

Marzena Trzaska-Sobczak¹, Władysław Pierzchała¹, Grzegorz Brożek², Małgorzata Farnik¹

¹Katedra i Klinika Pneumologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała

²Katedra i Zakład Epidemiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. med. Jan Zejda

Znaczenie C-C chemokin w ustalaniu etiologii płynu w opłucnej

Role of C-C chemokines in the determination of pleural effusion etiology

Abstract

Introduction: Pleural effusion secondary to various diseases is associated with the presence of different inflammatory cells. The C-C chemokines (MCP-1 and MIP-1 α), produced by pleural mesothelial cells, plays an important role in the recruitment of inflammatory cells to the pleural space. The purpose of the study was to evaluate predictive value of MCP-1 and MIP-1 α in the differential diagnosis of pleural effusion.

Material and methods: Based on Light's criteria in 29 cases exudates and 10 transudate was recognized. We investigated 39 patients with pleural effusion (congestive heart failure — 10, parapneumonic — 11, tuberculous — 6, malignant — 12). The C-C chemokines MCP-1 and MIP-1 α levels in pleural effusion and serum were measured by ELISA. The MCP-1 were significantly higher ($p = 0.009$) in the patient with exudates than in patients with transudates (2436 pg/ml and 794 pg/ml respectively). On the ROC curve analysis we reveal that this parameter has limited value in the differentiation of exudates and transudates (MCP-1 cut off value 1060 pg/ml, sensitivity 48%, specificity 90%, PPV 93%, NPV 37%).

Results: The chemokine MIP-1 α were significantly higher ($p = 0.001$) in tuberculous than in the malignant effusion (405 pg/ml and 30 pg/ml respectively). Based on the ROC curve analysis, as a cut off value in the differentiation of tuberculous and malignant pleural effusion a value 120 pg/ml was accepted. The sensitivity of this test was 66% and specificity 99%, PPV 80%, NPV 84%.

Conclusions: The chemokine MCP-1 has a limited value in the differentiation between transudate and exudates; MIP-1 α could be helpful in the differentiation between tuberculous and malignant pleural effusion.

Key words: malignant effusion, tuberculous effusion, C-C chemokines, pleural effusion

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 415–420

Streszczenie

Wstęp: Płyn opłucnowy cechuje się obecnością różnych komórek zapalnych. Produkowane między innymi przez komórki śródbłonka opłucnej C-C chemokiny (MCP-1 i MIP-1 α) odgrywają istotną rolę w procesie napływu komórek zapalnych do jamy opłucnowej. Celem pracy była ocena wartości tych cytokin w ustalaniu etiologii płynu opłucnowego.

Materiał i metody: Chemokiny MCP-1 i MIP-1 α oznaczono w surowicy i płynie opłucnowym u 39 chorych. W 29 przypadkach stwierdzono wysięk, a w 10 prześiek, opierając się na kryteriach Lighta. U 12 pacjentów przyczyną wysięku były przerzuty raka płuca, u 6 pacjentów rozpoznano wysięk gruźliczy, a u 11 parapneumonocny. Stężenie MCP-1 i MIP-1 α określono metodą ELISA. Stężenie MCP-1 w płynie było istotnie wyższe ($p = 0,009$) w wysięku niż w prześieku (odpowiednio 2436 pg/ml i 794 pg/ml). Stężenie MIP-1 α było istotnie wyższe w wysięku gruźliczym niż w wysięku nowotworowym w przebiegu raka płuca. Na podstawie analizy krzywej ROC określono wartość progową stężenia MCP-1 wynoszącą 1060 pg/ml. Zdaniem autorów niniejszej pracy, z uwagi na małą czułość wartość tego wskaźnika w różnicowaniu wysięku i prześieku jest ograniczona (czułość 48%, specyficzność 90%, PPV 93%, NPV 37%).

Wyniki: Stężenie MIP-1 α było istotnie wyższe ($p = 0,001$) w wysięku gruźliczym niż w wysięku nowotworowym (odpowiednio 405 pg/ml i 30 pg/ml). Na podstawie analizy krzywej ROC zaakceptowano stężenie progowe różnicujące wysięk gruźliczy i nowotworowy równe 120 pg/ml (czułość 66%, specyficzność 99%, PPV 80%, NPV 84%).

Adres do korespondencji: Marzena Trzaska-Sobczak, Klinika Pneumologii Śląskiego UM, ul. Medyków 14, 40–752 Katowice, tel./faks: (032) 252 38 31, e-mail: trzaska@mp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.11.2007 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867–7077

Wnioski: Chemokina MCP-1 ma ograniczoną wartość w różnicowaniu wysięku i przesięku. Chemokina MIP-1 α może być pomocna w różnicowaniu wysięku o etiologii gruźliczej i nowotworowej.

Słowa kluczowe: wysięk opłucnowy, wysięk gruźliczy, płyn opłucnowy, C-C chemokiny

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 415–420

Wstęp

Płyn w jamie opłucnowej jest częstym przedmiotem postępowania diagnostycznego. Pierwszym krokiem w tym postępowaniu jest określenie charakteru płynu, który może być przesiękowy lub wysiękowy. Od blisko 30 lat najpowszechniej stosowane są do tego celu kryteria Lighta, opierające się na oznaczeniu dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i białka w płynie opłucnowym i surowicy krwi [1]. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia na temat innych biochemicznych wskaźników (cholesterol, bilirubina, albuminy) przydatnych w różnicowaniu wysięku i przesięku, lecz ich wartość diagnostyczna nie okazała się większa od kryteriów Lighta, które cechują się dużą dokładnością i prostotą oznaczeń [1–4]. Potwierdzenie zapalnego charakteru płynu ukierunkowuje dalsze postępowanie diagnostyczne [1]. W pewnych sytuacjach takie rutynowe postępowanie zawodzi, czego dowodem jest występowanie płynu przesiękowego u około 10% chorych z przerzutami nowotworowymi do opłucnej [5]. Podobnie mało swoiste jest badanie składu komórkowego płynu opłucnowego. Limfocytoza zazwyczaj wspiera podejrzenie gruźlicy lub nowotworu, ale towarzyszy jedynie połowie takich przypadków [6]. Badanie cytologiczne płynu opłucnowego potwierdza rozpoznanie tylko w 43–72% przypadków przerzutów nowotworowych do opłucnej [7, 8]. Mimo poszerzania panelu badań dodatkowych płynu opłucnowego, w wielu przypadkach nie udaje się określić czynnika przyczynowego. Dlatego poszukiwanie nowych wskaźników przydatnych w tej diagnostyce jest wciąż aktualne.

Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za gromadzenie się płynu opłucnowego jest zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych spowodowana działaniem cytokin prozapalnych [9]. Płyn opłucnowy cechuje się obecnością różnych komórek zapalnych. W ropniaku opłucnej i wysięku parapneumonicznym dominują neutrofile, a płyn pochodzenia gruźliczego i nowotworowego jest bogaty w komórki jednojądrzaste (limfocyty, monocyty) [8]. Napływ komórek zapalnych jest częściowo rezultatem produkcji i uwalniania przez komórki międzybłonka opłucnej różnych cytokin, w tym należących do rodziny C-C chemokin — białka chemotaktycznego dla monocytów (MCP-1,

monocyte chemotactic protein) i białka zapalnego makrofagów (MIP-1 α , *macrophage inflammatory protein*) [10–15]. Chemokiny te są uznanymi mediatorami zapalenia [15]. Wykazano ich udział w patogenezie przewlekłego zapalenia oskrzeli [16, 17], sarkoidozy [18] i śródmiąższowych chorób płuc [19]. Stężenie C-C chemokin jest podwyższone także w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych chorych na gruźlicę płuc [20]. W dotychczasowych nielicznych doniesieniach wskazuje się na udział C-C chemokin w patogenezie wysięku opłucnowego [10, 11, 14, 15]. Chemokiny MCP-1 i MIP-1 α działają chemotaktycznie na monocyty, limfocyty, bazofile i eozynofile [21, 22]. Komórki mezotelium, produkując te cytokiny, aktywnie uczestniczą w procesie napływu jednojądrzastych komórek zapalnych do opłucnej [10, 11, 14, 15]. Stężenie C-C chemokin oznaczano w płynie opłucnowym [10, 14, 15], ale jak dotąd nie podjęto próby określenia ich znaczenia w diagnostyce płynu w opłucnej.

Powyższe przesłanki stanowiły podstawę hipotezy, że badanie stężenia niektórych chemokin może mieć znaczenie w ustalaniu etiologii płynu opłucnowego. W celu weryfikacji tej hipotezy podjęto badanie stężenia MCP-1 i MIP-1 α w różnych klinicznych przypadkach gromadzenia się płynu w jamie opłucnowej.

Materiał i metody

Materiał badawczy stanowił płyn opłucnowy i surowica 39 chorych, których hospitalizowano na oddziale pneumonologii i poddano, za ich zgodą, standardowej diagnostyce przyczyn obecności płynu opłucnowego.

W badanej grupie było 30 mężczyzn (76,9%) i 9 kobiet (23,1%) w wieku 47–74 lat (średnia 61,97 \pm 8,5 roku). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem wieku pomiędzy mężczyznami i kobietami ($p = 0,2$). Przyczynami gromadzenia się płynu wysiękowego były: rak płuca (12 przypadków, średnia wieku 59,2 \pm 8,3 roku), zapalenie płuc (11 przypadków, średnia wieku 61,3 \pm 9 roku) i gruźlica (6 przypadków, średnia wieku 61,3 \pm 9,4 roku). W 10 przypadkach płyn był przesiękowy i towarzyszył zastoinowej niewydolności serca (średnia wieku 66,3 \pm 7,1 roku). Nie stwierdzono istotnych różnic między poszczególnymi grupami w zależności od wieku ($p = 0,2$).

Płyn opłucnowy uzyskiwano podczas diagnostycznej torakocentezy. Próbkę płynu poddawano standardowym badaniom biochemicznym, bakteriologicznym i cytologicznym [23]. Za płyn parapneumoniczny uznawano wysięk przy obecności nacieków zapalnych w tkance płucnej na zdjęciu radiologicznym i zgodnym obrazie klinicznym. Wysięk nowotworowy rozpoznawano na podstawie dodatniego wyniku badania cytologicznego u chorych z histopatologicznie potwierdzonym rakiem płuca. Etiologię gruźliczą potwierdzano badaniem histologicznym wycinków z opłucnej uzyskanych podczas pleuroskopii i/lub dodatnim wynikiem badania bakteriologicznego płynu opłucnowego. Przesięk rozpoznawano zgodnie z kryteriami Lighta, uwzględniając dane kliniczne i wyniki badań dodatkowych wskazujących na obecność zastoinowej niewydolności krążenia [1–3].

Płyn opłucnowy i surowicę w ilościach po 5 ml odwirowano przy 1500 g przez 10 minut i przechowywano w temperaturze -70°C do czasu oznaczeń MCP-1 i MIP-1 α .

Stężenie chemokiny MIP-1 α , MCP-1 mierzono przy użyciu gotowego zestawu firmy R & D metodą immunoenzymatyczną ELISA. Zakres oznaczalnych stężeń dla MCP-1 wynosił 31,2–2000 pg/ml, zaś dla MIP-1 α — 2,8–500 pg/ml.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną danych przeprowadzono przy użyciu procedur dostępnych w programie Statistica 7.1 (nr licencji ABDP610A903827AR). W analizie wykorzystano proste procedury statystyki opisowej i analitycznej. W zakresie statystyki opisowej przedstawiono rozkłady analizowanych zmiennych ilościowych (średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, mediana, modalna) i jakościowych (częstość poszczególnych zmiennych). Normalność rozkładów badano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Różnice rozkładów zmiennych ilo-

ściowych oceniano na podstawie wyników testu *t*-Studenta lub testów nieparametrycznych (U Manna-Whitneya dla prób niezależnych). W przypadku porównań obejmujących więcej niż dwie grupy dla zmiennych ilościowych stosowano analizę wariancji (ANOVA) lub jej odpowiednik dla testów nieparametrycznych (Kruskala-Wallis). Różnice częstości rozkładu dla zmiennych jakościowych oceniano na podstawie wyniku testu χ^2 . Ze względu na małą liczebność grup i charakter rozkładu zmiennych analiza prostych zależności została przeprowadzona na podstawie korelacji rang Spearmana. W analizie za kryterium znamienności statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Ocenę wartości diagnostycznej testów przeprowadzono z uwzględnieniem konwencjonalnych parametrów (czułość, swoistość oraz zdolność przewidywania pozytywnych/negatywnych rozpoznań) oraz analizy krzywej ROC (*receiver operator curve*).

Wyniki

U wszystkich chorych określono stężenia MCP-1 i MIP-1 α w surowicy i płynie opłucnowym. Średnie stężenie MCP-1 w surowicy we wszystkich badanych grupach nie różniło się istotnie, a stężenie MCP-1 w płynie opłucnowym było istotnie wyższe niż w surowicy we wszystkich badanych grupach (tab. 1).

Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu MCP-1 między poszczególnymi wysiękami ($p = 0,4$). Stężenie MCP-1 ogółem w płynie wysiękowym było istotnie wyższe niż w przesięku ($p = 0,009$).

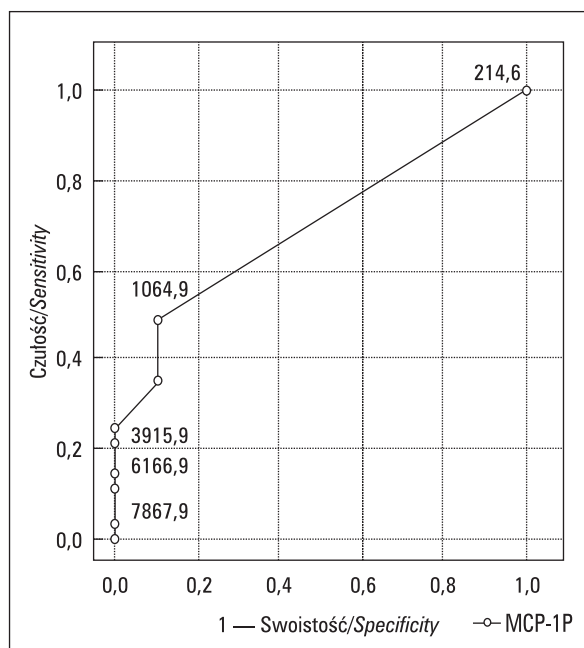
Na podstawie analizy krzywej ROC za wartość progową najlepiej różnicującą wysięk i przesiek przyjęto stężenie MCP-1 równe 1060 pg/ml przy czułości testu równej 48% i specyficzności 90% oraz dodatniej wartości predykcyjnej wynoszącej 93%, zaś negatywnej na poziomie 37% (ryc. 1).

Tabela 1. Średnie stężenia MCP-1 w surowicy i płynie opłucnowym

Table 1. The mean value of MCP-1 in serum and pleural effusion

Grupy pacjentów <i>Patient group</i>	MCP-1 surowica/Serum Średnia/Mean \pm SD [pg/ml]	MCP-1 płyn/Pleural effusion Średnia/Mean \pm SD [pg/ml]	p <i>p-value</i> [#]
P (n = 10)	291,13 \pm 113,17	794,25 \pm 508,19	0,005
W (n = 29)	272,90 \pm 100,61	2436,10 \pm 2560,83	0,00003
Wrp (n = 12)	313,76 \pm 103,53	3147,25 \pm 2948,21	0,002
Wtbc (n = 6)	244,70 \pm 38,60	2197,82 \pm 2712,49	0,02
Wpp (n = 11)	243,72 \pm 111,32	1790,27 \pm 2005,56	0,004

P — płyn przesiekowy/transudate; W — płyn wysiękowy ogółem/exudate all cases; Wrp — wysięk w przebiegu raka płuca/exudate in lung cancer; Wtbc — wysięk gruźliczy/tuberculous exudate; Wpp — wysięk parapneumoniczny/parapneumonic exudate; # — wynik testu U Manna-Whitneya/the result of Mann-Whitney U test



Rycina 1. Krzywa ROC dla wartości MCP-1 [pg/ml] w płynie w różnicowaniu wysięgu i przesięku

Figure 1. ROC curve of fluid concentration MCP-1 [pg/ml]: exudate vs. transudate

Analizowano także stosunek stężenia MCP-1 w płynie opłucnowym do stężenia w surowicy (MCP-1 P/S). Jego wartość w wysięgu była istotnie wyższa ($9,86 \pm 9,95$) niż w przesięku ($3,29 \pm 2,55$) ($p = 0,009$).

Na podstawie krzywej ROC przyjęto wartość progową MCP-1 P/S równą 7,2 jako najlepiej różnicującą wysięk i przesięk. Czułość testu wynosiła 55%, a specyficzność 80%, przy pozytywnej wartości predykcyjnej wynoszącej 91%, a negatywnej równej 33%.

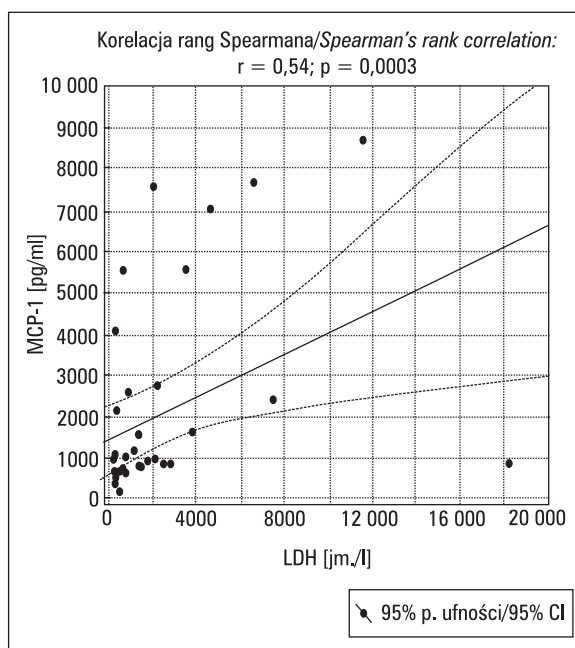
Wykazano ponadto dodatnią korelację między stężeniem MCP-1 i LDH w płynie opłucnowym w całej badanej grupie ($r = 0,54$, $p = 0,01$) (ryc. 2).

Stężenie MIP-1 α w płynie opłucnowym u chorych na raka płuca było istotnie wyższe niż w surowicy ($p = 0,003$), podobnie w przypadku pleuropneumonii ($p = 0,004$), gruźlicy ($p = 0,02$) i ogółem w płynie wysiękowym ($p = 0,00003$) (tab. 2).

Stężenie MIP-1 α w wysięgu i przesięku nie różniło się istotnie ($p = 0,6$). Nie stwierdzono znamiennej różnicy w stężeniu MIP-1 α między wysiękiem parapneumonicznym i nowotworowym ($p = 0,2$).

Stężenie MIP-1 α w płynie opłucnowym było znamienne wyższe w wysięgu gruźliczym niż w wysięgu u chorych na raka płuca ($p = 0,001$).

Stężenie MIP-1 α w wysięgu gruźliczym było także znamienne wyższe niż w wysięgu parapneumonicznym ($p = 0,03$) oraz w przesięku ($p = 0,009$) (ryc. 3).



Rycina 2. Zależność między stężeniem LDH i MCP-1 w płynie opłucnowym

Figure 2. Relationship between pleural fluid LDH and MCP-1 levels

Na podstawie analizy krzywej ROC za wartość progową różnicującą wysięk gruźliczy i nowotworowy uznano stężenie MIP-1 α równe lub wyższe niż 120 pg/ml, przy czułości 66%, specyficzności 99%, pozytywnej wartości predykcyjnej wynoszącej 80%, a negatywnej wartości predykcyjnej równej 84% (ryc. 4).

Oznaczenie MIP-1 α w surowicy i określenie stosunku stężenia MIP-1 α w płynie do stężenia w surowicy nie poprawiło skuteczności diagnostycznej.

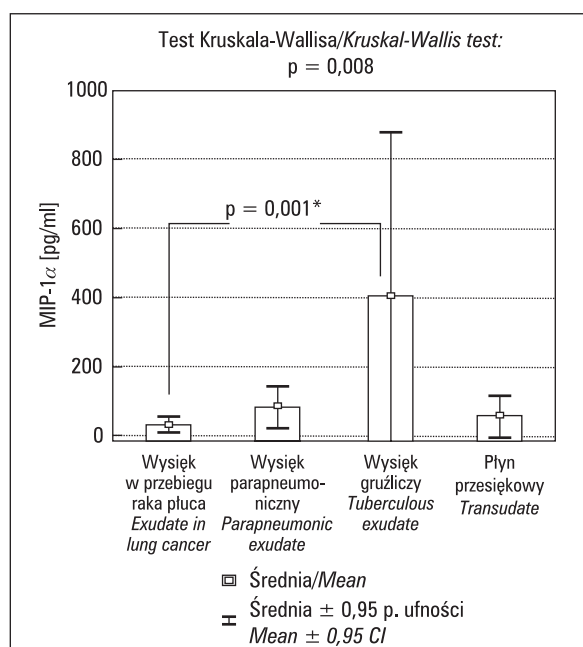
Omówienie

W przedstawionej pracy średnie stężenia MCP-1 w surowicy nie różniły się między grupami chorych o różnej etiologii płynu opłucnowego ($p = 0,35$). Stężenie tej chemokiny w płynie opłucnowym było znamienne wyższe niż w surowicy, co wskazuje na lokalne uwalnianie MCP-1 w obrębie jamy opłucnowej. Stężenie MCP-1 w płynie wysiękowym było przy tym znamienne wyższe niż w przesięku. Jednak niska czułość zaproponowanego stężenia progowego (wynoszącego 1060 pg/ml) sprawia, że wskaźnik ten ma ograniczoną wartość w różnicowaniu wysięgu i przesięku. Obecnie w różnicowaniu wysięgu i przesięku powszechnie stosowane są kryteria Lighta, których wartość diagnostyczna jest większa (czułość 98%, specyficzność 93%) od proponowanego w niniejszej pracy stężenia MCP-1 w płynie opłucnowym (czułość 48% i specyficzność 90%) [1].

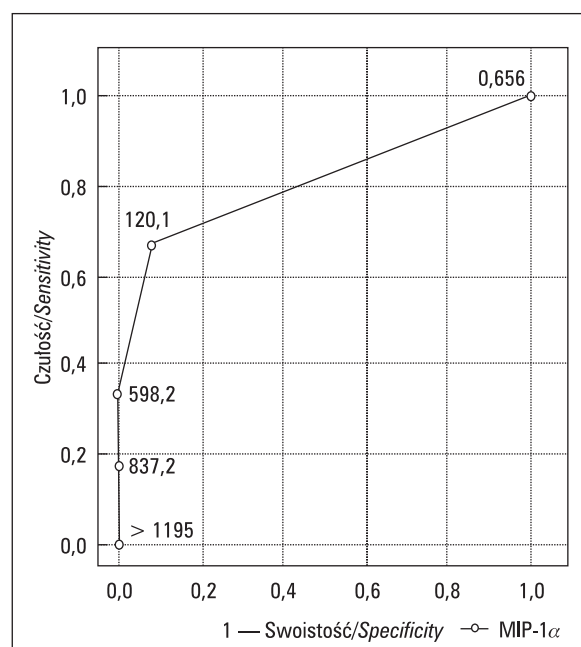
Tabela 2. Średnie stężenia MIP-1 α w surowicy i płynie opłucnowymTable 2. The mean value of MIP-1 α in serum and pleural effusion

Grupy pacjentów Patient group	MIP-1 α surowica/Serum Średnia/Mean \pm SD [pg/ml]	MIP-1 α płyn/Pleural effusion Średnia/Mean \pm SD [pg/ml]	p p-value [#]
P (n = 10)	40,28 \pm 72,02	53,24 \pm 78,57	0,5
W (n = 29)	17,44 \pm 47,98	126,78 \pm 250,07	0,00003
Wrp (n = 12)	3,10 \pm 5,35	30,16 \pm 38,64	0,003
Wtbc (n = 6)	67,14 \pm 92,15	405,78 \pm 457,92	0,02
Wpp (n = 11)	5,98 \pm 17,23	80,00 \pm 91,13	0,003

P — płyn przesiękowy/transudate; W — płyn wysiękowy ogółem/exudate all cases; Wrp — wysięk w przebiegu raka płuca/exudate in lung cancer; Wtbc — wysięk gruźliczy/tuberculous exudate; Wpp — wysięk parapneumoniczny/parapneumonic exudate; # — wynik testu U Manna-Whitneya/the result of Mann-Whitney U test

Rycina 3. Stężenie MIP-1 α w płynie opłucnowymFigure 3. The chemokine MIP-1 α concentration in pleural effusion

Stosunek stężenia MCP-1 w płynie do stężenia w surowicy w przypadkach wysięku był co prawda istotnie wyższy niż w przesięku, nie zwiększyło to jednak czułości i swoistości tego wskaźnika w ich różnicowaniu. W publikacji Antony i wsp. [10] najwyższe stężenie MCP-1 stwierdzano w płynie o etiologii nowotworowej i wykazano, że źródłem MCP-1 mogą być także komórki nowotworowe obecne w płynie opłucnowym. Autorzy nie podali, jakiego pochodzenia były przerzuty nowotworowe do opłucnej u badanych przez nich pacjentów. W niniejszej pracy we wszystkich przypadkach przyczyną był rak płuca. Być może aktywność komórek nowotworowych w zakresie produkcji MCP-1 jest różna i to jest przyczyną uzyskania odmiennych wyników. Wykazana przez autorów

Rycina 4. Krzywa ROC dla wartości MIP-1 α [pg/ml] w płynie w różnicowaniu wysięku gruźliczego i nowotworowegoFigure 4. ROC curve for pleural fluid level of MIP-1 α [pg/ml]: tuberculous vs. malignant exudate

tej pracy dodatnia korelacja stężeń MCP-1 i LDH w płynie opłucnowym ($r = 0,54$) pozwala wnioskować, że wysokie stężenia MCP-1 wskazują na nasilenie procesu zapalnego opłucnej.

W niniejszej pracy wykazano istotne różnice stężeń MIP-1 α w płynie opłucnowym w poszczególnych grupach chorych. Stężenie MIP-1 α w wysięku gruźliczym było istotnie wyższe niż w płynie przesiękowym ($p = 0,0009$), co jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez Mohammeda i wsp. [14]. W innej pracy tego autora stężenie MIP-1 α było istotnie wyższe w wysięku parapneumonicznym niż w wysięku nowotworowym [15]. W cytowanej pracy wyższe stężenia MIP-1 α stwierdzono

w powikłanym wysięku parapneumonicznym, a niższe w wysięku niepowikłanym. Opisana w niniejszej pracy grupa badana obejmowała tylko chorych z niepowikłanym wysiękiem parapneumonicznym i być może to jest przyczyną niższych wartości MIP-1 α . Niskie stężenie MIP-1 α w płynie opłucnowym u chorych na raka płuca wskazuje na mniejszy udział tej cytokiny w patogenezie tego typu wysięku, co podkreślają także inni badacze [15]. U chorych z przebiegiem nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu MIP-1 α między surowicą i płynem, co wskazuje na brak lokalnego uwalniania tej cytokiny do jamy opłucnowej i tym samym dowodzi, że nie uczestniczy ona w procesie gromadzenia płynu przesiękowego w jamie opłucnowej.

Średnie stężenie MIP-1 α było znamienne wyższe w płynie o etiologii gruźliczej niż w płynie pochodzenia nowotworowego ($p = 0,001$) i w wysięku parapneumonicznym ($p = 0,03$). Autorzy niniejszej pracy za wartość progową różnicującą wysięk pochodzenia gruźliczego i nowotworowy przyjęli stężenie MIP-1 α równe lub większe od 120 pg/ml, przy czułości 66%, a specyficzności wynoszącej prawie 100%.

Różnicowanie nowotworowej i gruźliczej etiologii wysięku opłucnowego jest ważnym i częstym problemem. W wykluczeniu etiologii gruźliczej pomocne jest oznaczenie stężenia deaminazy adenozy (ADA, *adenosine deaminase*) [3, 24] lub interferonu γ [25], a w wątpliwych przypadkach można zastosować oznaczenie stężenia MIP-1 α , którego wysokie wartości przemawiają za gruźliczym pochodzeniem wysięku opłucnowego.

Wnioski

1. Przydatność MCP-1 w określaniu charakteru płynu opłucnowego jest ograniczona.
2. W różnicowaniu między wysiękiem gruźliczym a nowotworowym stężenie MIP-1 α równe lub wyższe od 120 pg/ml może sugerować gruźlicze zapalenie opłucnej.

Piśmiennictwo

1. Light R.W., Macgregor M.I., Luchsinger P.C., Ball W.C. Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann. Intern. Med.* 1972; 77: 507–513.
2. Burgess L.J., Maritz F.J., Taljaard F.F.J. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudate and exudates. *Chest* 1995; 107: 1604–1609.

3. Burgess L.J., Maritz F.J., Le Roux I., Taljaard J.J. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax* 1995; 50: 672–674.
4. Meisel S., Shamiss A., Thaler M., Nussinovitch N., Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest* 1990; 98: 141–144.
5. Porcel J.M., Alvarez M., Salud A., Vives M. Should a cytologic study be ordered in transudative pleural effusions? *Chest* 1999; 116: 1836–1837.
6. Sahn S.A. Malignant pleural effusions. *Semin. Respir. Med.* 1987; 9: 43–53.
7. Martenson G., Pettersson K., Thiringer G. Differentiation between malignant and non-malignant pleural effusion. *Eur. J. Resp. Dis.* 1985; 67: 326–334.
8. Salyer W.R., Eggelston J.C., Erozan Y.S. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975; 67: 158–164.
9. Kroegel C., Anthony V.B. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2411–2418.
10. Antony V.B., Alvarez M., Salud A., Vives M. Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. Chemotactic cytokines, IL-8 and monocyte chemoattractant peptide-1 in human pleural fluids. *J. Immunol.* 1993; 151: 7216–7223.
11. Antony V.B., Godbey S.W., Kunkel S.L. i wsp. Pleural mesothelial cell expression of C-C (monocyte chemoattractant peptide) and C-X-C (interleukin 8) chemokines. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1995; 12: 581–588.
12. Anthony V.B. Immunological mechanisms in pleural disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 539–544.
13. Marchi E., Broaddus C.V. Mechanisms of pleural liquid formation in pleural inflammation. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1997; 3: 305–309.
14. Mohammed K.A. Mycobacterium-mediated chemokine expression in pleural mesothelial cells: role of C-C chemokines in tuberculous pleurisy. *J. Infect. Dis.* 1998; 178: 1450–1456.
15. Mohammed K.A., Nasreen N., Ward M.J., Antony V.B. Macrophage inflammatory protein-1 α C-C chemokine in parapneumonic pleural effusions. *J. Lab. Clin. Med.* 1998; 132: 202–209.
16. Barczyk A., Pierzchała W., Sozańska E. Stężenia C-C chemokin (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β) w indukowanej płwocinie u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i u chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2001; 69: 40–49.
17. Capelli A., Di Stefano A., Gnemmi I. i wsp. Increased MCP-1 and MIP-1 beta in bronchoalveolar lavage fluid of chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 160–165.
18. Petrek M., Kolek V., Szotkowska J., du Bois R.M. CC and C chemokine expression in pulmonary sarkoidosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1206–1212.
19. Yoshioka S. High-BAL fluid concentration of Rantes in nonspecific interstitial pneumonia compared with usual interstitial pneumonia. *Respir. Med.* 2004; 98: 945–951.
20. Kurashima K., Mukaida N., Fujimura M. i wsp. Elevated chemokine levels in bronchoalveolar lavage fluid in tuberculosis patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1474–1477.
21. Oppenheim J.J., Zachariae C.O., Mukaida N., Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene intercrine cytokine family. *Annu. Rev. Immunol.* 1991; 9: 617–648.
22. Schall T.J., Bacon K.B. Chemokines, leukocyte trafficking and inflammation. *Curr. Op. Pneum.* 1994; 6: 865–873.
23. Pierzchała W., Trzaska M. Interpretacja wyników rutynowego badania płynu opłucnowego. *Wiadomości Lekarskie* 2000; 53: 191–199.
24. Safianowska A., Krenke R., Dmowska-Sobstyl B., Bogacka-Zatorska E., Domagała-Kulawik J., Chazan R. Aktywność deaminazy adenozy w gruźliczym i nowotworowym wysięku w opłucnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2006; 74: 5–9.
25. Okamoto M., Kawabe T., Iwasaki Y. i wsp. Evaluation of interferon-gamma, interferon-gamma inducing cytokines, and interferon-gamma-inducible chemokines in tuberculous pleural effusions. *J. Lab. Clin. Med.* 2005; 145: 88–93.