομόπλευρο και τον ετερόπλευρο πνεύμονα, εξετάζοντας επίσης αν υπάρχει αντίδραση ξένου σώματος; Αυτό αποφεύγεται με τη χορήγηση PRP;

Σε όλα μας τα πειράματα χρησιμοποιήθηκαν αρσενικοί λευκοί κόνικλοι τύπου Νέας Ζηλανδίας. Ο κόνικλος τύπου Νέας Ζηλανδίας (*Oryctolagus cuniculus*) έχει χρησιμοποιηθεί σε πληθώρα πειραμάτων σε διάφορες ιατρικές ειδικότητες. Είναι το ζώο μεσαίου μεγέθους που προτιμάται στην έρευνα: είναι εύκολο στο χειρισμό και την παρατήρηση, είναι άμεσα διαθέσιμο, έχει σύντομους ζωτικούς κύκλους (κύηση, γαλουχία και εφηβεία) και επιτρέπει τυποποίηση του περιβάλλοντος [327]. Επιπλέον επιλέχθηκε για την έρευνά μας επειδή η υπεζωκοτική κοιλότητα, οι πνεύμονες και ο υπεζωκότας είναι παρόμοια με τον άνθρωπο (βλ. γενικό μέρος).

Οι κόνικλοι επιλέχθηκαν επίσης διότι έχουν το κατάλληλο βάρος για την λήψη επαρκούς ποσότητας αίματος για φυγοκέντρηση και λήψη PRP, συγκριτικά με άλλα ζώα, πχ με τους επίμυες. Στον άνθρωπο για την ίδια διαδικασία απαιτούνται 30-60 ml αίματος.

Η μελέτη της επίτευξης πλευροδεσίας στον κόνικλο αναφέρεται στη βιβλιογραφία με έγχυση αυτόλογου ολικού αίματος, δοξκυκλίνης, τάλκης, ιωδοποβιδόνης, διαζεπάμης, ερυθρομυκίνης. Η μελέτη της έγχυσης PRP για την επίτευξη πλευροδεσίας είναι μια πρωτότυπη έρευνα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η πειραματική μελέτη εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ Χρηστέας» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Μετά από την κατάθεση σχετικής αίτησης καθώς και όλων των απαιτούμενων δικαιολογητικών, ελήφθη έγκριση για την πραγματοποίηση των πειραμάτων σύμφωνα με το κατατεθέν πρωτόκολλο από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Μετά από αίτηση στη Διεύθυνση Κτηνιατρικής της Νομαρχίας Αθηνών (Αριθ. πρωτ. 246/27-01-2017), εξεδόθη άδεια πειραματισμού στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας 'Ν. Σ. Χρηστέας' Αγίου Θωμά 15B, 157 71 Γουδή, με κωδικό καταχώρησης EL 25 BIO 051. Η άδεια αυτή προβλέπει την τήρηση όλων των υπό του νόμου προβλεπόμενων προϋποθέσεων για τη μεταχείριση των πειραματόζων, καθώς και των προϋποθέσεων σχετικά με το χώρο εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής.

Στη βιβλιογραφία, για τη μελέτη της πλευροδεσίας σε κόνικλους [321] έχει χρησιμοποιηθεί διαφορετικός αριθμός ζώων με ελάχιστο αριθμό τους 15 κόνικλους. Για την επίτευξη στατιστικώς αξιόπιστων αποτελεσμάτων επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί ο ελάχιστος αριθμός ζώων.

Οι κόνικλοι προήλθαν από πιστοποιημένο κονικλοτροφείο του νομού Αττικής που εκτρέφει κόνικλους για πειραματικούς σκοπούς. Όλα τα ζώα ήταν κατά τεκμήριο υγιή και δεν είχαν χρησιμοποιηθεί προηγουμένως για άλλο πειραματικό σκοπό (αιματηρό ή αναίμακτο). Όλες οι πρακτικές ανθρώπινης φροντίδας στην χρήση πειραματόζων εφαρμόστηκαν πιστά καθ' όλη την διάρκεια των πειραμάτων. Οι συνθήκες διαβίωσης και χειρισμού των ζωικών προτύπων ήταν σύμφωνες με τις προδιαγραφές του Π.Δ. 160/91, με το οποίο εναρμονίστηκε η Ελλάδα με την κοινοτική Οδηγία 609/86.

Οι κόνικλοι τοποθετήθηκαν στο Εργαστήριο σε ατομικούς κλωβούς. Το περιβάλλον ήταν κλιματιζόμενο με σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας 19 ± 2 °C, υγρασίας 60 ± 5 % και αερισμού 12 πλήρεις αλλαγές αέρα ανά ώρα, με 12ωρη εναλλαγή φωτός-σκότους (5:30 π.μ. έως 5:30 μ.μ.), και 15 ανακυκλώσεις αέρα/ώρα). Τα πειραματόζωα παρέμειναν για εγκλιματισμό στο Εργαστήριο για 2 εβδομάδες προ της ενάρξεως του πειράματος και είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε φαγητό και νερό.



Εικόνα 8: Κόνικλος στον ατομικό κλωβό του

Οι κόνικλοι ελέγχονταν καθημερινά ώστε να εντοπιστούν εγκαίρως τυχόν προβλήματα. Σε όλα τα στάδια του πειράματος λαμβάνονταν όλα τα απαραίτητα μέτρα για την αποφυγή άλγους και ταλαιπωρίας.

ΑΡΧΙΚΟ ΠΕΙΡΑΜΑ

Για την τυποποίηση της μεθόδου αποφασίστηκε αρχικά η διενέργεια ενός πιλοτικού πειράματος.

Προκειμένου να τυποποιήσουμε και να αποκτήσουμε εμπειρία σχετικά με την διεξαγωγή των πειραμάτων, πραγματοποιήσαμε ένα πιλοτικό πείραμα με κόνικλο Νέας Ζηλανδίας.

Ο σκοπός του πειράματος ήταν η έγχυση τάλκης και βανκομυκίνης ταυτοχρόνως, στο δεξιό και στο αριστερό ημιθωράκιο αντίστοιχα, ώστε η σύγκριση να μας βοηθήσει να επιλέξουμε το πιο συμφυτικό υλικό που να χρησιμοποιηθεί ως σταθερή εγχυόμενη ουσία στο ένα από τα δυο ημιθωράκια ώστε αυτό να συγκριθεί με το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) του καθαυτού πειράματος.

Χρησιμοποιήθηκε ένας αρσενικός κόνικλος, Νέας Ζηλανδίας, βάρους 3.5 kg.

Αρχικά χορηγήθηκε προνάρκωση με ενδομυϊκή χορήγηση κεταμίνης (25 mg/kg) (χορηγήθηκαν 1.7 ml συνολικά) και γενικής αναισθησίας με χορήγηση υδροχλωρικής ξυλαζίνης (5 mg/kg) ενδοφλεβίως (χορηγήθηκαν 1.7 ml συνολικά) μέσω φλεβικής γραμμής στην ωτιαία φλέβα του ζώου. Εν συνεχεία, ξυρίστηκαν το δεξιό και το αριστερό ημιθωράκιο.

Ακολούθησε διασωλήνωση με λαρυγγική μάσκα με σκοπό να προληφθεί πιθανή άπνοια αλλά και για να ελέγχεται το ζώο και μηχανικός αερισμός με αναπνευστήρα ελεγχόμενου όγκου (volume control).

Η δοσολογία της τάλκης που χορηγήθηκε ήταν 70 mg στο πειραματόζωο, με βάση δοσολογία 20 mg/kg που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Αυτό αντιστοιχεί σε 1 ml διαλύματος - εναιωρήματος τάλκης αποστειρωμένης και κεκαθυρμένης από flacon 4mg/50ml.

Για την έγχυση της τάλκης χρησιμοποιήθηκε ατραυματική βελόνη θωρακοκέντησης και παροχέτευσης υπεζωκοτικής συλλογής (TurkelTM, Covidien) μεγέθους 16G στο 8ο μεσοπλεύριο στην οπίσθια μασχαλιαία γραμμή, αφού έχει προηγηθεί απολύμανση με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης 7.5 % (Betadine). Η έγχυση πραγματοποιήθηκε στην προαναφερθείσα θέση μετά από προηγηθείσα τομή 2 mm με οξυαιχμο νυστέρι n11 στο δέρμα του κόνικλου. Ο καθετήρας με την ατραυματική βελόνη εισήχθη, ακολούθησε έξοδος της βελόνης και παραμονή του καθετήρα σε μήκος 2 cm μέσα στο ημιθωράκιο του κόνικλου μέχρι την έγχυση 1 ml διαλύματος τάλκης. Μετά την έγχυση, αφαιρέθηκε ο καθετήρας και τέλος έγινε συρραφή

της οπής με ράμμα Prolene 4-0.

Παρόμοια διαδικασία ακολούθησε και για το αριστερό ημιθωράκιο, όπου πραγματοποιήθηκε έγχυση 2 ml βανκομυκίνης (Vopcon, Lilly; 500 mg/10 ml WFI). Να σημειωθεί ότι εφόσον δεν υπάρχει βιβλιογραφικό δεδομένο για την έγχυση βανκομυκίνης στο ημιθωράκιο, επικαλεστήκαμε δοσολογία ανάλογη της τετρακυκλίνης (35 mg/kg).

Ακολούθησε χορήγηση αντιβιοτικού (Baytril/ Enrofloxacin) στον κόνικλο, ο οποίος στη συνέχεια αφυπνίστηκε.

Μετά την αφύπνιση, έγινε ακρόαση και των δύο ημιθωρακίων του κόνικλου για αποκλεισμό τυχόν πνευμοθώρακα, το αναπνευστικό ψιθύρισμα ήταν φυσιολογικό άμφω. Έπειτα, ο κόνικλος παρακολούθηθηκε για 48 ώρες.

Ακολούθησε ευθανασία με χορήγηση φαινοβαρβιτάλης, ως εξής: διενέργεια μέσης τομής και λήψη του θωρακικού τοιχώματος (πλευρών, μεσοπλευρίων μυών και τοιχωματικού υπεζωκότα) όπως και των πνευμόνων με τον σπλαχνικό υπεζωκότα (μετά από διατομή των δομών της πύλης) δεξιά και ακολούθως αριστερά. Μακροσκοπικά δεν διαπιστώθηκαν συμφύσεις αλλά κατά τόπους πάχυνση του τοιχωματικού υπεζωκότα. Τα παρασκευάσματα (θωρακικό τοίχωμα/ πνεύμονας άμφω) τοποθετήθηκαν σε διάλυμα φορμόλης και αποστάλησαν προς παθολογοανατομική μελέτη.

Ο σκοπός ήταν η σύγκριση της αντίδρασης του υπεζωκότα ανάμεσα στα δύο υλικά στο ίδιο πειραματόζωο λαμβάνοντας υπόψιν τις οδηγίες των παθολογοανατόμων για τον τρόπο και την έκταση του ληφθέντος υπεζωκότα από το πειραματόζωο ώστε να καταφανεί η πλευροδεσία στους δυο υπεζωκότες.

Παθολογοανατομικά ευρήματα

Στον υπεζωκότα παρατηρήθηκε ελαφρά ίνωση, αραιή χρόνια φλεγμονή και λίγες θέσεις μεσοθηλιακής υπερπλασίας, ενώ σε άλλες θέσεις το μεσοθήλιο φαινόταν να λείπει. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα δυο ημιθωράκια (με εξαίρεση την παρουσία του ταλκ στο ημιθωράκιο που εφαρμόστηκε).

Στον πνεύμονα παρατηρήθηκε μια έντονη λεμφοζιδιακή φλεγμονή στο βρογχικό τοίχωμα καθώς και εστίες με έντονη ηωσινοφιλία και ενδιάμεσα κύτταρα, με εικόνα που θύμιζε ιστοκυττάρωση Langerhans.

ΚΥΡΙΩΣ ΠΕΙΡΑΜΑ

Ο αρχικός σχεδιασμός των πειραμάτων τροποποιήθηκε ως εξής: αντί για έγχυση των υπό μελέτη ουσιών στα δύο ημιθωράκια του ίδιου ζώου, προτιμήθηκε η έγχυση μίας μόνο ουσίας σε κάθε πειραματόζωο στο δεξιό ημιθωράκιο του κάθε ζώου για δύο λόγους:

1. Σύμφωνα με μελέτες, η τάλκη έχει ενοχοποιηθεί για συστηματικές αντιδράσεις. Εναποθέσεις τάλκης έχουν βρεθεί στο ετερόπλευρο ημιθωράκιο του κόνικλου στον οποίο έγινε η έγχυση. Προκειμένου να εξαλείψουμε συγχυτικούς παράγοντες στη μελέτη του PRP για επίτευξη πλευροδεσίας, αποφασίσαμε να μην χορηγήσουμε ταυτόχρονα τάλκη στο ετερόπλευρο ημιθωράκιο. Αντ' αυτού, ελήφθησαν τα ετερόπλευρα ημιθωράκια των ζώων ως control για παθολογοανατομική μελέτη.
2. Στον κόνικλο, ο δεξιός πνεύμονας είναι πιο μεγάλος από τον αριστερό με τέσσερις λοβούς αντί για δύο/τρεις και προσφέρεται περισσότερο για μελέτη.

Τα πειράματά μας πραγματοποιήθηκαν με τυποποίηση της μεθόδου και με βάση συγκεκριμένο πρωτόκολλο.

Για την εκπόνηση των πειραμάτων χρησιμοποιήθηκαν 25 αρσενικοί λευκοί κόνικλοι Νέας Ζηλανδίας ηλικίας 3 μηνών και βάρους 3020 g +/- 305 g (μέσος όρος ± τυπική απόκλιση αντίστοιχα).

Οι κόνικλοι χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, με την πρώτη και τη δεύτερη ομάδα να χωρίζονται περαιτέρω σε δύο υποομάδες ως εξής:

- 1) 1^η ομάδα: 12 κόνικλοι με έγχυση αυτόλογου PRP, που χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες
 - 6 κόνικλοι με ευθανασία και λήψη ιστών στις 3 ημέρες (72 ώρες)
 - 6 κόνικλοι με ευθανασία και λήψη ιστών στις 6 ημέρες (144 ώρες)
- 2) 2^η ομάδα: 12 κόνικλοι με έγχυση τάλκης (baseline), που χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες
 - 6 κόνικλοι με ευθανασία και λήψη ιστών στις 3 ημέρες (72 ώρες)
 - 6 κόνικλοι με ευθανασία και λήψη ιστών στις 6 ημέρες (144 ώρες)
- 3) 3^η ομάδα: 1 κόνικλος με λήψη ιστών χωρίς καμία επέμβαση (control)

Αναλυτικότερα, τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση, τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν το Μάρτιο, Μάιο και Ιούνιο του 2018. Χρησιμοποιήθηκαν 15 κόνικλοι, εκ των οποίων ο ένας χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρας, σε 7 έγινε έγχυση αυτόλογου PRP και σε 7 χορηγήθηκε τάλκη. Στα 13 ζώα έγινε ευθανασία στις 3 ημέρες και 2 από αυτά,

ένα με χορήγηση PRP και ένα με χορήγηση τάλκης, θανατώθηκαν στις 6 ημέρες. Στη δεύτερη φάση, τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν τον Ιούνιο του 2019 σε 10 κόνικλους, εκ των οποίων στους 5 χορηγήθηκε αυτόλογο PRP και στους 5 τάλκη. Και οι 10 κόνικλοι θανατώθηκαν στις 6 ημέρες.

Πειραματικό πρωτόκολλο

Προεγχειρητικά, στους κόνικλους η σίτιση διακόπηκε 12 ώρες προ της επέμβασης. Η γενική κατάσταση και η συμπεριφορά του κάθε ζώου παρακολουθείτο και εκτιμάτο πριν τη μεταφορά στο χειρουργείο.

Η παρασκευή της προς έγχυση ουσίας στο δεξιό ημιθωράκιο του κάθε ζώου πραγματοποιήθηκε προ της έναρξης περαιτέρω παρέμβασης στα ζώα ως εξής, αναλόγως αν επρόκειτο να χορηγηθεί PRP ή τάλκη:

Σε όσα ζώα χορηγήθηκε PRP πραγματοποιήθηκε λήψη 17.2 ml ολικού αίματος από την ωτιαία φλέβα με σκοπό την παραγωγή PRP. Η λήψη έγινε με 4 ειδικές σύριγγες με citrate χωρητικότητας 4.3 ml η καθεμία. Στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν στη φυγόκεντρο Hettig, στις 4000 στροφές για 6 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Με τις ειδικές συσκευές έγινε λήψη 1.2-3 ml αυτόλογου PRP από το κάθε ζώο.



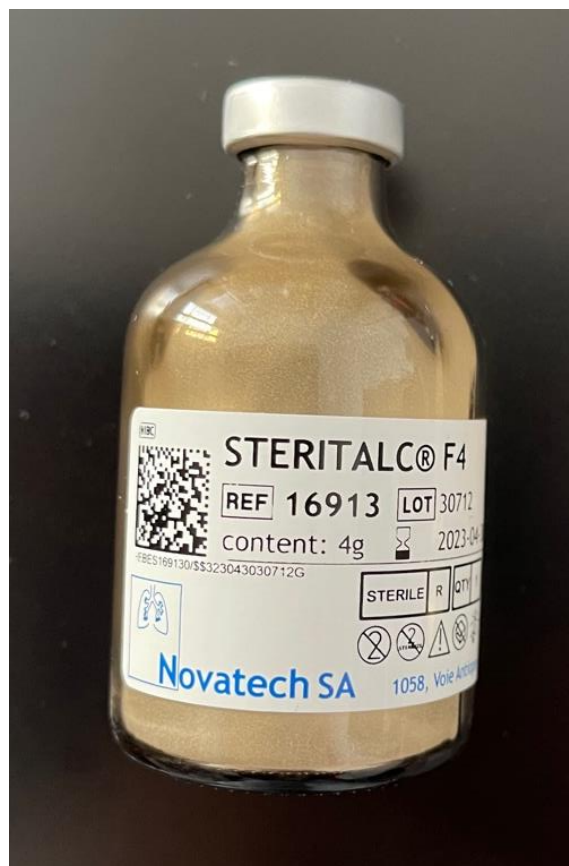
Εικόνα 9: Λήψη αίματος από την ωτιαία φλέβα του ζώου



Εικόνα 10: Φυγόκεντρος Hettig



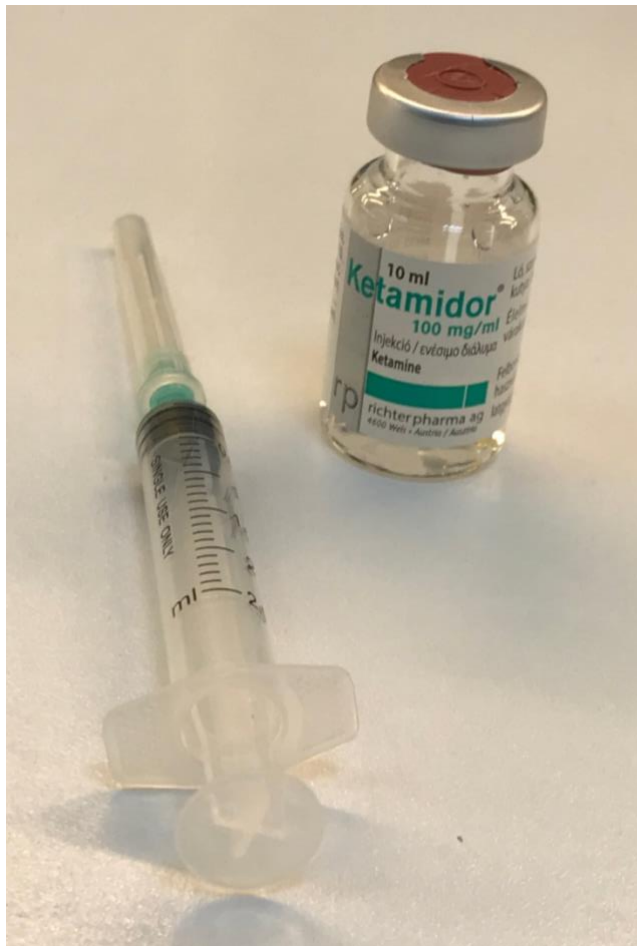
Εικόνα 11: Υλικά για λήψη PRP



Εικόνα 12: Φιαλίδιο τάλκης

Σε όσα ζώα χορηγήθηκε τάλκη ακολουθήθηκε δοσολογία 100 mg/kg που αντιστοιχεί σε περίπου 3 ml διαλύματος, από φιαλίδιο Steritalc 4g (Novatech SA, Orama Medical, Athens Greece) με διάλυση σε 50 ml φυσιολογικού ορού (NaCl 0.9%).

Σε κάθε ζώο, αρχικά χορηγήθηκε προνάρκωση με ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής κεταμίνης (5 mg/kg – που αντιστοιχεί σε 0.8 ml Ketamidor 100 mg/ml, Richterpharma, Metamorphosi, Attiki, France) και ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής ξυλαζίνης (25 mg/kg - που αντιστοιχεί σε 0.8 ml, Xylapan, Vetoquinol, Athens, Greece). Η κεταμίνη είναι μία από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες αναισθητικές ουσίες σε πειράματα με ζώα. Δεν προκαλεί βραδυκαρδία ή καταστολή του μυοκαρδίου [328]. Η ξυλαζίνη είναι ένας εκλεκτικός α2-αγωνιστής, που προκαλεί αναλγησία και μυοχάλαση.



Εικόνα 13 και 14: Κεταμίνη και Ξυλαζίνη

Επίσης από κάθε ζώο έγινε σε αυτή τη φάση λήψη 5 ml αίματος από την ωτιαία φλέβα που εστάλη για γενική αίματος και CRP.

Σε κάθε κόνικλο γινόταν ακρόαση των πνευμόνων και μέτρηση της καρδιακής και αναπνευστικής συχνότητας.



Εικόνα 15: Η χειρουργική αίθουσα

Μετά τη χορήγηση της προνάρκωσης, ακολούθησε η απομάκρυνση του τριχωτού από την περιοχή του δεξιού ημιθωρακίου.



Εικόνα 16: Ευπρεπισμός του κονίκλου



Εικόνα 17: Λαρυγγική μάσκα v-gel

Έπειτα πραγματοποιήθηκε διασωλήνωση με λαρυγγική μάσκα (V-gel), με σκοπό να προληφθεί πιθανή άπνοια καθώς και για να ελέγχεται το ζώο. Η λαρυγγική μάσκα ήταν εξειδικευμένη για κονίκλους, η V-Gel large (Docsinnivent, UK). Η λαρυγγική μάσκα τοποθετείτο χωρίς λαρυγγοσκόπιο αφού είχε ψεκαστεί με τοπικό αναισθητικό Vet-lube. Η μάσκα μετά την επιτυχή τοποθέτηση καθλωνόταν στη θέση της με ειδικό νήμα (φακαρόλα). Έπειτα, γινόταν σύνδεση του V-Gel με τον αναπνευστήρα του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής με μηχανικό αερισμό με αναπνευστήρα ελεγχόμενου όγκου (volume control), 25 αναπνοές/min.

Έγινε ακρόαση και των δύο ημιθωρακίων. Όλα τα ζώα τοποθετήθηκαν σε αριστερή πλαγία θέση.

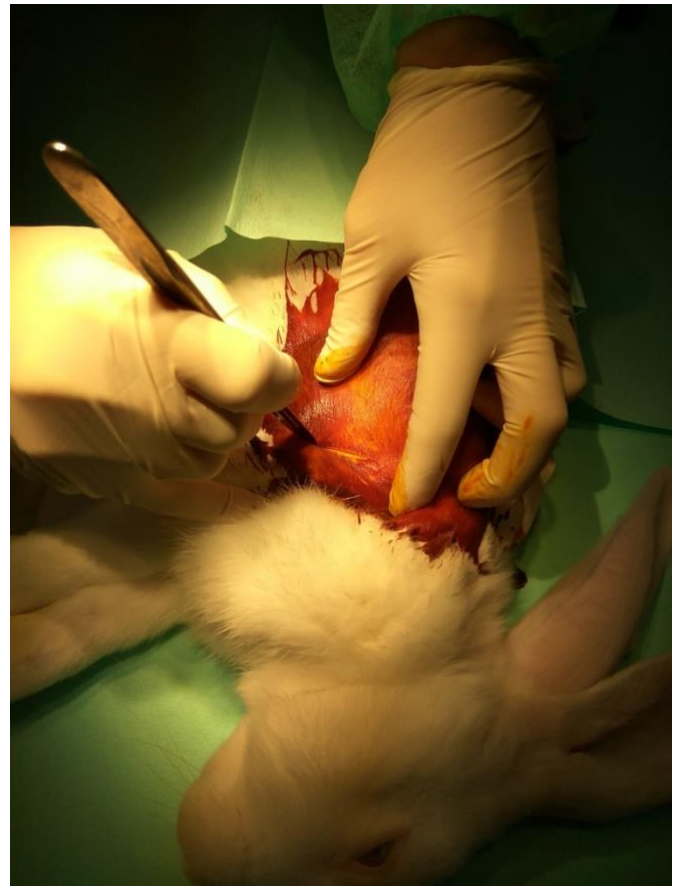


Εικόνα 18: Χειρουργικά εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν στα πειράματα

Ακολούθησε απολύμανση με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης 7.5 % (Betadine®) στο δεξιό ημιθωράκιο και έπειτα ακολούθησε τομή μήκους 1 cm με οξύαιχμο νυστέρι n11 (ή n23) στο δέρμα του κονίκλου στο πέμπτο μεσοπλευρίο διάστημα στο ύψος της μέσης μασχαλιαίας γραμμής. Σε ορισμένα ζώα χρειάστηκε συμπληρωματική χορήγηση κεταμίνης και ξυλαζίνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο αναισθησίας.

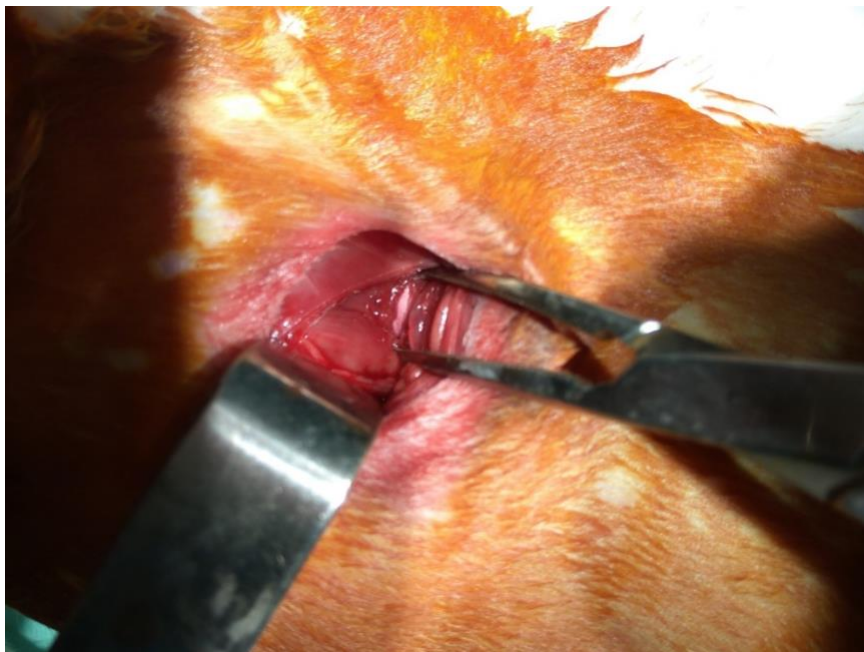


**Εικόνα 19: Απολύμανση με
διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης
7.5 %**



**Εικόνα 20: Τομή με οξύαιχμο
νυστέρι**

Ακολούθησε διάνοιξη του υποδορίου, των μυών και του υπεζωκότα και είσοδος στη δεξιά υπεζωκοτική κοιλότητα.





Εικόνες 21-23: Διάνοιξη υποκείμενων ιστών και είσοδος στην υπεζωκοτική κοιλότητα

Στη συνέχεια, υπό άμεση όραση χορηγήθηκε PRP ή τάλκη αναλόγως με την ομάδα των κόνικλων στη δεξιά υπεζωκοτική κοιλότητα μέσω σύριγγας 5 ml συνδεδεμένης σε ατραυματικό φλεβοκαθετήρα 20g. Μετά την έγχυση της ουσίας και την απομάκρυνση του φλεβοκαθετήρα έγινε εισαγωγή καθετήρα Nelaton 14 Ch. Γύρω από τον καθετήρα τοποθετήθηκε περίπαρση με ράμμα Vicryl 2-0. Ακολούθησε η εφαρμογή θετικών πιέσεων και δοκιμασία Valsalva με χρήση ambu, ώστε να αποφευχθεί ο πνευμοθώρακας. Μετά την ικανοποιητική έκπτυξη του υποκείμενου πνεύμονα και την επιβεβαίωση μη διαφυγής αέρα, αφαιρέθηκε ο καθετήρας Nelaton και έγινε άμεση σύγκλειση των τομών στους υποκείμενους ιστούς (μύες, υποδόριο) και στο δέρμα με ράμμα Vicryl 2-0.

Στο αριστερό ημιθώρακιο δεν πραγματοποιήθηκε καμία παρέμβαση και χρησιμοποιήθηκε ως control.

Κατόπιν, έγινε χορήγηση αντιβιοτικού (Baytril/ Enrofloxacin, Bayer) στους κόνικλους, οι οποίοι στη συνέχεια αφυπνίστηκαν.

Όταν το κάθε ζώο αποκτούσε αυτόματη αναπνοή και ικανοποιητικό επίπεδο συνείδησης αφαιρείτο η λαρυγγική μάσκα.



Εικόνα 24: Μετά το πείραμα



Εικόνα 25: Ανάνηψη

Το πειραματόζωο παρέμεινε στο χειρουργείο για την επόμενη μία ώρα για παρακολούθηση και κατόπιν οδηγούνταν στον κλωβό του. Έλαβε τροφή και νερό το απόγευμα της ίδιας ημέρας.

Την επόμενη ημέρα και κάθε ημέρα χορηγούνταν μία επαναληπτική δόση κινολόνης (Baytril) ενδομυϊκά .

Όλα τα πειραματόζωα παρακολουθούνταν καθημερινά για εμφάνιση σήψης, αναπνευστικής δυσχέρειας ή άλλης επιπλοκής. Στην χειρουργική τους τομή εφαρμοζόταν καθημερινά διάλυμα Betadine για αποφυγή επιμόλυνσης του τραύματος.

Παρέμειναν στο εργαστήριο για 3 ή 6 ημέρες (72 ή 144 ώρες) αναλόγως με την ομάδα στην οποία ανήκαν.

Μετά την παρέλευση 72 ή 144 ωρών αντίστοιχα πραγματοποιήθηκε ευθανασία των κονίκλων.

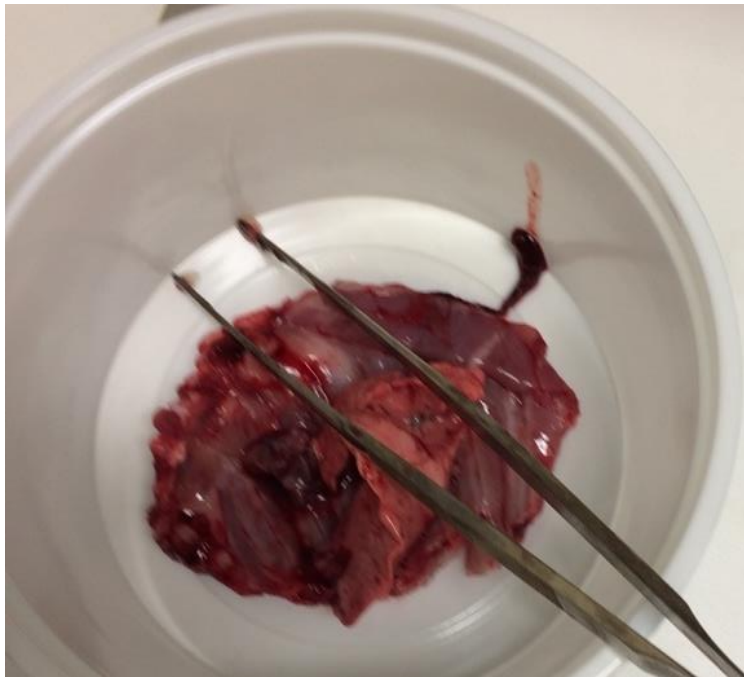
Η διαδικασία της ευθανασίας πραγματοποιήθηκε ως εξής:

Προ της ευθανασίας έγινε λήψη 5 ml από την ωτιαία φλέβα του ζώου για λήψη γενικής αίματος και CRP.

Αρχικά χορηγήθηκε προνάρκωση με ενδομυϊκή χορήγηση κεταμίνης (5 mg/kg – που αντιστοιχεί σε 0.8 ml) και ενδομυϊκή χορήγηση ξυλαζίνης (25 mg/kg - που αντιστοιχεί σε 0.8 ml). Στη συνέχεια χορηγήθηκαν 5 ml θειοπεντοβαρβιτάλης (Dolethal, Vetoquinol, UK) ενδοφλεβίως (ουσία που χρησιμοποιείται ευρέως για ευθανασία σε ζώα – γάτες, σκύλους κλπ).

Ακολούθως έγινε διάνοιξη του θώρακα με μέση στερνοτομή και επισκόπηση των δύο ημιθωρακίων, δεξί (με έγχυση τάλκης ή PRP) και αριστερό (χωρίς έγχυση ουσίας) για τυχόν μακροσκοπικά ευρήματα πλευροδεσίας (συμφύσεις).

Έπειτα ελήφθησαν το δεξιό (χορήγηση ουσίας) και το αριστερό ημιθωράκιο (μάρτυρας) του κάθε ζώου, ως εξής: en block θωρακικό τοίχωμα με τον τοιχωματικό υπεζωκότα και en block σπλαχνικός υπεζωκότας με τον υποκείμενο πνεύμονα. Τα παρασκευάσματα τοποθετήθηκαν σε φορμόλη 10% και παραδόθηκαν προς ιστολογική εξέταση στο Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών.



Εικόνες 26-27: Παρασκευάσματα σε φορμόλη

Τα παρασκευάσματα υποβλήθηκαν σε επεξεργασία. Δείγματα του τοιχωματικού υπεζωκότα en block με το θωρακικό τοίχωμα και του σπλαχνικού υπεζωκότα en block με τον πνεύμονα

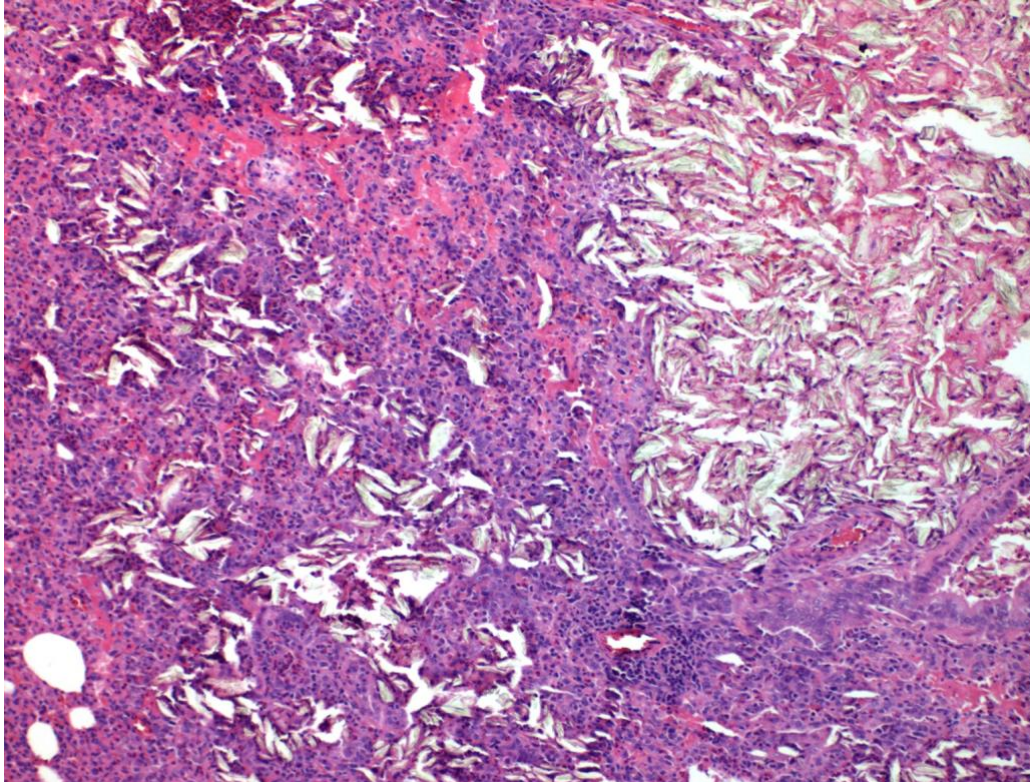
ελήφθησαν από 4 έως 5 τυχαία επιλεγμένες θέσεις από κάθε ημιθωράκιο. Τα δείγματα χρωματίστηκαν με χρώση αιματοτοξυλίνης και ηωσίνης (H&E) και τρίχρωμη χρώση Masson για το κολλαγόνο. Εξετάστηκαν με κλασικό μικροσκόπιο Olympus BX43 και φακούς Olympus Plan CN 2,5x 10x 20x 40x 60x.



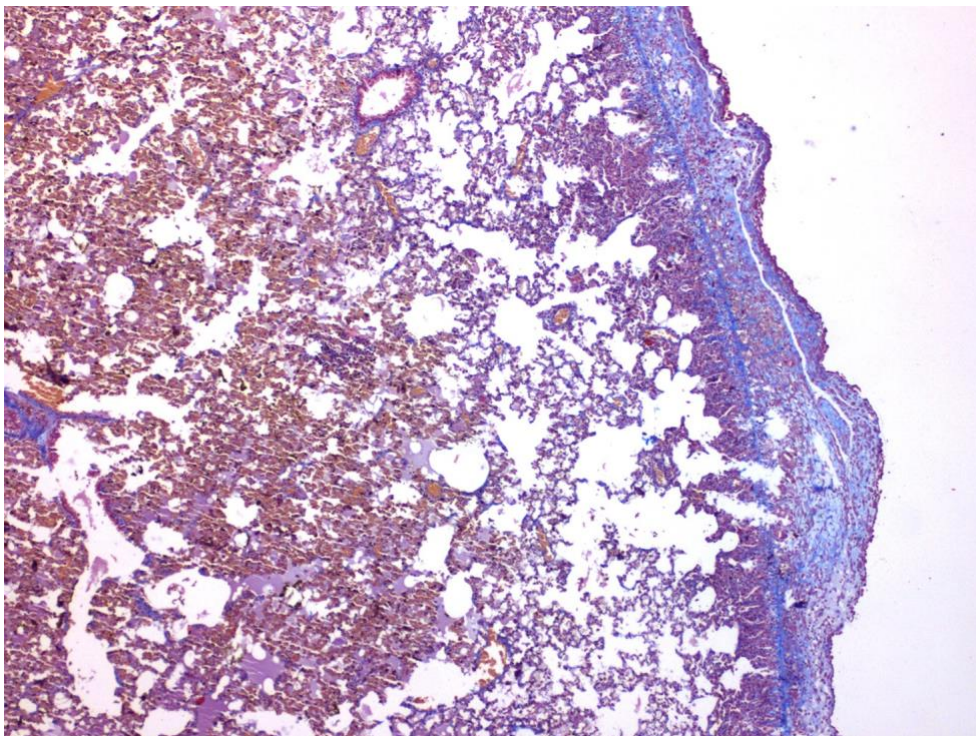
Εικόνα 28: Κλασικό μικροσκόπιο Olympus

Τα παρασκευάσματα αξιολογήθηκαν για την παρουσία φλεγμονής και ίωσης (κυτταροβρίθεια, νεοαγγείωση και πολλαπλασιασμό μεσοθηλιακών κυττάρων). Ο βαθμός φλεγμονής βαθμολογήθηκε από 0 έως III ως εξής: 0=απουσία, I=ήπια, II=μέτρια και III=έντονη, αντίστοιχα. Η ίωση αξιολογήθηκε επίσης.

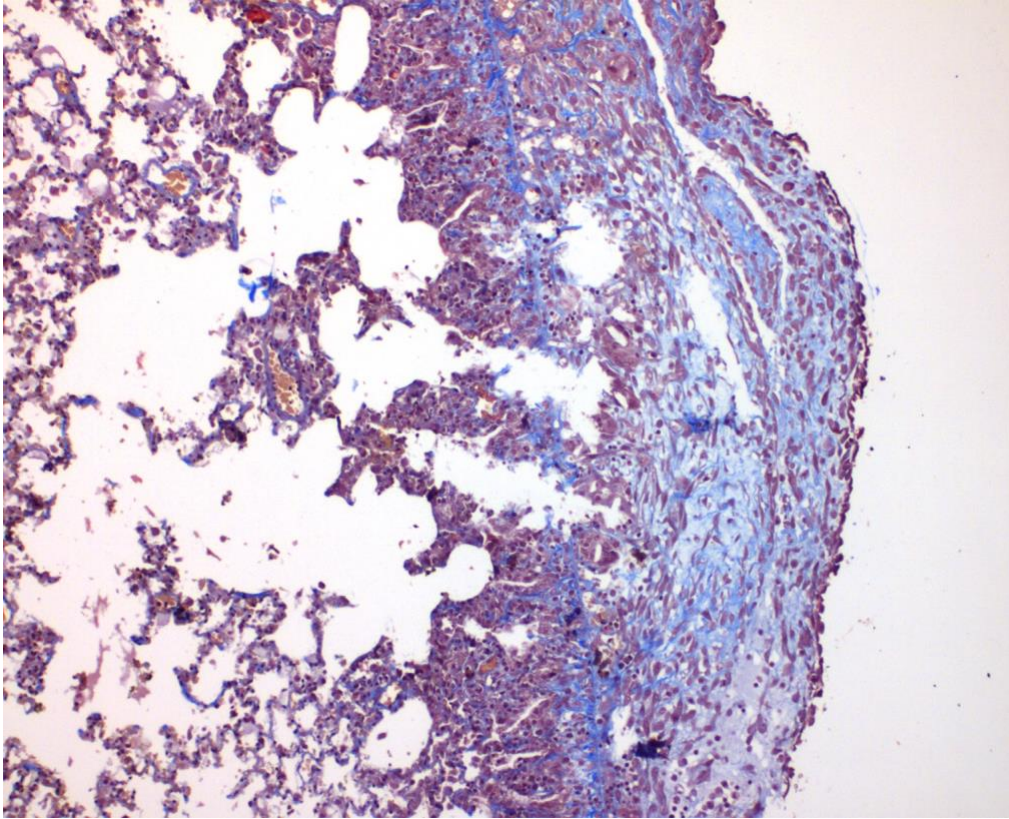
Ακολουθούν ενδεικτικές φωτογραφίες με μικροσκόπιο, ως ακολούθως, με τάλκη και PRP αντίστοιχα:



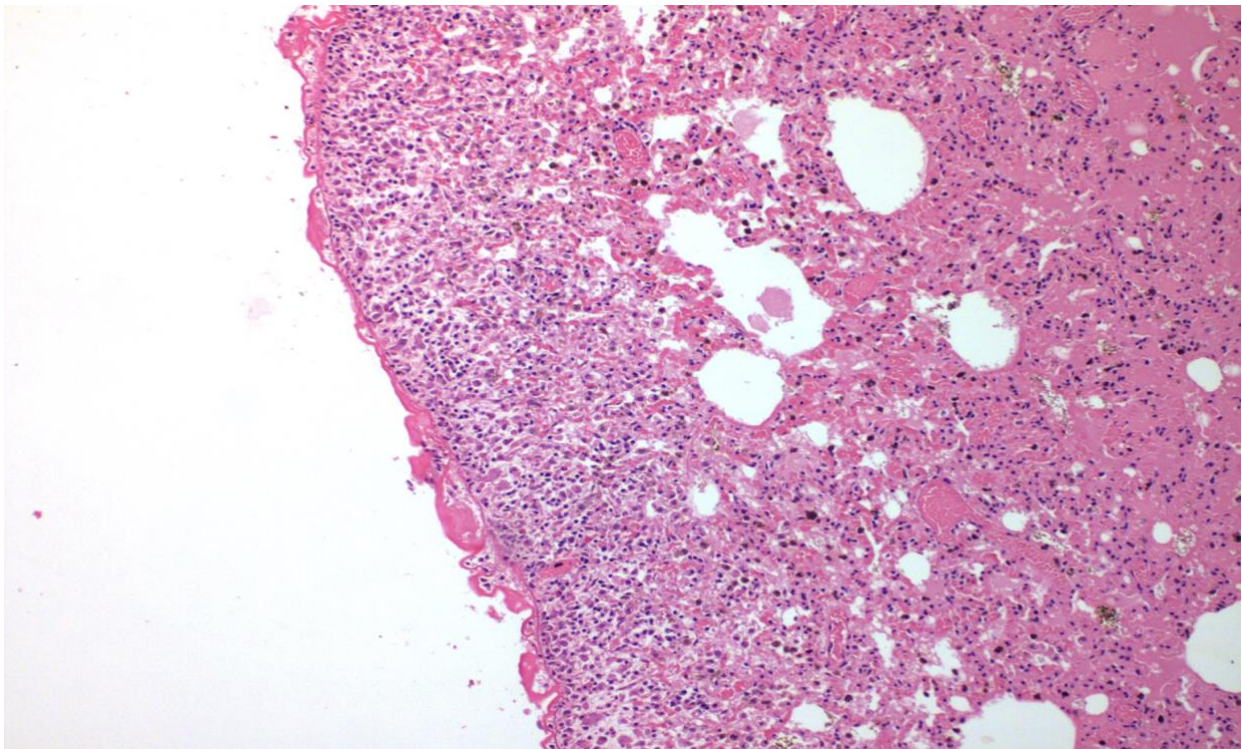
Εικόνα 29 : X100 Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη. Αθροίσεις κρυστάλλων ξενου σώματος από την εφαρμογή τάλκης και πύκνωση του πνευμονικού παρεγχυματος



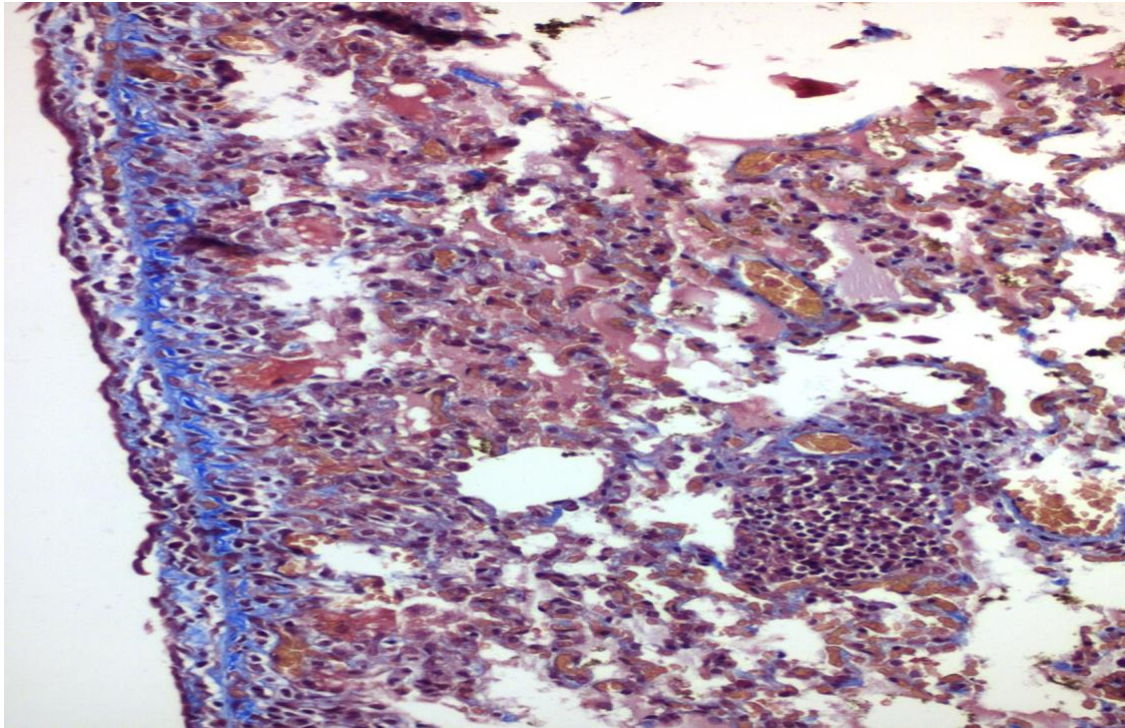
Εικόνα 30: X40 Masson-Trichrome. Σε επιποματισμό με τάλκη παρουσία επιφανειακά ίνωσης υποκείμενα του μεσοθηλίου



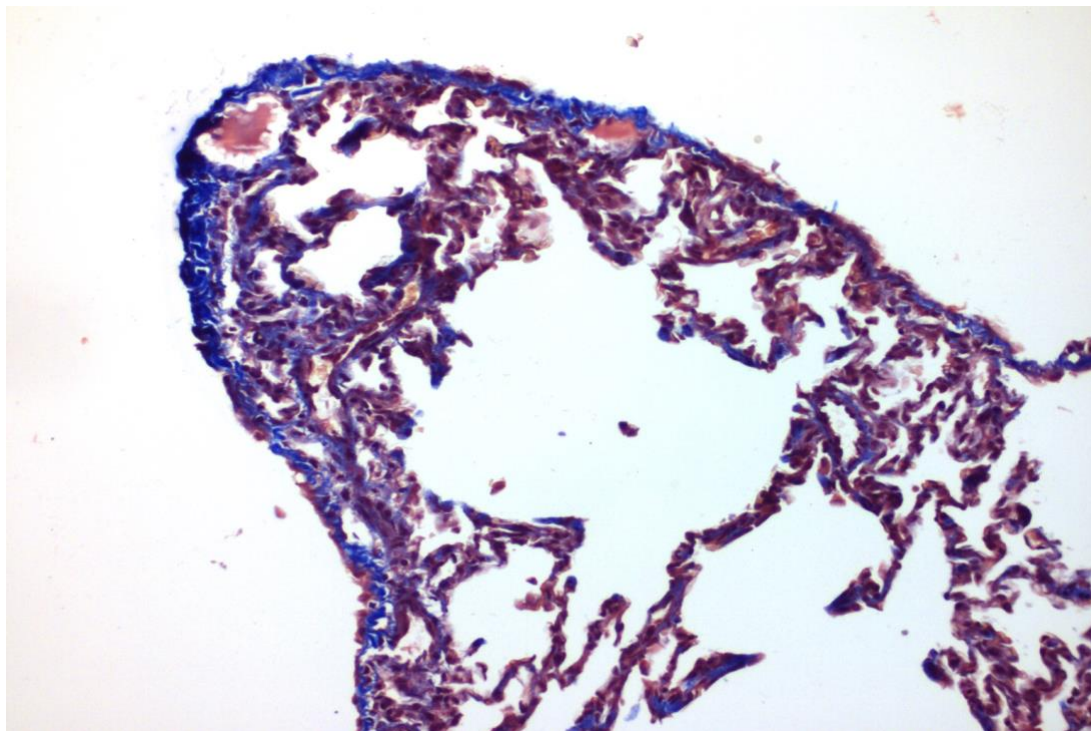
Εικόνα 31: X100 Masson-Trichrome. Σε επιπωματισμό με τάλκη παρουσία περιφερικά ήπιας ίνωσης υποκείμενα του μεσοθηλίου



Εικόνα 32: X100 Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη. Σε επιπωματισμό με PRP παρουσία αυξημένης ινώδους πάχυνσης περιφερικά



Εικόνα 33: X200 Masson-Trichrome. Σε επιπωματισμό με PRP παρουσία περιφερικά ίνωσης υποκείμενα του μεσοθηλίου



Εικόνα 34: X200 Masson-Trichrome. Άλλη θέση με αυξημένη ίνωση περιφερικά σε επιπωματισμό με PRP

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλα τα εργαστηριακά δεδομένα εκφράστηκαν ως μέσος όρος \pm SD. Τα αποτελέσματα μετά την ενστάλαξη τάλκης ή PRP συγκρίθηκαν μετά από 3 ή 6 ημέρες, προκειμένου να εκτιμηθεί εάν υπήρχαν στατιστικές διαφορές στα λευκά αιμοσφαίρια και τους υποτύπους, τα αιμοπετάλια, την CRP και την αιμοσφαιρίνη χρησιμοποιώντας το two tailed t-test εάν τα δεδομένα πληρούσαν κριτήρια κανονικότητας. Ο βαθμός φλεγμονής χωρίστηκε σε δύο υποομάδες ανάλογα με τα μικροσκοπικά ευρήματα, η πρώτη υποομάδα αποτελείται από βαθμό φλεγμονής 0 έως I και η δεύτερη υποομάδα από II έως III. Το Fisher's exact test χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί εάν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ όλων των ομάδων (PRP και τάλκη, 3 ημέρες και 6 ημέρες). Οι διαφορές στα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αν $p < 0.05$. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πακέτο λογισμικού SPSS v26.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 25 κόνικλοι συμπεριλήφθηκαν στο πείραμα. 12 κόνικλοι θυσιάστηκαν στις 3 ημέρες και 12 κόνικλοι θυσιάστηκαν στις 6 ημέρες. Σε κάθε ομάδα, 6 κόνικλοι είχαν ενστάλαξη τάλκης στη δεξιά θωρακική κοιλότητα και 6 ενστάλαξη αυτόλογου PRP αντίστοιχα. Ένας κόνικλος χωρίς παρέμβαση ανήκε στην τελευταία ομάδα. Κατά τη διάρκεια του πειράματος, 6 κόνικλοι κατέληξαν, αυτοί δεν συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα και αντικαταστάθηκαν. Είναι ενδιαφέρον ότι η αυτοψία που έγινε σε έναν από τους κόνικλους που κατέληξε έδειξε σοβαρή βρογχοπνευμονία στον αντίπλευρο πνεύμονα, η οποία δεν σχετιζόταν με τις παρεμβάσεις μας. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι κόνικλοι είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος κυρίως του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, συχνά υποκλινικές, με κυριότερο παθογόνο αίτιο την *Pasteurella multocida* [329].

Η ποσότητα της τάλκης που χρησιμοποιείται σε πειράματα με κόνικλους ποικίλλει στη βιβλιογραφία, ξεκινώντας από 50 mg/kg έως τη μέγιστη δόση των 400 mg/kg. Επιλέξαμε να χορηγήσουμε 100 mg/kg που είναι το πλησιέστερο στο ανθρώπινο ισοδύναμο των 70 mg/kg, καθιστώντας το συγκρίσιμο με την ανθρώπινη πλευροδεσία στην κλινική πράξη.

Η ποσότητα του PRP που προήλθε από το κάθε ζώο και χρησιμοποιήθηκε, αντανάκλουσε την αντίστοιχη ποσότητα PRP που χρησιμοποιείται στον άνθρωπο για άλλους σκοπούς. Καθώς αυτή είναι μια πρωτότυπη μελέτη, δεν υπήρχαν προηγούμενες μελέτες να βασιστούμε για

καθοδήγηση.

Η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων και της CRP (φλεγμονώδεις δείκτες) μετά την πλευροδεσία με τάλκη έχει αποδειχθεί στο παρελθόν και μπορεί να υποδηλώνει συστηματική φλεγμονώδη απόκριση, ωστόσο αυτό δεν φάνηκε στις μετρήσεις μας [325, 330].

Αρχικά υποθέσαμε ότι το PRP θα μπορούσε να επιτύχει πλευροδεσία συγκρίσιμη με την τάλκη, επομένως και οι δύο παράγοντες ερευνήθηκαν. Θελήσαμε επίσης να αξιολογήσουμε εάν παρατηρήθηκαν περαιτέρω αλλαγές στον υπεζωκότα διπλασιάζοντας τον χρόνο ανάμεσα στην εκτέλεση του πειράματος και την ευθανασία, και επομένως τη λήψη του υπεζωκότα.

Δεν υπήρχε ορατό υπεζωκοτικό υγρό ή κάποια ένδειξη μακροσκοπικής πλευροδεσίας (παρουσία ινικής, συμφύσεις ή πεπαχυσμένος υπεζωκότας) σε κανένα δείγμα που εξετάστηκε, ούτε στην ομάδα της τάλκης ή στην ομάδα PRP ή στην ομάδα ευθανασίας 3 ημερών ή 6 ημερών. Στην ομάδα της τάλκης, ορισμένοι κόνικλοι είχαν ορατές εναποθέσεις τάλκης που κυμαίνονταν μεταξύ 1 και 5 mm κυρίως στις κατώτερες περιοχές του πνεύμονα, αλλά καθώς το εύρημα αυτό ήταν σποραδικό, δεν συμπεριλήφθηκε στη μελέτη μας.

Όπου χορηγήθηκε τάλκη, η ανάλυση με το μικροσκόπιο έδειξε σποραδικές εστιακές φλεγμονώδεις αντιδράσεις και παρουσία γιγαντοκυττάρων-αντίδρασης ξένου σώματος στον πνεύμονα των κόνικλων σε τουλάχιστον τα μισά δείγματα. Οι κύριες ιστολογικές αλλαγές που παρατηρήθηκαν ήταν η απογύμνωση του μεσοθηλίου, η αποδιοργάνωση της βασικής στιβάδας και του υποκείμενου συνδετικού ιστού, η συμφόρηση των αγγείων, οι αιμορραγικές διηθήσεις και η εστιακή εναπόθεση ινώδους/ινικής τόσο στον τοιχωματικό όσο και στο σπλαχνικό υπεζωκότα.

Επιπλέον, το υποκείμενο πνευμονικό παρέγχυμα εμφάνισε πάχυνση του κυψελιδικού τοιχώματος, τριχοειδική αγγειοδιαστολή και υπεραιμία, φαινόμενα που σχετίζονται με διάμεσο οίδημα και έντονη διήθηση λευκοκυττάρων.

Οι ιστολογικές μελέτες έδειξαν ότι τα λεμφοκύτταρα, κυρίως τα T λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα ήταν οι κύριοι τύποι διηθητικών κυττάρων. Υπήρχε μόνο ένας μικρός αριθμός ουδετερόφιλων. Η ανακατανομή αυτών των διηθητικών κυττάρων παρατηρήθηκε αρκετά μετά την έγχυση των ουσιών.

Όπου χορηγήθηκε PRP, η απογύμνωση του μεσοθηλίου, η αποδιοργάνωση της βασικής

στιβάδας και του υποκείμενου συνδετικού ιστού, η συμφόρηση των αγγείων, οι αιμορραγικές διηθήσεις και η εστιακή εναπόθεση ινώδους/ ινικής παρατηρήθηκαν τόσο στον τοιχωματικό όσο και στο σπλαχνικό υπεζωκότα. Ο υποκείμενος πνεύμονας εμφάνισε πάχυνση του κυψελιδικού τοιχώματος, τριχοειδική αγγειοδιαστολή, υπεραιμία και διάμεσο οίδημα. Δεν παρατηρήθηκε αντίδραση ξένου σώματος σε κανένα από τα δείγματα.

Στη συνέχεια ακολούθησε διενέργεια ειδικών τεχνικών έτσι ώστε να αξιολογηθούν συγκριτικά τα αποτελέσματα της χρήσης τάλκης και PRP στον ιστό και να εξαχθούν τα αντίστοιχα συμπεράσματα. Ο σκοπός ήταν η εξατομικευμένη περαιτέρω μελέτη της πλευροδεσίας/ φλεγμονής με αναλυτική μελέτη των ιστών και επιπλέον χρώσεις τους, με μελέτη για κολλαγόνο, ελαστικές ίνες και δικτυωτές ίνες, και ειδικές ανοσοϊστοχημικές χρώσεις.

Χρησιμοποιήθηκαν τα αντισώματα C3 και C68, τα οποία δεν απέδωσαν αξιολογήσιμα αποτελέσματα λόγω προσρόφησης του χρωμογόνου στους ιστούς.

Η χρώση Masson's Trichrome για το κολλαγόνο έδειξε μια ελάχιστη υπεροχή της τάλκης ως προς την ίνωση του σπλαχνικού υπεζωκότα και των κυψελίδων έναντι στο PRP. Παρόλα αυτά η ίνωση δεν ήταν αξιόλογη σε καμία από τις ομάδες που εξετάστηκαν, κυμαινόμενη σε εύρος από 0 έως I, απύουσα έως ήπια. Είναι πολύ πιθανό ότι η μικρή παρουσία ινώδους ιστού οφείλεται στο ότι αυτός θέλει περισσότερες μέρες να εμφανιστεί στον ιστό.

Ο αριστερός πνεύμονας, χωρίς παρέμβαση, εξετάστηκε επίσης και δεν παρουσίασε φλεγμονή ή ίνωση.

Τα αποτελέσματα των μικροσκοπικών εξετάσεων του δεξιού υπεζωκότα φαίνονται στις εικόνες 29-34 με τάλκη και PRP αντίστοιχα, τόσο στη χρώση ηωσίνης και αιματοξυλίνης (H&E) όσο και στη χρώση Masson's Trichrome.

Αναλυτικά τα ιστολογικά αποτελέσματα της μελέτης παρατίθενται στο Παράρτημα.

Όσον αφορά τα δείγματα αίματος που ελήφθησαν, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4:

- Κατά τη σύγκριση των δειγμάτων αίματος πριν και μετά την παρέμβαση μεταξύ PRP και τάλκης:

Όσον αφορά τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC), ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), αιμοσφαιρίνη (Hb), αιματοκρίτη (Ht), μέσο όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV), μέσο όγκο αιμοσφαιρίνης

(MCH), μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC), αιμοπετάλια (PLT), εύρος κατανομής ερυθρών (RTWCV), μέσο όγκο αιμοπεταλίων (MPV), ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, βασεόφιλα και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

ο Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων για τα μονοκύτταρα ($p=0.049$) και τα ηωσινόφιλα ($p=0.011$).

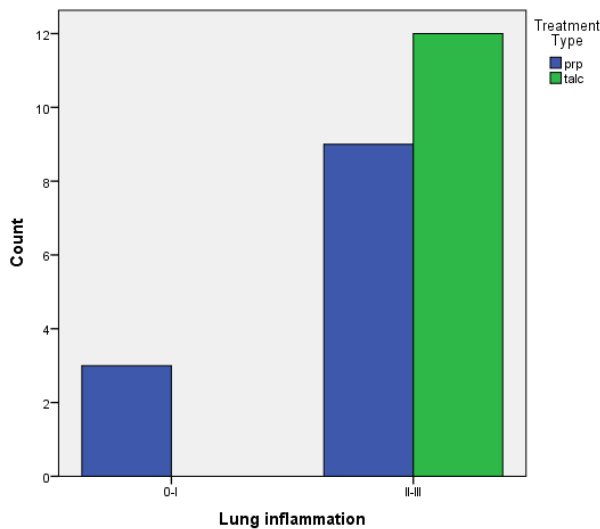
Πίνακας 4: Αιματολογικές εξετάσεις που συγκρίνουν τις τιμές προ και μετά παρέμβασης τόσο με PRP όσο και με την τάλκη

Αιματολογικές εξετάσεις	PRP	Τάλκη	P-value
Λευκά αιμοσφαίρια	6,957 (± 2246)	6,587($\pm 1,824$)	0.701
Ερυθρά αιμοσφαίρια	5,623,000($\pm 295,787$)	5,602,222 ($\pm 564,942$)	0.874
Αιμοσφαιρίνη	10.91 (± 0.45)	11.02(± 0.43)	0.58
Αιμοπετάλια	276,700 ($\pm 101,793$)	368,888($\pm 184,243$)	0.19
Ουδετερόφιλα	40.12 (± 14.3)	42.44(± 14.26)	0.73
Λεμφοκύτταρα	52.81 (± 15.75)	41.9 (± 14.75)	0.14
Μονοκύτταρα	6.18 (± 3.46)	11.86 (± 7.69)	0.049
Ηωσινόφιλα	0.85 (± 0.79)	3.33 (± 2.64)	0.011
Βασεόφιλα	0.05(± 0.16)	0.42 (± 1.27)	0.37
CRP	<0.03	<0.03	

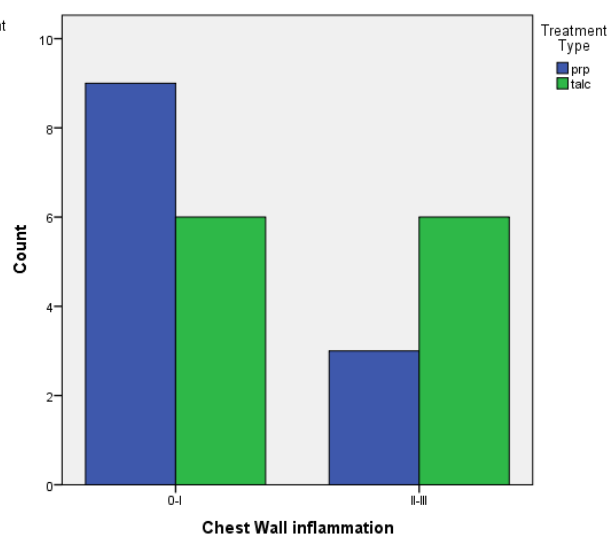
Όσον αφορά την επίτευξη πλευροδεσίας, κρίνοντας από τη φλεγμονή που προκαλείται στον σπλαχνικό και τον τοιχωματικό υπεζωκότα:

- Συγκρίνοντας τις δύο ομάδες PRP και τάλκης, τα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας το Fisher's exact test έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της φλεγμονής με PRP και τάλκη τόσο όσον αφορά τον σπλαχνικό όσο και τον τοιχωματικό υπεζωκότα ($p=0.217$ και $p=0.4$) (Γραφήματα 1 και 2)

Γράφημα 1 Φλεγμονή του σπλαχνικού υπεζωκότα PRP έναντι τάλκης



Γράφημα 2 Φλεγμονή του τοιχωματικού υπεζωκότα PRP έναντι τάλκης

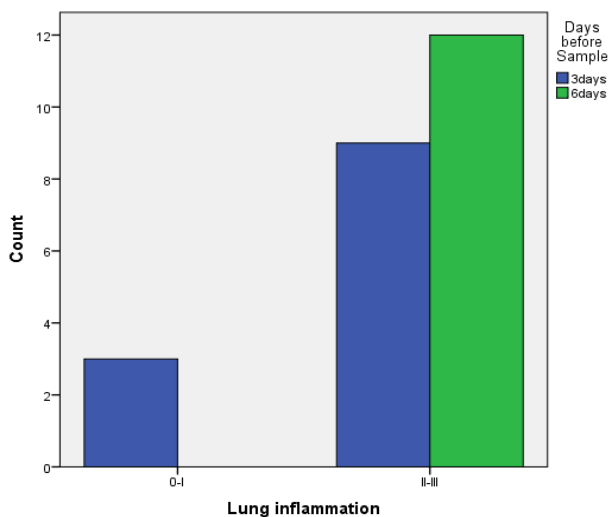


- Κατά τη σύγκριση της πλευροδεσίας μεταξύ 3 και 6 ημερών και για τις δύο ομάδες (PRP και τάλκη συνδυαστικά), τα αποτελέσματα με τη χρήση του Fisher's exact test έδειξαν:

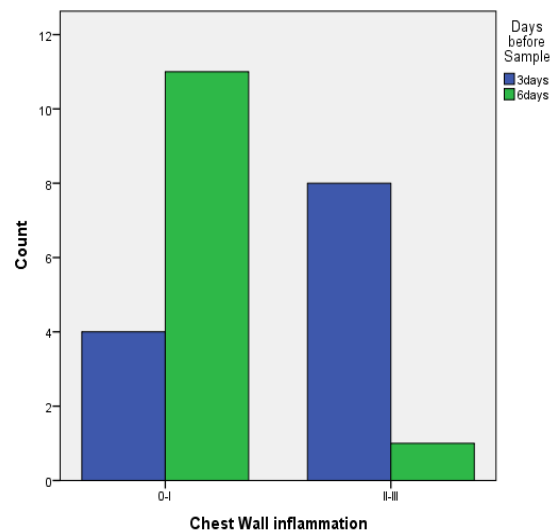
ο Όσον αφορά τον σπλαχνικό υπεζωκότα δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0.217$) (Γράφημα 3)

ο Όσον αφορά τον τοιχωματικό υπεζωκότα, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0.009$) (Γράφημα 4)

Γράφημα 3 Φλεγμονή του σπλαχνικού υπεζωκότα, 3 έναντι 6 ημερών PRP και τάλκη μαζί



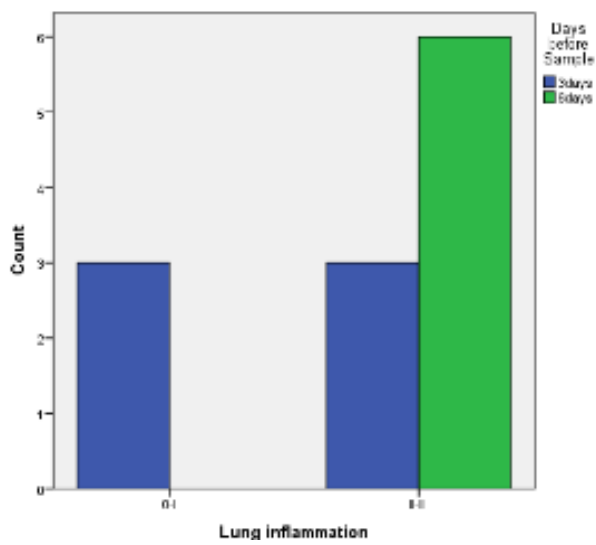
Γράφημα 4 Φλεγμονή του τοιχωματικού υπεζωκότα, 3 έναντι 6 ημερών PRP και τάλκη μαζί



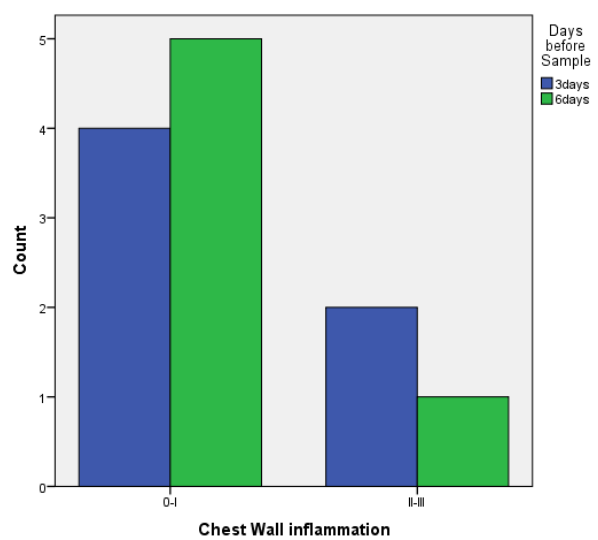
- Υποδιαιρώντας στις 3 και 6 ημέρες για PRP και τάλκη, χρησιμοποιώντας το Fisher's exact test:

ο Στο PRP: δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ 3 και 6 ημερών τόσο για τον σπλαχνικό όσο και για τον τοιχωματικό υπεζωκότα ($p=0.182$ και $p=1$ αντίστοιχα) (Γραφήματα 5 και 6)

Γράφημα 5 Φλεγμονή του σπλαχνικού υπεζωκότα, 3 έναντι 6 ημερών PRP

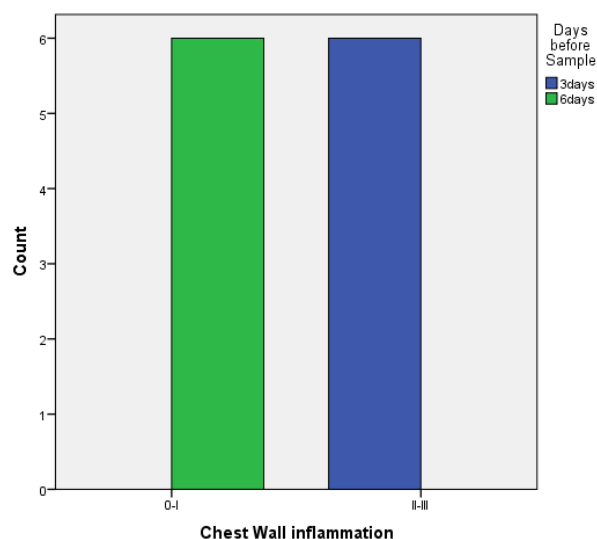


Γράφημα 6 Φλεγμονή του τοιχωματικού υπεζωκότα, 3 έναντι 6 ημερών PRP



ο Με την τάλκη υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη φλεγμονή που προκλήθηκε σε 6 ημέρες σε σύγκριση με 3 ημέρες όσον αφορά τον τοιχωματικό υπεζωκότα ($p=0.002$). (Γράφημα 7). Όσον αφορά τον σπλαχνικό υπεζωκότα αυτό δεν μπορούσε να μετρηθεί καθώς η φλεγμονή ήταν υψηλή και στις δύο ομάδες (βαθμός II-III).

Γράφημα 7 Φλεγμονή του τοιχωματικού υπεζωκότα, 3 έναντι 6 ημερών τάλκη



Η μονομεταβλητή (univariate) ανάλυση για τη φλεγμονή φαίνεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Μονομεταβλητή (univariate) ανάλυση της φλεγμονής

Φλεγμονή	PRP(%)	ΤΑΛΚΗ (%)	p-value
Τοιχωματικός υπεζωκότας			
0-I	9 (60%)	6 (40%)	0.4
II-III	3 (33.3%)	6 (66,7%)	
Σπλαχνικός υπεζωκότας			
0-I	3 (100%)	0	0.217
II-III	9 (42.9%)	12 (57.1%)	

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πιο κοινή ένδειξη για πλευροδεσία είναι η υπεζωκοτική συλλογή. Συνήθως, η συλλογή είναι κακοήθης δευτερογενής σε καρκίνο τελικού σταδίου. Οι ασθενείς είναι συνήθως ηλικιωμένοι. Το προσδόκιμο ζωής σε αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένο και η απλή παροχέτευση δεν μπορεί να αποτρέψει την εκ νέου συσσώρευση της συλλογής. Επομένως, η θεραπεία μόνο με παροχέτευση θώρακος συνήθως δεν είναι επαρκής και έτσι προτείνεται η πλευροδεσία.

Ο ιδανικός παράγοντας για χημική πλευροδεσία θα πρέπει να είναι χαμηλού κόστους, διαθέσιμος παγκοσμίως, εύκολος στη χορήγηση, ασφαλής στη χρήση και καλά ανεκτός με ελάχιστες ή καθόλου παρενέργειες. Θα πρέπει επίσης να έχει υψηλό μοριακό βάρος και χημική πολικότητα, χαμηλή περιφερική κάθαρση, ταχεία συστηματική κάθαρση και απότομη καμπύλη δόσης-απόκρισης.

Ο πρότυπος (gold-standard) παράγοντας για την πλευροδεσία θεωρείται ότι είναι η τάλκη, καθώς είναι αποτελεσματική για την επίτευξη πλευροδεσίας, ευρέως διαθέσιμη, φθηνή και έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική από άλλους σκληρυντικούς παράγοντες, με ποσοστό επιτυχίας περίπου ή μεγαλύτερο από 90% ανεξάρτητα από τη μέθοδο και τη δόση που χορηγήθηκε [155, 156, 181, 331]. Η τάλκη ($Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ως σκληρυντικός παράγοντας το 1935 [22]. Η τάλκη που χρησιμοποιείται στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι αποστειρωμένη και δεν περιέχει αμιάντο. Έχει ποσοστό επιτυχίας για την επίτευξη πλευροδεσίας έως και 93% είτε με ενστάλαξη τάλκης μέσω του θωρακικού σωλήνα (talc slurry) είτε με εμφύσηση τάλκης θωρακοσκοπικά (talc insufflation/poudrage). Χρησιμοποιείται για τη αντιμετώπιση τόσο της υπεζωκοτικής συλλογής όσο και του πνευμοθώρακα [332, 333]. Συνήθως είναι καλά ανεκτή, με το πλευριτικό θωρακικό άλγος και τον ήπιο πυρετό να είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Άλλα οξέα συμβάντα που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν υπόταση, δύσπνοια, λιποθυμία, υποξαιμία και λιγότερο συχνά υπερασβεστιαμία [334]. Ωστόσο, υπάρχουν ανησυχίες για την ασφάλειά του, με το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS) να εμφανίζεται μετά την πλευροδεσία με τάλκη σε έως και 9% των ασθενών οδηγώντας σε αναπνευστική ανεπάρκεια και συνολική θνησιμότητα 1% σε ορισμένες σειρές [187]. Σε ασθενείς που ανέπτυξαν ARDS μετά την ενστάλαξη τάλκης στη θωρακική κοιλότητα, ανιχνεύθηκαν σωματίδια τάλκης στο βρογχοκυψελιδικό υγρό έκπλυσης και στους ιστούς των πνευμόνων. Στη μελέτη από τους Dressler et al [234] που συνέκρινε την εμφύσηση τάλκης θωρακοσκοπικά με την χορήγηση τάλκης μέσω σωλήνα, αναφέρθηκε θνησιμότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία σε 9 από τους

242 ασθενείς στην ομάδα θωρακοσκοπικής εμφύσησης τάλκης και σε 7 από τους 240 ασθενείς στην ομάδα της χορήγησης τάλκης μέσω σωλήνα. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ARDS φαίνεται να είναι η δοσολογία, το μέγεθος και ο τύπος της τάλκης που χρησιμοποιείται [335, 336]. Οι Rossi et al πρότειναν ότι η εμφύσηση τάλκης χρησιμοποιώντας μεγαλύτερα σωματίδια είναι ασφαλέστερη από την εμφύσηση τάλκης με μικρά σωματίδια [337]. Μια πρόσφατη μελέτη από τους Shinno et al πρότεινε ότι η μεγάλη ηλικία και η παρουσία διάμεσων αλλοιώσεων στην αξονική τομογραφία θώρακα μπορεί να είναι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ARDS μετά από πλευροδεσία με μεγάλου μεγέθους σωματίδια τάλκης [192].

Αρκετές μελέτες προτείνουν ότι το ARDS στην πλευροδεσία με τάλκη εμφανίζεται λόγω εναπόθεσης τάλκης στον πνεύμονα. Η τάλκη μπορεί να βρεθεί στους πνεύμονες οποιουδήποτε ασθενούς που υποβάλλεται σε πλευροδεσία με τάλκη και όχι μόνο σε αυτούς που αναπτύσσουν ARDS. Η εξωυπεζωκοτική διασπορά της τάλκης έχει αποδειχθεί σε ζώα και ανθρώπους [186, 338]. Οι Werebe et al πρότειναν ότι τα σωματίδια τάλκης απορροφώνται άμεσα μέσω του υπεζωκότα, κάτι που μπορεί να φανεί στη βρογχοκυψελιδική πλύση και στον πνεύμονα [338]. Οι Karsner et al πρότειναν ότι η τάλκη μετακινείται από τον υπεζωκότα στους λεμφαδένες του τοιχωματικού υπεζωκότα και στη συνέχεια στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες και τον θωρακικό πόρο, από όπου εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία [339]. Επομένως, προτιμάται στους ασθενείς με καλοήγη νόσο να μην χορηγείται τάλκη. Οι Montes et al πρότειναν ότι όσο υψηλότερη είναι η δόση της τάλκης που χορηγείται, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ανάπτυξης πάχυνσης του σπλαχνικού υπεζωκότα και εμφάνισης κοκκιωμάτων ξένου σώματος, τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες οξείες και χρόνιες φλεγμονώδεις αποκρίσεις [336]. Ωστόσο, επί του παρόντος, τα περισσότερα παρασκευάσματα τάλκης είναι τυποποιημένα [334].

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των επιπλοκών της εμφύσησης τάλκης θωρακοσκοπικά έδειξε ότι το άλγος και ο πυρετός ήταν οι πιο συχνές επιπλοκές. Το ARDS ήταν μια από τις λιγότερο παρατηρούμενες επιπλοκές. Ο πνευμοθώρακας και η πνευμονία ήταν επίσης από τις πιο συχνά παρατηρούμενες επιπλοκές. Το εμφύσημα, η παρατεταμένη παροχέτευση, η παρατεταμένη διαφυγή αέρα και η θρομβοεμβολή είχαν μέτρια ποσοστά επίπτωσης. Η αναπνευστική ανεπάρκεια, ο τραυματισμός των πνευμόνων, το πνευμονικό οίδημα εκ επανέκπτυξης, η πνευμονική εμβολή, το εμπύημα και η αρρυθμία ήταν από τις λιγότερο συχνά παρατηρούμενες

επιπλοκές [196]. Αναφυλακτικό σοκ έχει αναφερθεί σε μεμονωμένες αναφορές περιστατικών [193].

Συνεπώς, η αναζήτηση του ιδανικού παράγοντα για πλευροδεσία συνεχίζεται.

Η αποστειρωμένη τάλκη, ο νιτρικός άργυρος, η πολυδοκανόλη (τοπικό αναισθητικό μακράς διάρκειας που έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των κισμών καθώς και για τη θρομβωτική και σκληρυντική του δράση) [340], η δοξκυκλίνη, η ερυθρομυκίνη [341] και ο συνδυασμός τάλκης και δοξκυκλίνης [342] έχουν χρησιμοποιηθεί σε κονίκλους και φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην επίτευξη πλευροδεσίας σε διάφορα πειράματα. Πιο πρόσφατα, η πλευροδεσία με εμφυτεύματα βιοϋλικού έχει επίσης δοκιμαστεί και φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε πειράματα σε κονίκλους, πχ σκευάσματα υδρογέλης και αφρού χωρίς υδρογέλη μαζί με τάλκη [343, 344] και γέλη πολυ-ε-καπρολακτόνης (PCL) για την αντιμετώπιση του πνευμοθώρακα [345].

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) είναι ένα βιολογικό προϊόν που είναι ένα τμήμα του πλάσματος του αυτόλογου αίματος που περιέχει αιμοπετάλια σε συγκέντρωση πάνω από το baseline (πριν από τη φυγοκέντρηση). Είναι επίσης γνωστό ως θεμέλια ουσία ινικής πλούσιας σε αιμοπετάλια (PRF), αυξητικοί παράγοντες πλούσιοι σε αιμοπετάλια και συμπύκνωμα αιμοπεταλίων.

Το PRP περιέχει όχι μόνο μεγάλο αριθμό αιμοπεταλίων αλλά και όλους τους παράγοντες πήξης, μια σειρά αυξητικών παραγόντων με σημαντικότερους τον αυξητικό παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF), τον μετασχηματιστικό αυξητικό παράγοντα βήτα (TGF-β), τον αυξητικό παράγοντα ινσουλίνης-1 (IGF-1), τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF), τον αυξητικό παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HGF), τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών (FGF), χημειοκίνες και κυτοκίνες. Έχει μιτογόνες, αγγειογενετικές και χημειοτακτικές ιδιότητες.

Λαμβάνεται από το αίμα των ασθενών πριν από τη φυγοκέντρηση. Μετά τη φυγοκέντρηση, το αίμα διαχωρίζεται σε τρία στρώματα: ερυθρά αιμοσφαίρια, PRP και πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια. Ένα άλλο πράγμα που πρέπει να ληφθεί υπόψιν είναι εάν το PRP περιέχει λευκοκύτταρα ή όχι.

Υπάρχουν πολλές εμπορικές συσκευές διαθέσιμες για την παραγωγή PRP. Μπορεί να επιτευχθεί συγκέντρωση αιμοπεταλίων 2-5 φορές πάνω από το baseline.

Το PRP χρησιμοποιείται με το σκεπτικό ότι μια ένεση συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων μπορεί να προάγει την επισκευή των ιστών απελευθερώνοντας βιολογικά δραστικές ουσίες όπως αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες, λυσοσώματα και πρωτεΐνες προσκόλλησης που είναι υπεύθυνες για την έναρξη του καταρράκτη πήξης, τη δημιουργία νέου συνδετικού ιστού και την επαναγγείωση. Το PRP μπορεί να προκαλέσει την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα για να ξεκινήσει η διαδικασία επούλωσης σε περίπτωση τραύματος. Μπορεί να προκαλέσει πολλαπλασιασμό, μετανάστευση, κυτταρική διαφοροποίηση και αγγειογένεση. Το PRP έχει το πλεονέκτημα ότι είναι αυτόλογο προϊόν και είναι ασφαλές χωρίς γνωστές παρενέργειες [253].

Ο όρος PRP χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1970 από τους αιματολόγους. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως προϊόν μετάγγισης για ασθενείς με θρομβοπενία. Την επόμενη δεκαετία, το PRP άρχισε να χρησιμοποιείται στη γναθοπροσωπική χειρουργική και στη συνέχεια σε αθλητικούς τραυματισμούς και έγινε πιο δημοφιλές όταν χρησιμοποιήθηκε από διάσημους αθλητές [249]. Άλλες ιατρικές ειδικότητες που χρησιμοποιούν το PRP είναι η καρδιοχειρουργική, η παιδοχειρουργική, η γυναικολογία, η ουρολογία, η πλαστική χειρουργική, η οφθαλμολογία, η οδοντιατρική, η δερματολογία [250], η ορθοπεδική χειρουργική, η χειρουργική της σπονδυλικής στήλης και η νευροχειρουργική [251, 252].

Στη θωρακοχειρουργική, το PRP έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες περιπτώσεις. Έχει φανεί ότι μπορεί να ενισχύσει την επούλωση και να μειώσει τις επιπλοκές σε αναστόμωση της τραχείας προκαλώντας αγγειογένεση και απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων σε πείραμα με χοίρους [302]. Ένα παρόμοιο πείραμα με κονίκλους χρησιμοποίησε PRP για την ενίσχυση της λαρυγγοτραχειακής αναστόμωσης [303]. Το PRP ήταν επιτυχές στην αντιμετώπιση των τραχειοβρογχικών συριγγίων μετά από ανατομική εκτομή πνεύμονα σε ανθρώπους [304] και στη θεραπεία της μαζικής αιμόπτυσης με ένεση στην πάσχουσα περιοχή του βρόγχου [305], στη θεραπεία του χυλοθώρακα μετά από δια-διαφραγματική οισοφαγεκτομή μαζί με φύλλα ινώδους/ινικής για πλευροδεσία [306], στην ενίσχυση της περιοχής της εκτομής σε εκτομή της κορυφής του πνεύμονα για πνευμοθώρακα μαζί με φύλλα PGA [307]. Έχει χρησιμοποιηθεί σε κονίκλους για την προώθηση της αναγέννησης του χόνδρου των πλευρών [308] και την επούλωση των καταγμάτων των πλευρών [269]. Έχει χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση του βρογχικού κολοβώματος μετά από πνευμονεκτομή σε χοίρους [309] και για τη ενίσχυση της επούλωσης σε συνδυασμό με θεραπεία αρνητικής πίεσης στην οστεομυελίτιδα του στέρνου και του sinus tract μετά από θωρακοτομή [310].

Το PRP έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε κονίκλους για οστική αναγέννηση [273], προστιθέμενο σε πλέγματα πολυπροπυλενίου για τη διευκόλυνση της αγγειογένεσης, για την ακράτεια ούρων [280], για την ενίσχυση της επούλωσης του στέρνου μαζί με υδρογέλη ζελατίνης [296] και για την αναγέννηση του χόνδρου σε μεγάλα οστεοχόνδρινα ελλείματα [272].

Οι μηχανισμοί που προκαλούν πλευροδεσία δεν είναι πλήρως κατανοητοί.

Είναι πιθανό ότι η πλευροδεσία είναι μια μη ειδική διεργασία και μη ειδική για τη σκληρυντική ουσία που χρησιμοποιείται. Απαραίτητη προϋπόθεση για να είναι επιτυχής η πλευροδεσία είναι η άμεση επαφή σπλαχνικού και τοιχωματικού υπεζωκότα.

Οι βιολογικοί μηχανισμοί για την πλευροδεσία περιλαμβάνουν τις ίδιες τελικές οδούς, συμπεριλαμβανομένης της εκτεταμένης φλεγμονής, της ενεργοποίησης των κυττάρων του υπεζωκότα, του καταρράκτη πήξης που παίζει βασικό ρόλο στην όλη διαδικασία με μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα και αυξημένη ινωδογένεση, το σχηματισμό αλυσίδας ινώδους/ ινικής, τη στρατολόγηση ινοβλαστών και τον πολλαπλασιασμό και παραγωγή κολλαγόνου και των συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [346, 347].

Η πλευροδεσία έχει αναμφίβολα άμεση σχέση με τραυματισμό του υπεζωκότα που πυροδοτεί τον καταρράκτη της φλεγμονής (μέσω κυτοκινών όπως η IL-8), την αγγειογένεση με παραγωγή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, VEGF, και την ινωδογένεση με τον μετασχηματιστικό αυξητικό παράγοντα βήτα (TGF-β), καθώς και μειώνει τη δραστηριότητα της ινωδολύσης. Όλα τα παραπάνω τελικά καταλήγουν στην ανάπτυξη συμφύσεων και ίνωσης [155].

Έχει υποθεθεί ότι το αρχικό γεγονός είναι ένας οξύς τραυματισμός του υπεζωκότα που πρέπει να είναι σημαντικός [321]. Η διάχυτη φλεγμονή με οξεία φλεγμονώδη αντίδραση εμφανίζεται νωρίς, την 1η ημέρα. Η έκταση, η ένταση και η διάρκεια της φλεγμονής θα καθοδηγήσουν το τελικό αποτέλεσμα καθώς η χορήγηση κορτικοστεροειδών αναστέλλει την πλευροδεσία με τάλη σε κονίκλους [143] και η ενδοϋπεζωκοτική ενστάλαξη των αντισωμάτων αποκλεισμού του TNF-α μπορεί επίσης να μειώσει το βαθμό της πλευροδεσίας με τάλη [348]. Η έκβαση της πλευροδεσίας στον άνθρωπο μπορεί να επηρεαστεί από τη συστηματική χορήγηση στεροειδών που μπορεί επίσης να είναι δόσοεξαρτώμενη [349].

Έχει επίσης υποθεθεί ότι η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση ενός σκληρυντικού παράγοντα προκαλεί τραυματισμό στα μεσοθηλιακά κύτταρα που κυμαίνεται από κυβοειδή μετάπλαση έως ολική

απολέπιση. Το πρώτο 24ωρο εμφανίζεται απογύμνωση του μεσοθηλίου. Αρχικά εμφανίζεται βλάβη στο μεσοθήλιο και εναπόθεση ινικής στον υπεζωκοτικό χώρο και στο συνδετικό ιστό. Υπάρχουν ολοένα και αυξανόμενες ενδείξεις ότι το μεσοθήλιο του υπεζωκότα είναι ο κύριος εκκινητής των μηχανισμών που οδηγούν στην πλευροδεσία. Για ικανοποιητικά αποτελέσματα, ο σκληρυντικός παράγοντας πρέπει να φτάσει στη μέγιστη επιφάνεια του φυσιολογικού μεσοθηλίου στον υπεζωκοτικό χώρο. Αυτό μπορεί να εξηγήσει ότι το ποσοστό αποτυχίας είναι υψηλότερο εάν το μεσοθήλιο καλύπτεται από όγκο.

Αυτό πιθανώς έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση χημειοκινών όπως οι ιντερλευκίνες-6, 1β, (IL-6, IL-1β), η ιντερλευκίνη 8 (IL-8) και η χημειοελκυστική πρωτεΐνη μονοκυττάρων-1 (MCP-1), καθώς και οι αυξητικοί παράγοντες - όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (PDGF), ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (bFGF) και ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας βήτα (TGF-β) [145, 350, 351]. Τα άθικτα μεσοθηλιακά κύτταρα με τις κυτοκίνες έχουν καθοριστική σημασία για την έναρξη και τη διατήρηση των διαφορετικών οδών της υπεζωκοτικής φλεγμονής και της εξάλειψης του υπεζωκοτικού χώρου [352]. Ο τραυματισμός των μεσοθηλιακών κυττάρων παράγει ινονεκτίνη (fibronectin), η οποία είναι σημαντική για το σχηματισμό ινικής και για την τελική ίνωση του υπεζωκότα. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν κολλαγόνο, μεταλλοπρωτεΐνάσες που αποδομούν το κολλαγόνο και αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών [353]. Είναι πιθανό ότι η πλευροδεσία επιτυγχάνεται όταν οι παράγοντες υπέρ της σύνθεσης κολλαγόνου υπερτερούν των παραγόντων κατά του κολλαγόνου που πιθανώς επάγουν την ανάπλαση του φυσιολογικού ιστού. Είναι επίσης πιθανό ότι τα φλεγμονώδη κύτταρα από την κυκλοφορία του αίματος όπως τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην πλευροδεσία.

Η αναγέννηση των προσβεβλημένων κυττάρων και η μετανάστευση των κυττάρων του συνδετικού ιστού στην προσβεβλημένη περιοχή παρατηρούνται περίπου την 3^η με 5^η ημέρα και έπειτα ακολουθούν η παραγωγή πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας που διαρκεί ημέρες έως αρκετές εβδομάδες και η κολλαγόνωση με επούλωση του τραύματος, η οποία είναι μια διαδικασία που ξεκινά την πρώτη εβδομάδα και συνεχίζεται για αρκετές εβδομάδες [354]. Στις επτά ημέρες παρατηρείται προοδευτική πάχυνση του υπεζωκότα με προσκόλληση της ινικής στις περιοχές της απογύμνωσης του μεσοθηλίου και του τραυματισμού της βασικής μεμβράνης και αργή επίλυση της φλεγμονής του υπεζωκότα η οποία περιείχε κυρίως μονοκύτταρα καθώς πολλαπλασιάζονται οι ινοβλάστες και εναποτίθεται κολλαγόνο [355].

Είναι πιθανό ότι το κολλαγόνο είναι η πιο σημαντική πρωτεΐνη για την επίτευξη της πλευροδεσίας. Παράγεται κυρίως από τους ινοβλάστες. Το πρώτο βήμα είναι η παραγωγή προπεπτιδίων κολλαγόνου ή α-αλυσίδων. Τα προπεπτίδια είναι ενδοκυτταρικά, υφίστανται αρκετές τροποποιήσεις και συσσωματώνονται για να σχηματίσουν μόρια προκολλαγόνου τα οποία είναι επίσης διαλυτά και έχουν έλικες τριών αλυσίδων. Στη συνέχεια, απεκκρίνονται από τα κύτταρα και σχηματίζουν τροποκολλαγόνο το οποίο είναι αδιάλυτο. Έπειτα εμφανίζονται συνδέσεις μεταξύ των α-αλυσίδων γειτονικών μορίων τροποκολλαγόνου και σχηματίζονται λεπτές ανώριμες ίνες κολλαγόνου. Αυτές ωριμάζουν αντιδρώντας με άλλες ίνες και μετατρέπονται σε παχιές ώριμες ίνες κολλαγόνου χάνοντας νερό. Αυτές είναι υπεύθυνες για την αντίσταση του σπλαχνικού υπεζωκότα στην τάση, που πιστεύεται ότι είναι καθοριστικό σημείο για την πλευροδεσία. Αυτό στη συνέχεια οδηγεί στην ίνωση του υπεζωκότα και τη σύμπτωση σπλαχνικού και τοιχωματικού υπεζωκότα.

Συνοψίζοντας τους μηχανισμούς πλευροδεσίας, τα μεσοθηλιακά κύτταρα του υπεζωκότα αποτελούν τον πρωταρχικό στόχο για τη σκληρυντική ουσία και παίζουν θεμελιώδη ρόλο στη διαδικασία της πλευροδεσίας, συμπεριλαμβάνοντας τη διάχυτη φλεγμονή, την ανισορροπία ανάμεσα στην πήξη και την ινωδόλυση στον υπεζωκότα (ευνοώντας τον σχηματισμό συμφύσεων ινικής), τη στρατολόγηση ινοβλαστών και τον επακόλουθο πολλαπλασιασμό και την παραγωγή κολλαγόνου μετά από ενδοϋπεζωκοτική εφαρμογή του σκληρυντικού παράγοντα. Όταν ο όγκος είναι διάχυτος και σε προχωρημένο στάδιο, τα φυσιολογικά μεσοθηλιακά κύτταρα είναι ελάχιστα παρόντα, και τότε η αντίδραση στον σκληρυντικό παράγοντα είναι ασθενέστερη, οδηγώντας σε αποτυχία της πλευροδεσίας. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την πλευροδεσία μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τάληκ μεγάλων σωματιδίων [346].

Πειράματα σε κονίκλους 7 ημέρες μετά την έγχυση τάλης έδειξαν πάχυνση του υπεζωκότα, εναπόθεση ινικής όπου το μεσοθήλιο έχει απογυμνωθεί και παροδική μονοπυρηνική αγγειίτιδα [356,357].

Η μελέτη μας είναι η πρώτη μελέτη που χρησιμοποιεί το PRP ως παράγοντα πλευροδεσίας. Στη μελέτη μας, συγκρίναμε το PRP ως παράγοντα πλευροδεσίας με τον κατεξοχήν χρησιμοποιούμενο παράγοντα πλευροδεσίας που είναι η τάληκ. Η μελέτη μας έδειξε ότι η πλευροδεσία μπορεί να επιτευχθεί με το PRP καθώς δεν υπήρχε διαφορά στη φλεγμονώδη αντίδραση που προκλήθηκε τόσο στον σπλαχνικό όσο και στον τοιχωματικό υπεζωκότα όταν χρησιμοποιήθηκε PRP ή τάληκ. Η πλευροδεσία, που μετρήθηκε ως η φλεγμονή που

προκλήθηκε, ήταν πιο εμφανής σε 6 ημέρες σε σύγκριση με 3 ημέρες στην υποομάδα της τάλκης αλλά όχι στην υποομάδα του PRP.

Πιστεύουμε ότι ο λόγος για τον οποίο δεν παρατηρήθηκε πλευροδεσία μακροσκοπικά είναι ότι ο χρόνος ευθανασίας των ζώων ήταν μικρότερος από ό,τι σε άλλες μελέτες, επομένως οι συμφύσεις δεν είχαν χρόνο να σχηματιστούν. Σε διάφορες μελέτες, οι συμφύσεις παρατηρούνται τουλάχιστον μετά από 28 ημέρες [343].

Υπάρχουν περιορισμοί στη μελέτη μας. Πρώτον, τα ζώα θανατώθηκαν σε 3 και 6 ημέρες, ενώ ζώα σε άλλες μελέτες για την αξιολόγηση της πλευροδεσίας θανατώθηκαν σε 14 ή 28 ημέρες. Δεύτερον, αν και οι κόνικλοι έχουν πολλές ομοιότητες με τον άνθρωπο, έχουν πράγματι λεπτότερο υπεζωκότα σε σύγκριση με τον άνθρωπο, επομένως πρέπει να είμαστε προσεκτικοί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καθοδήγηση. Τρίτον, αυτή είναι μια πειραματική μελέτη με μικρό αριθμό ζώων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης καταδεικνύουν ότι το PRP είναι αποτελεσματικό στην επίτευξη πλευροδεσίας σε ένα πειραματικό μοντέλο σε κόνικλους. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίτευξη πλευροδεσίας μεταξύ του PRP και του τάλκης που είναι ο κατεξοχήν παράγοντας πλευροδεσίας. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες ή αντίδραση ξένου σώματος με το PRP. Το αυτόλογο PRP δεν παρουσιάζει παρενέργειες.

Η αποτελεσματικότητα του PRP ως παράγοντα πλευροδεσίας θα πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω σε μελέτες σε ζώα όπου τα ζώα θα θυσιάζονται περισσότερες από 6 ημέρες μετά το πείραμα.

Το PRP μπορεί περαιτέρω να αξιολογηθεί ως παράγοντας πλευροδεσίας σε ανθρώπους χρησιμοποιώντας τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Εν τω μεταξύ, η αναζήτηση του ιδανικού παράγοντα για την πλευροδεσία συνεχίζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Αναλυτικά τα ευρήματα από τα πειράματα περιγράφονται ακολούθως.

Επεξήγηση: όπου ΔΕ αναφέρεται το δεξί ημιθώρακιο με έγχυση PRP ή τάλκης. AP Control είναι το αριστερό ημιθώρακιο χωρίς καμία παρέμβαση. Υπεζωκότας είναι ο τοιχωματικός υπεζωκότας en block με το θωρακικό τοίχωμα. Πνεύμονας είναι ο σπλαχνικός υπεζωκότας en block με τον υποκείμενο πνεύμονα. Ο βαθμός φλεγμονής βαθμολογήθηκε από 0 έως III ως εξής: 0=απουσία, I=ήπια, II=μέτρια και III=έντονη, αντίστοιχα.

No 1 PRP (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
		I-II
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα

Πνεύμονας: Συμφόρηση αγγείων, εστιακό πνευμονικό οίδημα

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, εστιακές αιμορραγικές διαποτίσεις, εστιακή ήπια μικτή φλεγμονή

Πνεύμονας: πάχυνση τοιχώματος πνευμονικών κυψελίδων κατά θέση, Συμφόρηση των αγγείων, ήπια- μέτρια μικτή φλεγμονή

No 2 τάλκη (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
		II – III (+γγγαντοκύτταρα)
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: έντονο –εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα, συμφόρηση αγγείων

ΔΕ τάλκη:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, αιμορραγικές διαποτίσεις, μέτρια/ έντονη μικτή φλεγμονή με γιγαντοκύτταρα ξένου σώματος έναντι τάλκης

Πνεύμονας: έντονο/ εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα, συμφόρηση αγγείων, πάχυνση κυψελιδικών τοιχωμάτων, έως έντονη μικτή φλεγμονή, κατά θέσεις πολυάριθμα γιγαντοκύτταρα ξένου σώματος έναντι τάλκης

No 3 PRP (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	0	II-III
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: έντονο –εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, αιμορραγικές διαποτίσεις

Πνεύμονας: έντονο/ εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα, έντονη συμφόρηση αγγείων, θέσεις πνευμονορραγίας, μέτρια/ έντονη μικτή φλεγμονή, πάχυνση κυψελιδικών τοιχωμάτων κατά θέσεις

No 4 PRP (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	I	I
AP control	I- II (μάλλον λοίμωξη)	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: ίσως λοίμωξη;, πάχυνση τοιχώματος πνευμονικών κυψελίδων, ήπια- μέτρια φλεγμονή, συμφόρηση αγγείων, εστιακό πνευμονικό οίδημα

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, εστιακές αιμορραγικές διαποτίσεις

Πνεύμονας: μέτρια πάχυνση τοιχώματος πνευμονικών κυψελίδων, συμφόρηση αγγείων, μέτρια φλεγμονή

No 5 τάλκη (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
		II
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: έντονο/ εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα

ΔΕ τάλκη:

Υπεζωκότας: μέτριες αιμορραγικές διηθήσεις, μέτρια φλεγμονή, συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: εκτεταμένο/ έντονο πνευμονικό οίδημα, περιοχική πάχυνση κυψελιδικών τοιχωμάτων, ήπια- μέτρια και βαριά μικτή φλεγμονή με γιγαντοκύτταρα τύπου ξένου σώματος έναντι τάλκης, αιμορραγικές διηθήσεις, ινική

No 6 τάλκη (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
		II
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, ήπιες αιμορραγικές διηθήσεις

Πνεύμονας: έντονο/ εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα

ΔΕ τάλκη:

Υπεζωκότας: μέτρια φλεγμονή

Πνεύμονας: εκτεταμένο/ έντονο πνευμονικό οίδημα, μέτρια μικτή φλεγμονή περιοχικά, εστιακά γιγαντοκύτταρα ξένου σώματος, εστιακές αιμορραγικές διηθήσεις, εστιακή ινική

No 7 PRP (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	0	I
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: εστιακή πάχυνση τοιχώματος πνευμονικών κυψελίδων, εστιακό πνευμονικό οίδημα

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, εστιακές αιμορραγικές διαποτίσεις

Πνεύμονας: εστιακό πνευμονικό οίδημα, ήπια πάχυνση κυψελιδικών τοιχωμάτων, ήπια φλεγμονή κυψελιδικών τοιχωμάτων (κυρίως μονοπύρηνα)

No 8 PRP (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	0	I
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: έντονη συμφόρηση αγγείων

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: μέτρια – έντονη συμφόρηση αγγείων, εστιακές αιμορραγικές διαποτίσεις

Πνεύμονας: ήπια πάχυνση κυψελιδικών τοιχωμάτων, ήπια φλεγμονή (φλεγμονώδης κινητοποίηση στον αυλό τριχοειδών αγγείων), εστιακό πνευμονικό οίδημα

No 9 PRP (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	I-II	
AP control		

AP Control:

Υπεζωκότας: ήπια τριχοειδική υπεραιμία

Πνεύμονας: χωρίς αξιόλογες αλλοιώσεις

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: μέτρια συμφόρηση αγγείων, ήπιες-μέτριες αιμορραγικές διαποτίσεις, ήπια μονοπυρηνική φλεγμονή

Πνεύμονας: τριχοειδική υπεραιμία, ήπια πάχυνση πνευμονικών κυψελίδων, ήπια μονοπυρηνική φλεγμονή, εστιακό πνευμονικό οίδημα

No 10 PRP (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	I-II	II-III (περιοχικά)
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, εστιακές αιμορραγικές διηθήσεις

Πνεύμονας: έντονο/ εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, αιμορραγικές διαποτίσεις, ήπια-μέτρια φλεγμονή

Πνεύμονας : έντονο/ εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα, ήπια πάχυνση κυψελιδικών τοιχωμάτων, ήπια-μέτρια και περιοχικά έντονη μικτή φλεγμονή, εστιακή ινική, συμφόρηση αγγείων

No 11 τάλκη (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	I	I
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: συμφόρηση αγγείων, έντονο και εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, εστιακές αιμορραγικές διαποτίσεις

Πνεύμονας: έντονη συμφόρηση αγγείων, έντονο/ εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα, πάχυνση κυψελιδικών τοιχωμάτων, εστιακή μικτή φλεγμονή

No 12 τάλκη (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	II	II-III
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: συμφόρηση αγγείων, έντονο/ εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα

ΔΕ τάλκη:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, αιμορραγικές διαποτίσεις, κατά θέσεις μέτριες μικτές φλεγμονώδεις διηθήσεις

Πνεύμονας : έντονο και εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα, συμφόρηση αγγείων, μέτρια/ έντονη μικτή φλεγμονή κυρίως περιφερικά, εναποθέσεις ινικής κατά θέσεις

No 13 τάλκη (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	II	II-III
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: συμφόρηση αγγείων, έντονο και εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα

ΔΕ τάλκη:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, αιμορραγικές διαποτίσεις, μέτριες μικτές φλεγμονώδεις διηθήσεις

Πνεύμονας: έντονο/ εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα, συμφόρηση αγγείων, μέτριες/ έντονες μικτές (κυρίως μονοπυρηνικές) φλεγμονώδεις διηθήσεις κυρίως περιφερικά

No 14 τάλκη (ευθανασία στις 3 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	I-II	I-II
AP control	0 (+ απόστημα πνεύμονα)	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: συμφόρηση αγγείων, πνευμονικό οίδημα, απόστημα

ΔΕ τάλκη:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, αιμορραγικές διαποτίσεις

Πνεύμονας : συμφόρηση αγγείων, πάχυνση κυψελίδων, πνευμονικό οίδημα, μικτή φλεγμονή, περιοχή αποστηματοποίησης

No 15 control

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων

Πνεύμονας: πάχυνση κυψελίδων

κ.φ.

No 16 τάλκη (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	0	I-II
AP control	0	0-I

AP Control:

Υπεζωκότας: χωρίς αξιόλογα ευρήματα

Πνεύμονας: πνευμονικό οίδημα, συμφόρηση αγγείων, ηπιότατη φλεγμονή

ΔΕ τάλκη:

Υπεζωκότας: χωρίς αξιόλογη αύξηση της φλεγμονής

Πνεύμονας : πνευμονικό οίδημα, συμφόρηση αγγείων, ήπια –μέτρια φλεγμονή περιφερικά (σπλαχνικός υπεζωκότας)

No 17 τάλκη (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	I	I-II
AP control	0	I

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, εστιακή αιμορραγική διαπότιση (όχι φλεγμονή)

Πνεύμονας: πάχυνση κυψελιδικών τοιχωμάτων, συμφόρηση αγγείων, ήπια φλεγμονή

ΔΕ τάλκη:

Υπεζωκότας: ήπια φλεγμονή

Πνεύμονας: πάχυνση κυψελιδικών τοιχωμάτων, ήπια-μέτρια φλεγμονή (+λίγα πολυμορφοπύρηνα). Κατά θέσεις αντίδραση έναντι ξένου σώματος (τάλκη)

No 18 τάλκη (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	I	III
AP control	0	I

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων- όχι φλεγμονή

Πνεύμονας: πνευμονικό οίδημα, πνευμονορραγία, περιοχική πάχυνση κυψελιδικών τοιχωμάτων, ήπια εστιακή φλεγμονή (μονοπύρηννα / λεμφοκύτταρα)

ΔΕ τάλκη:

Υπεζωκότας: αντίδραση ξένου σώματος έναντι τάλκης, συμφόρηση αγγείων, εστιακές αιμορραγικές διαποτίσεις, ήπια φλεγμονή

Πνεύμονας: έντονο πνευμονικό οίδημα, συμφόρηση των αγγείων των κυψελιδικών τοιχωμάτων. Στον σπλαχνικό υπεζωκότα και κυρίως σε περιφερικές θέσεις του πνεύμονα παρατηρείται έντονη φλεγμονή (III) με πολλά πολυμορφοπύρηννα και έντονη αντίδραση έναντι ξένου σώματος (τάλκη)

No 19 PRP (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	0	I-II
AP control	0	II

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, όχι φλεγμονή

Πνεύμονας: πνευμονικό οίδημα, πνευμονορραγία μέτρια φλεγμονή (II), συμφόρηση αγγείων κυψελίδων

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: ήπια συμφόρηση αγγείων, όχι φλεγμονή

Πνεύμονας: πνευμονικό οίδημα, έντονη πνευμονορραγία, υπούπεζωκοτικά ήπια- μέτρια φλεγμονή και λίγα πολυμορφοπύρηννα

No 20 PRP (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	0	I-II
AP control	0	I

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, όχι φλεγμονή

Πνεύμονας: έντονο πνευμονικό οίδημα, εστιακά ήπια φλεγμονή

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, εστιακές αιμορραγικές διηθήσεις, όχι φλεγμονή

Πνεύμονας: έντονο πνευμονικό οίδημα, ήπια- μέτρια φλεγμονή, λίγα πολυμορφοπύρηνα

No 21 PRP (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	0	II
AP control	0	I-II

AP Control:

Υπεζωκότας: χωρίς αξιόλογα ευρήματα

Πνεύμονας: πάχυνση τοιχωμάτων πνευμονικών κυψελίδων, φλεγμονή ήπια- μέτρια (λεμφοκύτταρα κυρίως και λίγα πολυμορφοπύρηνα)

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: χωρίς αξιόλογα ευρήματα

Πνεύμονας : έντονη συμφόρηση των αγγείων, πάχυνση τοιχώματος πνευμονικών κυψελίδων με σύμπτωση κυψελιδικών τοιχωμάτων κατά θέσεις/ Μέτρια φλεγμονώδης διήθηση

No 22 PRP (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	0	I-II
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, όχι φλεγμονή

Πνεύμονας: έντονη συμφόρηση αγγείων, περιοχικό πνευμονικό οίδημα

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, όχι φλεγμονή

Πνεύμονας : πάχυνση κυψελιδικών τοιχωμάτων, ήπια – μέτρια χρόνια φλεγμονή, έντονη συμφόρηση αγγείων

No 23 PRP (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ PRP	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	0-I	II
AP control	0	

AP Control:

Υπεζωκότας: χωρίς αλλοιώσεις

Πνεύμονας: περιοχικό πνευμονικό οίδημα, πάχυνση (κατά θέσεις) του τοιχώματος των πνευμονικών κυψελίδων, συμφόρηση αγγείων

ΔΕ PRP:

Υπεζωκότας: συμφόρηση αγγείων, εστιακή ηπιότατη φλεγμονή

Πνεύμονας : πάχυνση τοιχώματος πνευμονικών κυψελίδων, συμφόρηση των αγγείων, μέτρια φλεγμονή (+λίγα πολυμορφοπύρηνα)

No 24 τάλκη (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	I	I-II
AP control	0	I-II

AP Control:

Υπεζωκότας: χωρίς αλλοιώσεις

Πνεύμονας: πνευμονικό οίδημα, ήπια-μέτρια φλεγμονή

ΔΕ τάλκη:

Υπεζωκότας: έντονη συμφόρηση αγγείων, εστιακές αιμορραγικές διαποτίσεις, εστιακά ήπια φλεγμονή

Πνεύμονας: πνευμονικό οίδημα, συμφόρηση αγγείων, ήπια- μέτρια φλεγμονή και λίγα πολυμορφοπύρηνα

No 25 τάλκη (ευθανασία στις 6 ημέρες)		
ΔΕ τάλκη	Υπεζωκότας	Πνεύμονας
	I	I-II
AP control	0	I

AP Control:

Υπεζωκότας: χωρίς αξιόλογα ευρήματα

Πνεύμονας: πάχυνση τοιχώματος κυψελίδων, ήπια φλεγμονή

ΔΕ τάλκη:

Υπεζωκότας: αιμορραγικές διαποτίσεις εστιακά, ήπια φλεγμονή

Πνεύμονας: πάχυνση τοιχώματος πνευμονικών κυψελίδων με σύμπτωση κυψελιδικών τοιχωμάτων κατά θέσεις, εστιακό πνευμονικό οίδημα, ήπια-μέτρια φλεγμονή (λίγα πολυμορφοπύρηνα)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Wilson A. On the history of disease concepts: The case of pleurisy. *Hist Sci.* 2000;38:271–319.
- [2] Αριστοτέλης. *Περί τα ζώα ιστορίαι*. Μετάφραση Αλέξανδρος Βασιλειάδης, Αθήνα: Ζήτρος; 2018.
- [3] Wilson LG. Erasistratus, Galen and the pneuma. *Bull Hist Med.* 1959;33:293–314.
- [4] Pliny. *The Natural History*. Translators Bostock J and Riley HT. London: Bohn; 1855.
- [5] Ilberg J. *Vita Hippocratis secundum Soranum*. Leipzig, Germany: Teubner; 1927.
- [6] Galen. *On Anatomical Procedures*. Translators Duckworth WLH, Lyons MC, Bowers B. New York:Cambridge University Press; 1962.
- [7] Francis Adams LD (ed.). *The Extant Works of Aretaeus, The Cappadocian*. Boston, MA: Milford House; 1972.
- [8] Avicenna. *Kitab al Qanoun fi Al Toubb*. Romae: Typographia Medicea; 1593.
- [9] Mondino de Liuzzi. *Anothomia*. Bononia; 1316.
- [10] Bauhin C. *Theatrum Anatomicum*. Frankfurt, Germany: typis Matthaei Beckeri; 1605.
- [11] Bichat X. *Traité des membranes en général et de diverses membranes en particulier*. Paris: Richard, Caille & Ravier; 1799.
- [12] Ιπποκράτης Άπαντα 16, Παθήσεις - επιληψία: *Περί παθών, Περί των εντός παθών, Περί ιερής νούσου, Περί τόπων των κατά άνθρωπον*. Αθήνα, Εκδόσεις Κάκτος, 1993.
- [13] Cornelius Celsus A. *On Medicine, Volume I. Books 1–4*. Translator Spencer WG. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1935.
- [14] Pare A. *Opera Ambrosii Parei Regis Primarii Et Parisiensis Chirurgi*. Paris: apud Iacobum Dupuys; 1582.
- [15] D'Acquapendente F. *Opera Omnia Anatomica & Physiologica*. Lipsiae: Goezius; 1687.
- [16] Tassi GF, Marchetti GP, *Pleural diseases: Historic perspective*. In: Light R, Lee YCG, *Textbook of pleural diseases, 3rd Edition*, CRC Press, 2016: 1-9
- [17] Lietaud J. *Historia anatomico-medica vol. II*. Paris: chez Vincent; 1767.

- [18] Laennec RTH. De l'Auscultation Médiante ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur, Tome Premier. Paris: chez Brosson JA and Chaud.JS; 1819.
- [19] Gordon S. Clinical reports of rare cases. Dublin Quarterly J Med Sci. 1866;41:83–99.
- [20] Jacobaeus HC. Über die möglichkeit die Zystoskopie bei untersuchung seroser hohlungen anzuwenden. Munch Med Woch. 1910;57:2090–2092.
- [21] Jacobaeus HC. Die thorakoskopie und ihre praktische bedeutung. Ergebn ges Med.1925;7:112–166.
- [22] Bethune N. Pleural poudrage: A new technique for deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. J Thor Surg. 1935;4:251–261.
- [23] Bülow G. Für die heber-drainage bei behandlung des empyems. Z Klin Med. 1891;18:31–45.
- [24] Delorme E. Nouveau traitement des empyemes chroniques. Gaz Hop Civ Milit. 1894;67:94–96.
- [25] Empyema Commission. Case of empyema at Camp Lee, Virginia. JAMA. 1918;71:366–373.
- [26] Eloesser L. An operation for tuberculous empyema. Surg Gynecol Obstet. 1935;60:1096–1097.
- [27] Mehran RJ, Deslauriers J, Anatomy and physiology of the pleural space, In Pearson G, Patterson A, Pearson's thoracic and esophageal surgery, 3rd 3ed, Churchill Livingstone/Elsevier, 2008: 1001-1007.
- [28] By OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, June 19, 2013., CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30148380>. *Η εικόνα δεν επέστη καμία αλλαγή ή επεξεργασία.*
- [29] Hallifax R, Rahman N, Pleural embryology and gross structure, circulation, lymphatics, and nerves. In: Light R, Lee YCG, Textbook of pleural diseases, 3rd Edition, CRC Press, 2016: 13-24.

- [30] Opitz I, 55 Anatomy of the pleura, In: Locicero J, Feins R, Colson Y, Rocco G, Shields General thoracic surgery, 8th edition, Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2018: 1454-1464.
- [31] Wineski L, Thorax, Part II: Thoracic Cavity, In: Snell's Clinical Anatomy by Regions, 10th Edition, Wolters Kluwer, 2019: 551-558.
- [32] Charalampidis C, Youroukou A, Lazaridis G et al. Pleura space anatomy. *J Thorac Dis* 2015;7(S1):S27-S32.
- [33] Yalcin NG, Choong CK, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thorac Surg Clin*. 2013 Feb;23(1):1-10.
- [34] Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ et al. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am J Anat*. 1982;165(3):277–294.
- [35] Kanazawa K. Exchanges through the pleura. In: Chrétien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *Pleura in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker; 1985.
- [36] Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC. The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec* 1984;208:401–409.
- [37] Wang PM, Lai-Fook SJ. Regional pleural filtration and absorption measured by fluorescent tracers in rabbits. *Lung* 1999;177:289–309
- [38] Michailova K, Wassilev W, Wedel T. Scanning and transmission electron microscopic study of visceral and parietal peritoneal regions in the rat. *Ann Anat*. 1999;181(3):253–260.
- [39] Mutsaers SE. Mesothelial cells: Their structure, function and role in serosal repair. *Respirology*. 2002; 7(3):171–191.
- [40] Andrews PM, Porter KR. The ultrastructural morphology and possible functional significance of mesothelial microvilli. *Anat Rec*. 1973 Nov;177(3):409-26.
- [41] Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN. The mesothelium: A histochemical study of resting mesothelial cells. *J Pathol*. 1980;132(3):273–284.
- [42] Gabrielson EW, Gerwin BI, Harris CC et al. Stimulation of DNA synthesis in cultured primary human mesothelial cells by specific growth factors. *FASEB J* 1988;2(11):2717–2721.

- [43] Adamson IY, Bakowska J, Bowden DH. Mesothelial cell proliferation: A nonspecific response to lung injury associated with fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;10(3):253–258.
- [44] Mutsaers S, Jaurand M-C, Lee YCG et al. Mesothelial cells and pleural immunology, In Light R, Lee YCG, *Textbook of pleural diseases*, 3rd Edition, CRC Press, 2016: 27-35.
- [45] Ross JA, Ansell I, Hjelle JT et al. Phenotypic mapping of human mesothelial cells. *Adv Perit Dial.* 1998;14:25–30.
- [46] Simsir A, Fetsch P, Mehta D et al. E-cadherin, N-cadherin, and calretinin in pleural effusions: The good, the bad, the worthless. *Diagn Cytopathol.* 1999;20(3):125–130.
- [47] Antony VB, Godbey SW, Kunkel SL et al. Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. Chemotactic cytokines, IL-8, and monocyte chemotactic peptide-1 in human pleural fluids. *J Immunol.* 1993;151(12):7216–7223.
- [48] Pace E, Gjomarkaj M, Melis M et al. Interleukin-8 induces lymphocyte chemotaxis into the pleural space. Role of pleural macrophages. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5 pt 1):1592–1599.
- [49] Nasreen N, Mohammed KA, Hardwick J et al. Polar production of interleukin-8 by mesothelial cells promotes the transmesothelial migration of neutrophils: Role of intercellular adhesion molecule-1. *J Infect Dis.* 2001;183(11):1638–1645
- [50] Grove CS, Lee YC. Vascular endothelial growth factor: The key mediator in pleural effusion formation. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8(4):294–301.
- [51] Cheng D, Rodriguez RM, Perrett EA et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest.* 1999;116(3):760–765.
- [52] Ishimoto O, Saijo Y, Narumi K et al. High level of vascular endothelial growth factor in hemorrhagic pleural effusion of cancer. *Oncology.* 2002;63(1):70–75
- [53] Lee YC, Malkerker D, Devin CJ et al. Comparing transforming growth factor beta-2 and fibronectin as pleurodesing agents. *Respirology.* 2001;6(4):281–286.
- [54] Stadlmann S, Pollheimer J, Renner K et al. Response of human peritoneal mesothelial cells to inflammatory injury is regulated by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Wound Repair Regen.* 2006;14(2):187–194.

- [55] Hua CC, Chang LC, Chen YC et al. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions. *Chest*. 1999;116(5):1292–1296.
- [56] Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D et al. Evaluation of inflammatory cytokines in malignant and benign pleural effusions. *Oncol Rep*.2000;7(6):1327–1332.
- [57] Chang SC, Hsu YT, Chen YC et al. Usefulness of soluble interleukin 2 receptor in differentiating tuberculous and carcinomatous pleural effusions. *Arch Intern Med*. 1994;154(10):1097–1101.
- [58] Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: From bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(11):619–626.
- [59] Wong CF, Yew WW, Leung SK et al. Assay of pleural fluid interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in the diagnosis and outcome correlation of tuberculous effusion. *Respir Med*. 2003;97(12):1289–1295.
- [60] Xirouchaki N, Tzanakis N, Bouros D et al. Diagnostic value of interleukin-1alpha, interleukin-6, and tumor necrosis factor in pleural effusions. *Ches*2002;121(3):815–820.
- [61] Cheng D, Lee YC, Rogers JT et al. Vascular endothelial growth factor level correlates with transforming growth factor-beta isoform levels in pleural effusions. *Chest*. 2000;118(6):1747–1753.
- [62] Gary Lee YC, Melkerneker D, Thompson PJ et al. Transforming growth factor beta induces vascular endothelial growth factor elaboration from pleural mesothelial cells in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(1):88–94.
- [63] Robson RL, McLoughlin RM, Witowski J et al. Differential regulation of chemokine production in human peritoneal mesothelial cells: IFN gamma controls neutrophil migration across the mesothelium in vitro and in vivo. *J Immunol*. 2001;167(2):1028–1038.
- [64] Lee YC, Knight DA, Lane KB et al. Activation of proteinase-activated receptor-2 in mesothelial cells induces pleural inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288(4):L734–L740.
- [65] Zhu Z, Yao J, Wang F et al. TNF-alpha and the phenotypic transformation of human peritoneal mesothelial cell. *Chin Med J*. 2002;115(4):513–517.

- [66] Seiscento M, Vargas FS, Acencio MM et al. Pleural fluid cytokines correlate with tissue inflammatory expression in tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(9):1153–1158.
- [67] Cheng DS, Rogers J, Wheeler A et al. The effects of intrapleural polyclonal anti-tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) Fab fragments on pleurodesis in rabbits. *Lung.* 2000;178(1):19–29.
- [68] Chen YM, Ting CC, Peng JW et al. Restoration of cytotoxic T lymphocyte function in malignant pleural effusion: Interleukin-15 vs. interleukin-2. *J Interferon Cytokine Res.* 2000;20(1):31–39.
- [69] Schwartzenuber DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother.* 2001;24(4):287–293.
- [70] Lissoni P, Mandala M, Curigliano G et al. Progress report on the palliative therapy of 100 patients with neoplastic effusions by intracavitary low-dose interleukin-2. *Oncology.* 2001;60(4):308–312.
- [71] Astoul P, Picat-Joossen D, Viallat JR et al. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: A Phase II study. *Cancer.* 1998;83(10):2099–2104.
- [72] Castagneto B, Zai S, Mutti L et al. Palliative and therapeutic activity of IL-2 immunotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma with pleural effusion: Results of a phase II study on 31 consecutive patients. *Lung Cancer.* 2001;31(2–3):303–310
- [73] Lucchi M, Chella A, Melfi F et al. A phase II study of intrapleural immuno-chemotherapy,pleurectomy/decortication, radiotherapy, systemic chemotherapy and long-term sub-cutaneous IL-2 in stage II-III malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(3):529–533; discussion 33–34.
- [74] Ali G, Boldrini L, Lucchi M et al. Treatment with interleukin-2 in malignant pleural mesothelioma: Immunological and angiogenetic assessment and prognostic impact. *Br J Cancer.* 2009;101(11):1869–1875.
- [75] Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989;74(1):1–10.
- [76] Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM et al. Il-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity.*2001;14(6):705–714

- [77] Fujino S, Yokoyama A, Kohno N et al. Interleukin 6 is an autocrine growth factor for normal human pleural mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996;14(6):508–515.
- [78] Adachi Y, Aoki C, Yoshio-Hoshino N et al. Interleukin-6 induces both cell growth and VEGF production in malignant mesotheliomas. *Int J Cancer*. 2006;119(6):1303–1311.
- [79] Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M et al. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*. 1998;77(6):907–912.
- [80] Fine JS, Rojas-Triana A, Jackson JV et al. Impairment of leukocyte trafficking in a murine pleuritis model by IL-4 and IL-10. *Inflammation*. 2003;27(4):161–174.
- [81] Yanagawa H, Takeuchi E, Suzuki Y et al. Presence and potent immunosuppressive role of interleukin-10 in malignant pleural effusion due to lung cancer. *Cancer Lett*. 1999;136(1):27–32.
- [82] Barbosa T, Arruda S, Chalhoub M et al. Correlation between interleukin-10 and in situ necrosis and fibrosis suggests a role for interleukin-10 in the resolution of the granulomatous response of tuberculous pleurisy patients. *Microbes Infect*. 2006;8(3):889–897.
- [83] Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: Immunological playmakers. *Nat Immunol*. 2012;13(8):722–788.
- [84] Caminschi I, Venetsanakos E, Leong CC et al. Interleukin-12 induces an effective antitumor response in malignant mesothelioma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998;19(5):738–746.
- [85] Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*. 2004;202:8–32.
- [86] Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007;131(3):880–889.
- [87] Gattacceca F, Pilatte Y, Billard C et al. Ad-IFN gamma induces antiproliferative and antitumoral responses in malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 2002;8(10):3298–3304.
- [88] Li Q, Kawamura K, Yang S et al. Interferon-beta produces synergistic combinatory anti-tumor effects with cisplatin or pemetrexed on mesothelioma cells. *PLoS One*. 2013;8(8):e72709.

- [89] Monnet I, Breau JL, Moro D et al. Intrapleural infusion of activated macrophages and gamma interferon in malignant pleural mesothelioma: A phase II study. *Chest*. 2002;121(6):1921–1927.
- [90] Parra HS, Tixi L, Latteri F et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: A Phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer*. 2001;92(3):650–656.
- [91] Lissoni P, Barni S, Tancini G et al. Intracavitary therapy of neoplastic effusions with cytokines: Comparison among interferon alpha, beta and interleukin-2. *Support Care Cancer*. 1995;3(1):78–80.
- [92] Lee YC, Lane KB. The many faces of transforming growth factor-beta in pleural diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2001;7(4):173–179.
- [93] Sheppard D. Transforming growth factor beta: A central modulator of pulmonary and airway inflammation and fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(5):413–417.
- [94] Seiscento M, Vargas FS, Antonangelo L et al. Transforming growth factor beta-1 as a predictor of fibrosis in tuberculous pleurisy. *Respirology*. 2007;12(5):660–663.
- [95] Decologne N, Kolb M, Margetts PJ et al. TGF-beta1 induces progressive pleural scarring and subpleural fibrosis. *J Immunol*. 2007;179(9):6043–6051.
- [96] Zolak JS, Jagirdar R, Surolia R et al. Pleural mesothelial cell differentiation and invasion in fibrogenic lung injury. *Am J Pathol*. 2013;182(4):1239–1247.
- [97] Kalomenidis I, Guo Y, Lane KB et al. Transforming growth factor-beta3 induces pleurodesis in rabbits and collagen production of human mesothelial cells. *Chest*. 2005;127(4):1335–1340.
- [98] Light RW, Cheng DS, Lee YC et al. A single intrapleural injection of transforming growth factor-beta(2) produces an excellent pleurodesis in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):98–104. (and 137)
- [99] Smith WB, Noack L, Khew-Goodall Y et al. Transforming growth factor-beta 1 inhibits the production of IL-8 and the transmigration of neutrophils through activated endothelium. *J Immunol*. 1996;157(1):360–368.

- [100] Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1350–1358.
- [101] Lv ZD, Yang ZC, Wang HB et al. The cytotoxic effect of TGF-beta1 on mesothelial cells via apoptosis in early peritoneal carcinomatosis. *Oncol Rep.* 2012;27(6):1753–1758.
- [102] Kouritas V, Papagiannopoulos K, 56 Absorption of gases within the pleural space, In: Locicero J, Feins R, Colson Y, Rocco G, Shields General thoracic surgery, 8th edition, Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2018: 1465-1472
- [103] Broaddus VC. Fluid and solute exchange in normal and disease states, In Light R, Lee YCG, Textbook of pleural diseases, 3rd Edition, CRC Press, 2016: 49-59
- [104] Noppen M, De Waele M, Li Ret al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1023–1026.
- [105] Charalampidis C, Youroukou A, Lazaridis G et al. Physiology of the pleural space. *J Thorac Dis* 2015;7(S1):S33-S37.
- [106] Agostini B: Mechanics of the pleural space. In *American Physiological Society: Handbook of Physiology*, vol 3, sec 3, part 2. Bethesda, MD: American Physiological Society 1986
- [107] Choong C, Padmanabhan S, 59 Benign Pleural Effusion, In: Locicero J, Feins R, Colson Y, Rocco G, Shields General thoracic surgery, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2018: 1056-1512
- [108] Miserocchi G, Beretta E, Grasso GS, 58 Mechanics and fluid dynamics of lung and pleural space, In: Locicero J, Feins R, Colson Y, Rocco G, Shields General thoracic surgery, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2018: 1494-1505
- [109] Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997;10(1):219–225.
- [110] Negrini D, Reed RK, Miserocchi G. Permeability-surface area product and reflection coefficient of the parietal pleura in dogs. *J Appl. Physiol* 1991;71(6):2543–2547.
- [111] Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J.* 2002 Dec;20(6):1545-58.

- [112] Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev.* 2004 Apr;84(2):385-410.
- [113] Rusch VW, Pleural effusion: benign and malignant, In Pearson G, Patterson A, Pearson's thoracic and esophageal surgery, 3rd 3ed, Churchill Livingstone/Elsevier, 2008: 1042-1054
- [114] Thomas R, Kalomenidis I, Jett J et al. Effusion from malignant causes, In Light R, Lee YCG, Textbook of pleural diseases, 3rd Edition, CRC Press, 2016: 279-294
- [115] Ugalde PA, Bennett WF, Deslauriers J, Management of malignant pleural effusions, In Pearson G, Patterson A, Pearson's thoracic and esophageal surgery, 3rd 3ed, Churchill Livingstone/Elsevier, 2008: 1137-1146
- [116] Hudson JL, Puri V, 68 Malignant Pleural Effusions, In: Locicero J, Feins R, Colson Y, Rocco G, Shields General thoracic surgery, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2018: 1707-1726
- [117] Sharma RK, Mohammed KA, Nasreen N et al. Defensive role of pleural mesothelial cell sialomucins in tumor metastasis. *Chest.* 2003;124:682–687.
- [118] Heath RM, Jayne DG, O'Leary R et al. Tumour induced apoptosis in human mesothelial cells: A mechanism of peritoneal invasion by Fas Ligand/ Fas interaction. *Br J Cancer.* 2004;90:1437–1442.
- [119] Rehnberg J, Zendehtrokh N, Dejmek A. Lower proliferation rate in metastatic effusion mesothelial cells than in benign effusions. *Anal Quant Cytol Histol.* 2007;29:217–220
- [120] Ye ZJ, Zhou Q, Yin W et al. Differentiation and immune regulation of IL-9-producing CD4+ T cells in malignant pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1168–1179
- [121] Scherpereel A, Grigoriu BD, Noppen M et al. Defect in recruiting effector memory CD8+ T-cells in malignant pleural effusions compared to normal pleural fluid. *BMC Cancer.* 2013;13:324
- [122] Kaczmarek M, Frydrychowicz M, Nowicka A et al. Influence of pleural macrophages on proliferative activity and apoptosis regulating proteins of malignant cells. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 6:321–330
- [123] Stathopoulos GT, Kollintza A, Moschos C et al. Tumor necrosis factor-alpha promotes malignant pleural effusion. *Cancer Res.* 2007;67:9825–9834.

- [124] Yeh HH, Lai WW, Chen HH et al. Autocrine IL-6-induced Stat3 activation contributes to the pathogenesis of lung adenocarcinoma and malignant pleural effusion. *Oncogene*. 2006;25:4300–4309.
- [125] Psallidas I, Stathopoulos GT, Maniatis NA et al. Secreted phosphoprotein-1 directly provokes vascular leakage to foster malignant pleural effusion. *Oncogene*. 2013;32:528–535.
- [126] Stathopoulos GT, Sherrill TP, Karabela SP et al. Host-derived interleukin-5 promotes adenocarcinoma-induced malignant pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1273–1281.
- [127] Stathopoulos GT, Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: Tumor-host interactions unleashed. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:487–492.
- [128] Porcel JM, Pardina M, Bielsa S, et al. Derivation and validation of a CT scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions. *Chest* 2015;147(2):513–519.
- [129] Saguil A, Wyrick K, Hallgren J. Diagnostic approach to pleural effusion. *Am Fam Physician*. 2014 Jul 15;90(2):99-104. PMID: 25077579.
- [130] Feller-Kopman D, Light R. Pleural Disease. *N Engl J Med*. 2018 May 3;378(18):1754.
- [131] Fiegl M, Massoner A, Haun M et al. Sensitive detection of tumour cells in effusions by combining cytology and fluorescence in situ hybridisation (FISH). *Br J Cancer*. 2004;91:558–563.
- [132] Kulandaisamy PC, Kulandaisamy S, Kramer D et al. Malignant Pleural Effusions-A Review of Current Guidelines and Practices. *J Clin Med*. 2021 Nov 26;10(23):5535.
- [133] Kapp CM, Lee HJ. Malignant Pleural Effusions. *Clin Chest Med*. 2021 Dec;42(4):687-696.
- [134] Asciak R, Rahman NM. Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics. *Clin Chest Med*. 2018 Mar;39(1):181-193.
- [135] Roberts ME, Neville E, Berrisford RG et al. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010 Aug;65 Suppl 2:ii32-40.

- [136] Lending G, El Ghani YA, Kaykov E et al. Hemorrhagic Malignant Pleural Effusion: Diagnosis, Survival Rate, and Response to Talc Pleurodesis. *Indian J Surg Oncol*. 2021 Mar;12(1):54-60.
- [137] Popowicz N, Cheah HM, Gregory C et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in malignant pleural fluid: Prognostic significance. *PLoS One*. 2021 Apr 26;16(4):e0250628.
- [138] Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S et al. Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):930-939.
- [139] Shafiq M, Feller-Kopman D. Management of Malignant Pleural Effusions. *Clin Chest Med*. 2020 Jun;41(2):259-267.
- [140] Davies HE, Lee YCG, Pleurodesis, In Light R, Lee YCG, *Textbook of pleural diseases*, 3rd Edition, CRC Press, 2016: 553-569
- [141] Teixeira LR, Vargas FS, Acencio MM et al. Blockage of vascular endothelial growth factor (VEGF) reduces experimental pleurodesis. *Lung Cancer*. 2011;74(3):392–395
- [142] Marchi E, Vargas FS, Acencio MM et al. Evidence that mesothelial cells regulate the acute inflammatory response in talc pleurodesis. *Eur Respir J*. 2006;28(5):929–932.
- [143] Xie C, Teixeira LR, McGovern JP et al. Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1441–1444.
- [144] Agrenius V, Gustafsson LE, Widström O. Tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide, determined as nitrite, in malignant pleural effusion. *Respir Med*. 1994;88(10):743–748.
- [145] van den Heuvel MM, Smit HJ, Barbierato SB et al. Talc-induced inflammation in the pleural cavity. *Eur Respir J*. 1998;12(6):1419–1423.
- [146] Lee YC, Lane KB, Parker RE et al. Transforming growth factor beta(2) (TGF beta(2)) produces effective pleurodesis in sheep with no systemic complications. *Thorax*. 2000;55(12):1058–1062.
- [147] Lee YC, Yasay JR, Johnson JE et al. Comparing transforming growth factor-beta2, talc and bleomycin as pleurodesing agents in sheep. *Respirology*. 2002;7(3):209–216.

- [148] Lee YC, Lane KB, Zoia O et al. Transforming growth factor-beta induces collagen synthesis without inducing IL-8 production in mesothelial cells. *Eur Respir J*. 2003;22(2):197–202.
- [149] Lee YC, Devin CJ, Teixeira LR et al. Transforming growth factor beta2 induced pleurodesis is not inhibited by corticosteroids. *Thorax*. 2001;56(8):643–648
- [150] Mutsaers SE, Kalomenidis I, Wilson NA et al. Growth factors in pleural fibrosis. *Curr Opin PulmMed*. 2006;12(4):251–258.
- [151] Terra RM, Dela Vega AJM. Treatment of malignant pleural effusion. *J Vis Surg*. 2018 May 22;4:110.
- [152] Agrawal A, Murgu S. Multimodal approach to the management of malignant pleural effusions: role of thoracoscopy with pleurodesis and tunneled indwelling pleural catheters. *J Thorac Dis*. 2020 May;12(5):2803-2811.
- [153] Dipper A, Bhatnagar R, Maskell N. Management of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Jul;26(4):341-345.
- [154] Guinde J, Georges S, Bourinet V et al. Recent developments in pleurodesis for malignant pleural disease. *Clin Respir J*. 2018 Oct;12(10):2463-2468.
- [155] Lamb C, Li A, Thakkar D et al. Pleurodesis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Jun;40(3):375-385.
- [156] Beltsios ET, Mavrovounis G, Adamou A et al.. Talc pleurodesis in malignant pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 May;69(5):832-842.
- [157] Mercer RM, Macready J, Jeffries H et al. Clinically important associations of pleurodesis success in malignant pleural effusion: Analysis of the TIME1 data set. *Respirology*. 2020 Jul;25(7):750-755.
- [158] Bibby AC, Dorn P, Psallidas I et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J*. 2018 Jul 27;52(1):1800349.
- [159] Lee YC, Baumann MH, Maskell NA et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: Survey of pulmonologists. *Chest*. 2003;124(6):2229–2238.

- [160] Tan C, Sedrakyan A, Browne J et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 May;29(5):829-38.
- [161] Dikensoy O, Light RW. Alternative widely available, inexpensive agents for pleurodesis. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(4):340–344
- [162] Chen JS, Chan WK, Tsai KT et al. Simple aspiration and drainage and intrapleural minocycline pleurodesis versus simple aspiration and drainage for the initial treatment of primary spontaneous pneumothorax: An open-label, parallel-group, prospective, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9874):1277–1282.
- [163] Ng CK, Ko FW, Chan JW et al. Minocycline and talc slurry pleurodesis for patients with secondary spontaneous pneumothorax. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(10):1342–1346.
- [164] Marel M, Skacel Z, Bednar M et al. *Corynebacterium parvum*, bleomycin and talc in the treatment of malignant pleural effusions. *J Buon*. 1998;1:165–170.
- [165] Chambers JS. Palliative treatment of neoplastic pleural effusion with intercostal intubation and talc instillation. *West J Surg Obstet Gynecol* 66:26-28, 1958.
- [166] Porcel JM, Lui MM, Lerner AD et al. Comparing approaches to the management of malignant pleural effusions. *Expert Rev Respir Med*. 2017 Apr;11(4):273-284.
- [167] Bhatnagar R, Piotrowska HE, Laskawiec-Szkonter M et al. Effect of thoracoscopic talc poudrage vs talc slurry via chest tube on pleurodesis failure rate among patients with malignant pleural effusions. *JAMA* 2020; 323:60–69
- [168] Sørensen PG, Svendsen TL, Enk B. Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without instillation of talc. *Eur J Respir Dis*. 1984 Feb;65(2):131-5.
- [169] Webb WR, Ozmen V, Moulder PV et al. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103(5):881–885; discussion 5–6.
- [170] Adler RH, Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: A method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg*. 1976;22(1):8–15.
- [171] Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for

pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1445–1449.

[172] Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL. A comparison of intracavitary talc and tetracycline for the control of pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1986;22(9):1079–1081. References 565

[173] Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL. Control of pleural effusions in patients with breast cancer: A randomized trial. *Cancer.* 1983;52(4):737–739.

[174] Haddad FJ, Younes RN, Gross JL et al. Pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: Talc slurry or bleomycin? Results of a prospective randomized trial. *World J Surg.* 2004;28(8):749–753; discussion 53–54

[175] Hamed H, Fentiman IS, Chaudary MA et al. Comparison of intracavitary bleomycin and talc for control of pleural effusions secondary to carcinoma of the breast. *Br J Surg.* 1989;76(12):1266–1267.

[176] Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA et al. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105(4): 743–747; discussion 7–8

[177] Lynch T, Kalish L, Mentzer S et al. Optimal therapy of malignant pleural effusions. *Int J Oncol.* 1996;8(1):183–190.

[178] Noppen M, Degreve J, Mignolet M et al. A prospective, randomised study comparing the efficacy of talc slurry and bleomycin in the treatment of malignant pleural effusions. *Acta Clin Belg.* 1997;52(5):258–262.

[179] Ong KC, Indumathi V, Raghuram J et al. A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions. *Respirology.* 2000;5(2):99–103.

[180] Zimmer PW, Hill M, Casey K et al. Prospective randomized trial of talc slurry vs. bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest.* 1997;112(2): 430–434

[181] Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 21;4(4):CD010529.

- [182] Baiu I, Yevudza E, Shrager JB. Talc Pleurodesis: A Medical, Medicolegal, and Socioeconomic Review. *Ann Thorac Surg*. 2020 Apr;109(4):1294-1301.
- [183] Rodriguez-Panadero F, Segado A, Torres I et al. Thoracoscopy and talc poudrage induce an activation of the systemic coagulation system. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:785–790.
- [184] Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;85(4):523–526.
- [185] Todd T, Delarue N, Ilves R et al. Talc poudrage of malignant pleural effusion. *Chest*. 1980;78:542–543.
- [186] Campos JR, Werebe EC, Vargas FS et al. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet*. 1997;349(9047):251–252.
- [187] Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg*. 1999 May;177(5):437-40.
- [188] Ferrer J, Villarino MA, Tura JM et al. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest*. 2001;119(6):1901–1905
- [189] Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV et al. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):377–382.
- [190] Arellano-Orden E, Romero-Falcon A, Juan JM et al. Small particle-size talc is associated with poor outcome and increased inflammation in thoracoscopic pleurodesis. *Respiration*. 2013;86(3):201–209.
- [191] York A, Bondoc P, Bach P, et al. Talc pneumonitis: incidence, clinical features and outcome. *Chest* 1999;116(Suppl):358–9S.
- [192] Shinno Y, Kage H, Chino H et al. Old age and underlying interstitial abnormalities are risk factors for development of ARDS after pleurodesis using limited amount of large particle size talc. *Respirology*. 2018 Jan;23(1):55-59.
- [193] Morota M, Tsuchiya T. Anaphylactic Shock Caused by Talc Pleurodesis Performed for Postoperative Air Leakage. *Ann Thorac Surg*. 2021 Jan;111(1):e31-e33.

- [194] Evans TJ, Sivakumar P, Ahmed L. Progressive respiratory failure: a rare complication after graded talc pleurodesis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017 May 2;78(5):294-295.
- [195] Griffo S, Musumeci A, De Luca G et al. Talc-induced interstitial pneumonitis with respiratory failure. *Anaesth Intensive Care*. 2009 Jan;37(1):127-9.
- [196] Zhang W, Zhao YL, Li SJ et al. Complications of thoracoscopic talc insufflation for the treatment of malignant pleural effusions: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2021 May 4;16(1):125.
- [197] Hunt I, Barber B, Southon R et al. Is talc pleurodesis safe for young patients following primary spontaneous pneumothorax? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(1):117–120.
- [198] Lange P, Mortensen J, Groth S. Lung function 22-35 years after treatment of idiopathic spontaneous pneumothorax with talc poudrage or simple drainage. *Thorax*. 1988;43(7):559–561. References 569
- [199] Györik S, Erni S, Studler U et al. Long-term follow-up of thoracoscopic talc pleurodesis for primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 2007;29(4):757–760.
- [200] Beck TN, Deneka AY, Chai L et al. An improved method of delivering a sclerosing agent for the treatment of malignant pleural effusion. *BMC Cancer*. 2019 Jun 24;19(1):614.
- [201] Marchi E, Vargas FS, Teixeira LR et al. Comparison of nitrogen mustard, cytarabine and dacarbazine as pleural sclerosing agents in rabbits. *Eur Respir J*. 1997;10(3):598–602.
- [202] Matsubara N, Itoh K, Mukai H et al. Long-term outcome of pleurodesis with OK-432 in metastatic breast cancer: A new risk model for success from an analysis of 75 cases. *Int J Clin Oncol*. 2012;17(5):470–476.
- [203] Kishi K, Homma S, Sakamoto S et al. Efficacious pleurodesis with OK-432 and doxorubicin against malignant pleural effusions. *Eur Respir J*. 2004;24(2):263–266.
- [204] Inoue T, Ishida A, Nakamura M et al. Talc pleurodesis for the management of malignant pleural effusions in Japan. *Intern Med*. 2013;52(11):1173-6.
- [205] Paschoalini MS, Vargas FS, Marchi E et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs. talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest*. 2005;128(2):684–689.

- [206] Guo Y, Tang K, Bilaceroglu S et al. Iodopovidone is as effective as doxycycline in producing pleurodesis in rabbits. *Respirology*. 2010;15(1):119–125.
- [207] Zorlu E, Kür S, Pekcan Z et al. The comparison of pleurodesis effects of iodopovidone at different concentrations and magnesium silicate: An experimental study. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2021 Oct 20;29(4):503-512.
- [208] Teixeira LR, Vargas FS, Puka J et al. Effectiveness and safety of iodopovidone in an experimental pleurodesis model. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(4):557–562.
- [209] Muthu V, Dhooria S, Sehgal IS et al. Iodopovidone pleurodesis for malignant pleural effusions: an updated systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2021 Aug;29(8):4733-4742.
- [210] Olivares-Torres CA, Laniado-Laborín R, Chávez-García C et al. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. *Chest*. 2002;122(2):581–583.
- [211] Garzón JC, Edward Vinck E, Carolina Cárdenas D et al. Video-assisted thoracoscopic iodopovidone pleurodesis for malignant pleural effusions in moderate to high-risk Colombian patients. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2020;12(4):328-333.
- [212] Makkar A, Patni S, Joad AK et al. An observational study on safety and efficacy of povidone-iodine for pleurodesis in cancer patients. *South Asian J Cancer*. 2017 Apr-Jun;6(2):79-80.
- [213] Ibrahim IM, Dokhan AL, El-Sessy AA et al. Povidone-iodine pleurodesis versus talc pleurodesis in preventing recurrence of malignant pleural effusion. *J Cardiothorac Surg*. 2015 May 1;10:64.
- [214] Mohsen TA, Zeid AA, Meshref M et al. Local iodine pleurodesis versus thoracoscopic talc insufflation in recurrent malignant pleural effusion: A prospective randomized control trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(2):282–286.
- [215] Ukale V, Agrenius V, Hillerdal G et al. Pleurodesis in recurrent pleural effusions: A randomized comparison of a classical and a currently popular drug. *Lung Cancer*. 2004;43(3):323–328.
- [216] Björkman S, Elisson LO, Gabrielsson J. Pharmacokinetics of quinacrine after intrapleural instillation in rabbits and man. *J Pharm Pharmacol*. 1989;41(3):160–163.

- [217] Foresti V. *Corynebacterium parvum* for malignant pleural effusions. *Thorax*. 1995;50(1):104.
- [218] Chambers A, Routledge T, Billè A et al. Is blood pleurodesis effective for determining the cessation of persistent air leak? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11(4):468–472.
- [219] Keeratichananont W, Kaewdech A, Keeratichananont S. Efficacy and safety profile of autologous blood versus talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a randomized controlled trial. *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec;12:1753466618816625.
- [220] Andreetti C, Venuta F, Anile M et al. Pleurodesis with an autologous blood patch to prevent persistent air leaks after lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(3):759–762.
- [221] Ozpolat B, Gazyagci S, Gözübüyük A et al. Autologous blood pleurodesis in rats to elucidate the amounts of blood required for reliable and reproducible results. *J Surg Res*. 2010;161(2):228–232.
- [222] Aihara K, Handa T, Nagai S et al. Efficacy of bloodpatch pleurodesis for secondary spontaneous pneumothorax in interstitial lung disease. *Intern Med*. 2011;50(11):1157–1162.
- [223] Cobanoglu U, Melek M, Edirne Y. Autologous blood pleurodesis: A good choice in patients with persistent air leak. *Ann Thorac Med*. 2009;4(4):182–186.
- [224] North SA, Au HJ, Halls SB et al. A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial of intrapleural instillation of methylprednisolone acetate in the management of malignant pleural effusion. *Chest*. 2003;123(3):822–827.
- [225] Bartal AH, Gazitt Y, Zidan G et al. Clinical and flow cytometry characteristics of malignant pleural effusions in patients after intracavitary administration of methylprednisolone acetate. *Cancer*. 1991;67(12):3136–3140.
- [226] Ren S, Terman DS, Bohach G et al. Intrapleural staphylococcal superantigen induces resolution of malignant pleural effusions and a survival benefit in non-small cell lung cancer. *Chest*. 2004;126(5):1529–1539.
- [227] Kinoshita T, Miyoshi S, Katoh M et al. Intrapleural administration of a large amount of diluted fibrin glue for intractable pneumothorax. *Chest*. 2000;117(3):790–795.

- [228] Eom JS, Ahn HY, Mok JH et al. Pleurodesis Using Mistletoe Extract Delivered via a Spray Catheter during Semirigid Pleuroscopy for Managing Symptomatic Malignant Pleural Effusion. *Respiration*. 2018;95(3):177-181.
- [229] Figueiredo I, Cossa A, Hassane A et al. Pleurodesis: a comparison of two sclerosing agents for pleural effusions in Mozambique. *J Thorac Dis*. 2017 Sep;9(9):3132-3137.
- [230] Rusch VW, Figlin R, Godwin D et al. Intrapleural cisplatin and cytarabine in the management of malignant pleural effusions: A Lung Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol*. 1991;9(2):313–319.
- [231] Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Oct 1;198(7):839-849.
- [232] Champion E, Mallah SI, Azhar M et al. A multidirectional two-tube method for chemical pleurodesis could improve distribution of the sclerosing agent within the pleural cavity - A pilot study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Aug 9;68:102697.
- [233] Bellini A, Tarrazzi F, Tami C et al. Intrapleural Fibrinolytic Therapy Improves Results With Talc Slurry Pleurodesis. *Cureus*. 2020 Aug 29;12(8):e10122.
- [234] Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2005 Mar;127(3):909-15.
- [235] Stefani A, Natali P, Casali C et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Dec;30(6):827-32.
- [236] Martinez-Moragon E, Aparicio J, Sanchis J et al. Malignant pleural effusion: Prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration*. 1998;65:108–113.
- [237] Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: Analysis of primary data. *Chest*. 2000;117:87–95.
- [238] Lan RS, Lo SK, Chuang ML et al. Elastance of the pleural space: A predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med*. 1997;126:768–774.

- [239] Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest*. 2006;129:362–368.
- [240] Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: A systematic review. *J Gen Intern Med*. 2011;26:70–76.
- [241] Fysh ET, Tremblay A, Feller-Kopman D et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: An international multicenter study. *Chest*. 2013;144(5):1597–602.
- [242] Reddy C, Ernst A, Lamb C et al. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions: A pilot study. *Chest*. 2011;139:1419–1423.
- [243] Foo CT, Pulimood T, Knolle M et al. Ambulatory Thoracoscopic Pleurodesis Combined With Indwelling Pleural Catheter in Malignant Pleural Effusion. *Front Surg*. 2021 Oct 25;8:738719.
- [244] Thomas R, Fysh ETH, Smith NA et al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Nov 21;318(19):1903-1912.
- [245] Little AG, Kadowaki MH, Ferguson MK et al. Pleuro-peritoneal shunting. Alternative therapy for pleural effusions. *Ann Surg*. 1988;208:443–450.
- [246] Genc O, Petrou M, Ladas G, et al. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18:143–146.
- [247] Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung Cancer* 2006;54(1):1–9.
- [248] Bernard A, de Domsure RB, Hagry O et al. Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 2002;74(1):213–217.
- [249] Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. 2018 Jan;4(1):18-24.
- [250] Kaushik A, Kumaran MS. Platelet-Rich Plasma: The Journey so Far ! *Indian Dermatol Online J*. 2020 Sep 19;11(5):685-692.

- [251] Cao Y, Zhu X, Zhou R et al. A narrative review of the research progress and clinical application of platelet-rich plasma. *Ann Palliat Med* 2021;10(4):4823-4829.
- [252] Nikolovska B, Miladinova D, Pejкова S et al. Platelet-Rich Plasma - Review of Literature. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med πNauki)*. 2021 Apr 23;42(1):127-139.
- [253] Andia I, Abate M. Platelet rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med* 2013; 8: 645–658.
- [254] Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich Plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg* 2014; 7: 189–197.
- [255] Neculaes B, Frelinger AL 3rd, Gerrits AJ et al. Activation of platelet-rich plasma by pulse electric fields: Voltage, pulse width and calcium concentration can be used to control and tune the release of growth factors, serotonin and hemoglobin. *PLoS One*. 2021 Apr 23;16(4):e0249209.
- [256] Akbarzadeh S, McKenzie MB, Rahman MM et al. Allogeneic Platelet-Rich Plasma: Is It Safe and Effective for Wound Repair? *Eur Surg Res*. 2021;62(1):1-9.
- [257] Nazaroff J, Oyadomari S, Brown N et al. Reporting in clinical studies on platelet-rich plasma therapy among all medical specialties: A systematic review of Level I and II studies. *PLoS One*. 2021 Apr 23;16(4):e0250007.
- [258] Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L et al. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009, 27, 158–167.
- [259] Everts PAM, Van Zundert A, Schönberger JPAM et al. What do we use: Platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel? *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 2008, 85, 1135–1136.
- [260] DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-Rich Plasma: The PAW Classification System. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg*. 2012, 28, 998–1009.
- [261] Mishra A, Harmon K, Woodall J et al. Sports Medicine Applications of Platelet Rich Plasma. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2012, 13, 1185–1195.
- [262] Mautner K, Malanga GA, Smith J, et al. A Call for a Standard Classification System for Future Biologic Research: The Rationale for New PRP Nomenclature. *PM&R* 2015, 7, S53–S59.

- [263] Magalon J, Chateau AL, Bertrand B et al. DEPA classification: A proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2016, 2, e000060.
- [264] Lana JFSD, Purita J, Paulus C et al. Contributions for classification of platelet rich plasma—Proposal of a new classification: MARSPILL. *Regen. Med.* 2017, 12, 565–574.
- [265] Harrison P. The Subcommittee on Platelet Physiology. The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: Guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2018, 16, 1895–1900.
- [266] Trams E, Kulinski K, Kozar-Kaminska K et al. The Clinical Use of Platelet-Rich Plasma in Knee Disorders and Surgery-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 2020 Jun 25;10(6):94.
- [267] Vinod E, Amirtham SM, Kachroo U et al. Articular chondroprogenitors in platelet rich plasma for treatment of osteoarthritis and osteochondral defects in a rabbit knee model. *Knee*. 2021 Jun;30:51-62.
- [268] Chen X, Jones IA, Togashi R et al. Use of Platelet-Rich Plasma for the Improvement of Pain and Function in Rotator Cuff Tears: A Systematic Review and Meta-analysis With Bias Assessment. *Am J Sports Med.* 2020 Jul;48(8):2028-2041.
- [269] Gunay S, Candan H, Yilmaz R et al. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Rib Fractures. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Oct;65(7):546-550.
- [270] Andersen C, Wragg NM, Shariatzadeh M et al. The Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) for the Management of Non-union Fractures. *Curr Osteoporos Rep.* 2021 Feb;19(1):1-14.
- [271] Hudgens JL, Sugg KB, Grekin JA et al. Platelet-Rich Plasma Activates Proinflammatory Signaling Pathways and Induces Oxidative Stress in Tendon Fibroblasts. *Am J Sports Med.* 2016 Aug;44(8):1931-40.
- [272] Slimi F, Zribi W, Trigui M et al. The effectiveness of platelet-rich plasma gel on full-thickness cartilage defect repair in a rabbit model. *Bone Joint Res.* 2021 Mar;10(3):192-202.
- [273] Xie H, Cao L, Ye L et al. Autogenous bone particles combined with platelet-rich plasma can stimulate bone regeneration in rabbits. *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):279.

- [274] Zhou S, Li L, Chen C et al. Injectable gelatin microspheres loaded with platelet rich plasma improve wound healing by regulating early inflammation. *Int J Med Sci.* 2021 Mar 3;18(9):1910-1920.
- [275] Berná-Serna JD, Guzmán-Aroca F, García-Vidal JA et al. A New Therapeutic Application of Platelet-Rich Plasma to Chronic Breast Wounds: A Prospective Observational Study. *J Clin Med.* 2020 Sep 23;9(10):3063.
- [276] Eichler C, Baucks C, Üner J et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Breast Cancer Patients: An Application Analysis of 163 Sentinel Lymph Node Biopsies. *Biomed Res Int.* 2020 Oct 22;2020:3432987.
- [277] Lee PJ, Jiang YH, Kuo HC. A novel management for postprostatectomy urinary incontinence: platelet-rich plasma urethral sphincter injection. *Sci Rep.* 2021 Mar 8;11(1):5371.
- [278] Jhang JF, Lin TY, Kuo HC. Intravesical injections of platelet-rich plasma is effective and safe in treatment of interstitial cystitis refractory to conventional treatment-A prospective clinical trial. *Neurourol Urodyn.* 2019 Feb;38(2):703-709.
- [279] Trama F, Illiano E, Marchesi A et al. Use of Intravesical Injections of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Bladder Pain Syndrome: A Comprehensive Literature Review. *Antibiotics (Basel).* 2021 Oct 1;10(10):1194.
- [280] Dias FGF, de Almeida SHM, Fávoro W et al. Can platelet-rich plasma coating improve polypropylene mesh integration? An immunohistochemical analysis in rabbits. *Int Braz J Urol.* 2021 Mar-Apr;47(2):287-294.
- [281] Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY).* 2020 Jun 5;12(11):10211-10222.
- [282] Peng J, Li M, Zeng H et al. Intrauterine infusion of platelet-rich plasma is a treatment method for patients with intrauterine adhesions after hysteroscopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Dec;151(3):362-365.
- [283] Chen Z, Wu Y, Turxun N et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in the treatment of severe burns: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Nov 6;99(45):e23001.

- [284] Steward EN, Patel H, Pandya H et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma and Concentrated Growth Factor in Treating Androgenetic Alopecia - A Retrospective Study. *Ann Maxillofac Surg*. 2020 Jul-Dec;10(2):409-416..
- [285] Mercuri SR, Paolino G, Di Nicola MR et al. Investigating the Safety and Efficacy of Platelet-Rich Plasma (PRP) Treatment for Female Androgenetic Alopecia: Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Mar 25;57(4):311.
- [286] Oliveira BGRB, Carvalho MR, Ribeiro APL. Cost and effectiveness of Platelet Rich Plasma in the healing of varicose ulcer: Meta-analysis. *Rev Bras Enferm*. 2020 Jun 24;73(4):e20180981. English, Portuguese.
- [287] Cho MJ, Rohrich RJ. Level of Evidence on Platelet-rich Plasma in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Apr 15;9(4):e3379.
- [288] Nolan GS, Smith OJ, Mosahebi A. Enhancing Fat Graft Survival With Autologous Growth Factors: Platelet-Rich Fibrin (PRF) vs Platelet-Rich Plasma (PRP). *Aesthet Surg J*. 2021 Apr 12;41(5):NP241.
- [289] Kaya F, Kismet K, Ozer H et al. Can platelet-rich plasma be used safely in intra-abdominal operations? *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(9):525-529.
- [290] Xu J, Gou L, Zhang P et al. Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Aust Dent J*. 2020 Jun;65(2):131-142.
- [291] Qiu Y, Lam WA. Platelet-rich plasma as endothelial rocket fuel for engineered in vitro microvasculature. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1239-1241.
- [292] Kirmani BH, Jones SG, Datta S et al. A meta-analysis of platelet gel for prevention of sternal wound infections following cardiac surgery. *Blood Transfus*. 2017 Jan;15(1):57-65.
- [293] Yao D, Feng G, Zhao F et al. Effects of platelet-rich plasma on the healing of sternal wounds: A meta-analysis. *Wound Repair Regen*. 2021 Jan;29(1):153-167.
- [294] Vermeer H, Aalders-Bouhuijs SSF, Steinfeldt-Visscher J et al. Platelet-leukocyte rich gel application in the prevention of deep sternal wound problems after cardiac surgery in obese diabetic patients. *J Thorac Dis*. 2019 Apr;11(4):1124-1129.

- [295] Patel AN, Selzman CH, Kumpati GS et al. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *J Cardiothorac Surg.* 2016 Apr 12;11(1):62.
- [296] Shibata M, Takagi G, Kudo M et al. Enhanced Sternal Healing Through Platelet-Rich Plasma and Biodegradable Gelatin Hydrogel. *Tissue Eng Part A.* 2018 Sep;24(17-18):1406-1412.
- [297] Chang Y, Zhang R, Tian A. Autologous platelet-rich plasma separation technology used in the same patient receiving 2 complicated aortic surgeries within a short time period: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(40):e17415.
- [298] Zhou SF, Estrera AL, Miller CC 3rd et al. Analysis of autologous platelet-rich plasma during ascending and transverse aortic arch surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013 May;95(5):1525-30.
- [299] Sandhu HK, Tanaka A, Dahotre S et al. Propensity and impact of autologous platelet rich plasma use in acute type A dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Jun;159(6):2288-2297.e1.
- [300] Tashnizi MA, Maleki MH, Javedanfar O et al. Platelet-rich plasma fibrin glue for treatment of chylothorax following cavopulmonary connections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020 Dec 1;58(6):1269-1273.
- [301] Spartalis E, Tomos P, Moris D et al. Role of platelet-rich plasma in ischemic heart disease: An update on the latest evidence. *World J Cardiol.* 2015 Oct 26;7(10):665-70.
- [302] Gómez-Caro A, Ausin P, Boada M. Platelet rich plasma improves the healing process after airway anastomosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Dec;13(6):552-6.
- [303] Sahin Onder S, Sahin Yilmaz A, Erkmen B et al. Platelet-rich plasma for laryngotracheal reconstruction: an experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Nov;277(11):3103-3109.
- [304] Wu M, Lin H, Shi L et al. Bronchoscopic Treatment of Tracheobronchial Fistula With Autologous Platelet-Rich Plasma. *Ann Thorac Surg.* 2021 Feb;111(2):e129-e131.
- [305] Sarmiento AGC, Danguilan JLJ, Mariano ZM et al. Use of autologous platelet rich plasma (PRP) in stopping massive hemoptysis at the Lung Center of the Philippines: a pilot study. *J Vis Surg.* 2017 Aug 21;3:111.

- [306] Alamdari DH, Asadi M, Rahim AN et al. Efficacy and Safety of Pleurodesis Using Platelet-Rich Plasma and Fibrin Glue in Management of Postoperative Chylothorax After Esophagectomy. *World J Surg.* 2018 Apr;42(4):1046-1055.
- [307] Kimura M, Miyajima K, Kono T et al. Effectiveness of Polyglycolic Acid Sheet Covering and Platelet-Rich Plasma after Video-Assisted Thoracic Surgery for Spontaneous Pneumothorax. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Jan;65(1):61-64.
- [308] Sengul AT, Buyukkkarabacak YB, Altunkaynak BZ et al. Effects of platelet-rich plasma on cartilage regeneration after costal cartilage resection: a stereological and histopathological study. *Acta Chir Belg.* 2017 Feb;117(1):21-28.
- [309] Spartalis E, Tomos P, Konofaos P et al. The effect of autologous platelet-rich plasma on bronchial stump tissue granulation after pneumonectomy: experimental study. *ISRN Surg.* 2013 Dec 16;2013:864350.
- [310] Hao D, Feng G, Li T et al. [Curative effects of platelet-rich plasma combined with negative-pressure wound therapy on sternal osteomyelitis and sinus tract after thoracotomy]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2016 Jun;32(6):331-5. Chinese.
- [311] Spartalis E, Tomos P, Dimitroulis D et al. Bronchiolar-pleural fistula repair with platelet-leukocyte rich gel. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014 Jul;18(13):1842.
- [312] Martinez-Gonzalez JM, Cano-Sanchez J, Gonzalo-Lafuente JC et al. Do ambulatory-use Platelet-Rich Plasma (PRP) concentrates present risks? *Med Oral.* 2002 Nov-Dec;7(5):375-90. English, Spanish.
- [313] Spartalis ED, Tomos P, Dimitroulis D et al. Platelet-rich plasma in surgical oncology. *Surg Innov.* 2014 Aug;21(4):441.
- [314] Spartalis E, Troupis T. Anatomical considerations regarding the oncological safety of platelet-rich fibrin application at the tumor bed after total laryngectomy for advanced carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021 Feb;278(2):617-618.
- [315] Sohn J, Couto MA, Chapter 8: Anatomy, Physiology, and Behavior, In: Suckow M, Stevens K, Wilson R, *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*, 1st edition, American College of Laboratory Animal Medicine Series: 195-215.

- [316] Aspinall V, Cappello M, 14: Small exotic mammals, in: Introduction to animal and veterinary anatomy and physiology, 4th edition, Cabi Vet books, 2020: 171-177
- [317] Bensley's Practical Anatomy of the rabbit, 8th edition, The Blakiston Company, Philadelphia, 1948: 334-335
- [318] Badran KW, Waki C, Hamamoto A et al. The rabbit costal cartilage reconstructive surgical model. *Facial Plast Surg.* 2014 Feb;30(1):76-80.
- [319] Müllhaupt D, Wenger S, Kircher P et al. Computed tomography of the thorax in rabbits: a prospective study in ten clinically healthy New Zealand White rabbits. *Acta Vet Scand.* 2017 Oct 24;59(1):72.
- [320] Koegelenberg CFN, Shaw JA, Irusen EM et al. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion. *Ther Adv Respir Dis.* 2018 Jan-Dec;12:1753466618785098.
- [321] Xie C, Teixeira LR, Wang N et al. Serial observations after high dose talc slurry in the rabbit model for pleurodesis. *Lung.* 1998;176(5):299-307
- [322] Hallifax RJ, Yousuf A, Jones HE et al. Effectiveness of chemical pleurodesis in spontaneous pneumothorax recurrence prevention: a systematic review. *Thorax.* 2017 Dec;72(12):1121-1131.
- [323] Watanabe T, Fukai I, Okuda K et al. Talc pleurodesis for secondary pneumothorax in elderly patients with persistent air leak. *J Thorac Dis.* 2019 Jan;11(1):171-176.
- [324] Hassan M, Mercer RM, Maskell NA et al. Survival in patients with malignant pleural effusion undergoing talc pleurodesis. *Lung Cancer.* 2019 Nov;137:14-18.
- [325] Terra RM, da Costa PB, Dela Vega AJM et al. Adverse events after pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *J Thorac Dis.* 2020 Jul;12(7):3507-3513.
- [326] Kamaruzaman NA, Kardina E, Kamaldin N' et al. The rabbit as a model for studying lung disease and stem cell therapy. *Biomed Res Int.* 2013;2013:691830.
- [327] Calasans-Maia MD, Monteiro ML, Ascoli FO et al. The rabbit as an animal model for experimental surgery. *Acta Cir Bras.* 2009 Jul-Aug;24(4):325-8.
- [328] Atalan G, Atalan G, Erol H et al. Comparison of Systemic Effects of Midazolam, Ketamine, and Isoflurane Anaesthesia in Rabbits. *J Vet Res.* 2019 Jun 12;63(2):275-283.

- [329] Deeb BJ, DiGiacomo RF. Respiratory diseases of rabbits. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2000 May;3(2):465-80, vi-vii.
- [330] Zablockis R, Danila E, Gruslys V et al. Systemic Inflammatory Response to Different Sclerosing Agents as a Predictor of Pleurodesis Outcome. *In Vivo.* 2021 Jul-Aug;35(4):2391-2398.
- [331] Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987–2001.
- [332] Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 1994; 106: 1215–1222
- [333] de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E et al. Thoracoscopic talc poudrage: a 15-year experience. *Chest* 2001; 119: 801–806
- [334] Vannucci J, Bellezza G, Matricardi A et al. Observational analysis on inflammatory reaction to talc pleurodesis: Small and large animal model series review. *Exp Ther Med.* 2018 Jan;15(1):733-738..
- [335] Ferrer J, Montes JF, Villarino MA et al. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest* 2002; 122: 1018–1027
- [336] Montes JF, Ferrer J, Villarino MA et al. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Aug 1;168(3):348-55.
- [337] Rossi VF, Vargas FS, Marchi E et al. Acute inflammatory response secondary to intrapleural administration of two types of talc. *Eur Respir J.* 2010 Feb;35(2):396-401.
- [338] Werebe EC, Pazetti R, Milanez de Campos JR et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest* 1999; 115: 190–193
- [339] Karsner HT, Swanbeck CE. The removal of particulate matter from the pleura. *J Med Res* 1920; 42: 91–98
- [340] Celik B, Aydin O, Cilingir A et al. A comparison of the effectiveness of talc, povidone-iodine and ethanol as pleural sclerosing agents in rabbits. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Mar;57(2):102-6.
- [341] Miller Q, Meschter C, Neumaster T et al. Comparison of pleurodesis by erythromycin, talc, doxycycline, and diazepam in a rabbit model. *J Surg Educ.* 2007 Jan-Feb;64(1):41-5

- [342] Dikensoy O, Zhu Z, Donnelly E et al. Combination therapy with intrapleural doxycycline and talc in reduced doses is effective in producing pleurodesis in rabbits. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3735-42.
- [343] Lima TA, Coler RA, Laub GW et al. A mechanism for improved talc pleurodesis via foam delivery. *Drug Deliv*. 2021 Dec;28(1):733-740.
- [344] Baxter J, Lima TA, Huneke R et al. The efficacy of hydrogel foams in talc Pleurodesis. *J Cardiothorac Surg*. 2020 Apr 15;15(1):58.
- [345] How CH, Lin CW, Lin YC et al. Evaluation of pleurodesis by poly- ϵ -caprolactone (PCL) gel in an animal model using New Zealand white rabbits. *Asian J Surg*. 2019 Mar;42(3):495-500.
- [346] Mierzejewski M, Korczynski P, Krenke R et al. Chemical pleurodesis - a review of mechanisms involved in pleural space obliteration. *Respir Res*. 2019 Nov 7;20(1):247.
- [347] Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. *Respiration*. 2012;83(2):91-8.
- [348] Rogers JT, Cheng D, Wheeler A et al. The effects of tumor necrosis factor alpha (TNF) blocking antibody on pleurodesis in rabbits [abstract]. *Chest* 1998; 114(suppl):260S
- [349] Ishii S, Sakurashita H, Mashida E et al. Impact of systemic steroid treatment on talc pleurodesis: a report of six cases. *J Pharm Health Care Sci*. 2020 Jul 3;6:15.
- [350] Acencio MMP, Silva BR, Teixeira LR et al. Evaluation of cellular alterations and inflammatory profile of mesothelial cells and/or neoplastic cells exposed to talc used for pleurodesis. *Oncotarget*. 2020 Oct 13;11(41):3730-3736.
- [351] Mierzejewski M, Paplinska-Goryca M, Korczynski P et al. Primary human mesothelial cell culture in the evaluation of the inflammatory response to different sclerosing agents used for pleurodesis. *Physiol Rep*. 2021 Apr;9(8):e14846.
- [352] Habal P, Omran N, Jankovicova K et al. Predictive value of systemic and local inflammation parameters in talc pleurodesis assessment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015 Jun;159(2):234-41.

- [353] Marshall BC, Santana A, Xu QP et al. Metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in mesothelial cells— cellular differentiation influences expression. *J Clin Invest* 1993; 91:1792–1799
- [354] Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MA et al. Silver nitrate is superior to talc slurry in producing pleurodesis in rabbits. *Chest*. 2000 Sep;118(3):808-13.
- [355] Kennedy L, Harley RA, Sahn SA et al. Talc slurry pleurodesis. Pleural fluid and histologic analysis. *Chest*. 1995 Jun;107(6):1707-12.
- [356] Genofre EH, Vargas FS, Antonangelo L et al. Ultrastructural acute features of active remodeling after chemical pleurodesis induced by silver nitrate or talc. *Lung* 2005; 183: 197–207
- [357] Antonangelo L, Vargas FS, Teixeira LR et al. Pleurodesis induced by talc or silver nitrate: evaluation of collagen and elastic fibers in pleural remodeling. *Lung* 2006; 184: 105–111