

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Ο
Ευαγγελισμός»

7^η Πνευμονολογική Κλινική, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου»

Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Νοσοκομείο Λάρισας

Πνευμονολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Σισμανόγλειο-Αμαλία
Φλέμινγκ»

***Μελέτη μικροβιολογίας
υπεξωκοτικής λοίμωξης στην Ελλάδα***

ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑΝΘΗ, MD, MSc

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ-ΦΥΜΑΤΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Αίτηση για εκπόνηση διατριβής:	05-12-2014
Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής:	03-06-2015
Ημερομηνία ορισμού θέματος διατριβής:	26-08-2015
Ημερομηνία α' έκθεσης προόδου:	15-06-2016
Ημερομηνία β' έκθεσης προόδου:	23-06-2017
Ημερομηνία γ' έκθεσης προόδου:	31-10-2018
Ημερομηνία ορισμού επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:	18-12-2020

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

κ.κ. Ιωάννης Καλομενίδης, Καθηγητής (επιβλέπων), Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

κ.κ. Σπυρίδων Ζακυνθινός, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

κ.κ. Ελένη Μάγαιρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

κ.κ. Άννα Καρακατσάνη, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

κ.κ. Στυλιανός Λουκίδης, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

κ.κ. Πέτρος Μπακάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

κ.κ. Παρασκευή Κατσαούνου, Επίκουρη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

*« Στη πολυαγαπημένη μου μητέρα που ποτέ
δεν ξεχνώ... »*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή μου, κ. Ιωάννη Καλομενίδη για την επιστημονική του καθοδήγηση και τη συνεχή υποστήριξη και καθοδήγηση όχι μόνο στην παρούσα διατριβή αλλά και για την πορεία μου στα χρόνια της ειδικότητας.

Ειδικότερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Τον Καθηγητή κ. Σ. Ζακυνθινό και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Ελένη Μάγειρα για το ειλικρινές ενδιαφέρον τους και για την τιμή που μου έκαναν με το να συμμετάσχουν στην τριμελή επιτροπή της διατριβής μου. Η αμέριστη συμπαράσταση τους και οι σημαντικές τους υποδείξεις βοήθησαν ώστε να περατωθεί όσο το δυνατό αρτιότερα το παρόν πόνημα.

Όλους τους συναδέλφους Ιατρούς Πνευμονολόγους και Μικροβιολόγους των έξι συνεργαζόμενων νοσοκομείων καθόσον η συνεισφορά τους καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης υπήρξε ουσιώδης.

Τη Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια κ. Σοφία Μαγκούτα καθώς και τα υπόλοιπα μέλη του εργαστηρίου Ιατρούς κ. Αποστόλη Παππά και Χρύσα Κωστή που με χαρά στάθηκαν δίπλα μου και μου προσέφεραν γνώσεις, εμπειρία και έμπνευση για εργασία.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου και κυρίως τη μητέρα μου και τον σύζυγό μου για την απεριόριστη υποστήριξη και υπομονή τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γνώση της μικροβιολογίας της υπεζωκοτικής σήψης (επιπλεγμένης παραπνευμονικής και εμπυήματος) είναι απαραίτητη προκειμένου να καθοριστεί η εμπειρική θεραπεία που θα πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς. Για την Ελλάδα δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την επίπτωσή της στον πληθυσμό ούτε για το μικροβιολογικό προφίλ αυτής. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να καταγραφούν οι λοιμογόνοι παράγοντες που προκαλούν υπεζωκοτική λοίμωξη στη χώρα, οι ευαισθησίες αυτών στα αντιμικροβιακά φάρμακα, τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που μπορεί να συνδέονται με τα συγκεκριμένα μικρόβια και η έκβαση των ασθενών. Κριτήριο εισαγωγής αποτελεί η θετική καλλιέργεια του υπεζωκοτικού υγρού.

Η παρούσα μελέτη έχει δύο σκέλη: το πρώτο αφορά μια αναδρομική περιγραφική μελέτη (N=45) και το δεύτερο μια προοπτική μη-παρεμβατική μελέτη (N=113). Τα κυριότερα ευρήματα αυτής είναι: Τα πιο κοινά παθογόνα, υπεύθυνα για την υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας στην Ελλάδα είναι οι μη πνευμονιοκοκκικοί στρεπτόκοκκοι. Αντιμικροβιακά σχήματα όπως οι αμινοπενικιλίνες με τον αναστολέα τους μαζί με μια αναπνευστική κινολόνη ή η κεφτριαξόνη μαζί με μία αναπνευστική κινολόνη φαίνεται να είναι πολύ αποτελεσματικά στη θεραπεία της υπεζωκοτικής λοίμωξης της κοινότητας. Τέλος, υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την εισαγωγή τους και το υπεύθυνο παθογόνο, στην ύπαρξη αντοχής σε κοινά αντιμικροβιακά σχήματα και στην επιβίωση.

ABSTRACT

Identifying the microbiology of pleural sepsis (complicated parapneumonic pleural effusion and empyema) is necessary to determine the empirical treatment for the patients. There is no data on its impact on the population or its microbiological profile in Greece. The purpose of this study is to identify the infectious agents that cause pleural infection in the country, their susceptibility to antimicrobial drugs, patients' clinical characteristics that may be associated with these microbes and contribute to patients' outcome. Inclusion criterion for this study is the positive pleural fluid culture.

The present study has two parts: the first concerns a retrospective descriptive study (N = 45) and the second one a prospective non-invasive study (N = 113). The main findings are: The most common pathogens responsible for community-acquired pleural infection (CAPI) in Greece are non-pneumococcal streptococci. Antimicrobial regimens such as aminopenicillins plus their inhibitor along with a respiratory quinolone or ceftriaxone in combination with a respiratory quinolone appear to be very effective in treating CAPI in the current study. Finally, there is a correlation between patients' clinical characteristics at admission and the pathogen, the existence of resistance to common antimicrobial regimens and survival.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΕΛΙΔΑ

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
<i>Υπεζωκοτική κοιλότητα και σήψη</i>	10
1.1 Ανατομία και φυσιολογία υπεζωκότα	10
1.2 Υπεζωκοτική σήψη	11
1.2.1 Ορισμός-επιδημιολογικά στοιχεία	11
1.2.2 Αιτιολογία-παράγοντες κινδύνου	13
1.2.3 Παθοφυσιολογία	14
1.2.4 Ταξινόμηση	15
1.2.5 Διάγνωση – απεικονιστικές τεχνικές	17
1.2.6 Βιοχημικά χαρακτηριστικά παραπνευμονικής συλλογής – εμπυήματος	22
1.2.7 Μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης	23
1.2.8 Πρόγνωση	26
1.2.9 Θεραπευτικές προσεγγίσεις	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	36
1. Σκοπός της μελέτης	37

2.Μεθοδολογία	38
3.Αποτελέσματα	41
3.1 Χαρακτηριστικά ασθενών	41
3.2 Μικροβιολογική ανάλυση	42
3.3 Ανάλυση θνητότητας	45
3.4 Μελέτη αποτελεσματικότητας αντιμικροβιακής θεραπείας	47
4.Συζήτηση	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	55
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	64
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	70

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΗΨΗ

1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

Ο υπεζωκότας συνιστά μια λεπτή, ελαστική, ορώδη μεμβράνη η οποία περιβάλλει την εξωτερική επιφάνεια του πνεύμονα και την εσωτερική επιφάνεια του θωρακικού τοιχώματος. Αποτελείται από το περίτονο και το περισπλάχνιο πέταλο, μεταξύ των οποίων δημιουργείται η υπεζωκοτική κοιλότητα η οποία φυσιολογικά περιέχει μικρή ποσότητα πλευριτικού υγρού [3]. Επίσης, αποτελείται από μια βασική μεμβράνη πάνω στην οποία επικάθεται μια στιβάδα από μεσοθηλιακά κύτταρα τα οποία είναι μεταβολικά ενεργά και παράγουν πολλές ουσίες όπως υαλουρονικό οξύ, νιτρικό οξύ και Transforming Growth Factor- β (TGF- β) κ.α [4]. Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα χαρακτηριστικά και η ποσότητα του πλευριτικού υγρού εξαρτώνται από την αλληλεπίδραση: α) της πνευμονικής και τη συστηματικής κυκλοφορίας, β) της λεμφικής απορροής και γ) της μηχανικής κίνησης του θωρακικού τοιχώματος και της καρδιάς [5].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το υπεζωκοτικό υγρό είναι μικρής ποσότητας που στον άνθρωπο έχει υπολογιστεί ότι είναι το $0,26 \pm 0,1 \text{ml/kg}$ σωματικού βάρους [6]. Αυτό ρέει στον υπεζωκοτικό χώρο από τα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας και απορροφάται από τα λεμφαγγεία. Η κύρια πηγή υπεζωκοτικού υγρού θεωρείται ότι είναι η συστηματική αιματική παροχή από το τοιχωματικό πέταλο του υπεζωκότα. Τα τριχοειδή του τελευταίου γειτνιάζουν με τον υπεζωκοτικό χώρο και έχουν υψηλή μικροαγγειακή πίεση εξαιτίας της παροχέτευσής τους στα φλεβίδια της συστηματικής κυκλοφορίας. Καθώς το πλευριτικό υγρό φιλτράρεται κατά μήκος των συστηματικών αγγείων μπορεί έπειτα να ρέει λόγω κλίσης πίεσης από τη μεσοθηλιακή στιβάδα κυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Ο ρυθμός ροής έχει υπολογιστεί σε ενήλικες στο $0,5 \text{ml/h}$ [7].

Η λεμφική απορρόφηση του πλευριτικού υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα πραγματοποιείται από τον τοιχωματικό υπεζωκότα μέσα από οπές μικρής διαμέτρου που ονομάζονται στόματα. Τα τελευταία σχηματίζονται ανάμεσα στα παρακείμενα

μεσοθηλιακά κύτταρα και βρίσκονται στο κατώτερο θωρακικό τοίχωμα και το διάφραγμα [8-10].

Η υπεζωκοτική κοιλότητα προσβάλλεται τόσο από καλοήθειες όσο και από κακοήθειες παθήσεις. Ένα μεγάλο μέρος των παθήσεων χαρακτηρίζονται από συλλογή υγρού. Τα αίτια αυτής μπορεί να είναι τόσο νεοπλασματικά, και τότε χαρακτηρίζεται ως κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή, όσο και καλοήθη. Υπολογίζεται ότι οι υπεζωκοτικές συλλογές αναπτύσσονται σε περισσότερο από 1,5 εκ. ασθενείς ετησίως στις ΗΠΑ, των οποίων η πλειονότητα είναι απότοκος καρδιακής ανεπάρκειας, πνευμονίας ή νεοπλασίας ενώ ο πνευμοθώρακας επηρεάζει 20000 ασθενείς ετησίως [11, 12].

1.2 ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΗΨΗ (ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗ ΠΑΡΑΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΕΜΠΥΗΜΑ)

1.2.1 Ορισμός – Επιδημιολογικά Στοιχεία

Η υπεζωκοτική σήψη (αληθής υπεζωκοτική λοίμωξη που περιλαμβάνει την επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή και το εμπύημα) αποτελεί σοβαρή κλινική οντότητα καθώς η συχνότητά της αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες. Στις Η.Π.Α, η συχνότητα άγγιζε τις 3,96 περιπτώσεις ανά 100000 ασθενείς το 1996 και το 8,10 ανά 100000 ασθενείς το 2008 [13].

Ήδη από την εποχή του Ιπποκράτη, είχε αναγνωριστεί η κλινική σοβαρότητα του εμπυήματος. Ο Ιπποκράτης είχε προτείνει ως θεραπευτική αντιμετώπιση την ανοικτή παροχέτευση, πρακτική η οποία συνεχίστηκε έως το 1876 όταν ο Hewitt για πρώτη φορά χρησιμοποίησε θωρακικούς σωλήνες ως μέθοδο για την κλειστή παροχέτευση του θώρακα [14, 15]. Η θωρακική παρακέντηση ως τεχνική είχε προηγηθεί από τους Bowditch και Trousseau από τα μέσα του 19^{ου} αιώνα [16, 17].

Ως παραπνευμονική συλλογή (Π.Σ.) ορίζεται κάθε υπεζωκοτική συλλογή που σχετίζεται με πνευμονία, πνευμονικό απόστημα ή βρογχεκτασίες [12]. Η παραπνευμονική συλλογή χαρακτηρίζεται ως επιπλεγμένη όταν απαιτείται παροχέτευση αυτής με θωρακικό σωλήνα. Ως εμπύημα (Ε) τέλος ορίζεται η συλλογή πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισης της κλινικής εικόνας από τον ασθενή, η υπεζωκοτική λοίμωξη δύναται να χωριστεί στις παρακάτω κατηγορίες:

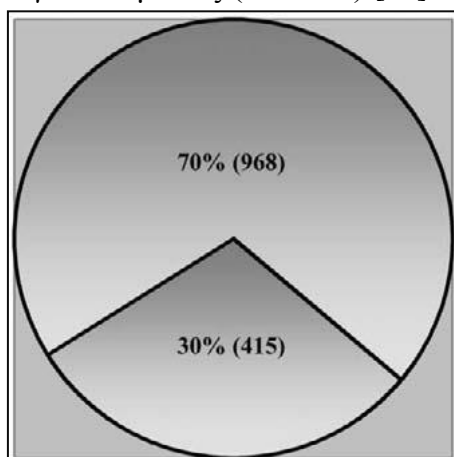
A) Ως υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας (CA-PI) ορίζουμε εκείνη τη λοίμωξη της οποίας η κλινική εικόνα εμφανίστηκε όχι αργότερα από 48 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, σε πληθυσμό που δεν έχει τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ομάδας (Γ).

B) Ως ενδονοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη (HA-PI) ορίζουμε εκείνη τη λοίμωξη της οποίας η κλινική εικόνα εμφανίστηκε μετά από 48 ώρες από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο.

Γ) Η υπεζωκοτική λοίμωξη σχετιζόμενη με την παροχή φροντίδων υγείας (HCA-PI) περιλαμβάνει όλους εκείνους τους ασθενείς που έχουν νοσηλευθεί για 2 ή και περισσότερες ημέρες τους προηγούμενους 3 μήνες από την εμφάνιση της υπεζωκοτικής λοίμωξης ή που διαβιούν σε δομές χρονίως πασχόντων ή που είναι χημειοθεραπευόμενοι ή που υποβάλλονται σε συνεδρίες αιμοκάθαρσης [18-20].

1.2.2 Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Η υπεζωκοτική σήψη αποτελεί ως επί το πλείστον απότοκο πνευμονικής λοίμωξης [21]. Σε μια ανάλυση 14 μελετών εμπυήματος που περιλήφθηκαν συνολικά 1383 ασθενείς προέκυψε ότι το 70% των περιπτώσεων εμπυήματος ήταν δευτεροπαθείς λόγω πνευμονίας (εικόνα 1) [22]. Άλλες καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε



Εικόνα 1: Αιτίες εμπυήματος όπως προέκυψαν από τη μελέτη 1383 ασθενών. Το 70% είναι παραπνευμονικές, 7% προέρχονται από τραύμα, 6% είναι μετεγχειρητικές, 4% οφείλονται στη φυματίωση και το υπόλοιπο 12% οφείλονται σε διάφορους άλλους παράγοντες.

αυτή χωρίς να υπάρχει υποκείμενη πνευμονική διεργασία είναι ιατρογενείς λοιμώξεις π.χ μετεγχειρητικά, μετά θωρακικής παρακέντησης ή τοποθέτησης θωρακοσωλήνα, διασπορά είτε λεμφογενώς είτε αιματογενώς εξωθωρακικής λοίμωξης, μεσοθωρακίτιδα, π.χ από διάτρηση οισοφάγου [23]. Στη συνέχεια παρατίθεται πίνακας με τα συχνότερα αίτια εμπυήματος και τη συχνότητα αυτών [24].

Πίνακας 1:

Αίτια Εμπυήματος	Συχνότητα εμφάνισης
Πνευμονία	70%
Χειρουργείο στο θώρακα	12%
Ιατρογενές	4%
Τραύμα	3%
Υποδιαφραγματική σήψη	2%
Διάφορα	9%

Τέλος, παράγοντες κινδύνου εμφάνισης Π.Σ./Ε, όπως προκύπτουν από διάφορες μελέτες συνιστούν η μεγάλη ηλικία, το ανδρικό φύλο, η κακοήθεια, τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια νεφρική και

ηπατική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης καθώς και κοινωνικές συνήθειες όπως η κατανάλωση αλκοόλ και η χρήση ουσιών [25, 26].

1.2.3 Παθοφυσιολογία

Η ανάπτυξη των Π.Σ. συνήθως εξελίσσεται στα παρακάτω τρία στάδια τα οποία είναι δυνατόν να αλληλοεπικαλύπτονται [27].

Εξιδρωματικό στάδιο:

Χαρακτηρίζεται από την ταχεία μεταφορά στείρου υπεζωκοτικού υγρού προς την κοιλότητα του υπεζωκότα από τον διάμεσο ιστό του πνεύμονα και από τα τριχοειδή του σπλαχνικού πετάλου του υπεζωκότα λόγω αύξησης της τριχοειδικής διαπερατότητας. Το πλευριτικό υγρό έχει φυσιολογικό pH και γλυκόζη (Glu), χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH). Η εισαγωγή θωρακοσωλήνα στο στάδιο αυτό δεν κρίνεται απαραίτητη καθόσον η συλλογή δύναται να αντιμετωπιστεί με συντηρητικά μέτρα όπως η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή.

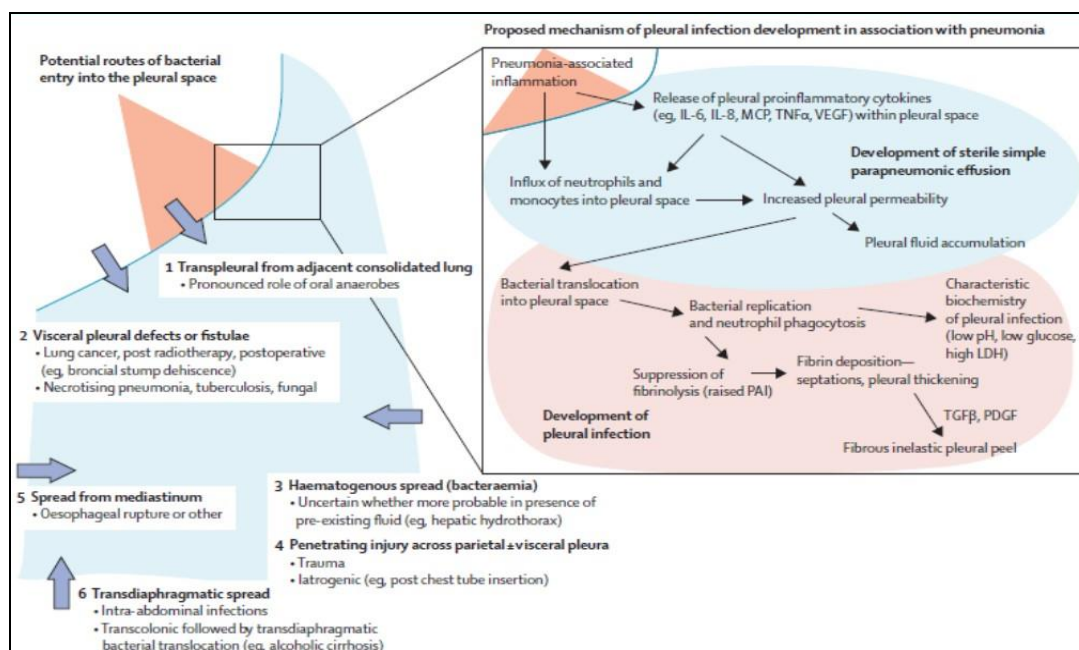
Ινωπυώδες στάδιο:

Χαρακτηρίζεται από την είσοδο μικροβίων στον υπεζωκοτικό χώρο από το παρακείμενο πνευμονικό παρέγχυμα, η οποία εξελίσσεται καθόσον η χορηγούμενη αντιμικροβιακή αγωγή δεν είναι η κατάλληλη ή δεν χορηγείται καθόλου. Η φλεγμονή κλιμακώνεται με αποτέλεσμα ινική να εναποτίθεται στα δύο πέταλα του υπεζωκότα με προοδευτική ανάπτυξη διαφραγμάτων και εγκυστώσεων. Το πλευριτικό υγρό είναι μακροσκοπικά θολερό και καθώς εξελίσσεται η διαδικασία, το pH και η Glu, προοδευτικά μειώνονται ενώ η LDH αυξάνεται. Το στάδιο αυτό εξελίσσεται ταχέως (ώρες-ημέρες).

Στάδιο της οργάνωσης:

Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη παχέως ινώδους στρώματος στα πέταλα του υπεζωκότα λόγω της συρροής ινοβλαστών και παραγωγής κολλαγόνου που εμποδίζει

την έκπτυξη του πνεύμονα. Το πλευριτικό υγρό είναι μακροσκοπικά πυώδες. Περαιτέρω, πιθανές (μα και σπάνιες) επιπλοκές της οργανωτικής φάσης της Π.Σ. αποτελούν η παροχέτευση πύου δια μέσου του θωρακικού τοιχώματος (empyema necessitatis) ή μέσα στον πνεύμονα δημιουργώντας βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο.



Εικόνα 2: Σχηματική περιγραφή των οδών και μηχανισμών ανάπτυξης υπεζωκοτικής λοίμωξης [1].

1.2.4 Ταξινόμηση

Λόγω του μεγάλου εύρους των διαφορετικών χαρακτηριστικών των Π.Σ./Ε και αντιστοίχως της διαφορετικής έκβασης αυτών, έχει γίνει προσπάθεια ταξινόμησης αυτών. Στόχος αποτέλεσε η καλύτερη εκτίμηση της βαρύτητας και η ορθότερη κατεύθυνση των θεραπευτικών αποφάσεων.

Παρακάτω περιγράφονται δύο ταξινομήσεις: Α) Ταξινόμηση κατά LIGHT και Β) Ταξινόμηση του Αμερικάνικου Κολεγίου των Πνευμονολόγων (ACCP)

Α) Σταδιοποίηση των παραπνευμονικών υπεζωκοτικών συλλογών/εμπυήματος κατά LIGHT [28].

Πίνακας 2:

<i>Στάδια</i>	<i>Διαγνωστικά κριτήρια</i>
1. Πιθανή Υ.Σ.	<10 mm υγρού στην κατακεκλιμένη ακτινογραφία
2. Απλή παραπνευμονική Υ.Σ.	>10 mm υγρού στην κατακεκλιμένη ακτινογραφία
3. Οριακά επιπλεγμένη Υ.Σ.	pH: 7-7.2 και/ή LDH >1000 U/L, Glu >40 mg/dl, αρνητική χρώση Gram και καλλιέργεια
4. Επιπλεγμένη Υ.Σ.	pH >7 και/ή Glu <40 mg/dl και/ή θετική χρώση Gram ή καλλιέργεια
5. Πολυεγκυστωμένη Υ.Σ.	Τα παραπάνω, επιπλέον πολυεγκυστώσεις απεικονιστικά
6. Εμπύημα	Πύον, ελεύθερο ή σε μία εγκύστωση
7. Επιπλεγμένο εμπύημα	Πύον, πολυεγκυστωμένο

B) Ταξινόμηση του Αμερικάνικου Κολεγίου των Πνευμονολόγων (ACCP)

Πίνακας 3 [29]:

Παροχέτευση	Κίνδυνος πτωχής έκβασης			
	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι
Κίνδυνος πτωχής έκβασης	Πολύ χαμηλός	Χαμηλός	Μέτριος	Υψηλός

Ανατομία υπεζωκοτικής κοιλότητας	ΚΑ I	Μικροβιολογία υπεζωκοτικής κοιλότητας	ΚΑΙ	Χημεία του υπεζωκοτικού υγρού	Κατηγορία
A0-ελάχιστη, ελεύθερη υπεζωκοτική συλλογή (<10mm στην πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία)	ΚΑ I	Bx- Άγνωστα αποτελέσματα καλλιέργειας και χρώσης κατά gram	ΚΑΙ	Cx Άγνωστο pH	1
A1-Μικρή-μέτρια ελεύθερη υπεζωκοτική συλλογή (>10mm και <1/2 ημιθώρακιο)	ΚΑ I	B0-Αρνητικά αποτελέσματα καλλιέργειας και χρώσης κατά gram	ΚΑΙ	C0 pH ≥7.20	2
A2-Μεγάλη, ελεύθερη υπεζωκοτική συλλογή (>1/2 ημιθώρακιο), εγκυστεωμένη συλλογή ή συλλογή με παχυσμένο υπεζωκότα	H	B1- Θετική καλλιέργεια και χρώση κατά gram B2- Πύον	H	CI pH < 7.20	3
					4

1.2.5 Διάγνωση / απεικονιστικές τεχνικές

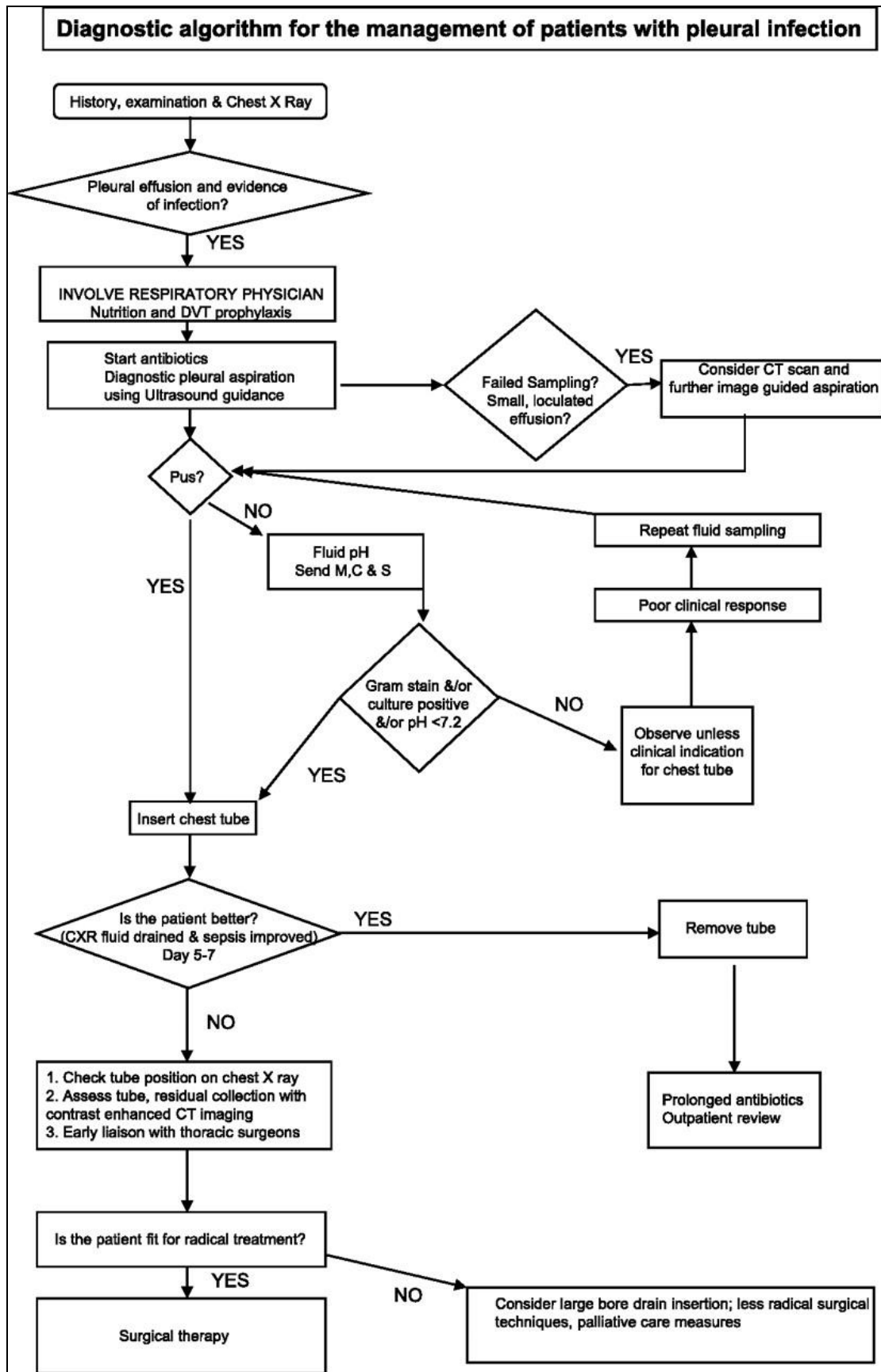
Η διάγνωση της Π.Σ./Ε θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή με βακτηριακή πνευμονία καθόσον η κλινική εικόνα των δύο καταστάσεων δεν διαφέρει ουσιαστικά [27,30]. Σε μελέτη των Ahmed et al., δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των λευκοκυττάρων, στον απόλυτο αριθμό των ουδετεροφίλων και στην ακτινογραφία θώρακος σε ασθενείς με πνευμονία με ή χωρίς Υ.Σ. [31]. Επίσης, η κλινική εικόνα του εμπυήματος στα παιδιά δεν διαφέρει από εκείνη των ενηλίκων [32]. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς συνήθως δεν παρουσιάζονται με τα κλασσικά συμπτώματα βήχα, πυρετού, θωρακαλγίας αλλά περισσότερο με άτυπη

συμπτωματολογία, όπως κόπωση. Συχνά λοιπόν υποδιαγιγνώσκονται με αποτέλεσμα όταν τίθεται η διάγνωση, η νόσος να είναι πιο δύσκολα διαχειρίσιμη [33].

ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ ΥΣ

Η παρακέντηση της ΥΣ παραμένει το ‘κλειδί’ στη διάγνωση και περαιτέρω χειρισμό της υπεζωκοτικής λοίμωξης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν διαγνωστική παρακέντηση συλλογών >10mm που σχετίζονται με πνευμονία, θωρακικό τραύμα ή χειρουργείο με κλινικά χαρακτηριστικά λοίμωξης [34]. Η κατευθυνόμενη υπό υπέρηχο παρακέντηση έχειδειχθεί ότι βελτιώνει την ακρίβεια του σημείου παρακέντησης, επιτρέπει την άμεση απεικόνιση της ανατομίας της περιοχής και περιορίζει τον αριθμό των επιπλοκών [35].

Παρακάτω παρατίθεται ο διαγνωστικός αλγόριθμος της Βρετανικής Εταιρίας θώρακος για τις Π.Σ/Ε:



Εικόνα 3: Ο διαγνωστικός αλγόριθμος της Βρετανικής Εταιρίας θώρακος για τις Π.Σ/Ε [2].

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

- Ακτινογραφία θώρακος:

Η ακτινογραφία θώρακος παραμένει η κλασική εξέταση για την αρχική εκτίμηση ενός ασθενούς με πνευμονία επιπλακείσα με Π.Σ. Η ύπαρξη έως και 15ml υπεζωκοτικού υγρού θεωρείται φυσιολογική σε υγιείς ενήλικες. Η παραπάνω ποσότητα δεν είναι ορατή στη φυσιολογική οπισθοπρόσθια, ακτινογραφία θώρακος σε όρθια θέση. Απαιτείται ποσότητα πάνω από 175-200ml για την ασαφοποίηση των πλευροδιαφραγματικών γωνιών στην οπισθοπρόσθια και >75ml στην πλάγια. Αντίθετα, στην ακτινογραφία θώρακος σε ύπτια θέση, όταν η ποσότητα του υπεζωκοτικού υγρού είναι μικρή, μπορεί να διαλάθει εντελώς. Οι Π.Σ./Ε μπορεί να εμφανιστούν ως απλές, ελεύθερες συλλογές στην οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος αλλά πιο συχνά συναντώνται με ακτινοσκιερότητα λόγω της υποκείμενης πνευμονίας. Συνήθως είναι ετερόπλευρες αλλά εάν είναι αμφοτερόπλευρες, η συλλογή στην πάσχουσα πλευρά είναι μεγαλύτερη [30, 36].

Σε κάθε ασθενή με πνευμονία και πιθανή συνύπαρξη Π.Σ./Ε θα πρέπει να διενεργείται πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία θώρακα. Διαγνωστική παρακέντηση διενεργείται άμεσα για αποφυγή εγκύστωσης, αν το πάχος του υπεζωκοτικού υγρού είναι πάνω από 1cm. Ωστόσο, αν στην κατά μέτωπο ακτινογραφία θώρακος η κατάληψη αντιστοιχεί σε >20% του ημιθωρακίου ή στην πλάγια ακτινογραφία το ύψος της στήλης είναι πάνω από 5cm, η πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία δεν κρίνεται απαραίτητη [37].

- Διαθωρακικό υπερηχογράφημα:

Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα αποτελεί μια χρήσιμη μέθοδο σε περιπτώσεις που η ακτινογραφία θώρακος δεν είναι διαγνωστική. Συνιστά μέθοδο εκλογής, όπου είναι διαθέσιμο για την καθοδήγηση της διαγνωστικής παρακέντησης θώρακος, την εκτίμηση του όγκου του υπεζωκοτικού υγρού, την τοποθέτηση θωρακοσωλήνα παροχέτευσης, του περιορισμού των επιπλοκών από τις προαναφερθείσες τεχνικές και την ανάδειξη εγκυστωμένων συλλογών [38]. Επίσης, παρέχει πληροφορίες για

τον χαρακτηρισμό της φύσης της υπεζωκοτικής συλλογής, της ικανότητας δηλαδή να αναγνωρίζονται διαφραγμάτια εντός της συλλογής ή χαρακτήρες ενδεικτικοί εξιδρώματος ή παρουσίας κακοήθους προσβολής [39].

Οι Yang et al., σε μια προοπτική μελέτη με 320 ασθενείς μελέτησαν 224 εξιδρωματικές και 96 διυδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές. Έδειξαν ότι το διαθωρακικό υπερηχογράφημα δύναται να δώσει πληροφορίες στον κλινικό ιατρό για τη φύση της υπεζωκοτικής συλλογής. Εάν είναι εξιδρωματικές, είναι συνήθως διαμερισματοποιημένες ή έχουν ένα ομοιογενές, ηχογενές πρότυπο. Εάν το ηχογενές πρότυπο είναι πυκνό συχνά σχετίζεται με αιμορραγική συλλογή ή εμπύημα[40]. Σε άλλη μελέτη των Chen et al το 2009, δείχτηκε ότι ασθενείς με υπερηχογραφική παρουσία συλλογών με διαφραγμάτια έχουν πτωχότερη πρόγνωση, υψηλότερο κίνδυνο για εντατική υποστήριξη σε μονάδες εντατικής φροντίδας και υψηλότερη θνητότητα [41]. Η υπερηχογραφία θώρακα συστήνεται ισχυρά από τη Βρετανική Εταιρία θώρακος για την καθοδήγηση των παρεμβάσεων, διαγνωστικών και θεραπευτικών, στην υπεζωκοτική κοιλότητα [42].

- Αξονική τομογραφία θώρακος (CT):

Η αξονική τομογραφία θώρακος μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση υπεζωκοτικών συλλογών καθώς και για την καθοδηγούμενη παροχέτευση. Με την έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου παρατηρείται αύξηση της σκιαγράφησης του υπεζωκότα (σκιαγραφική ενίσχυση) στις εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές. Η σκιαγραφική ενίσχυση είναι εύρημα με μεγάλη ειδικότητα (96%) αλλά χαμηλή ευαισθησία [43]. Οι Skouras et al., σε μια αναδρομική μελέτη με 63 ασθενείς με Π.Σ. το 2010 έδειξαν ότι ασθενείς με πάχος υπεζωκοτικού υγρού <20cm σε CT θώρακος τις πρώτες 24 ώρες μάλλον δεν θα χρειαστούν χειρουργική παρέμβαση [44]. Τέλος, στη CT θώρακος ασθενών με Π.Σ. μπορεί να αναδειχθεί λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου σε ποσοστό 36% [45].

- Μαγνητική τομογραφία θώρακος (MRI):

Οι T1 ακολουθίες της MRI επιτρέπουν μια λεπτομερή ανάλυση των στοιβάδων του θωρακικού τοιχώματος με αποτέλεσμα την ανάδειξη μιας πιθανής διήθησης αυτού

από φλεγμονώδη ή νεοπλασματικά αίτια. Οι μη επιπλεγμένες Π.Σ. φαίνεται ότι δεν προκαλούν ορατές αλλαγές στο θωρακικό τοίχωμα [46].

- Αξονική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (FDG PET-CT):

Η FDG PET-CT προσφέρει μοναδικές λειτουργικές πληροφορίες που συμπληρώνει τη συμβατική ανατομική απεικόνιση των όγκων του υπεζωκότα στους οποίους μπορεί να οφείλεται η συλλογή υπεζωκοτικού υγρού. Έχει αποδειχθεί χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση της καλοήθους από την κακοήθη υπεζωκοτική πάχυνση ενώ αποκτά όλο και μεγαλύτερο ρόλο στη διαχείριση του μεσοθηλιώματος, συμβάλλοντας στη σταδιοποίηση και στην παρακολούθηση της απόκρισης στην θεραπεία. Ωστόσο, η γνώση των πιθανών παγίδων της FDG PET-CT στην αξιολόγηση της υπεζωκοτικής νόσου είναι σημαντική για την αποφυγή λανθασμένης διάγνωσης όπως στην περίπτωση της διαφορικής διάγνωσης όγκων με χαμηλή μεταβολική πρόσληψη όπως το επιθηλιακό μεσοθηλίωμα ή αντίθετα καλοηθών καταστάσεων με αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα όπως φλεγμονώδεις καταστάσεις π.χ πλευρίτιδα ή η φλεγμονή που ακολουθεί την πλευρόδεση [47].

1.2.6 Βιοχημικά χαρακτηριστικά Π.Σ./Ε

Οι Π.Σ./Ε συνιστούν εξιδρωματικές συλλογές σύμφωνα με τα κριτήρια του Light [48]. Αν και τα κριτήρια του Light αποτελούν το “Gold Standard” τα τελευταία 45 χρόνια στο διαχωρισμό των διδρωματικών από τις εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές, ωστόσο, ταξινομούν λανθασμένα περίπου το 25% των διδρωμάτων ως εξιδρώματα σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν λάβει διουρητικά [49].

Πολλές βιοχημικές παράμετροι του πλευριτικού υγρού έχουν μελετηθεί ώστε να δύναται να εκτιμηθεί η βαρύτητα και να προβλεφθεί ως εκ τούτου η πορεία της νόσου. Για τη διάκριση της επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής, το pH, η γλυκόζη (Glu) και η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) υπερέχουν από δείκτες όπως η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), προκαλσιτονίνη (PCT), λιποπολυσακχαριδική-δεσμευτική πρωτεΐνη (LBP) και sTREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1). pH του υπεζωκοτικού υγρού <7,20 θεωρείται παράγοντας φτωχής

έκβασης και θέτει την ένδειξη τοποθέτησης σωλήνα παροχέτευσης [2]. Η μέτρηση του pH οφείλει να γίνεται κάτω από αυστηρά αναερόβιες συνθήκες και να μετράται άμεσα σε αναλυτή αερίων αρτηριακού αίματος [50,51].

1.2.7 Μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης

- Καλλιέργεια υπεζωκοτικού υγρού

Σε κάθε ασθενή με Π.Σ./Ε το υπεζωκοτικό υγρό θα πρέπει να καλλιεργείται για βακτήρια (αερόβια και αναερόβια) και επί ενδείξεων για μυκοβακτηρίδια. Επίσης, θα πρέπει να εμβολιάζεται σε φιάλες αιμοκαλλιεργείων παρά την κλίνη του αρρώστου επειδή αυξάνεται η ευαισθησία απομόνωσης κάποιου παθογόνου κατά 20%. Όσον αφορά τις καλλιέργειες μυκοβακτηριδίων, συστήνεται η χρήση συστήματος BACTEC με εμβολιασμό και εδώ του υπεζωκοτικού υγρού παρά την κλίνη. Εάν δεν υπάρχει η δυνατότητα άμεσου εμβολιασμού, θα πρέπει να αποστέλλεται στο μικροβιολογικό εργαστήριο μέσα σε αναερόβιο δοχείο μεταφοράς σε θερμοκρασία δωματίου. Επίσης, θα πρέπει να διενεργείται χρώση Gram [34].

- Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά

Τα βακτηριολογικά χαρακτηριστικά των Π.Σ./Ε με θετικές καλλιέργειες έχουν αναδειχτεί μέσα από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες. Σε αυτές αναδεικνύονται διαφορές ανάμεσα στην υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας και στην ενδονοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη.

Μικροβιολογικά δεδομένα από την MIST (Multicenter Intrapleural Sepsis Trial) 1, τη μεγαλύτερη πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη υπεζωκοτικής σήψης με 454 συμμετέχοντες, δείχνουν ότι η υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας στους ενήλικες πιο συχνά είναι στρεπτοκοκκική (52%), με το 24% να ανήκει στο *Streptococcus milleri* group (anginosus-constellatus-intermedius) και το 21% στον *Streptococcus pneumoniae*, 20% στα αναερόβια μικρόβια, 10% στον *Staphylococcus aureus* και 8% στα εντεροβακτηριδιακά (συμπεριλαμβανομένων των *Escherichia coli* και *Proteus spp*) [52].

Αντίθετα, η ενδονοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη στους ενήλικες πιο συχνά προκαλείται από τον *Staphylococcus aureus* (35%), ειδικά τον methicillin-resistant (MRSA), 18% από τα εντεροβακτηριδιακά, 18% από τον *Streptococcus spp* (7% *Streptococcus milleri group*, 5% *Streptococcus pneumoniae*), 12% από τον *Enterococcus spp* και 8% από τα αναερόβια. Έτσι, σε περιστατικά εμπύνητος από υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας φαίνεται ότι τα παθογόνα που απομονώνονται είναι πολυευαίσθητα gram θετικά ενώ στις περιπτώσεις ενδονοσοκομειακής υπεζωκοτικής λοίμωξης παρατηρούνται gram αρνητικά [33, 53-55].

Στον Πίνακα 6 ενδεικτικά παρατίθενται οι σημαντικότερες μελέτες υπεζωκοτικής λοίμωξης ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζεται το συχνότερο αίτιο στην υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας σε καθεμία από αυτές.

Πίνακας 6:

ΜΕΛΕΤΗ	ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ Η ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ	ΠΡΩΤΟ ΑΙΤΙΟ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΗΨΗΣ
ALFAGEME ET AL	1993	76 ΑΣΘΕΝΕΙΣ	<i>Staphylococcus aureus</i>
LEMENSE ET AL	1995	43 ΑΣΘΕΝΕΙΣ	<i>Staphylococcus aureus</i>
CHEN ET AL	2000	139 ΑΣΘΕΝΕΙΣ	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
MASKELL ET AL	2005	454 ΑΣΘΕΝΕΙΣ	<i>Streptococcus milleri group</i>
AHMED ET AL	2006	47 ΑΣΘΕΝΕΙΣ	<i>Streptococcus milleri group</i>
LIN ET AL	2010	169 ΜΙΚΡΟΒΙΑ	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
FALGUERA ET AL	2011	166 ΜΙΚΡΟΒΙΑ	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
RAHMAN ET AL	2011	97 ΜΙΚΡΟΒΙΑ	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
MEYER ET AL	2011	139 ΜΙΚΡΟΒΙΑ	<i>Enterobacteriaceae</i>
MEYER ET AL	2011	291 ΜΙΚΡΟΒΙΑ	<i>Viridans streptococci</i>

MARKS ET AL	2012	406 ΑΣΘΕΝΕΙΣ	<i>Staphylococcus aureus</i>
BRIMS ET AL	2014	713 ΑΣΘΕΝΕΙΣ	<i>Staphylococcus aureus</i>

Αναλύοντας λοιπόν τις διάφορες μελέτες παρατηρείται ότι η μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης σε ασθενείς της κοινότητας φαίνεται ότι διαφέρει ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή. Στην Ισπανία, φαίνεται ότι το πιο συχνό αίτιο είναι ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας, ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο προεξάρχουν οι στρεπτόκοκκοι πλην αυτού της πνευμονίας [52, 56]. Στην Αυστραλία, σε μία μελέτη των Brims et al, αναδεικνύεται πιο συχνό αίτιο υπεζωκοτικής σήψης ο *Staphylococcus aureus* σε ποσοστό 12%, ενώ οι *viridians Streptococci* έπονται με ποσοστό 9%. Αντίθετα, σε μελέτη από την Ταϊβάν, παρατηρούνται υψηλότερα ποσοστά στα gram αρνητικά βακτήρια εκ των οποίων προεξάρχει η *Klebsiella pneumoniae* και τα εντεροβακτηριακά [57, 58].

Η μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης φαίνεται πως εξαρτάται και από την ηλικία. Μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς αποκαλύπτουν υψηλό ποσοστό για τον *Streptococcus pneumoniae* (πάνω από 85%) και τον *Streptococcus pyogenes* [59, 60]. Παρά την επιτυχία του επταδύναμου εμβολίου PVC-7, για τους ορότυπους 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F και 23F, ο πνευμονιόκοκκος παραμένει το πιο συχνό αίτιο παιδιατρικού εμπύηματος [61, 62]. Αυτό αναφέρεται σε μελέτες τόσο από την Ευρώπη όσο και από τις Η.Π.Α [63-65]. Τονίζεται λοιπόν σε αρκετές μελέτες ότι η μείωση της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου οφειλόμενη στον εμβολιασμό με το PVC-7 οδήγησε σε μια αύξηση των λοιμώξεων από ορότυπους του πνευμονιοκόκκου που δεν περιλαμβάνονται στο PVC-7 όπως του ορότυπου 1 ο οποίος σχετίζεται και με επιδημίες [66-67].

Τέλος, στις περισσότερες μελέτες της μικροβιολογίας της υπεζωκοτικής σήψης τονίζεται η ανάγκη ‘ανάγνωσης’ των αρνητικών καλλιεργημάτων τα οποία συνιστούν ένα ποσοστό 40% με τις συμβατικές μεθόδους καλλιέργειας. Ο εμβολιασμός σε φιάλες αιμοκαλλιεργείων αυξάνει την ευαισθησία κατά 20% [68]. Ωστόσο, η μη απομόνωση του παθογόνου από το υπεζωκοτικό υγρό πολλές φορές οδηγεί σε θεραπευτική αποτυχία των εμπειρικών αντιμικροβιακών σχημάτων και υιοθέτηση επεμβατικών τεχνικών.

Η εισαγωγή νέων τεχνολογιών όπως μεθόδων ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων όπως της 16S υπομονάδας του ριβοσωμικού DNA των βακτηρίων στον διαγνωστικό αλγόριθμο δίνει τη δυνατότητα στοχευμένης θεραπείας σε ελάχιστο χρόνο ή τροποποίησης της ήδη χορηγηθείσας αντιμικροβιακής αγωγής [69, 70].

- Καλλιέργεια βιοψίας υπεζωκότα:

Οι καλλιέργειες βιοψίας υπεζωκότα κατευθυνόμενες με υπέρηχο είναι ασφαλείς και βελτιώνουν την ευαισθησία των συμβατικών μεθόδων καλλιέργειας [69]. Σε μία πρόσφατη μελέτη των Psallidas et al (AUDIO STUDY), σε 20 ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη οι οποίοι υποβλήθηκαν σε κατευθυνόμενη υπό υπέρηχο βιοψία, δείχτηκε ότι οι βιοψίες υπεζωκότα είχαν τη μεγαλύτερη διαγνωστική ισχύ (45% έναντι 20% του υπεζωκοτικού υγρού και 10% των αιμοκαλλιιεργειών) [114]. Η υπερηχογραφική καθοδήγηση δίνει το πλεονέκτημα της μεγαλύτερης ασφάλειας ενώ μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό υπεζωκοτικής πάχυνσης [70]. Συνεπώς, τίθεται πλέον η ανάγκη για μεγαλύτερες κλινικές μελέτες προκειμένου να ελεγχθεί ο ρόλος της βιοψίας υπεζωκότα ως μία επιπρόσθετη εξέταση στην υπεζωκοτική σήψη με ή χωρίς τον συνδυασμό μοριακών τεχνικών ενίσχυσης DNA.

1.2.8 Πρόγνωση

Η υπεζωκοτική λοίμωξη είναι μια σοβαρή πάθηση. Πρόσφατα δεδομένα από τη Μεγάλη Βρετανία δείχνουν ότι 30% των ασθενών με υπεζωκοτική λοίμωξη αποβιώνουν ή απαιτείται χειρουργική παρέμβαση. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (>65 ετών) με συννοσηρότητες συχνά δεν μπορούν να ανταπεξέλθουν στην εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση και πάνω από το 1/3 από αυτούς καταλήγει [71]. Η θνητότητα του εμπύματος στις Η.Π.Α υπολογίζεται στο 15% [72,73]. Σε ασθενείς με πνευμονία, ο κίνδυνος θανάτου είναι 6,5 φορές μεγαλύτερος από ότι σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ΠΣ και 3,7 μεγαλύτερος σε αυτούς με ετερόπλευρη ΠΣ, σε σύγκριση με όσους δεν έχουν ΥΣ [74]. Επίσης, καθυστέρηση στην παροχέτευση του εξιδρωματικού υγρού έχει σχετιστεί με υψηλότερη θνητότητα [75].

Παράγοντες που σχετίζονται με μειωμένη πιθανότητα ανταπόκρισης σε συντηρητική αγωγή και αναδεικνύουν την ανάγκη παροχέτευσης σε ασθενείς με Π.Σ είναι:

- Πυώδες υπεζωκοτικό υγρό
- Θετική gram χρώση ή θετική καλλιέργεια
- Γλυκόζη υπεζωκοτικού υγρού <60mg/dL
- pH υπεζωκοτικού υγρού < 7.2
- LDH υπεζωκοτικού υγρού >3 φορές από το ανώτερο όριο της φυσιολογικής τιμής
- Παρουσία εγκυστώσεων [28]

Δεδομένης της αυξημένης θνητότητας της υπεζωκοτικής λοίμωξης έχουν καταβληθεί προσπάθειες πρόβλεψης μέσω αλγορίθμων εκείνων των ασθενών οι οποίοι κατά την εισαγωγή τους παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο θνητότητας. Έναν κλινικό προβλεπτικό αλγόριθμο αποτελεί το RAPID SCORE. Αυτό προέκυψε βασιζόμενο σε δεδομένα από τη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη MIST (Multicenter Intrapleural Sepsis Trial) και περιλαμβάνει τις εξής παραμέτρους: Νεφρική λειτουργία, ηλικία, πυώδης συλλογή, πηγή λοίμωξης (εξωνοσοκομειακή ή ενδονοσοκομειακή) και αλβουμίνη. Οι ασθενείς κατατάσσονται ως χαμηλού κινδύνου (0-2), μέσου κινδύνου (3-4) και υψηλού κινδύνου (5-7) για κίνδυνο θνητότητας. Στην τελευταία κατηγορία ο κίνδυνος θνητότητας έχει υπολογισθεί στο 31-51% στους 3 μήνες. Στόχος της διαστρωμάτωσης αυτής των ασθενών είναι η πρόωμη συζήτηση για τη λήψη επιθετικότερων αποφάσεων (πιθανή χειρουργική παρέμβαση) για ασθενείς υψηλού κινδύνου [76].

Ο παραπάνω αλγόριθμος αν και παρουσιάζει ομοιότητες με το CURB-65 score το οποίο και αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα σοβαρότητας πνευμονίας της κοινότητας, αντανάκλα και τη διαφορετική μικροβιολογία και συμπεριφορά των δύο κλινικών οντοτήτων [77].

1.2.9 Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Οι θεραπευτικές επιλογές των παραπνευμονικών συλλογών κυμαίνονται από μη επεμβατικές θεραπευτικές παρεμβάσεις (αντιμικροβιακή θεραπεία και

παρακολούθηση) έως τη χειρουργική αντιμετώπιση (Βιντεοθωρακοσκοπική εγχείρηση-VATS, θωρακοτομή, ανοικτή παροχέτευση) [78].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΠΑΡΑΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ ΚΑΙ ΕΜΠΥΗΜΑΤΟΣ

Πίνακας 4:

I. ΜΗ Ή ΛΙΓΟ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ

- 1. Αντιβιοτικά**
- 2. Επαναλαμβανόμενες θεραπευτικές παρακεντήσεις**
- 3. Τοποθέτηση θωρακοσωλήνα**
- 4. Τοποθέτηση καθετήρα υπό καθοδήγηση**
- 5. Ενδοϋπεζωκοτική έγχυση ινωδολυτικών φαρμάκων**
- 6. Θωρακοσκόπηση με τοπική αναισθησία**

II. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ

- 1. Βιντεο-θωρακοσκοπική εγχείρηση**
 - 2. Θωρακοτομή**
 - 3. Ανοικτή παροχέτευση**
-

ΜΗ Ή ΛΙΓΟ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία:

Όλοι οι ασθενείς με Π.Σ./Ε πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντιμικροβιακή αγωγή. Η αρχική επιλογή του αντιμικροβιακού συνήθως βασίζεται στην βαρύτητα της κλινικής

κατάστασης του ασθενούς, στην προέλευση της πνευμονίας (εξωνοσοκομειακή, ενδονοσοκομειακή) και στα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα του νοσοκομείου ή της κοινότητας [79]. Όλα τα αντιβιοτικά δεν εμφανίζουν ικανοποιητική διείσδυση στο υπεζωκοτικό υγρό όπως για παράδειγμα οι αμινογλυκοσίδες. Αντίθετα, καλές συγκεντρώσεις στο υπεζωκοτικό υγρό επιτυγχάνονται με τα εξής αντιμικροβιακά: μετρονιδαζόλη, πενικιλίνη, κλινδαμυκίνη, βανκομυκίνη, κεφτριαζόνη, κινολόνες και μακρολίδες [80, 81].

Για τους ασθενείς που νοσηλεύονται με Π.Σ./Ε προτείνεται η κάλυψη και για αναερόβια λοίμωξη εκτός και αν με καλλιέργεια έχει αποδειχθεί πνευμονιοκοκκική υπεζωκοτική σήψη (evidence B). Οι μακρολίδες γενικά δεν συνιστώνται εκτός και αν υπάρχει υψηλή κλινική υποψία άτυπου παθογόνου [2, 82]. Επί θετικής καλλιέργειας υπεζωκοτικού υγρού, η αντιμικροβιακή αγωγή αναπροσαρμόζεται βάσει των αντιβιογραμμάτων. Σε μελέτη των Jimenez et al., ωστόσο, η αλλαγή της αντιμικροβιακής αγωγής σύμφωνα με τις ευαισθησίες του απομονωθέντος μικροβίου δεν οδήγησε σε διαφορά στις ημέρες νοσηλείας ή στην επιβίωση σε σχέση με την εμπειρική θεραπεία [83]. Αν υπάρχει κλινική υποψία ότι η λοίμωξη οφείλεται στον ανθεκτικό στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκο (MRSA), πρέπει εμπειρικά να προστίθεται κάλυψη γι' αυτόν π.χ με βανκομυκίνη στο αντιμικροβιακό σχήμα [84]. Η αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία χορηγείται για 21 ημέρες εφόσον και η ΥΣ έχει υποχωρήσει.

Τέλος, η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση αντιμικροβιακών δεν συστήνεται, αν και υπάρχουν αρκετές μελέτες [85,86] καμία όμως τυχαιοποιημένη.

Παρακολούθηση:

Εάν ο ασθενής έχει παραπνευμονική συλλογή κατηγορίας 1 κατά ACCP, η παρακολούθηση είναι η πλέον συνετή επιλογή.

Επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις:

Οι επαναλαμβανόμενες θεραπευτικές παρακεντήσεις έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της υπεζωκοτικής συλλογής, τουλάχιστον δύο αιώνες. Αυτές συνιστούν τη λιγότερο επεμβατική τεχνική για την αντιμετώπιση των Π.Σ./Ε. Έχει αναφερθεί ότι καθημερινές ή ανά 48 ώρες παρακεντήσεις, ιδανικά υπό ακτινολογική καθοδήγηση,

είναι αποτελεσματικές σε ποσοστό 86-94% ασθενών με εμπύημα [85, 87]. Σε ορισμένα κέντρα εκτελούνται καθημερινές παρακεντήσεις με ή χωρίς υπεζωκοτική πλύση [88]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μεγάλες, τυχαιοποιημένες μελέτες που να εκτιμούν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου και η μέθοδος αυτή δεν συνιστάται.

Θωρακοσωλήνες παροχέτευσης:

Οι τρέχουσες ενδείξεις τοποθέτησης θωρακοσωλήνα αποτελούν: η πυώδης συλλογή, θετική gram χρώση ή θετική καλλιέργεια υπεζωκοτικού υγρού ή pH υπεζωκοτικού υγρού < 7.2. Επίσης, συστήνεται παροχέτευση σε μεγάλες συλλογές με σκοπό τη βελτίωση του αισθήματος της δύσπνοιας [87]. Στο παρελθόν, υπήρχε η πεποίθηση ότι οι μικρού εύρους θωρακοσωλήνες είναι πολύ πιθανόν να αποτύχουν στην παροχέτευση πυωδών συλλογών. Ωστόσο, προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι καθετήρες εύρους 8-12 F εισαγόμενοι στην υπεζωκοτική κοιλότητα με την τεχνική Seltinger υπό απεικονιστική καθοδήγηση έχουν τόσο καλά αποτελέσματα όσο οι μεγάλου εύρους σωλήνες [75,89]. Οι μικροί θωρακικοί σωλήνες παρουσιάζουν το πλεονέκτημα του ότι ο ασθενής πονάει λιγότερο, ωστόσο υπογραμμίζεται ότι στις παραπάνω μελέτες, οι μικροί σωλήνες τοποθετήθηκαν από επεμβατικούς ακτινολόγους άρα η θέση τους ήταν εξαιρετικά ακριβής [90]. Μία αναδρομική τέλος παρατήρηση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σχέση ανάμεσα στο εύρος του σωλήνα και στην έκβαση 405 ασθενών από τη MIST I μελέτη (χειρουργική παρέμβαση-θνητότητα) στους οποίους χρησιμοποιήθηκαν θωρακοσωλήνες και καθετήρες εύρους 8-20 F [91].

Εάν ο θωρακοσωλήνας αποτυγχάνει να παροχετεύσει παρότι είναι βατός, τότε τα εξής ενδεχόμενα θα πρέπει να συζητηθούν: 1) τοποθέτηση σε λάθος θέση [92], 2) ύπαρξη εγκύστωσης, 3) αδυναμία επανέκπτυξης πνεύμονα λόγω ινικής που επικαλύπτει το σπλαχνικό πέταλο του υπεζωκότα. Τέλος, δεν υπάρχει σαφής οδηγία μετά από πόσο χρονικό διάστημα δύναται να αφαιρεθεί ο θωρακοσωλήνας. Γενικά, παραμένει έως ότου ο όγκος του παροχετευθέντος υγρού ημερησίως είναι κάτω από 50cc.

Ενδοϋπεζωκοτική έγχυση ινωδολυτικών παραγόντων:

Η ενδοϋπεζωκοτική ινωδολυτική θεραπεία πρωτοπεριγράφηκε γύρω στο 1940. Οι Tillet et al χρησιμοποίησαν ένα μερικώς κεκαθαρμένο στρεπτοκοκκικό συμπύκνωμα

που περιείχε στρεπτοκινάση και στρεπτοκοκκική DNAαση ενδοϋπεζωκοτικά σε ασθενείς με εμπύημα [93]. Η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση ινωδολυτικών παραγόντων στηρίζεται στην παραδοχή της καταστροφής των ινωδών μεμβρανών που παρατηρούνται στο στάδιο της οργάνωσης του εμπύηματος διευκολύνοντας κατά τον τρόπο αυτό την παροχέτευση του πύου μέσω θωρακικού σωλήνα. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι ινωδολυτικοί παράγοντες οι οποίοι περιγράφονται στον πίνακα 5 [29].

Πίνακας 5:

ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΑ	ΔΟΣΗ	ΔΙΑΛΥΣΗ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ
ΦΑΡΜΑΚΑ			
Στρεπτοκινάση	250000 IU*	100-200 cc N/S#	2 φορές ημερησίως για 3 ημέρες
Ουροκινάση	10000 IU*	100 cc N/S#	1 φορά ημερησίως για 3 ημέρες
Ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου	10-25 mg	100 cc N/S#	Δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες

*IU (international units): διεθνείς μονάδες, #N/S (Normal saline): φυσιολογικός ορός

Μέχρι σήμερα, η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη ινωδολυτικής θεραπείας είναι η Multicenter Intrapleural Sepsis Trial 1 (MIST 1). Στη μελέτη αυτή τοποθετήθηκαν θωρακοσωλήνες σε 427 ασθενείς με επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή ή εμπύημα και στη συνέχεια χορηγήθηκε στρεπτοκινάση ή εικονικό φάρμακο. Δεν προέκυψε όφελος από τη χορήγηση στρεπτοκινάσης στην επιβίωση, στις ημέρες νοσηλείας και στην ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης. Ωστόσο, υπήρξε κριτική όσον αφορά τη μεθοδολογία και την πρακτική που ακολουθήθηκε από τα 52 Κέντρα που συμμετείχαν, ανάμεσα στα άλλα ότι η παρουσία εγκύστωσης του υπεζωκοτικού υγρού δεν ήταν προαπαιτούμενο για την ένταξη του ασθενούς στη μελέτη [94-96].

Επίσης, η στρεπτοκινάση συχνά χάνει την αποτελεσματικότητά της εξαιτίας ανοσοεπαγόμενης αδρανοποίησης από αναστολείς που υπερπαράγονται σε τέτοιες καταστάσεις φλεγμονής. Έτσι, σε διάφορες μελέτες γίνεται χρήση του ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (t-PA) ως ινωδολυτικό παράγοντα με εκτιμώμενο ποσοστό επιτυχίας 86% [97, 98].

Μια πρόσφατη μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο, συνέκρινε τα αποτελέσματα της ενδοϋπεζωκοτικής έγχυσης t-PA, της ανασυνδυασμένης DNAάσης, και των δύο παραγόντων ή του φυσιολογικού ορού στην αντιμετώπιση της παραπνευμονικής συλλογής (MIST II trial). Ωστόσο, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά την έγχυση t-PA ή DNAάσης μόνο. Ο συνδυασμός όμως αυτών βελτίωσε την παροχέτευση του υγρού, τη συχνότητα της χειρουργικής παρέμβασης και τις ημέρες νοσηλείας [99]. Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο στην MIST I όσο και στην MIST II, η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση χρησιμοποιήθηκε σαν θεραπεία ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς, τη στιγμή της διάγνωσης της υπεζωκοτικής λοίμωξης.

Σε μία μελέτη παρατήρησης των Piccolo et al, ο συνδυασμός t-PA/DNase ήταν επιτυχής στο 92% από 107 ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη που αντιμετωπιζόταν με θωρακοσωλήνα και αντιβίωση. Στο 84% αυτών τα ινωδολυτικά χρησιμοποιήθηκαν ως θεραπεία διάσωσης, όταν ο ασθενής δεν βελτιωνόταν. Τα $\frac{3}{4}$ των ασθενών είχαν πάνω από μία συννοσηρότητα και 15% αυτών σημαντική συννοσηρότητα που τους καθιστούσε «πτωχούς υποψήφιους» για χειρουργική παρέμβαση [100].

Τέλος, σε μία μελέτη των Bobek et al, αξιολογήθηκε η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση της dornase-alpha που συνιστά ένα υψηλά κεκαθαρμένο διάλυμα ανασυνδυασμένης ανθρώπινης δεσοξυριβονουκλεάσης (palmozyme) σε 10 ασθενείς με εμπύημα. Από αυτούς, 5 εξήλθαν του νοσοκομείου μετά από πλήρη επανέκπτυξη των πνευμόνων. Ωστόσο, υπογραμμίζεται η ανάγκη περισσότερων μελετών, καθόσον το μέγεθος του δείγματος ήταν πολύ μικρό [101]. Οι συνηθέστερες παρενέργειες της ινωδολυτικής θεραπείας είναι η αιμορραγία εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας η οποία σε ποσοστό 2% χρειάζεται μετάγγιση, πόνος ιδιαίτερα με την χορήγηση της πρώτης δόσης ενώ αντενδείκνυται σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση και βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο [102].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Βρετανικής Εταιρίας του 2010, δεν υπάρχει ένδειξη για την ενδοϋπεζωκοτική χρήση ινωδολυτικών σε ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή στην καθημερινή κλινική πράξη. Σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες της ACCP του 2003, τα ινωδολυτικά είναι αποδεκτή προσέγγιση για ασθενείς με κατηγορία 3 και 4 υπεζωκοτική σήψη κατά ACCP [2].

Θωρακοσκόπηση:

Στις μέρες μας η θωρακοσκόπηση χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο, λόγω των πλεονεκτημάτων των οποίων παρουσιάζει σε σχέση με τη θωρακοτομή όσον αφορά τον λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο, το μικρότερο κόστος, τις λιγότερες ημέρες νοσηλείας και το καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα ως απότοκο της ελάχιστης παρέμβασης στον υπεζωκοτικό χώρο [28]. Η θωρακοσκόπηση υπό τοπική αναισθησία (medical thoracoscopy) χρησιμοποιείται κυρίως για λήψη βιοψίας υπεζωκότα σε υπεζωκοτική συλλογή άγνωστης αιτιολογίας και όχι τόσο για θεραπεία της υπεζωκοτικής λοίμωξης.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ:

Θωρακοσκοπική χειρουργική με τη βοήθεια video (Video Assisted Thoracoscopic Surgery),

[103-105]

Η μέθοδος εκλογής για την χειρουργική αντιμετώπιση της υπεζωκοτικής λοίμωξης είναι η VATS, με ποσοστό επιτυχίας 60-100% ενώ παρέχει και την δυνατότητα μετατροπής της σε ανοικτή θωρακοτομή ως αναφέρθηκε σε περίπτωση αδυναμίας πλήρους παροχέτευσης του ινωπυώδους υλικού και μη πλήρους επανέκπτυξης του πνεύμονα [106].

Όσον αφορά τη θωρακοσκόπηση και τα ινωδολυτικά ως θεραπεία για την υπεζωκοτική σήψη, σε μια μικρή, τυχαιοποιημένη μελέτη που συγκρίνει τις δύο προσεγγίσεις συμπεραίνεται ότι η αρχική προσέγγιση με VATS σχετίστηκε με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, μικρότερο χρόνο και κόστος νοσηλείας σε σχέση με τη θεραπεία με τα ινωδολυτικά [107]. Σε μία άλλη προοπτική μελέτη των Shawn D et al., σε παιδιατρικούς ασθενείς έγινε σύγκριση μεταξύ της VATS και της ινωδολυτικής θεραπείας με r-TPA. Σε 3 ασθενείς της ομάδας των ινωδολυτικών χρειάστηκε VATS για οριστική θεραπεία ενώ σε 2 ασθενείς της ομάδας της VATS

χρειάστηκε μηχανική υποστήριξη μετά τη θεραπεία και ένας εξ αυτών προσωρινή αιμοδιάλυση [108]. Σε μια παρόμοια μελέτη των Sonnappa et al., έγινε σύγκριση της ινωδολυτικής θεραπείας με ουροκινάση με τη VATS. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις 2 προσεγγίσεις, ωστόσο υπογραμμίζουν το υψηλότερο κόστος της VATS [109].

Θωρακοτομή:

Κατά την θωρακοτομή πραγματοποιείται αποφλοίωση προκειμένου να αφαιρεθεί ο ινώδης ιστός από τα δύο πέταλα του υπεζωκότα και λύνονται οι συμφύσεις για να παροχέτευτεί το πύον από την υπεζωκοτική κοιλότητα [110]. Έτσι, επιτυγχάνεται η έκπτυξη του υποκείμενου πνεύμονα. Ωστόσο, είναι μια μεγάλη επέμβαση γι' αυτό και σημαντικά εξασθενημένοι ασθενείς δεν είναι καλοί υποψήφιοι γι' αυτήν. Επίσης, δεν υπάρχουν απεικονιστικά κριτήρια για να επιλέξει κανείς τη θωρακοτομή αντί για τη VATS και η επιλογή γίνεται διεγχειρητικά.

Η θωρακοτομή παρουσιάζει θνητότητα 3-10%. Συνιστά θεραπεία εκλογής σε α) 'παγιδευμένο πνεύμονα' λόγω σχηματισμού ιώδους φλοιού στον σπλαχνικό υπεζωκότα, β) βρογχοπλευρικό συρίγγιο και γ) μεσοθωρακίτιδα. Ωστόσο, η παρουσία εκτεταμένου ινοθώρακα δεν συνιστά ένδειξη αποφλοίωσης σε έναν ασθενή που βελτιώνεται.

Ανοικτή παροχέτευση:

Οι επεμβάσεις ανοικτής παροχέτευσης χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της υπεζωκοτικής σήψης όταν άλλες τεχνικές αποτυγχάνουν. Συνίσταται είτε σε εκτομή τμημάτων έως τριών πλευρών και εισαγωγή ενός ή περισσοτέρων, μεγάλης διαμέτρου σωλήνων μέσα στην εμπνηματική κοιλότητα είτε στην παροχέτευση με ανοικτό κρημό [111]. Με τη διαδικασία της ανοικτής παροχέτευσης, η κοιλότητα του υπεζωκότα εκτίθεται στην ατμοσφαιρική πίεση. Έτσι, αν τα δύο πέταλα του υπεζωκότα που βρίσκονται παρακείμενα στην εμπνηματική κοιλότητα δεν φλεγμαίνουν, δημιουργείται πνευμοθώρακας. Είναι σημαντικό λοιπόν να μην οδηγείται νωρίς ο ασθενής σε ανοικτή παροχέτευση. Τέλος, ο χρόνος epούλωσης της θέσης παροχέτευσης είναι αρκετά μεγάλος.

Συμπερασματικά, η βέλτιστη αντιμετώπιση των Π.Σ./Ε καθορίζεται από τις απαντήσεις σε βασικά ερωτήματα όπως το αν και πώς πρέπει να παροχετευθεί η συλλογή [112]. Η αρχική απεικόνιση και τα αποτελέσματα της διαγνωστικής παρακέντησης, συμπεριλαμβανομένης της όψης, της οσμής και του pH παρέχουν τις πρώτες πληροφορίες προσδιορίζοντας την ανάγκη ή μη παροχέτευσης. Η παρουσία πυώδους υπεζωκοτικού υγρού υπαγορεύει την ανάγκη άμεσης εκκένωσης. Επιπλέον στοιχεία αποτελούν η θετική gram χρώση, η θετική καλλιέργεια, τιμή pH <7.2 και Glu < 60mg/dL [113].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μικροβιολογία της υπεζωκοτικής σήψης σε ασθενείς της κοινότητας φαίνεται ότι διαφέρει ανάλογα με την χώρα. Ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο προεξάρχουν στρεπτόκοκκοι πλην αυτού της πνευμονίας, στην Ισπανία φαίνεται ότι το πιο συχνό μικρόβιο είναι ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας. Η γνώση της μικροβιολογίας του νοσήματος αυτού είναι απαραίτητη προκειμένου να αποφασιστεί η εμπειρική θεραπεία που θα πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς. Για την Ελλάδα δεν υπάρχουν σχετικά στοιχεία.

Η παρούσα διατριβή σχεδιάστηκε έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί μια περιγραφική μελέτη με στόχο την ανίχνευση της μικροβιολογίας της υπεζωκοτικής σήψης της κοινότητας, στη χώρα μας.

Πιο συγκεκριμένα, οι επιμέρους στόχοι της παρούσας μελέτης ήταν:

- Η καταγραφή των παθογόνων που προκαλούν υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας σε αναδρομικό και προοπτικό επίπεδο.
- Ο προσδιορισμός του βέλτιστου αντιμικροβιακού σχήματος για τη θεραπεία της υπεζωκοτικής σήψης στον συγκεκριμένο πληθυσμό
- Η συσχέτιση δημογραφικών, κλινικών και απεικονιστικών χαρακτηριστικών των ασθενών κατά την είσοδο με τον κίνδυνο θανάτου και την παρουσία συγκεκριμένου είδους μικροβίου ή ύπαρξη ανθεκτικότητας αυτού.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη αποτέλεσαν:

- ✓ Ηλικία άνω των 18 ετών
- ✓ Θετική καλλιέργεια του υπεζωκοτικού υγρού

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν:

- ✓ Πλευρίτιδα οφειλόμενη σε ενδονοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη ή σχετιζόμενη με παροχές ιατρικής φροντίδας
- ✓ Πλευρίτιδα οφειλόμενη στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ή σε non-tuberculous mycobacteria (NTM)
- ✓ Τραυματικό εμπύημα
- ✓ Πλευρίτιδα οφειλόμενη σε εξωθωρακική σήψη

Η παρούσα μελέτη διαμορφώθηκε σε δύο σκέλη: το πρώτο αφορούσε μια αναδρομική περιγραφική μελέτη και το δεύτερο μια προοπτική μη-παραεμβατική μελέτη.

A) ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΟ ΣΚΕΛΟΣ:

Στο αναδρομικό σκέλος της μελέτης αναγνωρίστηκαν οι περιπτώσεις θετικών καλλιεργημάτων από τα αρχεία του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 2012 έως τον Δεκέμβριο του 2013, σε τέσσερα μεγάλα νοσοκομεία της χώρας (Γ.Ν.Ν.Θ.Α Η Σωτηρία, Γ.Ν.Α Ο Ευαγγελισμός, Π.Γ.Ν Λάρισας, Γ.Ν Θεσσαλονίκης Γ. Παπανικολάου). Εν συνεχεία, καταγράφηκαν τα μικρόβια και οι ευαισθησίες. Για το αναδρομικός σκέλος δεν απαιτήθηκε η συγκατάθεση του ασθενή. Η υποψήφια διδάκτορας και οι συνεργαζόμενοι γιατροί ανά κέντρο, ανασκόπησαν τα κλινικά δεδομένα από τον φάκελο του ασθενούς για να αντληθούν πληροφορίες σχετικά με τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στην μελέτη.

B) ΠΡΟΟΠΤΙΚΟ ΣΚΕΛΟΣ:

Στο προοπτικό σκέλος της μελέτης εντάχθηκαν ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύθηκαν σε έξι νοσοκομεία της χώρας (Γ.Ν.Ν.Θ.Α Η Σωτηρία, Γ.Ν.Α Ο Ευαγγελισμός, Γ.Ν.Α Σισμανόγλειον, 401 Γ.Σ.Ν.Α, Π.Γ.Ν Λάρισας, Γ.Ν Θεσσαλονίκης Γ. Παπανικολάου) από τον Ιανουάριο του 2014 έως τον Μάιο του 2018. Η ανακάλυψη των περιπτώσεων βασίστηκε στα δεδομένα του κατά τόπους Μικροβιολογικού Εργαστηρίου. Ο υπεύθυνος ιατρός-ερευνητής επικοινωνούσε τηλεφωνικά ανά τακτά χρονικά διαστήματα (1-2 φορές/εβδομάδα) με τα Μικροβιολογικά Εργαστήρια των έξι νοσοκομείων. Όταν ανιχνευόταν κάποια θετική καλλιέργεια του υπεζωκοτικού υγρού, οι τοπικοί ερευνητές ανά νοσοκομείο ειδοποιούνταν από τον υπεύθυνο ιατρό-ερευνητή και προσέγγιζαν τον ασθενή προκειμένου να διαπιστώσουν αν πληρούσε τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη (ως αναφέρθηκαν παραπάνω). Εφόσον ο ασθενής συναινούσε γραπτώς για τη συμμετοχή του στη μελέτη εν συνεχεία τα κλινικά και μικροβιολογικά στοιχεία αυτού αποθηκεύονταν στην κεντρική βάση δεδομένων. Αυτόματα, βάσει των κλινικών στοιχείων ο ασθενής κατατασσόταν σε μία από τις παρακάτω κατηγορίες (οι ορισμοί αυτών έχουν αναφερθεί στην εισαγωγή):

A) υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας

B) υπεζωκοτική λοίμωξη σχετιζόμενη με παροχές ιατρικής φροντίδας ή ενδονοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη. Οι ασθενείς αυτοί εξαιρούνταν από τη μελέτη

Τα δημογραφικά/κλινικά στοιχεία τα οποία καταγράφηκαν είναι: ηλικία, φύλο, καπνιστική συνήθεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια νευρολογική νόσος, νεοπλασία, σακχαρώδης διαβήτης, κατάχρηση αλκοόλ, ενδοφλέβια χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών, συμπτωματολογία προ της εισαγωγής, έναρξη συμπτωματολογίας σε αριθμό ημερών, προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακής αγωγής, κορεσμός οξυγόνου, κλίμακα RAPID [57]. Τα μικροβιολογικά στοιχεία τα οποία καταγράφηκαν είναι: το είδος του μικροβίου και οι ευαισθησίες του στα αντιμικροβιακά σκευάσματα. Από τον λοιπό εργαστηριακό έλεγχο καταγράφηκαν: ο απόλυτος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ($\times 10^6/\mu\text{L}$), αιμοσφαιρίνη (g/dl),

αιματοκρίτης (%), αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^3/\mu\text{L}$), γαλακτική αφυδρογονάση ορού και υπεζωκοτικού υγρού (U/L), ολικά λευκώματα ορού και υπεζωκοτικού υγρού (g/dL), c-αντιδρώσα πρωτεΐνη, γλυκόζη υπεζωκοτικού υγρού (mg/dL) και pH υπεζωκοτικού υγρού. Τέλος, καταγράφηκαν τα απεικονιστικά ευρήματα εισαγωγής (μέγεθος, θέση συλλογής, ύπαρξη πνευμονίας, εγκυστώσεων) και η θεραπευτική προσέγγιση (χειρουργική προσέγγιση ή μη) και η έκβαση (νοσοκομειακή θνητότητα, θνητότητα στους 3 μήνες).

Η ταυτοποίηση των μικροβίων και ο έλεγχος ευαισθησίας διενεργήθηκαν με το VITEK 2 (Bio Merieux). Τα δεδομένα μικροβιακής αντοχής προήλθαν τόσο από το αναδρομικό όσο και από το προοπτικό σκέλος της μελέτης. Πολυανθεκτικά (Multi-drug Resistant - MDR) χαρακτηρίστηκαν τα μικρόβια που παρουσιάζουν αντοχή σε τουλάχιστον τρεις κατηγορίες αντιβιοτικών που συνήθως είναι δραστικές για το συγκεκριμένο παθογόνο [102].

Στατιστική ανάλυση

Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν 45 ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας στο αναδρομικό σκέλος και αντίστοιχα 113 ασθενείς στο προοπτικό. Ακολούθησε η στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα Stata v.14 (Stata Corp., TX USA). Ως δείκτης στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε: p-values <0.05. Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού παρατίθενται ως απόλυτες (N) και σχετικές συχνότητες για τις κατηγορηματικές μεταβλητές και ως median/interquartilerange (IQR) για τις συνεχείς. Μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για να προσδιοριστούν προγνωστικοί παράγοντες καθώς και η σχέση δημογραφικών/κλινικών και απεικονιστικών χαρακτηριστικών των ασθενών κατά την είσοδο με τον κίνδυνο θανάτου και την παρουσία συγκεκριμένου είδους μικροβίου ή ύπαρξη ανθεκτικότητας αυτού. Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης που θεωρήθηκαν σημαντικά για την κλινική έκβαση, χρησιμοποιήθηκαν και στην πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητα από το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στη μονοπαραγοντική ανάλυση.

Το έντυπο συναίνεσης του ασθενούς (έντυπο 1) και το έντυπο καταγραφής της υπεζωκοτικής λοίμωξης (έντυπο 2) παρατίθενται στο Παράρτημα.

3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Χαρακτηριστικά ασθενών

Από τους 158 ασθενείς που αναγνωρίστηκαν με θετική καλλιέργεια υπεζωκοτικού υγρού, οι 45 άνηκαν στο αναδρομικό σκέλος της μελέτης (28,5%) και οι 113 στο προοπτικό (71,5%). Η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 62 έτη (48.0-74.5), με αναλογία άνδρες: γυναίκες 2,42. Τα δημογραφικά, κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ασθενών περιγράφονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7:

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Φύλο, άρρεν, N (%)	80 (70.8)
Ηλικία, έτη, Διάμεση (ΔΤΔ)	62.0 (48.0-74.5)
Καπνιστής ή πρώην καπνιστής, N (%)	71 (62.8)
Χρόνια καρδιακή νόσος, N (%)	23 (20.4)
Χρόνια νεφρική νόσος, N (%)	4 (3.5)
Αγγειοεγκεφαλική νόσος, N (%)	19 (16.8)
Νεοπλασία, N (%)	26 (23.0)
Σακχαρώδης διαβήτης, N (%)	14 (12.4)
Κατάχρηση αλκοόλ, N (%)	13 (11.5)
Χρήση ενδοφλέβιων ουσιών, N (%)	12 (10.6)

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΠΡΟ ΤΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

Εμπύρετο, N (%)	78 (69.0)
Βήχας, N (%)	64 (56.6)
Θωρακαλγία, N (%)	70 (61.9)
Διάρκεια συμπτωμάτων, Διάμεση (ΔΤΔ)	7.0 (3.0-10.0)
Προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών, N (%)	32 (28.3)

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ (Ακτινογραφία θώρακος)

Αριστερή υπεζωκοτική συλλογή, N (%)	55 (48.7)
Παρουσία πύκνωσης, N (%)	74 (65.5)
Εγκυστωμένη υπεζωκοτική συλλογή, N (%)	57 (50.4)
Μέγεθος υπεζωκοτικής συλλογής, N (%)	
Πλευροδιαφραγματική γωνία	2 (1.8)
<25%	37 (32.7)
26-50%	42 (37.2)
51-75%	25 (22.1)
>75%	7 (6.2)

Κορεσμός αιμοσφαιρίνης (%) , ανά 1 μον., Διάμεσος (ΔΤΔ)	91.0 (88.0-93.5)
--	------------------

Rapid κλίμακα κινδύνου

Χαμηλή (0-2), N (%)	43 (38.1)
---------------------	-----------

Μέση (3-4), N (%)	47 (41.6)
Υψηλή (5-7), N (%)	22 (19.5)
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ	
Πυώδες, N (%)	60 (53.1)
pH, Διάμεση (ΔΤΔ)	6.9 (6.8-7.1)
Γλυκόζη, mg/dL, Διάμεση (ΔΤΔ)	5.0 (1.0-59.0)
Ολικές πρωτεΐνες, g/dL, Διάμεση (ΔΤΔ)	3.9 (3.0-4.9)
Γαλακτική αφυδρογονάση, U/L, Διάμεση (ΔΤΔ)	2707 (1186-8550)
Πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα, %, Διάμεση (ΔΤΔ)	80 (70-92)
Ολικός αριθμός κυττάρων, /μL, Διάμεση (ΔΤΔ)	15625 (3900-43200)
Blood tests characteristics	
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, /μL, Διάμεση (ΔΤΔ)	18100 (12500-24100)
Πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα, %, Διάμεση (ΔΤΔ)	86.4 (80.0-91.0)
Αριθμός αιμοπεταλίων, /μL, Διάμεση (ΔΤΔ)	328000 (249000-447000)
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/dL, Διάμεση (ΔΤΔ)	19.8 (12.6-32.4)
Χειρουργική αντιμετώπιση, N (%)	13 (11.5)
Επιβίωση	
Επιβίωση 3 μήνες μετά την έξοδο, N (%)	66 (58.4)
Θνητότητα στους 3 μήνες, N (%)	7 (6.2)
Ενδοσποκομειακή θνητότητα, N (%)	29 (25.7)
Μη διαθέσιμη, N (%)	11 (9.7)

3.2 Μικροβιολογική ανάλυση

Η μικροβιολογική ανάλυση (προσδιορισμός παθογόνων και ευαισθησίες) διενεργήθηκε στο σύνολο του δείγματος (προοπτικό και αναδρομικό σκέλος). Πολυμικροβιακές υπεζωκοτικές συλλογές (>1 παθογόνο) αναγνωρίστηκαν στο 4,4% του αναδρομικού σκέλους της μελέτης και στο 9,7% του προοπτικού. Οι *Staphylococcus epidermis* σε ασθενείς που δεν είχαν κλινική υποψία υπεζωκοτικής λοίμωξης θεωρήθηκαν επιμόλυνση και εξαιρέθηκαν. Τα αποτελέσματα της μικροβιολογικής ανάλυσης των παραπνευμονικών υπεζωκοτικών συλλογών της κοινότητας απεικονίζονται στον Πίνακα 8. Ανθεκτικά στελέχη αναγνωρίστηκαν σε 3 ασθενείς του αναδρομικού σκέλους της μελέτης (6,7%) και σε 16 ασθενείς του προοπτικού (14,2%).

Πίνακας 8

ΠΑΘΟΓΟΝΑ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ N (%)	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ N (%)	ΣΥΝΟΛΟ N(%)
ΣΥΝΟΛΟ	45 (100.0)	113 (100.0)	158 (100.0)
Gram θετικοί κόκκοι	33 (73.3)	79 (69.9)	112 (70.9)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (4.4)	22 (19.5)	24 (15.2)
<i>Streptococcus milleri group</i>	4 (8.9)	18 (15.9)	22 (13.9)
<i>Streptococcus mitis group</i>	7 (15.6)	13 (11.5)	20 (12.7)
Other <i>viridans streptococci</i>	4 (8.9)	17 (15.0)	21 (13.3)
<i>Enterococcus spp</i>	6 (13.3)	8 (7.1)	14 (8.9)
MSSA	7 (15.6)	7 (6.2)	14 (8.9)
MRSA	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
Λοιποί σταφυλόκοκκοι	4 (8.9)	8 (7.1)	12 (7.6)
Λοιποί gram θετικοί κόκκοι	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.3)
Gram αρνητικά βακτήρια	7 (15.6)	9 (8.0)	16 (10.1)
<i>Acinetobacter spp</i>	0 (0.0)	5 (4.4)	5 (3.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2.2)	3 (2.7)	4 (2.5)
<i>Klebsiella spp</i>	5 (11.1)	4 (3.5)	9 (5.7)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2.2)	1 (0.9)	2 (1.3)
Λοιπά gram αρνητικά βακτήρια	2 (4.4)	1 (0.9)	3 (1.9)
Αναερόβια	2 (4.4)	11 (9.7)	13 (8.2)
<i>Fusobacterium spp</i>	1 (2.2)	5 (4.4)	6 (3.8)
<i>Bacteroides spp</i>	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.9)
<i>Prevotella spp</i>	1 (2.2)	11 (9.7)	12 (7.6)
Λοιπά αναερόβια	1 (2.2)	11 (9.7)	12 (7.6)
Μύκητες	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)

MSSA: staphylococcus aureus-methicillin sensitive, MRSA: staphylococcus aureus-methicillin resistant

Ακολούθησαν μονοπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης προκειμένου να συσχετιστούν οι κατηγορίες των μικροβίων με τα δημογραφικά, κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης παρατίθενται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9

Παράγοντες	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
<i>Streptococcus mitis group (streptococcus pneumoniae excl)</i>			
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, /μL	1.47	(0.94, 2.31)	0.092
Αριθμός αιμοπεταλίων, /μL	1.21	(0.98, 1.49)	0.078
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Χρήση ενδοφλέβιων ουσιών	13.38	(3.52, 50.82)	<0.001
Δεξιά υπεζωκοτική συλλογή	2.39	(0.89, 6.42)	0.083
Παρουσία πύκνωσης	6.48	(1.43, 29.47)	0.016
Πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα, %	1.81	(0.92, 3.55)	0.083
<i>Streptococcus milleri group</i>			
Αγγειοεγκεφαλική νόσος	3.15	(1.01, 9.87)	0.049
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, /μL	1.89	(1.06, 3.38)	0.031
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/dL	1.87	(0.99, 3.53)	0.054
<i>Other viridans streptococci</i>			
Αριθμός αιμοπεταλίων, /μL	1.26	(0.97, 1.63)	0.083
<i>Enterococcus spp</i>			
Σακχαρώδης διαβήτης	5.07	(1.06, 24.18)	0.042
Διάρκεια συμπτωμάτων, ημέρες	1.11	(1.01, 1.21)	0.024
Πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα πλευριτικού υγρού, %	0.74	(0.55, 1.01)	0.055
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Πυώδης εμφάνιση	0.13	(0.02, 1.14)	0.066
<i>Acinetobacter spp</i>			
Νεοπλασία	5.48	(0.86, 34.76)	0.071
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Χρόνια καρδιακή νόσος	8.48	(0.73, 97.94)	0.087
<i>Klebsiella spp</i>			
Σακχαρώδης διαβήτης	26.45	(2.53, 276.70)	0.006
Κορεσμός αιμοσφαιρίνης, (%), ανά 1 μον.	0.86	(0.71, 1.03)	0.098
<i>Other gram negative bacteria</i>			
Νεοπλασία	3.39	(1.02, 11.19)	0.046
Σακχαρώδης διαβήτης	9.75	(2.64, 36.07)	0.001
Δύσπνοια	6.28	(0.78, 50.33)	0.084
Πυώδης εμφάνιση	5.72	(1.21, 27.16)	0.028
<i>Anaerobic bacteria</i>			
Αγγειοεγκεφαλική νόσος	2.64	(0.86, 8.10)	0.090
Κλίμακα RAPID			
Χαμηλού (0-2)	1		

Μέσου (3-4)	0.35	(0.11, 1.10)	0.071
Υψηλού (5-7)	0.46	(0.11, 1.86)	0.275
Ph	0.76	(0.57, 1.00)	0.050

Αρκετά κλινικά χαρακτηριστικά των 113 ασθενών του προοπτικού σκέλους φάνηκε να συσχετίζονται με συγκεκριμένα παθογόνα όπως φαίνεται στον Πίνακα 9. Η ενδοφλέβια χρήση ουσιών (OR 13.38) και η παρουσία πύκνωσης στην ακτινογραφία θώρακα (OR 6.48) συσχετίστηκαν με υψηλή πιθανότητα λοίμωξης από *Streptococcus pneumoniae* ($p < 0.001$ και $p < 0.016$ αντίστοιχα). Το θετικό ιστορικό αγγειοεγκεφαλικής νόσου και η υψηλή τιμή λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα συσχετίστηκαν με υψηλό κίνδυνο για λοίμωξη από *Streptococcus milleri* group (OR 3.15, $p = 0.049$ και OR 1.89, $p = 0.031$ αντίστοιχα). Το θετικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη συσχετίστηκε με λοιμώξεις από μικρόβια όπως ο *Enterococcus spp* (OR 5.07, $p = 0.042$), η *Klebsiella spp* (OR 26.45, $p = 0.006$) και άλλα gram αρνητικά μικρόβια (OR 9.75, $p = 0.001$) στο πλευριτικό υγρό. Ακόμη, η μεγαλύτερη διάρκεια συμπτωμάτων φάνηκε να συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο υπεζωκοτικής λοίμωξης από *Enterococcus spp* (OR 1.11, $p = 0.024$) ενώ ασθενείς με ιστορικό νεοπλασίας (εντός 2 ετών, χωρίς θεραπεία τους τελευταίους 3 μήνες) και πυώδους εμφάνισης υπεζωκοτικού υγρού με υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης από άλλα gram αρνητικά μικρόβια (OR 3.39, $p = 0.046$ και OR 5.72, $p = 0.028$ αντίστοιχα).

3.3 Ανάλυση θνητότητας

Η ανάλυση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας και θνητότητας στους 3 μήνες διενεργήθηκε μόνο για τους ασθενείς του προοπτικού σκέλους της μελέτης (N=113). Τα δεδομένα τρίμηνης επιβίωσης δεν είναι διαθέσιμα για 11 ασθενείς του προοπτικού σκέλους διότι αυτοί δεν εμφανίστηκαν στον επανέλεγχο. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα υπολογίστηκε στο 25.6% (29 ασθενείς απεβίωσαν κατά τη νοσηλεία τους). Από τον εναπομείνοντα πληθυσμό, 7 ασθενείς απεβίωσαν μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο (9,6%). Προβλεπτικοί παράγοντες θνητότητας για τους ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας αναλύθηκαν τόσο με μονοπαραγοντικά

μοντέλα στατιστικής ανάλυσης (Πίνακας 10) όσο και με πολυπαραγοντικά μοντέλα (Πίνακας 11).

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση, υψηλότερη θνητότητα παρατηρήθηκε και σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοεγκεφαλικής νόσου ενώ ασθενείς με φυσιολογικό κορεσμό οξυγόνου, απουσία πυρετού και εγκυστωμένης υπεζωκοτικής συλλογής κατά την εισαγωγή τους παρουσίασαν χαμηλότερη θνητότητα (Πίνακας 10).

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι το RAPID score (υψηλό/ μέσο) ήταν ο πιο ισχυρός, ανεξάρτητος, προβλεπτικός παράγοντας τόσο για την ενδονοσοκομειακή όσο και για την τρίμηνη θνητότητα. Το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και της υψηλής τιμής C-αντιδρώσας πρωτεΐνης κατά την εισαγωγή συνδέεται με 5,25 και 2,4 φορές υψηλότερο κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνητότητας αντίστοιχα (Πίνακας 11).

Πίνακας 10 (μονοπαραγοντική ανάλυση)

	Παράγοντες	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
<i>Ενδονοσοκομειακή θνητότητα</i>	Σακχαρώδης διαβήτης	3.67	(1.16, 11.62)	0.027
	Εγκυστωμένη συλλογή	0.35	(0.14, 0.85)	0.021
	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	1.40	(0.76, 2.58)	0.277*
	Κλίμακα RAPID			
	Χαμηλού(0-2)	1		
	Μέσου (3-4)	4.57	(1.19, 17.53)	0.027
	Υψηλού (5-7)	23.33	(5.42, 100.45)	<0.001
<i>Τρίμηνη θνητότητα</i>	Αγγειοεγκεφαλική νόσος	3.19	(1.15, 8.89)	0.026
	Πυρετός	0.40	(0.16, 0.99)	0.048
	Εγκυστωμένη συλλογή	0.29	(0.12, 0.68)	0.004
	Hb κορεσμός (%), /1μονάδα	0,92	(0.84, 1.00)	0,048
	Κλίμακα RAPID			
	Χαμηλού (0-2)	1		
	Μέσου (3-4)	3.91	(1.27,12.05)	0.018
	Υψηλού (5-7)	19.80	(4.97, 78.84)	<0.001

* Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης που θεωρήθηκαν σημαντικά για την κλινική έκβαση, χρησιμοποιήθηκαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητα από το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στην μονοπαραγοντική. C.I =Confidence interval

Πίνακας 11 (πολυπαραγοντική ανάλυση)

	Παράγοντες	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
<i>Ενδονοσοκομειακή θνητότητα</i>	Σακχαρώδης διαβήτης	5.25	(1.14, 24.22)	0.034
	Κλίμακα RAPID			
	Χαμηλού (0-2)	1		
	Μέσου (3-4)	11.95	(1.62, 88.46)	0.015
	Υψηλού (5-7)	48.74	(5.12, 464.14)	0.001
	Εγκυστωμένη συλλογή C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	0.51	(0.15, 1.67)	0.266
		2.40	(1.07, 5.41)	0.034
<i>Τρίμηνη θνητότητα</i>	Κλίμακα RAPID			
	Χαμηλού (0-2)	1		
	Μέσου (3-4)	3.74	(1.13, 12.34)	0.031
	Υψηλού (5-7)	12.28	(2.68, 56.38)	0.001
	Αγγειοεγκεφαλική νόσος	2.07	(0.64, 6.70)	0.225
	Πυρετός	0.46	(0.15, 1.44)	0.183
	Εγκυστωμένη συλλογή	0.62	(0.22, 1.79)	0.379
	Hb κορεσμός (%), /1μονάδα	0.95	(0.86, 1.05)	0.350

3.4 Μελέτη ευαισθησίας στην αντιμικροβιακή θεραπεία

Για τη μελέτη της ευαισθησίας των στελεχών καθενός ασθενούς στην αντιμικροβιακή θεραπεία (μονοθεραπεία ή συνδυασμός αντιμικροβιακών φαρμάκων), συμμετείχαν ασθενείς τόσο από το αναδρομικό όσο και από το προοπτικό σκέλος. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον πίνακα 12.

Πίνακας 12

Μονοθεραπεία/συνδυασμός αντιμικροβιακών	% Ευαισθησία (95% CI)
Πενικιλίνη G	56.0 (47.4, 64.4)
Κλινδαμυκίνη	66.0 (57.5, 73.7)
Κεφτριαξόνη	73.0 (64.9, 80.2)
Αμινοπενικιλίνη με τον αναστολέα	82.3 (74.9, 88.2)

Αναπνευστική κινολόνη	86.5 (79.8, 91.7)
Πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη	90.1 (83.9, 94.5)
Μεροπενέμη	93.6 (88.2, 97.0)
Λινεζολίδη	85.8 (78.9, 91.1)
Αμινοπενικιλίνη με τον αναστολέα+Κλινδαμυκίνη	87.9 (81.4, 92.8)
Αμινοπενικιλίνη με τον αναστολέα+Αναπνευστική Κινολόνη	92.9 (87.3, 96.5)
Κεφτριαξόνη+Αναπνευστική Κινολόνη	89.4 (83.1, 93.9)
Πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη+Κλινδαμυκίνη	91.5 (85.6, 95.5)
Πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη+Αναπνευστική Κινολόνη	92.9 (87.3, 96.5)
Μεροπενέμη+Λινεζολίδη	94.3 (89.1, 97.5)

C.I =Confidence interval

Όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 12, η πενικιλίνη G αναδείχθηκε ως η λιγότερο «αποτελεσματική» αντιμικροβιακή μονοθεραπεία σε ποσοστό 56% ενώ η μεροπενέμη ως η περισσότερη «αποτελεσματική» σε ποσοστό 93,6% για τη θεραπεία της υπεζωκοτικής λοίμωξης της κοινότητας. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι πολλοί κοινοί συνδυασμοί αντιμικροβιακών φαρμάκων παρουσιάζουν ποσοστά «αποτελεσματικότητας» πάνω από 88%. Θα πρέπει να διευκρινίσουμε ότι καλούμε «αποτελεσματικό» ένα αντιβιοτικό ή συνδυασμό αντιβιοτικών όταν *in vitro* το παθογόνο ή τα παθογόνα που καλλιεργήθηκαν στο υπεζωκοτικό υγρό του ασθενούς είναι ευαίσθητα σε αυτό το αντιβιοτικό ή τον συνδυασμό των αντιβιοτικών.

Τέλος, ακολούθησαν μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης προκειμένου να ανευρεθούν παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με θεραπευτική αποτυχία συνδυασμού αντιμικροβιακών φαρμάκων σε ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας. Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης δίνονται στον πίνακα 13 και της πολυπαραγοντικής στον πίνακα 14.

Πίνακας 13 (μονοπαραγοντική ανάλυση)

Παράγοντες	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
<i>Αμινοπενικιλίνη με τον αναστολέα+Κλινδαμυκίνη</i>			
Σακχαρώδης διαβήτης	4.28	(1.07, 17.08)	0.040
Παρουσία πύκνωσης	0.28	(0.08, 0.97)	0.045

Αμινοπενικιλίνη με τον αναστολέα+Αναπνευστική Κιολόνη			
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	12.86	(0.72, 228.85)	0.082*
Νεοπλασία	3.09	(0.71, 13.40)	0.132*
Παρουσία πύκνωσης	3.36	(0.64, 17.54)	0.151*
Κεφτριαζόνη+Αναπνευστική κιολόνη			
Φύλο, θήλυ	4.30	(1.11, 16.62)	0.034
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	9.78	(0.56, 169.95)	0.118*
Σακχαρώδης διαβήτης	5.85	(1.39, 24.72)	0.016
Πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη+Κλινδαμυκίνη			
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	11.12	(0.63, 195.17)	0.099*
Προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών	3.75	(0.92, 15.21)	0.064*
Πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη+Αναπνευστική κιολόνη			
Νεοπλασία	3.09	(0.71, 13.40)	0.132*
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	12.86	(0.72, 228.25)	0.082*
Παρουσία πύκνωσης	3.36	(0.64, 17.54)	0.151*
Μεροπενέμη+Αινεζολίδη			
Φύλο, θήλυ	7.08	(1.29, 38.95)	0.024
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	15.17	(0.84, 273.53)	0.065*
Νεοπλασία	4.18	(0.87, 20.14)	0.074*
Σακχαρώδης διαβήτης	6.07	(1.18, 31.15)	0.031

* Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης που θεωρήθηκαν σημαντικά για την κλινική έκβαση, χρησιμοποιήθηκαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητα από το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στην μονοπαραγοντική. C.I =Confidence interval

Πίνακας 14 (πολυπαραγοντική ανάλυση)

Παράγοντες	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Αμινοπενικιλίνη με τον αναστολέα+Κλινδαμυκίνη			
Σακχαρώδης διαβήτης	6.93	(1.41, 34.04)	0.017
Παρουσία πύκνωσης	0.25	(0.06, 0.99)	0.048
Αμινοπενικιλίνη με τον αναστολέα+ Αναπνευστική κιολόνη			
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	92.92	(2.61, 306.64)	0.013
Νεοπλασία	4.88	(0.95, 24.99)	0.057
Παρουσία πύκνωσης	7.38	(0.82, 66.43)	0.075
Κεφτριαζόνη+Αναπνευστική κιολόνη			
Φύλο, θήλυ	4.65	(1.07, 20.19)	0.040
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	14.29	(0.63, 324.29)	0.095

Σακχαρώδης διαβήτης	7.86	(1.62, 38.23)	0.011
Πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη+ Κλινδαμυκίνη			
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	21.67	(1.07, 436.82)	0.045
Προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών	4.92	(1.09, 22.31)	0.039
Πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη + Αναπνευστική κινολόνη			
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	92.92	(2.61, 3.306,64)	0.013
Νεοπλασία	4.88	(0.95, 24.99)	0.057
Παρουσία πύκνωσης	7.38	(0.82, 66.43)	0.075
Μεροπενέμη+Αινεζολίδη			
Φύλο, θήλυ	7.31	(1.07, 49.83)	0.042
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	60.86	(1.67, 2219.14)	0.025
Νεοπλασία	6.04	(0.86, 42.61)	0.071
Σακχαρώδης διαβήτης	9.94	(1.32, 75.03)	0.026

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση (Πίνακας 13), αναδείχθηκε ότι παράγοντες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και το γυναικείο φύλο συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο αντοχής σε περισσότερους από έναν συνδυασμούς αντιμικροβιακών. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ισχυρότερος προβλεπτικός παράγοντας αντοχής αναδείχθηκε η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η οποία συνδέεται με 4 από τους 6 συνδυασμούς αντιμικροβιακών φαρμάκων που μελετήθηκαν (ORs 60.86-92.92, minimum p=0.013). Ο σακχαρώδης διαβήτης, το γυναικείο φύλο και η προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών και η παρουσία πύκνωσης στην ακτινογραφία θώρακα συνδέονται σημαντικά με ανθεκτικότητα σε 3, 2 και 1 συνδυασμούς αντιμικροβιακών παραγόντων αντίστοιχα (Πίνακας 14).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, μελετήσαμε τη μικροβιολογία της υπεζωκοτικής σήψης στην Ελλάδα. Τα κυριότερα ευρήματα της μελέτης είναι τα ακόλουθα:

- ✓ Τα πιο κοινά παθογόνα, υπεύθυνα για την υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας στην Ελλάδα είναι οι μη πνευμονιοκοκκικοί στρεπτόκοκκοι.
- ✓ Υπάρχει ισχυρή σχέση της κλίμακας RAPID, του ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη και των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης κατά την εισαγωγή με τον κίνδυνο θανάτου στο νοσοκομείο, ενώ ο κίνδυνος θανάτου στο 3μηνο σχετίζεται μόνο με την κλίμακα RAPID.
- ✓ Αντιμικροβιακά σχήματα όπως οι αμινοπενικιλίνες με τον αναστολέα τους μαζί με μια αναπνευστική κινολόνη ή η κεφτριαξόνη μαζί με μία αναπνευστική κινολόνη φαίνεται να είναι πολύ αποτελεσματικά στη θεραπεία της υπεζωκοτικής λοίμωξης της κοινότητας.
- ✓ Υπάρχει σχέση ανάμεσα στα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την εισαγωγή τους και το υπεύθυνο παθογόνο καθώς και στην ύπαρξη αντοχής σε κοινά αντιμικροβιακά σχήματα.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή συνιστά την πρώτη μελέτη μικροβιολογίας της υπεζωκοτικής λοίμωξης της κοινότητας στην Ελλάδα. Πρώτο αίτιο αναδείχθηκαν οι μη πνευμονιοκοκκικοί στρεπτόκοκκοι (39,9%) ακολουθούμενοι από τους σταφυλοκόκκους (17,1%). Gram αρνητικά βακτήρια και αναερόβια απομονώθηκαν σε ποσοστά 10,1% και 8,2% αντίστοιχα. Τα ανωτέρω επιδημιολογικά ευρήματα είναι σε αντιστοιχία με τη MIST 1 στην οποία οι μη πνευμονιοκοκκικοί στρεπτόκοκκοι ήταν η πρώτη αιτία υπεζωκοτικής λοίμωξης της κοινότητας. Ωστόσο, το υψηλότερο ποσοστό αναερόβιων μικροβίων στην MIST 1 (19.9% έναντι 8,2%) πιθανότατα οφείλεται στην αυξημένη ευαισθησία λόγω χρήσης μοριακών τεχνικών εκτός της συμβατικής καλλιέργειας. Σε μια Ισπανική Μελέτη, ο *Streptococcus pneumoniae* ήταν το πιο συχνό παθογόνο αν και παρατηρήθηκαν και σε αυτήν υψηλό ποσοστό *Streptococcus viridans* και αναερόβιων [56]. Αντίθετα, σε μια μελέτη από την Ταϊβάν, το πιο συχνό

παθογόνο ήταν τα gram αρνητικά βακτήρια με κυριότερο εκπρόσωπο την *Klebsiella spp* [58], στοιχεία τα οποία αναδεικνύουν γεωγραφικές διαφορές στη μικροβιολογία της νόσου, στοιχείο σημαντικό για την επιλογή της βέλτιστης θεραπευτικής αγωγής.

Εκτός όμως από το μικροβιολογικό προφίλ, εξετάστηκε και η σχέση μεταξύ κλινικών χαρακτηριστικών του ασθενούς στην εισαγωγή με την παρουσία συγκεκριμένων παθογόνων. Παρατηρήθηκε ότι οι σακχαροδιαβητικοί ασθενείς είχαν υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης από *Enterococcus spp* και *Klebsiella spp*. Η σχέση ανάμεσα στον σακχαρώδη διαβήτη και την *Klebsiella spp* έχει αναφερθεί ήδη σε άλλες μελέτες [58]. Επιπρόσθετα, το ιστορικό αγγειοεγκεφαλικής νόσου του ασθενούς συσχετίστηκε με υψηλή πιθανότητα για υπεζωκοτική λοίμωξη από *Streptococcus milleri* group τα οποία συνιστούν τυπική μικροβιακή χλωρίδα του στοματοφάρυγγα. Αυτή η παρατήρηση ενισχύει την υπόθεση ότι η εισρόφηση λόγω νευρολογικού ελλείμματος παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη παραπνευμονικής υπεζωκοτικής συλλογής [1]. Τέλος, αναδείχθηκε η συσχέτιση ανάμεσα στην ενδοφλέβια χρήση ουσιών και την παρεγχυματική πύκνωση στην ακτινογραφία θώρακα με την υψηλή πιθανότητα για πνευμονιοκοκκική λοίμωξη.

Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής ακόμη έδειξαν συσχέτιση της κλίμακας RAPID με την θνητότητα. Η κλίμακα RAPID που αναπτύχθηκε με αναδρομική επεξεργασία από τους Rahman et al αποτελεί ισχυρό παράγοντα πρόγνωσης θνητότητας σε πληθυσμό ασθενών τόσο με εξωνοσοκομειακή υπεζωκοτική σήψη όσο και ενδονοσοκομειακή [57]. Στη μελέτη αυτή αναδείχθηκε για πρώτη φορά, με προοπτικό σχεδιασμό, ότι η ίδια κλίμακα μπορεί να προβλέψει τη θνητότητα σε μικρότερη ομάδα πληθυσμού η οποία πάσχει από υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας.

Επίσης, παρατηρήσαμε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέεται με υψηλότερη θνητότητα. Σε προηγούμενες μελέτες είχε υπογραμμιστεί ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η πιο κοινή συννοσηρότητα σε ασθενείς με εμπύημα από gram αρνητικά μικρόβια και μύκητες και συνδέεται με πτωχή πρόγνωση [114]. Η συσχέτιση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης με την ανάπτυξη εμπύηματος δεν συνιστά καινούρια γνώση. Για το λόγο αυτό συμπεριλήφθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση της θνητότητας. Δείξαμε ότι υψηλή C-αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά την εισαγωγή του ασθενούς, εύρημα ενδεικτικό έντονης φλεγμονώδους διεργασίας, σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο

ενδονοσοκομειακής θνητότητας. Σημειώνεται ωστόσο, ότι ο συνολικός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ή το ποσοστό των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων (επίσης δείκτες οξείας φλεγμονής) δεν συνδέονται με την πρόγνωση στα μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα. Τέλος, η αγγειοεγκεφαλική νόσος αναδείχθηκε ως σημαντικός παράγοντας τρίμηνης θνητότητας στην μονοπαραγοντική ανάλυση, παρατήρηση που σχετίζεται με προηγούμενες αναφορές ότι η συγκεκριμένη ομάδα πληθυσμού έχει αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικών επιπλοκών [115].

Μία ακόμη σημαντική παρατήρηση που προκύπτει από τη μελέτη των αποτελεσμάτων είναι η αποτελεσματικότητα κοινών αντιμικροβιακών σχημάτων για τη θεραπεία της υπεζωκοτικής λοίμωξης της κοινότητας. Για λόγους απλούστευσης, καλούμε «αποτελεσματικό» ένα αντιβιοτικό ή συνδυασμό αντιβιοτικών όταν *in vitro* το παθογόνο ή τα παθογόνα που καλλιεργήθηκαν στο υπεζωκοτικό υγρό του ασθενούς είναι ευαίσθητα σε αυτό το αντιβιοτικό ή τον συνδυασμό των αντιβιοτικών. Ειδικότερα, ο συνδυασμός μιας αμινοπενικιλίνης με τον αναστολέα της με μια αναπνευστική κινολόνη είναι αποτελεσματική σε ποσοστό 92,9% των ασθενών ενώ ο συνδυασμός της κεφτριαξόνης με μια αναπνευστική κινολόνη στο 89,4%. Ωστόσο, κανένα αντιμικροβιακό σχήμα που μελετήθηκε δεν άγγιξε το 100% της αποτελεσματικότητας, γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη πολυανθεκτικών στελεχών ακόμη και σε λοιμώξεις της κοινότητας. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς είχαν ιστορικό νεοπλασίας τα τελευταία δύο έτη, χωρίς ωστόσο να λαμβάνουν κάποια θεραπεία τους τελευταίους τρεις μήνες. Η παρατήρηση αυτή συνηγορεί με προηγούμενες μελέτες στις οποίες αναφέρεται ότι αυτή η ομάδα πληθυσμού είναι αποικισμένη από πολυανθεκτικά στελέχη gram αρνητικών βακτηρίων και έχει αυξημένο κίνδυνο μικροβιαμίας [115].

Η πολυπαραγοντική ανάλυση επίσης ανέδειξε παράγοντες που σχετίζονται με αντοχή στους ανωτέρω συνδυασμούς αντιμικροβιακών φαρμάκων. Ανάμεσα σε αυτούς η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι οι πιο κοινοί. Θεωρούμε ότι αυτοί οι παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν μόνο όταν εμπειρικά αντιμικροβιακά σχήματα έχουν αποτύχει ή σε περίπτωση αρνητικών καλλιιεργειών υπεζωκοτικού υγρού.

Η παρούσα εργασία αποκάλυψε το μικροβιολογικό προφίλ της υπεζωκοτικής λοίμωξης της κοινότητα στην Ελλάδα. Ωστόσο, εντάχθηκαν ασθενείς με διάγνωση που επιβεβαιώθηκε μόνο από τις θετικές καλλιέργειες υπεζωκοτικού υγρού, συνεπώς ασθενείς με θετικά πτύελα ή αιμοκαλλιέργεια για κάποιο μικρόβιο αποκλείστηκαν περιορίζοντας τον πληθυσμό. Στο μέλλον, η χρήση πιο ευαίσθητων διαγνωστικών μεθόδων βασιζόμενες στην αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) ή στην καλλιέργεια βιοψίας υπεζωκότα πιθανότατα θα αυξήσει το ποσοστό των μικροβιολογικά επιβεβαιωμένων περιπτώσεων υπεζωκοτικής σήψης [116-118].

Συμπερασματικά, με την παρούσα διδακτορική διατριβή αναδείχθηκε ότι τα πιο κοινά παθογόνα που προκαλούν υπεζωκοτική σήψη της κοινότητας στην Ελλάδα είναι οι μη πνευμονιοκοκκικοί στρεπτόκοκκοι, ότι η κλίμακα RAPID συνιστά ισχυρό προβλεπτικό παράγοντα θνητότητας σε αυτή την κατηγορία ασθενών και ότι κοινοί αντιμικροβιακοί συνδυασμοί είναι σημαντικά αποτελεσματικοί για τη θεραπεία αυτής. Ακόμη κι αν αυτές οι παρατηρήσεις αφορούν την Ελλάδα, συνιστούν σημαντικό εφιαλτήριο τόσο για την καθημερινή κλινική πράξη όσο και για μελλοντικές κλινικές μελέτες, καθότι συμβάλλουν στη γνώση της μικροβιολογίας της υπεζωκοτικής σήψης παγκοσμίως. Η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών και στη θνητότητα ή τα συγκεκριμένα μικρόβια πιθανώς να μην περιορίζεται μόνο στην Ελλάδα. Η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών αυτών κατά την έναρξη της νοσηλείας μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κριτικών αποφάσεων για τη διαχείριση των ασθενών αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Corcoran, J.P., et al., Pleural infection: past, present, and future directions. *Lancet Respir Med*, 2015. 3(7): p. 563-77.
2. Maskell, N., British Thoracic Society Pleural Disease Guidelines - 2010 update. *Thorax*, 2010. 65(8): p. 667-669.
3. Light, R.W., Diseases of the pleura. *Curr Opin Pulm Med*, 1997. 3(4): p. 303-4.
4. Feller-Kopman, D. and R. Light, Pleural Disease. *N Engl J Med*, 2018. 378(8): p. 740-751.
5. Lai-Fook, S.J., Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev*, 2004. 84(2): p. 385-410.
6. Noppen, M., et al., Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(3 Pt 1): p. 1023-6.
7. Albertine, K.H., J.P. Wiener-Kronish, and N.C. Staub, The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec*, 1984. 208(3): p. 401-9.
8. Zocchi, L., Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*, 2002. 20(6): p. 1545-58.
9. Miserocchi, G., Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*, 1997. 10(1): p. 219-25.
10. Wang, N.S., The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis*, 1975. 111(1): p. 12-20.
11. Psallidas, I., et al., Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *Eur Respir Rev*, 2016. 25(140): p. 189-98.
12. Light., R.W., ed. *Pleural Diseases* 6th edition. 2013, Lippincott Williams & Wilkins.
13. Grijalva, C.G., et al., Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*, 2011. 66(8): p. 663-8.
14. Adams., F., ed. *The genuine works of Hippokrates*. 1946, R. E. Krieger Pub. Co.
15. Hewitt., C., Drainage for empyema. . *Br Med J*, 1876. 1: p. 317.

16. Bowditch, H., Paracentesis thoracic: an analysis of 25 cases of pleuritic effusion. . Am Med Monthly, 1853: p. 3-45.
17. Trousseau, A., ed. Lectures on clinical medicine delivered at the Hotel-Dieu Paris. Vol. 3;198. 1987, New Sydenham Soc London.
18. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 171(4): p. 388-416.
19. Asai, N., et al., The etiology and bacteriology of healthcare-associated empyema are quite different from those of community-acquired empyema. J Infect Chemother, 2017. 23(10): p. 661-667.
20. Metlay, J.P., et al., Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med, 2019. 200(7): p. e45-e67.
21. McCauley, L. and N. Dean, Pneumonia and empyema: causal, casual or unknown. J Thorac Dis, 2015. 7(6): p. 992-8.
22. Sahn, S.A., Diagnosis and Management of Parapneumonic Effusions and Empyema. Clinical Infectious Diseases, 2007. 45(11): p. 1480-1486.
23. Alfigeme, I., et al., Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management. Chest, 1993. 103(3): p. 839-43.
24. Maskell, N.A., F.V. Gleeson, and R.J. Davies, Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet, 2003. 361(9366): p. 1326-30.
25. Burgos, J., et al., The Spectrum of Pneumococcal Empyema in Adults in the Early 21st Century. Clinical Infectious Diseases, 2011. 53(3): p. 254-261.
26. Park, C.K., et al., Microbiological Characteristics and Predictive Factors for Mortality in Pleural Infection: A Single-Center Cohort Study in Korea. PLoS One, 2016. 11(8): p. e0161280.
27. Brims, F.J., et al., Empyema thoracis: new insights into an old disease. Eur Respir Rev, 2010. 19(117): p. 220-8.
28. Light, R.W., Parapneumonic effusions and empyema. Proc Am Thorac Soc, 2006. 3(1): p. 75-80.
29. Colice, G.L., et al., Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. Chest, 2000. 118(4): p. 1158-71.

30. Evans, A.L. and F.V. Gleeson, Radiology in pleural disease: state of the art. *Respirology*, 2004. 9(3): p. 300-12.
31. Ahmed, R.A., T.J. Marrie, and J.Q. Huang, Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*, 2006. 119(10): p. 877-83.
32. Ampofo, K. and C. Byington, Management of parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. 26(5): p. 445-6.
33. Solh, A.A.E., et al., A Comparative Study of Community- and Nursing Home-Acquired Empyema Thoracis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2007. 55(11): p. 1847-1852.
34. Davies, H.E., R.J. Davies, and C.W. Davies, Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*, 2010. 65 Suppl 2: p. ii41-53.
35. Jones, P.W., et al., Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method? *Chest*, 2003. 123(2): p. 418-23.
36. Karkhanis, V.S. and J.M. Joshi, Pleural effusion: diagnosis, treatment, and management. *Open Access Emerg Med*, 2012. 4: p. 31-52.
37. Metersky, M.L., Is the lateral decubitus radiograph necessary for the management of a parapneumonic pleural effusion? *Chest*, 2003. 124(3): p. 1129-32.
38. Qureshi, N.R., N.M. Rahman, and F.V. Gleeson, Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax*, 2009. 64(2): p. 139-43.
39. Hooper, C., Y.C. Lee, and N. Maskell, Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*, 2010. 65 Suppl 2: p. ii4-17.
40. Yang, P.C., et al., Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *American Journal of Roentgenology*, 1992. 159(1): p. 29-33.
41. Chen, H.J., et al., Ultrasound in peripheral pulmonary air-fluid lesions. Color Doppler imaging as an aid in differentiating empyema and abscess. *Chest*, 2009. 135(6): p. 1426-1432.
42. Havelock, T., et al., Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*, 2010. 65 Suppl 2: p. ii61-76.
43. Aquino, S.L., W.R. Webb, and B.J. Gushiken, Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology*, 1994. 192(3): p. 803-8.

44. Skouras, V., A. Awdankiewicz, and R.W. Light, What size parapneumonic effusions should be sampled? *Thorax*, 2010. 65(1): p. 91.
45. Kearney, S.E., et al., Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol*, 2000. 55(7): p. 542-7.
46. Bittner, R.C., et al., [High-resolution magnetic resonance tomography (HR-MRT) of the pleura and thoracic wall: normal findings and pathological changes]. *Rofo*, 1995. 162(4): p. 296-303.
47. Kruse, M., et al., FDG PET/CT in the Management of Primary Pleural Tumors and Pleural Metastases. *American Journal of Roentgenology*, 2013. 201(2): p. W215-W226.
48. Hamm, H., et al., Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. *Chest*, 1987. 92(2): p. 296-302.
49. Romero-Candeira, S., et al., Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest*, 2002. 122(5): p. 1524-9.
50. Porcel, J.M., et al., Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *European Respiratory Journal*, 2009.
51. Rahman, N.M., et al., Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 178(5): p. 483-90.
52. Maskell, N.A., et al., U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*, 2005. 352(9): p. 865-74.
53. Tu, C.Y., et al., The changing pathogens of complicated parapneumonic effusions or empyemas in a medical intensive care unit. *Intensive Care Med*, 2006. 32(4): p. 570-6.
54. Lisboa, T., G.W. Waterer, and Y.C. Lee, Pleural infection: changing bacteriology and its implications. *Respirology*, 2011. 16(4): p. 598-603.
55. Chen, C.H., et al., Different bacteriology and prognosis of thoracic empyemas between patients with chronic and end-stage renal disease. *Chest*, 2007. 132(2): p. 532-9.
56. Falguera, M., et al., Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion. *Eur Respir J*, 2011. 38(5): p. 1173-9.
57. Meyer, C.N., et al., Bacteriological aetiology and antimicrobial treatment of pleural empyema. *Scand J Infect Dis*, 2011. 43(3): p. 165-9.

58. Lin, Y.T., et al., Clinical and microbiological characteristics of community-acquired thoracic empyema or complicated parapneumonic effusion caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010. 29(8): p. 1003-10.
59. Blaschke, A.J., et al., Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. 30(4): p. 289-94.
60. Eastham, K.M., et al., Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax*, 2004. 59(6): p. 522-5.
61. Le Monnier, A., et al., Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. *Clin Infect Dis*, 2006. 42(8): p. 1135-40.
62. Saglani, S., et al., Empyema: the use of broad range 16S rDNA PCR for pathogen detection. *Arch Dis Child*, 2005. 90(1): p. 70-3.
63. Munoz-Almagro, C., et al., Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*, 2008. 46(2): p. 174-82.
64. Van Ackere, T., et al., Complicated parapneumonic effusion in Belgian children: increased occurrence before routine pneumococcal vaccine implementation. *Eur J Pediatr*, 2009. 168(1): p. 51-8.
65. Hendrickson, D.J., et al., Five-fold increase in pediatric parapneumonic empyema since introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27(11): p. 1030-2.
66. Byington, C.L., et al., An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(4): p. 434-40.
67. Byington, C.L., et al., Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis*, 2005. 41(1): p. 21-9.
68. Menzies, S.M., et al., Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax*, 2011. 66(8): p. 658-62.
69. Lee, et al, Pleural biopsy to capture causative microbe. A new piece of the pleural infection jigsaw. *Thorax*, 2018. 04.038.

70. Psallidas, I., et al., A Pilot Feasibility Study in Establishing the Role of Ultrasound-Guided Pleural Biopsies in Pleural Infection (The AUDIO Study). *Chest*, 2018.
71. Medford, A.R. and N.A. Maskell, Images in resuscitation: bruising after thrombolysis for massive pulmonary embolism (PE). *Resuscitation*, 2005. 65(2): p. 131-2.
72. Sahn, S.A., Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis*, 1993. 148(3): p. 813-17.
73. Ferguson, A.D., et al., The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM*, 1996. 89(4): p. 285-9.
74. Hasley, P.B., et al., Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? *Arch Intern Med*, 1996. 156(19): p. 2206-12.
75. Ashbaugh, D.G., Empyema thoracis. Factors influencing morbidity and mortality. *Chest*, 1991. 99(5): p. 1162-5.
76. Rahman, N.M., et al., A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest*, 2014. 145(4): p. 848-855.
77. Myles, P.R., et al., Comparison of CATs, CURB-65 and PMEWS as triage tools in pandemic influenza admissions to UK hospitals: case control analysis using retrospective data. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e34428.
78. Koegelenberg, C.F., A.H. Diacon, and C.T. Bolliger, Parapneumonic pleural effusion and empyema. *Respiration*, 2008. 75(3): p. 241-50.
79. Breen, D.P. and C. Daneshvar, Role of interventional pulmonology in the management of complicated parapneumonic pleural effusions and empyema. *Respirology*, 2014. 19(7): p. 970-8.
80. Teixeira, L.R., et al., Antibiotic levels in empyemic pleural fluid. *Chest*, 2000. 117(6): p. 1734-9.
81. Liapakis, I.E., et al., Penetration of newer quinolones in the empyema fluid. *Eur Respir J*, 2004. 24(3): p. 466-70.
82. Rahman, N.M., S.J. Chapman, and R.J. Davies, The approach to the patient with a parapneumonic effusion. *Clin Chest Med*, 2006. 27(2): p. 253-66.
83. Jiménez, D., et al., Routine use of pleural fluid cultures. Are they indicated? *Respiratory Medicine*. 100(11): p. 2048-2052.

84. Davies, C.W., F.V. Gleeson, and R.J. Davies, BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax*, 2003. 58 Suppl 2: p. ii18-28.
85. Storm, H.K., et al., Treatment of pleural empyema secondary to pneumonia: thoracocentesis regimen versus tube drainage. *Thorax*, 1992. 47(10): p. 821-4.
86. Hakim, M. and B.B. Milstein, Empyema thoracis and infected pneumonectomy space: case for cyclical irrigation. *Ann Thorac Surg*, 1986. 41(1): p. 85-8.
87. Simmers, T.A., C. Jie, and B. Sie, Minimally invasive treatment of thoracic empyema. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. 47(2): p. 77-81.
88. Girdhar, A., A. Shujaat, and A. Bajwa, Management of Infectious Processes of the Pleural Space: A Review. *Pulmonary Medicine*, 2012. 2012: p. 10.
89. Shankar, S., et al., Image-guided percutaneous drainage of thoracic empyema: Can sonography predict the outcome? *European Radiology*, 2000. 10(3): p. 495-499.
90. Pierrepoint, M.J., et al., Pigtail catheter drain in the treatment of empyema thoracis. *Arch Dis Child*, 2002. 87(4): p. 331-2.
91. Rahman, N.M., et al., The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. *Chest*, 2010. 137(3): p. 536-43.
92. Kerr, A., et al., Percutaneous catheter drainage for acute empyema. Improved cure rate using CAT scan, fluoroscopy, and pigtail drainage catheters. *N Y State J Med*, 1991. 91(1): p. 4-7.
93. Tillett, W.S. and S. Sherry, The Effect in Patients of Streptococcal Fibrinolysin (Streptokinase) and Streptococcal Desoxyribonuclease on Fibrinous, Purulent, and Sanguinous Pleural Exudations. *J Clin Invest*, 1949. 28(1): p. 173-90.
94. Heffner, J.E., Multicenter trials of treatment for empyema--after all these years. *N Engl J Med*, 2005. 352(9): p. 926-8.
95. Diacon, A.H., C.F. Koegelenberg, and C.T. Bolliger, A trial of intrapleural streptokinase. *N Engl J Med*, 2005. 352(21): p. 2243-5; author reply 2243-5.
96. Bouros, D., K.M. Antoniou, and R.W. Light, Intrapleural streptokinase for pleural infection. *BMJ*, 2006. 332(7534): p. 133-134.
97. Gervais, D.A., et al., Adjunctive intrapleural tissue plasminogen activator administered via chest tubes placed with imaging guidance: effectiveness and risk for hemorrhage. *Radiology*, 2008. 246(3): p. 956-63.
98. Walker, C.A., et al., Intrapleural alteplase in a patient with complicated pleural effusion. *Ann Pharmacother*, 2003. 37(3): p. 376-9.

99. Rahman , N.M., et al., Intrapleural Use of Tissue Plasminogen Activator and DNase in Pleural Infection. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(6): p. 518-526.
100. Piccolo, F., et al., Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease for pleural infection. An effective and safe alternative to surgery. *Ann Am Thorac Soc*, 2014. 11(9): p. 1419-25.
101. Bobek, V., et al., Intrapleural administration of DNase alone for pleural empyema. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8(11): p. 22011-5.
102. Piccolo, F., et al., Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease therapy for pleural infection. *J Thorac Dis*, 2015. 7(6): p. 999-1008.
103. Brutsche, M.H., et al., Treatment of sonographically stratified multiloculated thoracic empyema by medical thoracoscopy. *Chest*, 2005. 128(5): p. 3303-9.
104. Wurnig, P.N., et al., Video-assisted thoracic surgery for pleural empyema. *Ann Thorac Surg*, 2006. 81(1): p. 309-13.
105. Loddenkemper, R., Thoracoscopy--state of the art. *Eur Respir J*, 1998. 11(1): p. 213-21.
106. Luh, S.P., et al., Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of complicated parapneumonic effusions or empyemas: outcome of 234 patients. *Chest*, 2005. 127(4): p. 1427-32.
107. Wait, M.A., et al., A randomized trial of empyema therapy. *Chest*, 1997. 111(6): p. 1548-51.
108. St Peter, S.D., et al., Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg*, 2009. 44(1): p. 106-11; discussion 111.
109. Sonnappa, S., et al., Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(2): p. 221-7.
110. Thurer, R.J., Decortication in thoracic empyema. Indications and surgical technique. *Chest Surg Clin N Am*, 1996. 6(3): p. 461-90.
111. Mandal, A.K., et al., Outcome of primary empyema thoracis: therapeutic and microbiologic aspects. *The Annals of Thoracic Surgery*. 66(5): p. 1782-1786.
112. Rahman, N.M. and F.V. Gleeson, New directions in the treatment of infected pleural effusion. *Clin Radiol*, 2006. 61(9): p. 719-22.

113. Rosenstengel, A. and Y.G. Lee, Pleural infection-current diagnosis and management. *Journal of Thoracic Disease*, 2012. 4(2): p. 186-193.
114. Smith, J.A., et al., Empyema thoracis: 14-year experience in a teaching center. *Ann Thorac Surg*, 1991. 51(1): p. 39-42.
116. Hess, A.S., et al., Prior colonization is associated with increased risk of antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in cancer patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014. 79(1): p. 73-6.
117. Nielsen, J., C.N. Meyer, and S. Rosenlund, Outcome and clinical characteristics in pleural empyema: a retrospective study. *Scand J Infect Dis*, 2011. 43(6-7): p. 430-5.
118. Psallidas, I., et al., A Pilot Feasibility Study in Establishing the Role of Ultrasound-Guided Pleural Biopsies in Pleural Infection (The AUDIO Study). *Chest*, 2018. 154(4): p. 766-772.
119. Dyrhovden, R., et al., The bacterial aetiology of pleural empyema. A descriptive and comparative metagenomic study. *Clin Microbiol Infect*, 2019. 25(8): p. 981-986.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Έντυπο 1

ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕ ΤΙΤΛΟ: «ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ»

Τοπικός Κύριος Ερευνητής

Κεντρικός Συντονιστής Ερευνητής: Ιωάννης Καλομενίδης, Επίκουρος Καθηγητής, Α Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός». **Τηλέφωνο** 2107201225, **e-mail:** ikalom@med.uoa.gr

Υποψήφια διδάκτωρ ΕΚΠΑ: Ηλιοπούλου Μαριάνθη, Ιατρός

Τηλέφωνο 2106923706, **e-mail :** dr.mar.ilioroulou@gmail.com

Σας καλούμε να συμμετάσχετε σε μία μελέτη που διεξάγεται ταυτόχρονο σε πολλά νοσοκομεία, σε τέσσερεις πόλεις της Ελλάδας, με πρωτοβουλία ερευνητών από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η μελέτη θα αποτελέσει το αντικείμενο της διδακτορικής διατριβής της ιατρού Μαριάνθης Ηλιοπούλου.

Γνωρίζετε ότι πάσχετε από μία λοίμωξη της υπεζωκοτικής κοιλότητας, του χώρου εκείνου που βρίσκεται μεταξύ του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Η μελέτη στην οποία σας ζητάμε να συμμετάσχετε σκοπεύει να συγκεντρώσει στοιχεία για το είδος των μικροβίων που προκαλούν τέτοιες λοιμώξεις στην χώρα μας, για τα αντιβιοτικά στα οποία αυτά τα μικρόβια είναι συνήθως ευαίσθητα, καθώς και για τα χαρακτηριστικά των ασθενών που σχετίζονται με την παρουσία του ενός ή του άλλου μικροβίου.

Συγκεκριμένα, σας ζητάμε να μας επιτρέψετε να καταγράψουμε και να αποθηκεύσουμε και στη συνέχεια να αναλύσουμε στοιχεία από τον ιατρικό σας φάκελο. Οι ερευνητές

εγγυώνται ότι τα προσωπικά σας δεδομένα θα συνεχίσουν να προστατεύονται από το ιατρικό απόρρητο. Θα ληφθούν όλα τα λογικά μέτρα προκειμένου να προστατευθούν τα προσωπικά δεδομένα υγείας σας και να αποφευχθεί λάθος χρήση αυτών των πληροφοριών. Δεν θα υπάρχει ονομαστική ή άλλου είδους αναφορά σε εσάς σε οποιαδήποτε δημοσίευση σχετικά με αυτή τη μελέτη. Θα αναγνωρίζεστε μόνο με ένα κωδικό και προσωπικές πληροφορίες από τα αρχεία σας δεν θα δίνονται χωρίς τη δική σας έγγραφη άδεια. Η συμμετοχή σας στην μελέτη είναι προαιρετική. Αν ενταχθείτε σε αυτή τη μελέτη μπορείτε να αποφασίσετε να τερματίσετε τη συμμετοχή σας οποιαδήποτε στιγμή. Η απόσυρσή σας από τη μελέτη δεν θα έχει καμία επίπτωση στα οφέλη της συνήθους ιατρικής σας φροντίδας.

Εάν έχετε διαβάσει αυτό το έντυπο ενημέρωσης και συναίνεσης ή σας το έχουν εξηγήσει, κατανοείτε τις πληροφορίες και συμφωνείτε εθελοντικά να συμμετάσχετε σε αυτή τη μελέτη, παρακαλούμε να γράψετε το όνομά σας και να υπογράψετε παρακάτω.

Όνομα συμμετέχοντα	Υπογραφή συμμετέχοντα	Ημερομηνία
--------------------	-----------------------	------------

Ή

Νόμιμος κηδεμόνας ή	Υπογραφή νόμιμου κηδεμόνα	Ημερομηνία
---------------------	---------------------------	------------

εκπρόσωπος του συμμετέχοντα

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Αυτό το έντυπο συναίνεσης με τις πρωτότυπες υπογραφές ΠΡΕΠΕΙ να φυλαχτεί στο φάκελο της μελέτης από τον τοπικό ερευνητή. Ένα αντίτυπο πρέπει να δοθεί στον συμμετέχοντα.

Έντυπο 2

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

No

Όνοματεπώνυμο

Ηλικία

Φύλο

Κάπνισμα

Στοιχεία επικοινωνίας με ασθενή (τηλέφωνο.....)

Διάρκεια συμπτωμάτων (μέρες από την μέρα εμφάνισης μέχρι την κλινική διάγνωση):

Συμπτώματα - Σημεία

Πυρετός (μέχρι)....., βήχας....., θωρακικό άλγος..... δύσπνοια.....

SaO₂.....

Χρόνιο Νόσημα

ΣΔ.....ΧΝΑ.....(τελικού σταδίου.....) .Καρδιακή Ανεπάρκεια.....

Ανοσοκαταστολή

Κατάχρηση αλκοόλ..... χρήση ιν ουσιών.....

Νευρολογικό νόσημα (διευκρίνισε).....

Κακοήθεια (εστία/τύπος).....

Άλλα.....

Λήψη αντιβιοτικών μέχρι την εισαγωγή

Αντιβιοτικά (φάρμακο/δόση/μέρες από έναρξη).....

Απεικόνιση

Εντόπιση: ΑΡ..... ΔΕ.....

Μέγεθος στην face α/α θώρακα (κλίμακα από 1-5¹)..... Εγκυστώσεις σε α/α
θώρακα....σε u/s....σε CT θώρακα.....Εμφανής πνευμονία στην α/α θώρακα....
στην CT θώρακα....

Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος

WBC (/μL).....poly(%).....lymph (%)....mono (%).....eos (%)..... Hct (%)....Plt
(/μL)....., aPTT,.....INR

CRP..... (φυσιολογική τιμή.....)

Λευκώματα..... αλβουμίνη.....

Εργαστηριακές εξετάσεις υπεζωκοτικού υγρού

Όψη: πύο...θολερή...διαυγής..... Εργαστηριακές εξετάσεις: ΝΑΙ... ΟΧΙ....

pH.....γλυκόζη (mg/dl).....LDH (U/L).... Λεύκωμα (g/l).....

Αριθμός κυττάρων (μL)..... poly(%).....lymph (%)....mono (%).....eos (%).....

Hct (%)....Plt (/μL).....

Gram χρώση..... καλλιέργεια.....Ευαισθησίες, MIC (φωτοτυπούμε το έντυπο)

Αιμοκαλλιέργειες: δεν έγιναν..... έγιναν (αποτέλεσμα)

1:πλευροδιαφραγματική, 2 : <25%, 3:26-50%, 4: 51-75%, 5: >75%

Έγινε παροχέτευση με σωλήνα.....

Χρειάστηκε χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση της υπεζωκοτικής λοίμωξης; Ναι..... Όχι.....

Αντιγόνα ούρων: έγιναν;.....αποτελέσματα.....

Θεραπεία μετά τη διάγνωση και ως την έξοδο (αντιβιοτικά είδος/δόση/διάρκεια)...

Μετά 3μηνο από την διάγνωση:

Ζει..... Απεβίωσε.....

Θάνατος στο νοσοκομείο.... Θάνατος μετά την έξοδο.....

Θάνατος από τη νόσο..... Θάνατος από άλλη αιτία.....

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑΝΘΗ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:

2005- 2011: Πτυχιούχος Ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου Πατρών

Βαθμός πτυχίου: Λίαν Καλώς

2013: Κάτοχος μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στις Βασικές Ιατρικές Επιστήμες, Πανεπιστήμιο Πατρών

Τίτλος: Λειτουργική Μελέτη της Διαγονιδιακής Μεταφοράς στην Υπεζωκοτική Κοιλότητα

Βαθμός διπλώματος: Άριστα

25/01/2015: Έναρξη ειδικότητας Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας στο Ν.Ν.Θ.Α << Η Σωτηρία >>

26/08/2015 : Έναρξη διδακτορικής διατριβής στο Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τίτλος : Μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης στην Ελλάδα

05/02/2020: Απόκτηση Τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας Πνευμονολογίας – Φυματιολογίας. Υπηρεσία σε παράταση στο Ν.Ν.Θ.Α << Η Σωτηρία >> ως ειδικευμένη σε παράταση έως 16/04/2020

ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ-ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ:

2005-2011: Υπότροφος του Ιδρύματος Ι. Σ. Λάτση καθόλη τη διάρκεια των προπτυχιακών σπουδών

2017: Βραβείο καλύτερης ερευνητικής εργασίας στο 26^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο με Τίτλο «Στόχευση της MTH1 στο κακόηθες μεσοθηλίωμα». Α. Παππάς, Σ. Μαγκούτα, Χ. Μόσχος, Χ. Κωστή, Μ. Ηλιοπούλου, Κ. Ψαρρά, Ι.Καλομενίδης

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:

- Βεβαίωση εκπλήρωσης υποχρεωτικής Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Π.Ι Μουζακίου του Κ.Υ Αρχαίας Ολυμπίας του Γ.Ν. Ηλείας –Νοσ.Μον. Πύργου από 2-9-2013 έως 1-9-2014
- Υπηρεσία σε παράταση στο ίδιο Π.Ι από 2-9-2014 έως 30-9-2014
- Επικουρική Επιμελήτρια Β΄ στο Π.Φ.Υ – Κ.Υ Ηλιούπολης από 27/04/2020 έως σήμερα

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

- Προφορική ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο ετήσιο συνέδριο Νοσημάτων Υπεζωκότα, 24-26 Μαΐου 2013, Μονή Πάου, Αργαλαστή Πηλίου, Ελλάδα. Τίτλος : Ο ρόλος των μεταλλάξεων Kras στη νεοπλασματική φλεγμονή
- Προφορική ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 23^ο ετήσιο Ευρωπαϊκό πνευμονολογικό συνέδριο (ERS), 7-11 Σεπτεμβρίου 2013, Βαρκελώνη. Τίτλος : A requirement for Kras signaling in malignant pleural effusion, A.Marazioti, A.Moustaki, M.Spella, A.Giannou, **M.Πιοπούλου**, D.Kardamakis, G.Stathopoulos
- Προφορική ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος στις 5-7 Δεκεμβρίου 2013, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος : Λειτουργική Μελέτη της Διαγονιδιακής Μεταφοράς στην Υπεζωκοτική Κοιλότητα, **Μ.Ηλιοπούλου**, Α.Μαραζιώτη, Μ.Σπέλλα, Α.Γιάννου, Α.Μουστάκη, Γ.Σταθόπουλος
- Προφορική ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο ετήσιο συνέδριο Νοσημάτων Υπεζωκότα, 6-8 Ιουνίου 2014, Μάτι, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος: Pleural mesothelial oncogenic Kras expression causes inflammation
- Αναρτημένη ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος στις 5-8 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος : Πενταετής

Θνησιμότητα Καρκίνου του Πνεύμονα σε Νομό της Ν.Δ. Ελλάδος, **Μ.Ηλιοπούλου**, Κ.Λεμποτέση, Κ.Τσίρος, Λ.Πατρώνα, Ν.Χαροκόπος

- Προφορική ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 25^ο ετήσιο Ευρωπαϊκό πνευμονολογικό συνέδριο (ERS), 26-30 Σεπτεμβρίου 2015, Άμστερνταμ. Τίτλος : A role for cAMP-Responsive Element Binding Protein in Lung Adenocarcinoma. Marazioti A, Spyropoulou N, Lilis I, Giannou AD, Vreka M, Kanellakis NI, **Πιοπούλου Μ**, Agalioti T, Spella M, Stathopoulos GT

- Αναρτημένη ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος στις 26-28 Νοεμβρίου 2015, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος : Μικροβιολογία της Υπεζωκοτικής Λοίμωξης στην Ελλάδα, **Μ.Ηλιοπούλου**, Ζ.Ψαρουδάκη, Ε.Τσορλίνη, Ε.Κατσίφα, Δ.Σπυράτος, Δ.Σιώπη, Ι.Καλομενίδης

- Προφορική ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 25^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος στις 23-26 Ιουνίου 2016, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος: Μελέτη Μικροβιολογίας Υπεζωκοτικής Λοίμωξης στην Ελλάδα. **Μαριάνθη Ηλιοπούλου**, Ζωή Ψαρουδάκη, Μάγδα Μακαρόνα, Ευάγγελος Βογιατζάκης, Ελένη Τσορλίνη, Ελένη Κατσίφα, Διονύσης Σπυράτος, Δήμητρα Σιώπη, Ουρανία Κώτσιου, Στέλιος Εύτσας, Ελένη Πετινάκη, Ιωάννης Καλομενίδης

- Αναρτημένη ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 25^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος στις 23-26 Ιουνίου 2016, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος: Εμπύημα από *Listeria Monocytogenes*. **Μαριάνθη Ηλιοπούλου**, Λυκούργος Κολιλέκας, Κωνσταντίνος Λοβέρδος, Γεωργία Κωνσταντοπούλου, Κλημεντίνη Μποσταντζόγλου, Βασιλική Δένδια, Ελένη Μωραΐτου, Μήνα Γκάγκα

- Προφορική ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 26^ο ετήσιο Ευρωπαϊκό πνευμονολογικό συνέδριο (ERS), 3-7 Σεπτεμβρίου 2016, Λονδίνο. Τίτλος: A conditional mouse model of malignant pleural mesothelioma. Anthi Krontira, Malamati Vreka, **Marianthi Pliopoulou**, Ioannis Lilis, Theodora Agalioti, Nicoleta Spiropoulou, Georgia Giotopoulou, Yuval Rinkevich, Magda Spella, Georgios Stathopoulos, Antonia Marazioti

- Προφορική ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 26^ο ετήσιο Ευρωπαϊκό πνευμονολογικό συνέδριο (ERS), 9-13 Σεπτεμβρίου, Μιλάνο. Τίτλος: MTH-1 inhibition retards mesothelioma progression. Sophia Magkouta, Apostolos Pappas, Chrysavgi Kosti, **Marianthi Pliopoulou**, Katherina Psarra, Ioannis Kalomenidis

- Προφορική ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος στις 09-12 Νοεμβρίου 2017, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος: Μελέτη Μικροβιολογίας Υπεζωκοτικής Λοίμωξης στην Ελλάδα. **Μαριάνθη Ηλιοπούλου**, Ζωή Ψαρουδάκη, Μάγδα Μακαρόνα, Ευάγγελος Βογιατζάκης, Ελένη Τσορλίνη, Ελένη Κατσίφα, Διονύσης Σπυράτος, Δήμητρα Σιώπη, Ουρανία Κώτσιου, Στέλιος

Εύτσας, Ευθυμία Πετεινάκη, Μαρία Κανελλοπούλου, Μαρία Μαρτσούκου,
Βασίλειος Σκούρας, Ιωάννα Σιγάλα, Ιωάννης Καλομενίδης

- Προφορική ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος στις 09-12 Νοεμβρίου 2017, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος: Στόχευση της MTH-1 στο κακόηθες μεσοθηλίωμα. Απόστολος Παππάς, Σοφία Μαγκούτα, Χαράλαμπος Μόσχος, Χρυσανγή Κωστή, **Μαριάνθη Ηλιοπούλου**, Κατερίνα Ψαρρά, Ιωάννης Καλομενίδης

- Αναρτημένη ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος στις 09-12 Νοεμβρίου 2017, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος: Η 5ετής εμπειρία της 7^{ης} πνευμονολογικής στον ενδοβρογχικό υπέρηχο (EBUS): χαρακτηριστικά ασθενών. Σεραφείμ Χρυσικός, Κωνσταντίνος Σάμιτας, Κλημεντίνη Μποσταντζόγλου, Ζαφείρης Σαρδελής, Χρύσα Κοντογιάννη, **Μαριάνθη Ηλιοπούλου**, Γιώτα Κοντογιάννη, Φωτεινή Καλούτσα, Κατερίνα Αγγελή, Μίνα Γκάγκα, Ελευθέριος Ζέρβας

- Αναρτημένη ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος στις 09-12 Νοεμβρίου 2017, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος: Οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία οφειλόμενη στο Ustekinumab. Γεωργία Κωνσταντοπούλου, **Μαριάνθη Ηλιοπούλου**, Κωνσταντίνος Λοβέρδος, Μίνα Γκάγκα, Λυκούργος Κολιλέκας

- Προφορική ανακοίνωση ενδιαφέροντος περιστατικού στο 5^ο Ετήσιο Σεμινάριο «Διάχυτες Πνευμονοπάθειες», Θεσσαλονίκη, 1-2 Δεκεμβρίου 2017

- Προφορική ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος στις 13-16 Δεκεμβρίου 2018, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος: Μελέτη μικροβιολογίας της ενδονοσοκομειακής υπεζωκοτικής λοίμωξης και της σχετιζόμενης με παροχές ιατρικής φροντίδας στην Ελλάδα. **Μαριάνθη Ηλιοπούλου**, Ζωή Ψαρουδάκη, Μάγδα Μακαρονα, Ευάγγελος Βογιατζάκης, Ελένη Τσορλίνη, Ελένη Κατσίφα, Διονύσης Σπυράτος, Δήμητρα Σιώπη, Ουρανία Κώτσιου, Στέλιος Εύτσας, Ευθυμία Πετεινάκη, Ιωάννης Καλομενίδης.

- Αναρτημένη ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος στις 13-16 Δεκεμβρίου 2018, Αθήνα, Ελλάδα. Τίτλος: η στόχευση του CSF1R περιορίζει σημαντικά την επαγόμενη από αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή. Χ.Κωστή, Σ.Μαγκούτα, Φ.Βαϊτση, Α.Παππάς, Χ.Μόσχος, **Μ. Ηλιοπούλου**, Κ.Ψαρρά, Ι.Καλομενίδης

- Αναρτημένη ανακοίνωση ερευνητικής εργασίας στο 30^ο ετήσιο Ευρωπαϊκό πνευμονολογικό συνέδριο (ERS), 7-9 Σεπτεμβρίου 2020 (virtual). Τίτλος : Bacteriological

and clinical correlates of culture-positive parapneumonic community-acquired pleural infection. Marianthi Iliopoulou, Vasileios Skouras, Zoe Psaroudaki, Magda Makarona, Evangelos Vogiatzakis, Eleni Tsorlini, Eleni Katsifa, Dionisios Spyrtatos, Dimitra Siopi, Ourania Kotsiou, Stelios Xitsas, Efi Petinaki, Maria Martsoukou, Xanthi Tsiafaki, Vasiliki Filaditaki, Ioanna Sigala, Ioannis Kalomenidis

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

- Ομιλία στη Στρογγύλη Τράπεζα «Υπεζωκοτική Λοίμωξη», με θέμα Παθογένεση και αιτιολογία, στο 27^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο στις 13-16 Δεκεμβρίου 2018, Αθήνα, Ελλάδα
- Διαδικτυακή Ομιλία στην Ετήσια Συνάντηση του Τμήματος Αναπνευστικών Ιατρών της Κινέζικης Ιατρικής Ένωσης 2018 και του 17^{ου} Φόρουμ Αναπνευστικών Ιατρών της Κίνας (CACP 2018), με θέμα Μικροβιολογία της Υπεζωκοτικής Λοίμωξης στην Ελλάδα, στις 23/06/2018, Wuyang, China
- Ομιλία στη Στρογγύλη Τράπεζα «Νεότερα δεδομένα στη διάγνωση και αντιμετώπιση των υπεζωκοτικών συλλογών», με θέμα Μικροβιολογία και αντιβιοτικά στην υπεζωκοτική λοίμωξη στην Ελλάδα, στο 29^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, στις 17-20 Δεκεμβρίου 2020 (διαδικτυακό), Αθήνα, Ελλάδα

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ:

ΤΙΤΛΟΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΚΩΔΙΚΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΜΕΛΕΤΗ ΠΝΕΥΜΩΝ	ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ, ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗ	ML39259
ΜΕΛΕΤΗ INDULGE	ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ, ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΜΕ ΘΕΜΑ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΣΤΗΝ	1199.252

	ΕΛΛΑΔΑ	
ΜΕΛΕΤΗ GALAPAGOS	ΔΙΠΛΑ ΤΥΦΛΗ, ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ, ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΘΕΜΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	GLPG1690- CL-303

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ:

1. Mouse models of Malignant Pleural Effusion, Review, **M. Iliopoulou**, A.Marazioti, G. Stathopoulos, PNEUMON, Vol. 26, July - September 2013
2. A requirement for kras signaling in malignant pleural effusion. A. Marazioti, A. Moustaki, M. Spella, A. Giannou, **M. Iliopoulou**, D. Kardamakis, G. T. Stathopoulos. ERJ 2013
3. Pleural Mesothelioma in a Young Male Patient, Case study, A.Voulgaridis, V. Apollonatu, D. Lykouras, A. Giannopoulos, **M. Iliopoulou**, P.Kraniotis, K. Karkoulas, K. Spyropoulos, Monaldi Arch Chest Dis 2013; 79: 2, 96-99
4. A role for cAMP-responsive element binding protein in lung adenocarcinoma, A. Marazioti, N. Spiropoulou, I. Lilis, A. Giannou, M. Vreka, N. Kanellakis, **M. Iliopoulou**, T. Agalioti, M. Spella, G.T Stathopoulos, ERJ 2015
5. Πνευμονία H1N1 με συνοδό μυοκαρδίτιδα. Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, M. Ανυφαντή, X. Κοντογιάννη, K. Λοβέρδος, I. Αλεξανιάν, I. Παληός, K. Μποσταντζόγλου, **M. Ηλιοπουλου**, Σ. Αραποστάθη, M. Γκάγκα, Λ. Κολιλέκας, PNEUMON, Vol. 29, January- March 2016
6. A conditional mouse model of malignant pleural mesothelioma, A.Krontira, M.Vreka, **M.Iliopoulou**, I.Lilis, A.Marazioti, ERJ, Sept 2016
7. Asbestos and the lung: highlights of a detrimental relationship, **M. Iliopoulou**, C. Bostatzoglou, R. Nenna, V. S. Skouras, BREATHE 2017, Sept; 13(3): 235-237
8. Best of lung cancer session presented during ERS 2017 Chinese language day: lung cancer screening . C. Bostantzoglou, C. Kontogianni, **M. Iliopoulou**, M. Gaga. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl 16):S1563-S1566
9. MTH-1 inhibition retards mesothelioma progression. S. Magkouta, A. Pappas, C. Kosti, **M. Iliopoulou**, K. Psarra, I. Kalomenidis, ERJ 2017
10. LSC - 2017 - KRAS & TP53 mutations cause malignant mesothelioma. A. Krontira, A. Marazioti, M. Vreka, **M. Iliopoulou**, I. Lilis, G. Giotopoulou, M. Spella, H. Petrou, G. Stathopoulos. ERJ 2017
11. Myeloid-derived interleukin-1 β drives oncogenic KRAS-NF- κ B addiction in malignant pleural effusion, A. Marazioti , I. Lilis , M. Vreka, H. Apostolopoulou , A. Kalogeropoulou, I. Giopanou , G. A. Giotopoulou , A. C. Krontira , **M. Iliopoulou** , N. I. Kanellakis, T. Agalioti , A. D. Giannou , C. Jones-Paris, Y. Iwakura , D. Kardamakis, T. S. Blackwell, S. Taraviras, M. Spella, G. T. Stathopoulos, Nature Communications, 2018

12. Mediastinal staging by videomediastinoscopy in clinical N1 non-small cell lung cancer. C. Bostantzoglou, **M.Iliopoulou**, G. Hardavella, *Breathe* 2018 14: 342-344
13. Abstracts from the European Respiratory Society Annual Conference 2018 on Thoracic Oncology, C. Bostantzoglou, **M. Iliopoulou**, T. G. Blum, *Journal of Thoracic Diseases*, 2018
14. Targeting of CSF1R abrogates Lewis Lung adenocarcinoma- induced malignant pleural effusion. S. Magkouta, C. Kosti, P. Vaitsi, A. Pappas, C. Moschos, **M. Iliopoulou**, K. Psarra, I. Kalomenidis, *ERJ* 2018
15. A six-year microbiologic study of hospital-acquired and health-care associated parapneumonic pleural infection. **M. Iliopoulou**, D. Spyrtatos, O. Kotsiou, V. Skouras, I. Kalomenidis, *EJIM* 2018, 2019 May;63:e12-e13
16. Tricuspid Valve Fungal Endocarditis in a Patient with Breast Cancer and an implantable chemotherapy venous access port. P. Fountoulakis, A. Siama, A. Kalogeris, **M. Iliopoulou**, A. Tsoukas, A. Manolis. *International Cardiovascular Forum Journal*, 2019
17. Lung Nodules: A Comprehensive Review on Current Approach and Management. K. Loverdos, A. Fotiadis, C. Kontogianni, **M. Iliopoulou**, M. Gaga. *Ann.Thorac. Med.* Oct-Dec 2019
18. MTH1 favors mesothelioma progression and mediates paracrine rescue of bystander endothelium from oxidative damage. S. Magkouta, A. Pappas, P. Vaitsi, P. Agioutantis, I. Pateras, C. Moschos, **M. Iliopoulou**, C. Kosti, H. Loutrari, V. Gorgoulis, I. Kalomenidis. *JCI*. June 2020
19. Invasive Mechanical Ventilation: When and to whom? Indications and complications of Invasive Mechanical Ventilation. D. Theodoulou, E. Alevrakis, **M. Iliopoulou**, T. Karampitsakos, M. Katsaras, S. Tsipilis, K. Tzimopoulos, A. Koutsoukou, N. Rovina. *PNEUMON*, Vol. 33, January – March 2020
20. Bacteriology, antibiotic resistance and risk stratification of patients with culture-positive, community-acquired pleural infection. M.Iliopoulou, V.Skouras, Z.Psaroudaki, M.Makarona, E.Vogiatzakis, E.Tsorlini, E.Katsifa, D.Spyrtatos, D.Siopi, O.Kotsiou, S.Xitsas, M.Martsoukou, I.Sigala. I. Kalomenidis. *JTD* (accepted)

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ:

- Advanced Trauma Life Support (ATLS), 14 Οκτωβρίου 2011, Πάτρα, Ελλάδα
- Advanced Cardiac Life Support (ACLS), 16 Δεκεμβρίου 2012, Αθήνα, Ελλάδα
- Σεμινάριο Διαθωρακικού Υπέρηχου, Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας, 4-6 Ιουνίου 2014, Αθήνα, Ελλάδα
- Σεμινάριο Good Clinical Practice, 11 Ιουλίου 2016

ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ- ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ:

Ξένες Γλώσσες :

- English (Proficiency)
- French (Delf 2nd degree)

H/Y:

European Computer Driving Licence (ECDL)