

# Utjecaj trajanja antibiotske profilakse na pojavnost poslijeoperacijske pneumonije u bolesnika nakon resekcije pluća

---

**Bučević, Toni**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:641002>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-09**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Toni Bučević**

**UTJECAJ TRAJANJA ANTIBIOTSKE PROFILAKSE NA POJAVNOST  
POSLIJEOPERACIJSKE PNEUMONIJE U BOLESNIKA NAKON RESEKCIJE  
PLUĆA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Dragan Krnić**

**Split, rujan 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Toni Bučević**

**UTJECAJ TRAJANJA ANTIBIOTSKE PROFILAKSE NA POJAVNOST  
POSLIJEOPERACIJSKE PNEUMONIJE U BOLESNIKA NAKON RESEKCIJE  
PLUĆA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Dragan Krnić**

**Split, rujna 2022.**

## ***Zahvale***

*Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na neizmjernoj podršci, strpljenju i ljubavi tijekom mog školovanja.*

*Posebne zahvale i mom mentoru doc. dr. sc. Draganu Krniću na svim savjetima, posvećenosti i pruženoj pomoći prilikom stvaranja ovog rada te ostalim životnim lekcijama i podršci.*

*„Rise and rise again, until lambs become lions“*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Antibiotička profilaksa.....	2
1.1.1. Antibiotička profilaksa u kirurgiji pluća .....	3
1.2. Kirurške infekcije u torakalnoj kirurgiji.....	4
1.2.1. Infekcija kirurškog mjesta.....	4
1.2.2. Pneumonija .....	4
1.2.3. Empijem.....	6
1.2.4. Infekcija mokraćnog sustava.....	7
1.3. Pluća .....	8
1.3.1. Anatomija.....	8
1.3.2. Karcinom pluća .....	8
1.3.3. Vrste resekcija.....	10
1.4. Upalni parametri .....	12
1.4.1. C- reaktivni protein (CRP).....	12
1.4.2. Leukociti .....	13
1.4.3. Temperatura .....	13
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	18
3. ISPITANICI I METODE .....	20
3.1. Ispitanici .....	19
3.2. Organizacija studije .....	19
3.3. Mjesto provođenja studije .....	19
3.4. Metode.....	19
3.5. Etička načela.....	20
3.6. Statistička obrada podataka .....	20
4. REZULTATI.....	21
5. RASPRAVA.....	31
6. ZAKLJUČCI .....	34
7. LITERATURA.....	36
8. SAŽETAK.....	42
9. SUMMARY .....	44
10. ŽIVOTOPIS .....	46

## POPIS SKRAĆENICA

CRP- C reaktivni protein

CFU- engl. *colony forming unit*

CT- kompjuterizirana tomografija

ELISA- engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*

FEV1- engl. *forced expiratory volume in 1 second*

IL-1- interleukin 1

IL-6- interleukin 6

KBC- Klinički bolnički centar

KOPB- kronična opstruktivna plućna bolest

MRSA- meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

SAD- Sjedinjene Američke Države

TNF- $\alpha$ - engl. *tumour necrosis factor alpha*

USPSTF- engl. *United States Preventive Services Taskforce*

VATS- video asistirana torakoskopska kirurgija

## **1. UVOD**

## 1.1. Antibiotička profilaksa

Infekcijske komplikacije su jedne od češćih problema koje opterećuju tijekom kirurškog liječenja jer doprinose povećanju poslijeoperacijskog morbiditeta i mortaliteta te mogu ozbiljno narušiti kvalitetu oporavka bolesnika. Uzročnici infekcija nakon kirurškog zahvata mogu biti endogeni i egzogeni, a mikroflora kože domaćina predstavlja potencijalni izvor mikroba. Infekciji doprinosi oštećenje prirodnih barijera koje nastaje tijekom kirurškog zahvata. Profilaksa infekcije započinje postupcima za smanjenje prisutnosti egzogenih i endogenih mikroba i sastoji se od uporabe mehaničkih, kemijskih i antimikrobnih sredstava, odnosno protokola perioperacijske antiseptične tehnike (1). Trenutno je nejasan standard za trajanje antibiotičke profilakse kod bolesnika podvrgnutih elektivnim kirurškim zahvatima i među kliničarima postoje razlike u provođenju antibiotičke profilakse. Profilaktična primjena antibiotika ima važnu ulogu u smanjenju poslijeoperacijskih infektivnih komplikacija, ali neprimjerena uporaba antibiotika može biti povezana s razvojem antimikrobne rezistencije i toksičnosti (2). Prema smjernicama Bratzlera i suradnika u čistim ili čisto – kontaminiranim operacijama preporučuje se prijeoperacijska kirurška profilaksa korištenjem prve generacije cefalosporina primjenjenih unutar 30 minuta prije incizije. Najčešći uzročnici kirurških infekcija su stafilokoki i gram-negativni mikroorganizmi. Kod primjene antimikrobne profilakse osim odabira antibiotika valja voditi računa o trajanju profilakse i troškovima liječenja (3). U idealnom slučaju primjena profilaktičkog sredstva trebala bi početi unutar 30 minuta od kirurškog reza. Preporučeno trajanje antibiotičke profilakse je do 24 sata za većinu kirurških zahvata. Izbor odgovarajućeg profilaktičkog antimikrobnog sredstva treba prvenstveno temeljiti na učinkovitosti i sigurnosti, a zbog rizika od razvoja bakterijske rezistencije treba izbjegavati antibiotike širokog spektra. Najčešće korišteni antibiotici u kirurškoj profilaksi su cefalosporini; točnije, cefazolin ili cefuroksim se uglavnom koriste u profilaktičkim režimima za kardio-torakalnu kirurgiju, vaskularnu kirurgiju, artroplastike kuka ili koljena, neurokirurške zahvate te ginekološke i opstetričke zahvate (4, 5). U kirurškim zahvatima na plućima uzrok kirurških infekcija su bakterije iz normalne kože i flore dišnih organa. U tu skupinu spadaju *Staphylococcus Aureus*, koagulaza negativni stafilokoki, *Streptococcus Pneumoniae* i gram-negativni bacili, s tim da je *S. aureus* najčešće identificirani patogen. Zbog dobre osjetljivosti uzročnika infekcije na cefalosporine, oni predstavljaju dobar izbor antibiotika u profilaksi infekcija nakon zahvata na plućima. Iako se cefalosporini razlikuju po svom spektru pokrivenosti na temelju generacije, klinička ispitivanja nisu uspjela pokazati znatnu razliku (6).



### **1.1.1. Antibiotiska profilaksa u kirurgiji pluća**

Pneumonija, infekcija rane i empijem spadaju u glavne infektivne poslijeoperacijske komplikacije nakon operacije na plućima. Glavni čimbenici rizika za razvoj infekcije su: pušenje, kronični bronhitis, alkoholizam i neuhranjenost (7). Infektivne komplikacije nakon resekcije pluća predstavljaju velik problem kvalitetnog oporavka bolesnika te doprinose porastu poslijeoperacijskog morbiditeta i mortaliteta (8). Poslijeoperacijska pneumonija predstavlja najčešći infektivni uzrok smrti nakon resekcije pluća. Prevladavanje poslijeoperacijske pneumonije nakon plućne resekcije iznimno je važno za ishod bolesnika (9). Antibiotici koji se trenutno preporučuju za profilaksu u torakalnoj kirurgiji su cefalosporini prve i druge generacije. Unatoč ovoj profilaksi, incidencija poslijeoperacijske pneumonije nakon velikih plućnih resekcija ostaje i dalje visoka. Radu i suradnici su istaknuli informacije koje pokazuju da više od 20% bolesnika podvrgnutih resekciji pluća će razviti upalu pluća u prvih pet poslijeoperacijskih dana, unatoč najboljem standardu skrbi. Njihovi podatci također pokazuju da čak 25% tih bolesnika može podleći svojoj bolesti. Oni su pokazali da uporaba profilaktičkih antibiotika vjerojatno neće biti učinkovita u prevenciji, kao što je dokazano u njihovoj studiji da čak 84% mikroorganizama prisutnih unutar bronhijalnog stabla za vrijeme operacije nije osjetljivo na uobičajeni profilaktički antibiotski režim (10). Perioperacijska antibiotska profilaksa postala je mjera za prevenciju infekcija čija je učinkovitost dokumentirana u mnogim vrstama kirurških zahvata. Torakalna kirurgija nije iznimka od ovog pravila. Brojne studije preporučuju profilaksu s cefalosporinom prve i druge generacije primijenjenim u kratkom razdoblju (manje od 24 h) u kirurgiji pluća. S druge strane, čini se da traume prsnog koša ne opravdavaju antibiotsku profilaksu, osim prodornih rana na prsnom košu. Što se tiče transplantacije pluća, zarazni problemi koji se susreću nadilaze okvire uobičajene perioperacijske antibiotske profilakse zbog brojnih čimbenika uključenih u ovu vrstu operacije, među kojima je prije svega produljena imunosupresija (11).

## **1.2. Kirurške infekcije u torakalnoj kirurgiji**

### **1.2.1. Infekcija kirurškog mjesta**

Unatoč napretku u operacijskim kirurškim tehnikama, boljem razumijevanju patogeneze infekcija i raširenoj uporabi modernih antiseptika i profilaktičkih antibiotika, infekcije kirurškog mjesta i dalje predstavljaju velik problem za bolesnike koji se podvrgavaju torakalnoj kirurgiji. Infekcija na mjestu kirurškog zahvata je stanje koje zahvaća kožu, potkožno tkivo i druga tkiva iznad fascije, a karakterizirano je kliničkim znakovima infekcije, gnojnim iscjetkom, rastom kultura rane ili prisutnošću upalnih nalaza u prvih 30 dana nakon operacije. Infekcije kirurškog mjesta su važan zdravstveni problem, a povezane su s povećanim morbiditetom, bolničkom smrtnošću, produljenom hospitalizacijom i povećanim troškovima liječenja. U teškim slučajevima mogu čak biti životno ugrožavajuće. Njihova prevalencija smanjila se paralelno s napretkom tehnika sterilizacije. Međutim, po Hou Y i suradnicima još uvijek se pojavljuje u 15% čistih rana i do 30% kontaminiranih rana (12). Čimbenici rizika za razvoj infekcije kirurškog mjesta uključuju dob bolesnika, imunološki status, prisutnost maligne bolesti, povijest lokalne ili sustavne infekcije prije operacije, povijest hospitalizacije u prijeoperacijskom razdoblju, brijanje i čišćenje mjesta reza prije operacije, vrijeme operacije, intraoperativna nadoknada krvi i duljina boravka u bolnici nakon operacije (13). Prijeoperacijska identifikacija rizičnih čimbenika i stratifikacija rizika za bolesnika su ključni za učinkovitu procjenu individualiziranog rizika, poslijeoperacijskih očekivanja i razmatranja mogućnosti smanjenja i drugih infekcija povezanih s zdravstvenom skrbi. Mnoge su zemlje formulirale i ažurirale smjernice za prevenciju infekcija kirurškog mjesta. Osnovne mjere uključuju aseptične pristupe, kirurške vještine, kontrolu glukoze u krvi, održavanje normalne tjelesne temperature i odgovarajuće perioperacijske antibiotike (14).

### **1.2.2. Pneumonija**

Pneumonija je upala donjih dišnih puteva. Predisponirajući čimbenici kod djece uključuju nedovoljno razvijen imunološki sustav, pothranjenost i loše socio-ekonomske uvjete. Kod odraslih, pušenje je najvažniji čimbenik rizika. Najčešći patogeni mikroorganizmi su respiratorni virusi i *Streptococcus pneumoniae*. U odraslih se pneumonija može klasificirati, na temelju rendgenskog izgleda prsnog koša, u lobarnu pneumoniju, bronhopneumoniju i pneumoniju koja stvara intersticijski uzorak. Lobarna pneumonija najčešće se povezuje s

pneumonijom stečenom u zajednici, bronhopneumonija s bolničkom infekcijom i pneumonija s intersticijskim uzorkom s atipičnim pneumonijama, koje mogu uzrokovati virusi ili organizmi poput *Mycoplasma pneumoniae* (15). Zatajenje dišnog sustava jedan je od najvažnijih uzroka smrti u bolesnika s pneumonijom. Postoje dva oblika koja mogu ali i ne moraju koegzistirati: zatajenje ventilacije i hipoksemično respiratorno zatajenje. Uobičajeni simptomi pneumonije su kašalj s iskašljajem, bol u prsnoj koži, zimica, povišena tjelesna temperatura i dispneja. U većini slučajeva dijagnoza pneumonije se potvrđuje rendgenogramom prsnog koša što često pomaže u određivanju koji je patogen uzrokovao bolest. Iskašljaj i uzorci krvi također se ispituju u pokušaju da se otkrije mikroorganizam koji je uzrokovao pneumoniju. Međutim, pravi se uzročnik u polovici ljudi koji imaju pneumoniju ne može otkriti (16). Liječenje prilikom sumnje na bakterijsku pneumoniju započinje s empirijskim antibiotskim režimom koji je dovoljno širok da obuhvati najvjerojatnije etiološke mikroorganizme, uključujući one koji mogu biti rezistentni na lijekove. Kako više informacija postane dostupno, početnu pokrivenost treba suziti, kako bi se ograničili nedostaci produljene izloženosti antibioticima širokog spektra (17). Rak pluća vodeći je uzrok smrtnosti od raka u svijetu za muškarce i žene. Plućna resekcija ostaje glavna opcija liječenja bolesnika s karcinomom pluća. Bolesnici koji su podvrgnuti operaciji karcinoma pluća su visokorizična skupina za razvoj plućnih komplikacija jer često imaju komorbiditete kao što su kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), povijest teškog pušenja i druga koegzistirajuća medicinska stanja, te mogućnost razvoja daljnje hipoventilacije izazvane amputacijom pluća (18). Torakalni kirurški zahvati nose komplikaciju od razvoja poslijeoperacijske pneumonije. Poslijeoperacijska pneumonija je posebno težak oblik pneumonije i povezan je s visokim mortalitetom (19, 20). Iako se operacijski mortalitet nakon resekcije pluća smanjio tijekom posljednjih desetljeća, stopa smrtnosti od poslijeoperacijske pneumonije nakon operacije karcinoma pluća i dalje je značajna. Učestalost poslijeoperacijske pneumonije nakon operacije pluća je prijavljena u rasponu od 2,1% do 40%, a pridružena stopa smrtnosti kretala se od 30% do 46%. Ove velike varijacije među studijama mogu se objasniti heterogenošću proučavanih populacija u vrsti resekcije ili primjene profilaktičkih antibiotika, kao i razlikama u definiciji poslijeoperacijske pneumonije (21). Pokazalo se da su dob, opseg resekcije, nizak volumen forsiranog izdisaja u 1 s (FEV1), uznapredovali stadij, indukcijska terapija ili KOPB povezani s poslijeoperacijskom pneumonijom. Neke su se novije studije usredotočile na utjecaj bronhijalne kolonizacije patogena stečenih u zajednici kao što su *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* na poslijeoperacijsku pneumoniju. Stoga je i dalje teško predvidjeti tko će razviti poslijeoperacijsku pneumoniju nakon operacije karcinoma pluća (22).

### 1.2.3. Empijem

Empijem je nakupina gnoja u pleuralnoj šupljini. Obično je povezan s upalom pluća, ali se također može razviti nakon torakalne operacije ili torakalne traume. Empijem je povezan s povećanim morbiditetom i mortalitetom, te se često zna negativno odraziti na kvalitetu oporavka bolesnika (23).

Ovisno o tome je li infekcija stečena u zajednici ili u bolnici, bakteriologija empijema može se razlikovati. Za izvanbolnički stečeni empijem, gram-pozitivne bakterije su češće, osobito vrste *Streptococcus*. Kod bolničkog empijema češći su *Staphylococcus aureus*, meticilin-rezistentni *S. aureus* (MRSA) i *Pseudomonas*. Kada je povezan s traumom i operacijom, *S. aureus* je najčešći uzročnik. Gljivični empijem je rijedak i povezan je s visokom smrtnošću, a najčešća gljivica povezana s njim je vrsta *Candida*. Zbog povezanosti upale pluća i empijema, bolesnici s povećanim rizikom od upale pluća također će imati veći rizik od razvoja empijema. Neki čimbenici rizika identificirani su kao jedinstveni za razvoj empijema. Među tim čimbenicima su dijabetes melitus, intravenska zlouporaba droga, imunosupresija, refluks želučane kiseline i zlouporaba alkohola (24).

Prezentacija može biti slična pneumoniji, a mogu biti prisutni kašalj, stvaranje sputuma, vrućica i bol u prsima. Bolesnici s empijemom mogu imati simptome dulje vrijeme. Pri fizikalnom pregledu može se primijetiti tupost pri perkusiji na zahvaćenom području, egofonija, povećanje palpabilnog fremitusa i fino pucketanje. Međutim, simptomi i nalazi fizikalnog pregleda su nespecifični. Liječenje empijema obično uključuje medikamentno i kirurško liječenje. Kod empijema stečenog u zajednici, dobra pokrivenost će biti postignuta primjenom cefalosporina treće ili četvrte generacije plus metronidazol ili ampicilin s inhibitorom beta-laktamaze. Kod empijema stečenog u bolnici ili traumom, te kirurškog zahvata, neophodno je liječenje *Pseudomonasa* i MRSA-e dodavanjem vankomicina, cefepima i metronidazola ili piperacilin-tazobaktama. Antibiotik treba davati 2 do 6 tjedana, ovisno o odgovoru bolesnika, kontroli izvora i organizmu. Tubusna torakostomija najčešći je tip drenaže. Položaj cijevi trebao bi se potvrditi rendgenskim ili CT snimkom. Nedostatak kliničkog poboljšanja u prva 24 sata obično je povezan s nepravilnim položajem ili začepljenjem cijevi. Začepljenje torakalnog drena može se spriječiti čestim ispiranjem. Torakalni dren se obično može ukloniti kada je dnevna proizvodnja pleuralne tekućine približno 350 ml/dan ili manje. Kirurška intervencija je posljednji resurs. Glavni cilj kirurške terapije empijema je evakuacija gnoja iz pleuralne šupljine i širenje pluća. U bolesnika kojima je potrebna kirurška intervencija u akutnom

empijemu, video-potpomognuta torakoskopska kirurgija (VATS) je prvi korak. To je manje invazivan zahvat, manji je gubitak krvi, manje boli za bolesnika, bolji respiratorni ishod, kraće vrijeme boravka i smanjena smrtnost. Od svog uvođenja, VATS je postala privlačan način liječenja kompliciranog empijema zbog svoje minimalne invazivnosti i učinkovitosti. Uvijek postoji dilema kada prijeći na otvorenu torakotomiju, a neke od jasnih indikacija za to su nekontrolirano krvarenje, oštećenje strukture koje se ne može sanirati torakoskopijom te bolesnik koji ne može tolerirati ventilaciju jednim plućnim krilom. Također, kada se VATS-om ne postigne pražnjenje šupljine ili širenje pluća, indicirana je otvorena torakotomija (25).

#### **1.2.4. Infekcija mokraćnog sustava**

Infekcija mokraćnog sustava je jedna od najčešćih bolničkih infekcija. Velika većina infekcija mokraćnog sustava povezanih s bolnicom pripisuje se uporabi urinarnog katetera. Uroinfekcija zbog uporabe katetera predstavlja više od milijun slučajeva godišnje samo u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u) i gotovo 80% nozokomijalnih infekcija u svijetu. Urinarni kateter se ostavlja nakon operacije kako bi se spriječilo poslijeoperacijsko zadržavanje urina. Otprilike 12-16% odraslih bolničkih bolesnika imat će urinarni kateter u nekom trenutku tijekom hospitalizacije, a svakim danom kateterizacije, bolesnik ima 3% do 7% veći rizik od dobivanja infekcije urinarnog trakta povezane s uporabom katetara (26). Kateterizacija mokraćnog mjehura uzrokuje kroničnu traumu na urotelu i upalu, s naknadnim otpuštanjem proteina kao što je fibrinogen, što rezultira trajnom kolonizacijom i infekcijom. Unutarnja i vanjska površina katetera može djelovati kao podloga za bakterijsku adheziju, proliferaciju i stvaranje biofilma. U roku od nekoliko sati nakon kateterizacije, bakterije koloniziraju površinu urinarnog katetera. *Escherichia coli* je najčešći urinarni patogen među hospitaliziranim pacijentima u SAD-u i Europi. Iako su Gram-pozitivne bakterije rjeđe povezane s infekcijom mokraćnog sustava, novije studije naglašavaju da *Staphylococcus aureus* često se izolira u kompliciranim infekcijama, a kateterizacija je jedan od glavnih čimbenika rizika za infekcije uzrokovane *S. aureusom*. Dominantni čimbenici rizika za razvoj infekcije mokraćnog sustava povezane s kateterom su trajanje kateterizacije, spol (>ženski), dob >50 godina ili <17 godina, dijabetes i oštećenje bubrega. Dodatno, nepridržavanje protokola sterilnosti kateterizacije i kateterizacija u nesterilnom okruženju zajedno s nedovoljnom stručnom obukom osoblja povezani su s većim rizikom od infekcije (27). Američko društvo za infektivne bolesti definiralo je infekciju mokraćnog sustava povezanu s kateterizacijom kroz sljedeće kriterije: stalni

urinarni kateter dulje od 48 sati nakon umetanja, jedan znak ili simptom uključujući vrućicu, suprapubičnu osjetljivost, osjetljivost kostovertebralnog kuta, hitnost ili disuriju; i urinokultura s više od 105 jedinica koje stvaraju kolonije (CFU)/mL jedne bakterijske vrste. Bolesnici sa simptomatskom infekcijom mokraćnog sustava općenito mogu imati zimicu, bol u lumbalnoj regiji, promijenjen mentalni status (ako su stariji od 65 godina), hipotenziju i dokaz sindroma sistemskog upalnog odgovora. Zbog iritacije urinarnog trakta, bolesnici osjećaju bolove i ne žele napustiti krevet radi aktivnosti, što ne pogoduje poslijeoperacijskoj rehabilitaciji i dodatno otežava kvalitetan oporavak (28).

### **1.3. Pluća**

#### **1.3.1. Anatomija**

Pluća su glavni organ respiratornog sustava u kojima dolazi do izmjene plinova između udahnutog zraka i plućne kapilarne mreže. Razlikujemo lijevo i desno plućno krilo. Na svakom plućnom krilu postoje tri strane nazvane prema strukturi uz koju se nalaze: lat. *facies costalis*, *facies mediastinalis* et *facies diaphragmatica*. Plućna vrata, sastoje se od plućne arterije, plućne vene i dušnice. Postoji razlika u odnosima u plućnim vratima na desnoj i lijevoj strani. Na lijevoj strani dušnica se nalazi u sredini i straga, ispred i ispod nje se nalaze plućne vene, a iznad i ispred leži plućna arterija. Na desnoj strani dušnica je najviše položena, ispod i ispred nje je plućna arterija, a plućne vene su smještene ispod i ispred arterije. Žile, živci i dušnice koji ulaze i izlaze iz plućnog krila, skupnim se nazivom zovu plućni korijen. Lijevo plućno krilo je uže i dulje, a desno kraće i šire zbog toga što je na desnoj strani ošit postavljen više u odnosu na lijevu stranu. Lijevo plućno krilo ima gornji i donji režanj, koji su međusobno odvojeni kosom pukotinom. Kosa pukotina počinje straga u visini trnastog nastavka trećeg prsnog kralješka, ide koso od natrag i gore prema naprijed i dolje te završava u razini granice kosti i hrskavice šestog rebra. Desno plućno krilo ima gornji, srednji i donji režanj. Gornji i srednji režanj odjeljuje vodoravna pukotina, koja slijedi tok četvrtog desnog rebra. Srednji i donji režanj desnog pluća razdvaja kosa pukotina, lat. *fissura obliqua*, koja odgovara istoimenoj s lijeve strane (29).

#### **1.3.2. Karcinom pluća**

Rak pluća vodeći je uzrok smrti od raka u Sjedinjenim Američkim Državama, s prosječnom petogodišnjom stopom preživljenja od 15%. Karcinom pluća se kategorizira kao karcinom malih stanica ili karcinom ne-malih stanica (adenokarcinom, karcinom skvamoznih

stanica, karcinom velikih stanica). Dijagnostička procjena bolesnika sa sumnjom na rak pluća uključuje dijagnostiku tkiva, potpuni pregled stadija, procjenu metastaza i funkcionalnu evaluaciju bolesnika. Histološka dijagnoza se može dobiti citologijom sputuma, torakocentezom, biopsijom pristupačnih limfnih čvorova, bronhoskopijom, transtorakalnom aspiracijom iglom, video-potpomognutom torakoskopijom ili torakotomijom. Liječenje i prognoza usko su povezani s vrstom i stadijem tumora. Za stadij od I do IIIA karcinoma nemalih stanica, poželjna je kirurška resekcija. Uznapredovali karcinom nemalih stanica liječi se multimodalnim pristupom koji može uključivati radioterapiju, kemoterapiju i palijativnu skrb (30). Pušenje je glavni etiološki čimbenik za rak pluća, s približno 90% do 95% novih karcinoma pluća uzrokovano je aktivnim pušenjem. Među nepušačima četvrtina karcinoma pluća uzrokovana je pasivnim pušenjem. Budući da samo 10% pušača razvije rak pluća, čini se da drugi čimbenici igraju ulogu. Oni mogu uključivati genetski sastav pojedinca, kao i druge faktore iz okoliša. Ostali etiološki čimbenici uključuju izloženost azbestu ili drugim agensima iz okoliša kao što su silicij, berilij, nikal, dizelski ispušni plin, ili radon. Rak pluća počinje premalignim promjenama u epitelu i razvija se od skvamozne metaplazije preko karcinoma in situ do otvorenog invazivnog karcinoma (31). Probir visokorizičnih skupina omogućuje rano otkrivanje u liječivoj i izlječivoj fazi. Visoki rizik uključuje povijest teškog pušenja (više od 30 kutija godišnje), trenutne pušače ili pušače koji su prestali prije manje od 15 godina, te između 55 i 80 godina. Američka radna skupina za preventivne usluge (USPSTF) preporučila je snižavanje početne dobi za probir s 55 na 50 godina i za povijest pušenja s 30 na 20 godina (32). Zlatni standard za potvrdu raka je biopsija tkiva. Biopsijski uzorci plućnog tkiva moraju imati odgovarajući materijal tkiva za identifikaciju podvrste raka pluća histopatološkim postupcima. Početna biopsija ključna je za potvrdu rane dijagnoze. Mnogi uobičajeni postupci u dijagnosticiranju karcinoma pluća uključuju optičku bronhoskopiju sa ili bez transbronhalne aspiracije iglom, endobronhijalnu ultrasonografiju, transtorakalnu aspiraciju iglom vođenu slikom, medijastinoskopiju, analizu pleuralne tekućine, torakoskopiju i kirurške pristupe (33). Kirurška resekcija ostaje jedino učinkovito sredstvo za izlječenje velike većine bolesnika s ranim stadijem raka pluća. Može se izvesti tradicionalnim otvorenim pristupom (torakotomijom) ili minimalno invazivnim pristupom. VATS je operacija u kojoj se koristi minimalno invazivni pristup, a prvi put je korištena za resekciju raka pluća početkom 1990-ih. Od tada, veliki broj kliničkih dokaza koji se razvijaju potvrdio je da VATS resekcija nudi dokazanu sigurnost i izvedivost, bolje postoperativne ishode, manje kirurške traume i ekvivalentno ili bolje preživljenje od otvorene operacije. Ovo je danas čvrsto uspostavilo VATS kao kirurški pristup izbora za ranu fazu raka pluća. Iako su se posljednjih godina pojavile

impresivne nove nekirurške terapije raka pluća, VATS se također stalno pomlađuje razvojem tehnika 'sljedeće generacije', usavršavanjem sublobarne resekcije za odabrane bolesnike, korištenjem prilagođenog poslijeoperacijskog programa oporavka i sintezu VATS-a u multimodalnu terapiju raka pluća (34). Unatoč ogromnom napretku postignutom ciljanom terapijom, imunoterapijom i modernim varijacijama radioterapije, kirurška resekcija rane bolesti ostaje jedina realna nada za izlječenje bolesnika s karcinomom pluća. Za bolesnike sa stadijem I. bolesti koji su podvrgnuti resekciji pluća stopa preživljenja u rasponu od 5 godina iznosi 80%. Anatomska lobektomija uz sustavnu disekciju limfnih čvorova za većinu bolesnika predstavlja operaciju izbora (35). Desetljećima je prevladavajući pristup za takvu operaciju bio putem otvorene torakotomske incizije. Nažalost za bolesnike, ovaj otvoreni rez smatra se jednim od najboljih kirurških rezova. Ne samo da je rana duga, već i nasilno širenje rebara kako bi se omogućilo kirurgovim rukama da uđu u prsni koš, rezultira velikom kirurškom traumom. Različito je prijavljeno da od 5% do 80% bolesnika iskusi 'značajne' razine boli dva mjeseca ili više nakon standardne torakotomije. Ova bol može potrajati u do 30% bolesnika nakon 4-5 godina nakon operacije (36, 37). Za bolesnike s kliničkim stadijem I karcinoma nemalih stanica pluća, minimalno invazivni pristup kao što je video-potpomognuta torakalna kirurgija preferira se u odnosu na torakotomiju za anatomske plućne resekcije i predlaže se u iskusnim centrima (38). Svi bolesnici koji se razmatraju za resekciju pluća trebaju imati EKG i ispitivanje pune plućne funkcije, uključujući kapacitet difuzije pluća za ugljični monoksid i spirometriju, uključujući volumen forsiranog izdisaja u 1 s i forsirani vitalni kapacitet (39).

### **1.3.3. Vrste resekcija**

Pulmektomija je najveća moguća resekcija pluća. Sastoji se od resekcije cijelog pluća. Uglavnom se primjenjuje u bolesnika s centralnim tumorima, zahvaćenošću glavnog bronha, lijeve ili desne plućne arterije, te gornje i donje plućne vene. Pulmektomija je činila približno 30% resekcija pluća zbog raka u torakalnim jedinicama do 1990-ih. Smrtnost, morbiditet i komplikacije pulmektomija dobro su poznati. Lijeva pulmektomija se obično bolje podnosi od desne, a neki su autori rekli da je "desna pulmektomija sama po sebi bolest". Smrtnost povezana s pulmektomijom ostaje značajna, a desna pulmektomija nosi veći rizik od smrti ili komplikacija od lijeve (40). Lobektomija se sastoji od kirurškog odstranjivanja plućnog režnja (gornjeg, srednjeg ili donjeg). Predstavlja zlatni standard za većinu bolesnika s operabilnim karcinomom pluća i čini približno 60-70% resekcija pluća u većini specijaliziranih torakalnih jedinica. Pridruženi mortalitet je između 2 i 3% u većini jedinica (41). Njezina varijanta bilobektomija



radi se isključivo za karcinome desnog pluća (desna gornja i srednja lobektomija, odnosno desna srednja i donja lobektomija). Izvodi se kada se mora žrtvovati cijela gornja plućna vena, kada tumor ili limfadenopatija zahvaća bronhus intermedius, kada je plućna arterija infiltrirana u fisuru ili kada tumor prelazi veliku ili manju fisuru. Smrtnost povezana s bilobektomijom jednaka je onoj nakon lobektomije, ali je morbiditet veći (42). Sublobarna resekcija je terapija koja uključuje klinastu i segmentalnu resekciju. Može se koristiti za liječenje bolesnika koji nisu prikladni kandidati za standardnu lobektomiju. Ipak, glavni problem s sublobarnom resekcijom je veća stopa lokalnog recidiva u usporedbi sa standardnom lobektomijom. Stoga je ova metoda obično poželjnija za bolesnike s povećanim rizikom za lobektomiju uključujući stariju dob ili značajno oštećenje kardiopulmonalne rezerve (43). Glavne segmentektomije koje se trenutno koriste su: apikalna donja segmentektomija (segment 6); lingulektomija (segmenti 4 i 5, lijevo plućno krilo) ekvivalentna srednjoj lobektomiji; kulmenektomija (segmenti 1, 2 i 3, lijevo plućno krilo); i bazalna segmentektomija (segmenti 7-10, desno plućno krilo ili segmenti 8-10 lijevo plućno krilo). Kako segment predstavlja pravi anatomske entitet u plućima s vlastitom opskrbom krvi, bronhom i limfnom drenažom, segmentektomija bi se mogla smatrati onkološki valjanim zahvatom u bolesnika s malim tumorima strogo ograničenim na segment čija funkcija pluća ne bi dopustila lobektomija (44). Klinaste resekcije su neanatomske resekcije koje se sastoje od kirurškog uklanjanja tumora pluća sa što širim kirurškim rubom kako bi se smanjio rizik od lokalnog recidiva. Poznato je da klinasta resekcija ne predstavlja adekvatnu operaciju raka pluća u većine bolesnika s karcinomom pluća, ali to može predstavljati prihvatljivu opciju u bolesnika s lošom plućnom funkcijom i bez druge alternative. U nedostatku podataka koji bi dokazali dobrobit klinastih resekcija, ove zahvate treba izbjegavati koliko god je to moguće, a kirurg bi uvijek trebao istovremeno pokušati izvesti sustavnu disekciju limfnih čvorova kako bi se dobio adekvatan stadij (45).

## 1.4. Upalni parametri

### 1.4.1. C- reaktivni protein (CRP)

C-reaktivni protein je reaktivni protein akutne faze koji se pojavljuje u krvotoku kao odgovor na upalne citokine poput interleukina-6 kojeg proizvode adipociti i makrofazi tijekom akutne faze upalnog ili infektivnog procesa (46). Upala je obrambeni mehanizam tijela kao odgovor na podražaje poput oštećenja, infekcije ili bolesti. Zacijeljivanje rana ili popravak tkiva počinje tijekom upalnog odgovora, on potiče angiogenezu i proizvodnju neutrofila, makrofaga i limfocita. Tijekom upalnog odgovora, oštećene stanice tkiva potiču proizvodnju kreatinina, faktora tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ), interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina. Proteini akutne faze postoje u krvi u fiziološkim uvjetima, a njihova proizvodnja se ubrzano povećava ili smanjuje zbog raznih patoloških stanja. Razine CRP-a u krvi mogu se povećati do tisuću puta nakon stimulacije, kao što je akutna upala, s poluživotom od 19 sati, prije nego što se brzo vrati na normalne razine u krvi. Povišene razine CRP-a koriste se kao važan pokazatelj mogućnosti kardiovaskularnih bolesti, a visoka koncentracija CRP-a zbog kronične upale može utjecati na proces razvoja raka (47). CRP se sintetizira u jetri i cirkulira u tijelu putem plazme. U normalnim uvjetima, koncentracija CRP-a u plazmi je općenito manja od 2,0 mg/L, koncentracija CRP-a iznad 2,0 mg/L se može koristiti za sumnju na patologije kao što su kardiovaskularne bolesti, infekcije i upale (48). Ispitivanje razine CRP-a provodi se prikupljanjem venske krvi i korištenjem enzimskog imunosorbentnog testa (ELISA) ili imunoeseja primijenjenog na ELISA-u (49). C-reaktivni protein pokazuje povećanu ekspresiju tijekom upalnih stanja kao što su reumatoidni artritis, neke kardiovaskularne bolesti i infekcije. Najveće koncentracije CRP-a nalaze se u serumu, a neke bakterijske infekcije povećavaju razinu i do tisuću puta. Međutim, kada podražaj prestane, vrijednosti CRP-a se eksponencijalno smanjuju tijekom 18-20 sati. Razine CRP-a u plazmi povećavaju se s oko 1  $\mu\text{g/mL}$  do preko 500  $\mu\text{g/mL}$  unutar 24-72 sata od teškog oštećenja tkiva kao što je trauma i progresivni rak. Izvještava se da je IL-6 glavni induktor ekspresije gena CRP, a interleukin 1 (IL-1) pojačava učinak. Međutim, iako je IL-6 neophodan za indukciju gena CRP, nije dovoljan da se to postigne sam. Mnogo je čimbenika koji mogu promijeniti početnu razinu CRP-a, uključujući dob, spol, pušački status, težinu, razinu lipida i krvni tlak (50).

### 1.4.2. Leukociti

Vrsta krvne stanice koja se stvara u koštanoj srži i nalazi u krvi i limfnom tkivu. Leukociti su sastavni dio imunološkog sustava tijela. Oni pomažu tijelu u borbi protiv infekcija i drugih bolesti. Vrste leukocita su granulociti (neutrofil, eozinofil i bazofil), monociti i limfociti (T stanice i B stanice). Glavna funkcija neutrofila je fagocitoza bakterija. Eozinofili se u visokoj koncentraciji nalaze u plućima, koži i gastrointestinalnom traktu. Igraju važnu ulogu u odgovoru organizma na parazitarne infekcije i ograničavanju upalnog procesa. Bazofili čine najmanje zastupljeni udio leukocita, predstavljaju glavne medijatore u alergijskim i anafilaktskim reakcijama otpuštajući vazoaktivne tvari poput histamina i heparina. Limfociti imaju bitnu ulogu u borbi organizma protiv virusa, imaju sposobnost izlaska i ponovnog ulaska u cirkulaciju. Monociti su krupne mononuklearne stanice koje se izlaskom iz cirkulacije pretvaraju u makrofage koji imaju važnu funkciju fagocitoze (51). Provjera broja leukocita u krvi obično je dio kompletnog testa krvnih stanica. Može se koristiti za traženje stanja kao što su infekcija, upala, alergije i leukemija (52). Na mjestima upale, infekcije ili vaskularne ozljede lokalni proupalni ili patogeni podražaji čine površinu luminalnog vaskularnog endotela privlačnom za leukocite. Ovaj urođeni imunološki odgovor sastoji se od dobro definirane i regulirane kaskade u više koraka koja uključuje uzastopne korake adhezivnih interakcija između leukocita i endotela. Tijekom inicijalnog kontakta s aktiviranim endotelom leukociti se kotrljaju duž endotela putem labave veze koju posreduju selektini. Nakon toga, leukociti se aktiviraju kemokinima koji se nalaze na površini endotela lumena, što rezultira aktivacijom integrina leukocita i čvrstim zastojem leukocita na endotelu. Nakon čvrstog prijanjanja, leukociti koriste dva procesa transmigracije da prođu endotelnu barijeru, transcelularni put kroz tijelo endotelne stanice ili paracelularni put kroz endotelne spojeve. Osim toga, daljnje cirkulirajuće stanice, kao što su trombociti, rano stižu na mjesta upale doprinoseći i koagulaciji i imunološkom odgovoru u dijelovima olakšavajući interakcije leukocita i endotela (53).

### 1.4.3. Temperatura

Povišena tjelesna temperatura je jedna od najčešćih tegoba nakon većeg kirurškog zahvata, a također se smatra važnim kliničkim znakom koji ukazuje na razvoj patologije koja može ostati nezamijećena tijekom poslijeoperacijskog razdoblja. Nekoliko čimbenika je odgovorno za povišenu temperaturu nakon kirurških zahvata, a najčešći su upala i infekcija.

Međutim, prije bilo kakve konačne dijagnoze i započinjanja liječenja, potrebno je isključiti druge rijetke uzroke kao što su alergija na lijekove, dehidracija, maligni i endokrinološki poremećaji (54). Povišena tjelesna temperatura je obilježje zaraznih i upalnih bolesti. Nastaje usklađenim djelovanjem različitih autonomnih odgovora, kao što su periferna vazokonstrikcija i smanjeno znojenje, smanjenje gubitka topline i drhtanje, a moguća je i termogeneza bez drhtanja. Povišena tjelesna temperatura pospješuje aktivnost imunoloških stanica, a istovremeno ometa replikaciju mnogih mikroorganizama (55). Poslijeoperacijska pireksija vrlo je čest događaj. Pretpostavlja se da je poslijeoperacijska pireksija sekundarna u odnosu na upalne kaskade inducirane fiziološkim stresom operacije, prisutnosti infektivnih procesa, kao i neinfektivnih procesa poput duboke venske tromboze, flebitisa, atelektaza i akutne poslijeoperacijske anemije. Ovi poslijeoperacijski febrilni događaji induciraju povišenje tjelesne temperature kod odraslih i pedijatrijskih kirurških bolesnika. Međutim, provođenje generalizirane analize groznice povećava troškove hospitalizacije i potencijalno produljuje boravak u bolnici, unatoč niskom dijagnostičkom doprinosu (56). Poslijeoperacijska groznica uobičajeno je obilježje kirurgije i ima stopu incidencije od 14% do 91%, ovisno o definiciji groznice i ispitivanoj populaciji bolesnika. Međutim, u većini studija, incidencija infekcije u bolesnika s poslijeoperacijskom temperaturom manja je od 10%, što sugerira da vrućica možda nije specifičan pokazatelj infekcije u poslijeoperacijskom razdoblju (57).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je odrediti pojavnost infektivnih komplikacija u bolesnika liječenih zbog primarne ili sekundarne maligne bolesti pluća resekcijskim zahvatima, odrediti dinamiku upalnih parametara u istih bolesnika te usporediti navedene podatke u dvije skupine bolesnika u kojih je proveden različit protokol antibiotske profilakse i usporediti navedene podatke u dvije skupine bolesnika u kojih je provedena različita vrsta operacijskog zahvata.

### **Hipoteze:**

H1: Bolesnici na produženoj antibiotskoj profilaksi imat će manju incidenciju poslijeoperacijskih komplikacija.

H2: Bolesnici podvrgnuti lobektomiji imat će veće vrijednosti upalnih parametara od bolesnika kod kojih je urađena sublobarna resekcija.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

U istraživanje su uključeni nalazi bolesnika liječenih resekcijskim zahvatom zbog primarne ili sekundarne maligne bolesti pluća u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split u razdoblju od dvije godine (31. prosinca 2019. – 01. siječnja 2022.).

Kriterij uključenja:

1. Odrasli bolesnici koji su liječeni resekcijskim zahvatom zbog primarne ili sekundarne maligne bolesti pluća

Kriterij isključenja:

1. Bolesnici s imunosupresijom bilo kakve etiologije
2. Bolesnici u kojih je provedeno neoadjuvantno onkološko liječenje
3. Bolesnici liječeni zbog benignih bolesti pluća
4. Bolesnici s primarnom ili sekundarnom malignom bolesti pluća koji su inoperabilni

### **3.2. Organizacija studije**

Retrospektivno presječno istraživanje. Prema ustroju je istraživanje kvalitativno, a prema obradi podataka i intervenciji je opisnog tipa.

### **3.3. Mjesto provođenja studije**

Istraživanje je provedeno u Klinici za kirurgiju KBC-a Split.

### **3.4. Metode**

Za provođenje ovog istraživanja pretraživan je pisani protokol Klinike za kirurgiju KBC-a Split i arhiva povijesti bolesti u razdoblju od 31. prosinca 2019. do 01. siječnja 2022. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci 100 bolesnika kojima su analizirani dob, spol, trajanje hospitalizacije, vrsta maligne bolesti pluća, vrsta resekcijskog zahvata, infektivne komplikacije nakon liječenja, poslijeoperacijska vrijednost leukocita, CRP-a, temperature te vrsta primjenjenog protokola antibiotske profilakse.



### **3.5. Etička načela**

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964. – 2013. na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje rješenjem broj 2181-147/01/06/M.S.-22.02.

### **3.6. Statistička obrada podataka**

Podatci za obradu uneseni su u excel tablicu, a zatim prebačeni u statistički program MedCalc u kojem su i obrađeni. Kvalitativne podatke prikazali smo apsolutnim i relativnim brojevima. Usporedbu kvalitativnih podataka napravili smo uz pomoć Hi-kvadrat testa i tablica kontigencije. Kvantitativne podatke prikazali smo uz pomoć medijana (interkvartilni raspon (IQR); min-maks) jer nisu slijedili normalnu raspodjelu po Kolmogorov-Smirnov testu. Razliku kvantitativnih varijabli između dvije skupine, utvrdili smo Mann-Whitey testom. Razliku triju uzastopnih mjerenja utvrdili smo Friedman testom (post hoc: Pairwise Comparition). Rezultate smo interpretirali na razini značajnosti  $P < 0,001$ .

## **4. REZULTATI**

Istraživanjem je obuhvaćeno 100 bolesnika operiranih zbog primarne ili sekundarne maligne bolesti pluća u Klinici za kirurgiju, Odjelu za torakalnu kirurgiju KBC-a Split u periodu od 31. prosinca 2019. do 1. siječnja 2022. Od ukupnog broja bolesnika bilo je 57 (57%) muškaraca i 43 (43%) žena. Medijan životne dobi bolesnika iznosi 67 godina (IQR: 61-71; min-maks: 31-85). Medijan životne dobi muškaraca iznosi 67 godina (IQR: 62-72; min-maks: 45-80), a žena 66 godina (IQR: 60-69; min-maks: 31-85). Ne postoji statistički značajna razlika prema životnoj dobi između muškaraca i žena ( $P=0,153$ ). Od ukupnog broja bolesnika njih 90 (90%) je liječeno zbog karcinoma pluća, a 10 (10%) zbog metastatske bolesti. U 35 (35%) bolesnika primijenjen je VATS, a u 65 (65%) otvoreni operacijski pristup.

U Tablici 1. prikazane su vrste operacijskog pristupa i operacijskog zahvata s obzirom na tip maligniteta

**Tablica 1.** Broj (%) ispitanika prema operacijskom pristupu i operacijskom zahvatu u odnosu na tip maligniteta

	Tip maligne bolesti		
	Ukupno (n=100)	Karcinom pluća (n=90)	Metastaze (n=10)
<b>Operacijski pristup</b>			
Otvorena operacija	65 (65)	58 (64)	7 (70)
VATS	35 (35)	32 (36)	3 (30)
<b>Operativni zahvat</b>			
Lobektomija	75 (75)	73 (81)	2 (20)
Pulmektomija	3 (3)	3 (3)	0
Sublobarna resekcija	22 (22)	14 (16)	8 (80)

<sup>a</sup> VATS- video asistirana torakoskopska kirurgija

U Tablici 2 prikazana je povezanost kliničkih parametara infekcije u odnosu na dvije skupine bolesnika s različitim protokolom antibiotske profilakse; navedeni upalni parametri (CRP, leukociti i temperatura) su uzeti u tri mjerenja; prvo mjerenje unutar 24 sata od operacije, drugo mjerenje nakon 48 sati i treće mjerenje nakon 2-6 dana.

**Tablica 2.** Prikaz medijana (IQR; min-maks) kvantitativnih ispitivanih varijabli ukupno i u odnosu na dvije skupine bolesnika s različitim protokolom antibiotske profilakse

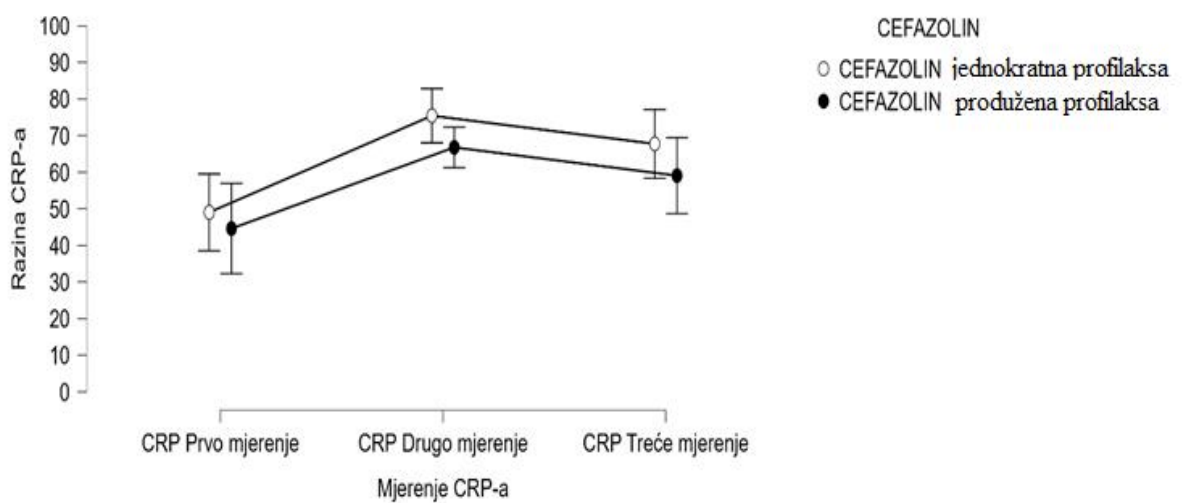
	Ukupno (n=100)	Cefazolin jednokratna profilaksa (n=69)	Cefazolin produžena profilaksa (n=31)	<i>P</i> *
Duljina hospitalizacije (dani)	9 (8-11; 5-30)	9 (8-13; 5-30)	9 (8-10; 5-22)	0,718
Dob (godina)	67 (61-71; 31-85)	67 (62-71; 45-85)	67 (60-72; 31-80)	0,751
CRP prvo mjerenje (mg/L)	42 (27-59; 0,7-230)	41 (28-59; 12,6- 230)	44 (21-62; 0,7- 116)	0,843
CRP drugo mjerenje (mg/L)	65 (40-87; 1-450)	59,7 (43-88; 1,3- 450)	67 (33-84; 1,3- 424)	0,749
CRP treće mjerenje (mg/L)	43 (27-77; 1-334)	42 (28-84; 2-334)	43 (27-66; 1,4- 303)	0,671
Leukociti prvo mjerenje ( $10^9/L$ )	9,6 (7,8-12; 5-22)	10 (7,8-14; 5,3-22)	8,5 (7-11; 5,7-16)	0,064
Leukociti drugo mjerenje ( $10^9/L$ )	8,8 (7,5-11; 4-20)	8,9 (7,5-11; 4-20)	8,5 (7-9,7; 5,5- 15)	0,066
Leukociti treće mjerenje ( $10^9/L$ )	8,2 (7-9; 4,6-19)	8,3 (7-9,6; 4,6-19)	7,7 (6,7-9; 4,7- 15,7)	0,205
Temperatura prvo mjerenje ( $^{\circ}C$ )	36,7 (36,6-36,7; 36,4-37)	36,6 (36,6-36,7; 36,4-37)	36,7 (36,6-36,7; 36,5-36,9)	0,225
Temperatura drugo mjerenje ( $^{\circ}C$ )	36,7 (36,6-38; 36,4- 38,3)	36,6 (36,6-36,8; 36,5-37,6)	36,7 (36,5-36,8; 36,4-38,3)	0,609
Temperatura treće mjerenje ( $^{\circ}C$ )	36,7 (36,7-36,8; 36,5-38,2)	36,7 (36,6-36,8; 36,5-38,2)	36,7 (36,7-36,8; 36,5-36,9)	0,705
Broj RTG-ova	3 (2-4; 1-10)	3 (3-4; 1-10)	3 (2-4; 1-9)	0,263
Duljina trajanja drenaže (dani)	4 (3-5; 2-25)	4 (3-5; 2-25)	4 (3-4; 2-14)	0,166

\* Mann-Whitney U test

<sup>a</sup> CRP- C reaktivni protein

<sup>b</sup> RTG- rendgenski snimak

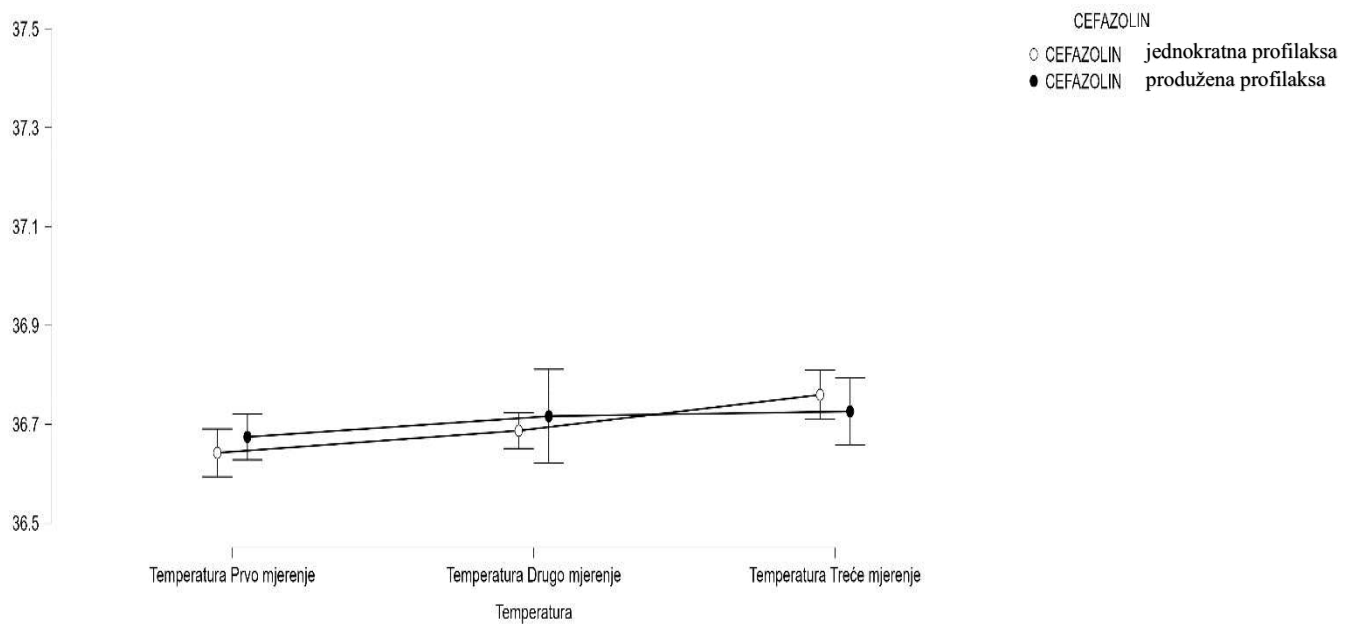
Nismo dokazali statistički značajnu razliku dobi bolesnika ( $P=0,751$ ), duljine hospitalizacije ( $P=0,718$ ), CRP prvo mjerenje ( $P=0,843$ ) CRP drugo mjerenje ( $P=0,749$ ) CRP treće mjerenje ( $P=0,671$ ) leukociti prvo mjerenje ( $P=0,064$ ) leukociti drugo mjerenje ( $P=0,066$ ) leukociti treće mjerenje ( $P=0,205$ ) temperatura prvo mjerenje ( $P=0,225$ ), temperatura drugo mjerenje ( $P=0,609$ ), temperatura treće mjerenje ( $P=0,705$ ), trajanja drenaže ( $P=0,166$ ).



Slika 1. Dinamika CRP-a

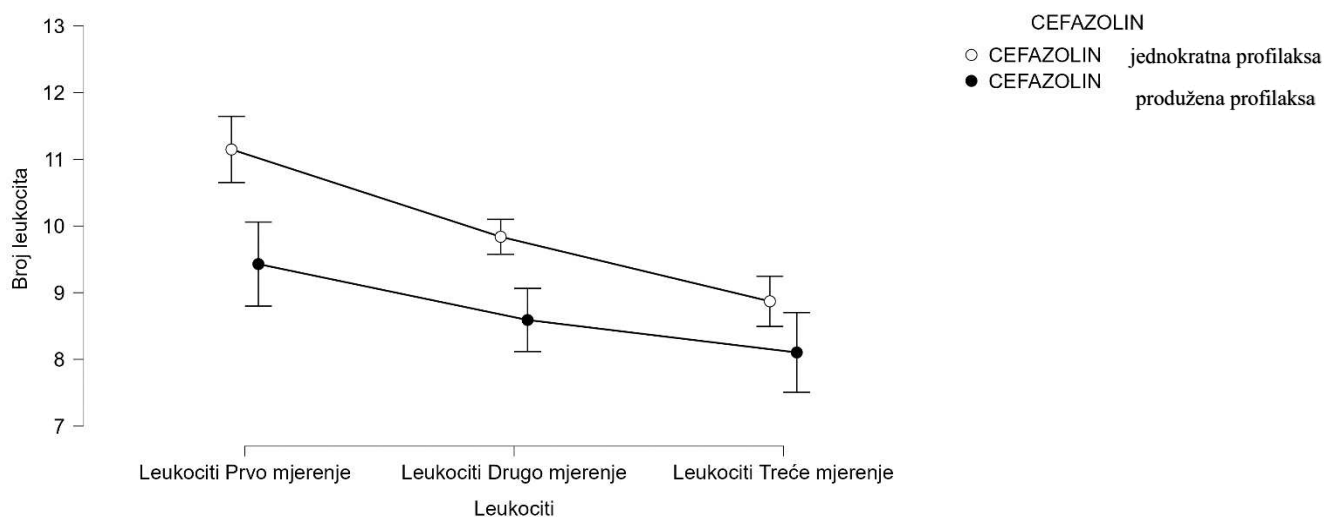
Postoji statistički značajna razlika vrijednosti CRP-a u tri mjerenja na svim bolesnicima zajedno ( $n=100$ ) ( $P<0,001$ ) medijan vrijednosti drugoga mjerenja za 23 mg/L je veći nego u prvom mjerenju i za 22 mg/L nego u trećem mjerenju (Tablica 2).

U skupini bolesnika s jednokratnom profilaksom cefazolina također postoji statistički značajna razlika između tri uzastopna mjerenja CRP-a ( $P<0,001$ ). Razliku čine veće vrijednosti drugog mjerenja CRP-a u odnosu na prvo i treće. U skupini bolesnika s produženom profilaksom cefazolinom također postoji statistički značajna razlika između tri mjerenja ( $P=0,004$ ). Razliku čine veće vrijednosti CRP-a u odnosu na prvo i treće mjerenje.



Slika 2. Dinamika tjelesne temperature

Iako smo dobili statistički značajnu razliku triju mjerenja temperature na svim bolesnicima zajedno ( $P=0,008$ ) (Tablica 2) kao i u svakoj skupini bolesnika (cefazolin jednokratna profilaksa; cefazolin produžena profilaksa) ( $P<0,05$ ) ovo nije posebno klinički značajno jer u drugom i trećem mjerjenju imamo samo po jednog febrilnog bolesnika.



Slika 3. Dinamika razine leukocita

Postoji statistički značajna razlika vrijednosti leukocita u tri mjerenja na svim bolesnicima zajedno ( $n=100$ ) ( $P<0,001$ ). Sve se vrijednosti međusobno statistički razlikuju ( $P<0,001$ ) uočavamo padajući trend leukocita. U prvom mjerenju 48 (48%) bolesnika je imalo povišene vrijednosti leukocita u drugom mjerenju 31 (31%), a u trećem mjerenju njih 16 (16%) (Tablica 2). U skupini bolesnika s jednokratnom profilaksom cefazolinom, također postoji statistički značajna razlika između tri uzastopna mjerenja leukocita ( $P<0,001$ ). Sve tri vrijednosti leukocita se međusobno statistički razlikuju ( $P<0,001$ ). U prvom mjerenju bilo je 38 (55%) povišenih vrijednosti leukocita, u drugom mjerenju bilo je 24 (35%), a u trećem mjerenju njih 14 (20%). U skupini s produženom profilaksom cefazolinom također postoji statistički značajna razlika ( $P=0,003$ ). Razliku čine vrijednosti leukocita u prvom mjerenju u odnosu na treće i drugo mjerenje ( $P<0,05$ ). U prvom mjerenju bilo je 10 (32%) bolesnika, u drugom 7 (23%) i u trećem 2 (6%). Postoji statistički značajna razlika u dinamici promjena broja leukocita u odnosu na dva različita režima profilakse.

U Tablici 3 prikazana je povezanost kliničkih parametara infekcije u odnosu na dvije skupine bolesnika s različitim operacijskim pristupom; navedeni upalni parametri (CRP, leukociti i temperatura) su uzeti u tri mjerenja; prvo mjerenje unutar 24 sata od operacije, drugo mjerenje nakon 48 sati i treće mjerenje nakon 2-6 dana.

**Tablica 3.** Prikaz medijana (IQR; min-maks) kvantitativnih ispitivanih varijabli ukupno i u odnosu na dvije skupine bolesnika s različitim operacijskim pristupom

	VATS (n=35)	Otvorena operacija (n=65)	<i>P</i> *
Duljina hospitalizacije (dan)	9 (8-10; 5-22)	9 (7,5-12; 5-30)	0,669
Dob (godina)	64 (60-69; 31-76)	67 (62-72; 48-85)	0,066
CRP prvo mjerenje (mg/L)	47 (34-75; 0,7-230)	35 (21-51; 1,7-105)	0,012
CRP drugo mjerenje (mg/L)	77 (46-106; 6-450)	56,9 (38-77; 1,3-314)	0,018
CRP treće mjerenje (mg/L)	55,7 (31-85; 11-232)	39,5 (27-60; 1,4-334)	0,137
Leukociti prvo mjerenje (10 <sup>9</sup> /L)	10,2 (8-13; 5,3-22)	9,3 (8-11; 5,7-19)	0,125
Leukociti drugo mjerenje (10 <sup>9</sup> /L)	9,2 (8-11; 4-18)	8,6 (7-10; 5,5-20)	0,187
Leukociti treće mjerenje (10 <sup>9</sup> /L)	8,5 (7-9,5; 4,5-17)	3,8 (7-9; 5-19)	0,522
Temperatura prvo mjerenje (°C)	36,7 (36,6-36,7; 36,4-37)	36,6 (36,6-36,7; 36,4-36,9)	0,022
Temperatura drugo mjerenje (°C)	36,7 (36,5-36,8; 36,4-38,3)	36,6 (36,6-36,8; 36,5-37,6)	0,657
Temperatura treće mjerenje (°C)	36,7 (36,6-36,8; 36,5-36,9)	36,7 (36,7-36,8; 36,5-38,2)	0,089
Broj RTG-ova	3 (2-4; 1-9)	3 (3-4; 1-10)	0,079
Duljina trajanja drenaže (dan)	4 (3-5; 2-14)	4 (3-5; 2-25)	0,467

\* Mann-Whitney U test

<sup>a</sup> CRP- C reaktivni protein

<sup>b</sup> RTG- rendgenski snimak



Nismo dokazali statistički značajnu razliku duljine hospitalizacije ( $P=0,669$ ), dobi ( $P=0,066$ ), leukocita prvo mjerenje ( $P=0,125$ ), leukocita drugo mjerenje ( $P=0,187$ ), leukocita treće mjerenje ( $P=0,522$ ), broj RTG ( $P=0,079$ ), trajanje drenaže ( $P=0,464$ ) između dviju skupina bolesnika s različitim operacijskim pristupom.

Medijan CRP-a u prvom mjerenju za 12 mg/L je bio veći u skupini bolesnika kod kojih je primjenjen VATS, nego u skupini otvorenog operacijskog pristupa ( $P=0,012$ ).

Medijan CRP-a drugog mjerenja za 20 mg/L je bio veći u skupini bolesnika kod kojih je primijenjen VATS, nego u skupini otvorenog operacijskog pristupa ( $P=0,018$ ).

CRP treće mjerenje nije se statistički značajno razlikovalo između navedenih skupina ( $P=0,137$ ). Iako postoji statistički značajna razlika temperature prvog mjerenja između istraživanih skupina ( $P=0,022$ ) ta je razlika klinički nebitna.

Temperatura u drugom mjerenju ( $P=0,657$ ) i u trećem mjerenju ( $P=0,089$ ) nije se statistički značajno razlikovala između istraživanih skupina.

U Tablici 4 prikazana je povezanost kliničkih parametara infekcije u odnosu na dvije skupine bolesnika s različitim operacijskom zahvatom; navedeni upalni parametri (CRP, leukociti i temperatura) su uzeti u tri mjerenja; prvo mjerenje unutar 24 sata od operacije, drugo mjerenje nakon 48 sati i treće mjerenje nakon 2-6 dana.

**Tablica 4.** Prikaz medijana (IQR; min-maks) kvantitativnih ispitivanih varijabli ukupno i u odnosu na dvije skupine bolesnika s različitim operacijskim zahvatom

	Lobektomija (n=75)	Sublobarna resekcija (n=22)	<i>P</i> *
Duljina hospitalizacije (dan)	9 (8-13; 5-30)	8 (7-9; 5-20)	<0,001
Dob (godina)	67 (62-72; 31-85)	65 (59-70; 48-80)	0,183
CRP prvo mjerenje (mg/L)	45 (34-65; 0,7-230)	28 (18-44; 8-80)	0,003
CRP drugo mjerenje (mg/L)	66 (45-89; 1,3-314)	46 (26-76; 7-171)	0,068
CRP treće mjerenje (mg/L)	44 (29-85; 1,4-334)	38 (21-60; 7-122)	0,195
Leukociti prvo mjerenje (10 <sup>9</sup> /L)	10 (8-13; 5-22)	8 (7-10; 6-19)	0,011
Leukociti drugo mjerenje (10 <sup>9</sup> /L)	9 (8-11; 4-20)	7,7 (7-9,5; 6,5-15)	0,065
Leukociti treće mjerenje (10 <sup>9</sup> /L)	8 (7-9,5; 5-19)	8 (7-9; 6,5-12)	0,438
Temperatura prvo mjerenje (°C)	36,7 (36,6-36,7; 36,4-37)	36,6 (36,6-36,7; 36,4-36,9)	0,201
Temperatura drugo mjerenje (°C)	36,6 (36,6-36,8; 36,4-38,3)	36,7 (36,6-36,8; 36,5-37,2)	0,815
Temperatura treće mjerenje (°C)	36,7 (36,6-36,8; 36,5-38,2)	36,7 (36,7-36,8; 36,5-36,9)	0,259
Broj RTG-ova	3 (3-5; 1-10)	3 (2-3; 1-6)	0,020
Duljina trajanja drenaže (dan)	4 (3-5; 2-25)	3 (3-4; 2-5)	0,003

\* Mann-Whitney U test

<sup>a</sup> CRP- C reaktivni protein

<sup>b</sup> RTG- rendgenski snimak

Nismo dokazali statistički značajnu razliku dobi ( $P=0,183$ ), temperature u prvom mjerenju ( $P=0,206$ ), temperatura u drugom mjerenju ( $P=0,815$ ), temperatura u trećem mjerenju ( $P=0,259$ ), između skupine bolesnika sa lobektomijom te onih sa sublobarnom resekcijom.

Medijan CRP-a u prvom mjerenju za 17mg/L je veći kod bolesnika s lobektomijom, nego onih kod kojih je primijenjena sublobarna resekcija ( $P=0,003$ ) nismo dokazali statistički značajnu razliku CRP-a u drugom mjerenju ( $P=0,068$ ), ni u trećem mjerenju ( $P=0,195$ ) između istraživanih skupina.

Medijan leukocita prvoga mjerenja za 2 je veći u bolesnika s lobektomijom, nego u bolesnika s sublobarnom resekcijom ( $P=0,011$ ). Nismo dokazali statistički značajnu razliku leukocita u drugom mjerenju ( $P=0,065$ ) ni u trećem mjerenju ( $P=0,438$ ) između istraživanih skupina.

Postoji statistički značajna razlika u duljini hospitalizacije između istraživanih skupina ( $P<0,001$ ). Medijan duljine hospitalizacije sa lobektomijom za jedan dan je veći nego u skupini bolesnika sa sublobarnom resekcijom. Detaljnijom analizom utvrdili smo da je kod sublobarne resekcije njih 20 (91%) boravilo u bolnici  $\leq 10$  dana, a samo dvoje duže od toga. U skupini bolesnika s lobektomijom njih 48 (64%) je boravilo  $\leq 10$  dana, dok je njih 27 (36%) boravilo od 11 do 30 dana. Ni u jednog bolesnika kod kojeg je primijenjena sublobarna resekcija drenaža nije trajala preko pet dana. U bolesnika sa lobektomijom u njih 15 (20%) drenaža je trajala od 6 do 25 dana.

**Tablica 5.** Broj (%) bolesnika prema kvalitativnim istraživanim varijablama u odnosu na dvije skupine prema vrsti operacijskog zahvata

Varijabla	N (%)		<i>P</i> *
	Lobektomija N=75	Sublobarna resekcija N=22	
Kleman torakalni dren	11 (15)	2 (9)	0,750
Bronhoskopije	4 (5)	0	
Febrilnost	5 (7)	0	
Malignitet			<0,001
Karcinom pluća	73 (97)	14 (64)	
Metastaze	2 (3)	8 (36)	
Uvođenje novog antibiotika	5 (7)	0	
Spol (Žene)	32 (43)	11 (50)	0,715

\* HI- kvadrat test

Nema statistički značajne povezanosti klemanja torakalnog drena ( $P=0,750$ ), spola ( $P=0,715$ ) s vrstom zahvata. Postoji statistički značajna povezanost maligniteta s vrstom zahvata ( $P<0,001$ ) udio metastaza kod sublobarnih resekcija za 12 puta je veći nego udio metastaza u lobektomiji.

## **5. RASPRAVA**

Ovim istraživanjem je prikazan utjecaj trajanja antibiotske profilakse na pojavnost infektivnih komplikacija u bolesnika liječenih od primarnog ili sekundarnog maligniteta pluća resekcijskim zahvatima u Klinici za kirurgiju KBC-a Split u vremenskom razdoblju od 31. prosinca 2019. do 1. siječnja 2022. godine, uz praćenje dinamike upalnih parametara u istih bolesnika poslijeoperacijskom razdoblju. Usporedbom različitih protokola antibiotske profilakse te zadanih upalnih parametara utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u pojavnosti infektivnih komplikacija između skupine bolesnika koja je primila jednokratnu profilaksu i skupine na produženoj profilaksi. Rezultate ovog istraživanja možemo usporediti s istraživanjem koje je proveo David A. Oxman i sur. Njihova trogodišnja retrospektivna studija je provedena na uzorku od 245 bolesnika, a cilj je bio utvrditi smanjuje li produžena antibiotska profilaksa za bolesnike koji su podvrgnuti elektivnoj torakalnoj kirurgiji rizik od infektivnih komplikacija u usporedbi s bolesnicima koji su primili samo jednokratnu prijeoperacijsku profilaksu. Kao i u našem istraživanju, njihovi rezultati ne pokazuju statistički značajnu razliku između različitih protokola antibiotske profilakse s obzirom na pojavnost infektivnih komplikacija (58). Za razliku od prethodne studije, Hiroyuki Deguchi i sur. proveli su retrospektivnu studiju koja je obuhvatila 477 bolesnika podvrgnutih lobektomiji zbog karcinoma pluća nemalih stanica te su izvršili usporedbu između različitih protokola antibiotske profilakse s obzirom na pojavu poslijeoperacijske pneumonije. Njihov zaključak je bio da primjena produžene antibiotske profilakse statistički značajno smanjuje incidenciju poslijeoperacijske pneumonije nakon lobektomije zbog karcinoma pluća nemalih stanica (59). U našem istraživanju prateći dinamiku CRP-a analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u njegovim vrijednostima u tri mjerenja na svim bolesnicima.

Pokazalo se da su vrijednosti CRP-a bile najviše u drugom mjerenju što odgovara uzorku uzetom 48 sati nakon operacije. Naše rezultate potvrđuje istraživanje koje je proveo Neumaier M i sur. gdje su se mjerile vrijednosti CRP-a kao parametra kirurške traume (60). Vršne vrijednosti CRP-a postignute su za vrijeme drugog poslijeoperacijskog dana, dok bi od 2 do 6 dana prevladavala silazna putanja. Istraživanje koje su proveli Holm J i sur., a u kojem se mjerila razina biomarkera među kojima i CRP u perioperacijskom razdoblju u bolesnika podvrgnutih kardiokirurškim zahvatima, pokazalo je da su vršne vrijednosti CRP-a upravo postignute između drugog i trećeg poslijeoperacijskog dana nakon čega bi krenule opadati (61). Ovakva dinamika CRP-a korelira s dinamikom koja je dobivena u našem istraživanju. Istraživanje čiji rezultati dinamike CRP-a nakon operacije govore u prilog rezultatima našeg istraživanja objavili su Chung YG i sur. prateći dinamiku CRP-a nakon operacije kralježnice.

CRP je postigao vršne vrijednosti na prijelazu s drugog na treći poslijeoperacijski dan, nakon čega dolazi do sniženja njegovih vrijednosti (62). Uspoređujući dinamiku promjene vrijednosti CRP-a između dvije skupine naših bolesnika kod kojih je primijenjen različit protokol antibiotske profilakse. Dokazali smo da postoje razlike u vrijednostima CRP-a između navedenih protokola antibiotske profilakse, no statistička analiza je utvrdila da one nisu značajne. Glavni nedostatak ove studije je retrospektivno prikupljanje podataka iz arhive Klinike za kirurgiju zbog čega isti podaci mogu biti nedostadni. U istraživanje je uključen relativno malen broj bolesnika te je vremenski period također relativno ograničen. Kako bi se rezultati ovog istraživanja potvrdili, potrebno je napraviti multicentričnu randomiziranu studiju s većim brojem bolesnika koja bi obuhvatila duži vremenski period.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. Nije dokazana statistički značajna razlika u pojavnosti infektivnih poslijeoperacijskih komplikacija između različitih protokola antibiotske profilakse.
2. Uočeno je da su u bolesnika podvrgnutih lobektomiji hospitalizacija i drenaža prsnog koša trajali duže, nego u bolesnika kod kojih je urađena sublobarna resekcija.
3. U bolesnika liječenih lobektomijom prisutne su veće vrijednosti CRP-a i leukocita kod prvog mjerenja, nego kod bolesnika liječenih sublobarnom resekcijom.
4. U skupini bolesnika na produženoj antibiotskoj profilaksi prisutne su niže vrijednosti CRP-a u sva tri mjerenja u odnosu na skupinu bolesnika s jednokratnom profilaksom, ali je utvrđeno da te razlike nisu statistički značajne.

## **7. LITERATURA**

1. Chang SH, Krupnick AS. Perioperative antibiotics in thoracic Surgery. *Thoracic Surgery Clinics*. 2012;22:35–45.
2. Beilman GJ, Dunn DL. Surgical Infections. U: Brunickardi FC. Andersen DK. Billiar TR. editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th Edition. McGraw-Hill Professional; New York City: 2015. str. 135-61.
3. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, i sur. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect*. 2013;14:73–156.
4. Hranjec T, Swenson BR, Sawyer RG. Surgical site infection prevention: how we do it. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010;11:289–94.
5. Bassetti M, Righi E, Astilean A, Corcione S, Petrolo A, Farina EC, i sur. Antimicrobial prophylaxis in minor and major surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81:76–91.
6. Waisbren E, Rosen H, Bader AM, Lipsitz SR, Rogers SO, Eriksson E. Percent body fat and prediction of surgical site infection. *J Am Coll Surg*. 2010;210:381–9.
7. M R, Hs H. [Perioperative antibiotic therapy in thoracic surgery]. *Zentralblatt fur Chirurgie* [Internet]. 2014 Sep [cited 2022 Jun 14];139 Suppl 1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25264719/>
8. Engelhardt MJ, Bornemann S, Pfannschmidt J, Rüssmann H, Schönfeld N, Tiedt N i sur. [Adequate perioperative use of antibiotics in thoracic surgery]. *Zentralbl Chir*. 2020;145:82–8.
9. D'Andrilli A, Massullo D, Rendina EA. Enhanced recovery pathways in thoracic surgery from Italian VATS Group: preoperative optimisation. *J Thorac Dis*. 2018;10:S535–41.
10. Radu DM, Jauréguy F, Seguin A, Foulon C, Destable MD, Azorin J, i sur. Postoperative pneumonia after major pulmonary resections: an unsolved problem in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1669–73.
11. Bantz P. [Antibiotic prophylaxis in thoracic surgery, pulmonary endoscopy, thoracic injuries and lung transplantation]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1994;13:S73-77.
12. Hou Y, Hu Y, Song W, Zhang J, Luo Q, Zhou Q. Surgical site infection following minimally invasive lobectomy: Is robotic surgery superior? *Cancer Med*. 2022;11:2233–43.
13. Cvijanovic VS, Ristanović AS, Maric NT, Vesovic NV, Kostovski VV, Djenic LV i sur. Surgical site infection incidence and risk factors in thoracic surgical procedures: A 12-year prospective cohort study. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13:212–8.

14. Karapınar K, Kocatürk Cİ. The effectiveness of sterile wound drapes in the prevention of surgical site infection in thoracic surgery. *BioMed Res Int.* 2019;2019:1438793.
15. Alcón A, Fàbregas N, Torres A. Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med.* 2005;26:39–46.
16. Ruiz M, Arosio C, Salman P, Bauer TT, Torres A. Diagnosis of pneumonia and monitoring of infection eradication. *Drugs.* 2000;60:1289–302.
17. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res.* 2020;151:287–302.
18. Schussler O, Alifano M, Dermine H, Strano S, Casetta A, Sepulveda S i sur. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1161–9.
19. Ferdinand B, Shennib H. Postoperative pneumonia. *Chest Surg Clin N Am.* 1998;8:529–39.
20. Algar FJ, Alvarez A, Salvatierra A, Baamonde C, Aranda JL, López-Pujol FJ. Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:201–8.
21. Semenkovich TR, Frederiksen C, Hudson JL, Subramanian M, Kollef MH, Patterson GA i sur. Postoperative pneumonia prevention in pulmonary resections: A feasibility pilot study. *Ann Thorac Surg.* 2019;107:262–70.
22. Lee JY, Jin SM, Lee CH, Lee BJ, Kang CH, Yim JJ i sur. Risk factors of postoperative pneumonia after lung cancer surgery. *J Korean Med Sci.* 2011;26:979–84.
23. Sellors TH. Empyema. *Br Med J.* 1952;1:704–6.
24. Chen Z, Cheng H, Cai Z, Wei Q, Li J, Liang J i sur. Identification of microbiome etiology associated with drug resistance in pleural empyema. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:637018.
25. Chen KC, Chen HY, Lin JW, Tseng YT, Kuo SW, Huang PM i sur. Acute thoracic empyema: clinical characteristics and outcome analysis of video-assisted thoracoscopic surgery. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2014;113:210–8.
26. Foxman B, Cronenwett AEW, Spino C, Berger MB, Morgan DM. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:194.e1-8.
27. Zhang L, Yang X, Tian Y, Yu Q, Xu Y, Zhou D i sur. The feasibility and advantages of immediate removal of urinary catheter after lobectomy: A prospective randomized trial. *Nurs Open.* 2021;8:2942–8.

28. Musco S, Giammò A, Savoca F, Gemma L, Geretto P, Soligo M i sur. How to prevent catheter-associated urinary tract infections: A reappraisal of Vico's theory is history repeating itself? *J Clin Med*. 2022;11:3415.
29. Krpotić-Nemanić J, Marušić A. Dišni sustav. U: Krmpotić NJ, Marušić A, urednici. *Anatomija čovjeka*. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 271-87.
30. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;75:56–63.
31. Cardenas V, Thun M, Austin H i sur. "Environmental tobacco smoke and lung cancer mortality in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study II". *Cancer Causes Control*. 1997; 8:57-64.
32. Maghfoor I, Perry MC. Lung cancer. *Ann Saudi Med*. 2005;25:1–12.
33. Nooreldeen R, Bach H. Current and future development in lung cancer diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:8661.
34. Usman A, Miller M, Peirson J, Fitzpatrick L, Kenny D, Sherifali M i sur. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2016;89:301–14.
35. Sihoe ADL. Video-assisted thoracoscopic surgery as the gold standard for lung cancer surgery. *Respirology*. 2020;25:49–60.
36. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e278S–313S.
37. Sihoe ADL. The evolution of minimally invasive thoracic surgery: implications for the practice of uniportal thoracoscopic surgery. *J Thorac Dis*. 2014;6:S604–17.
38. Liang W, Shao W, Jiang G, Wang Q, Liu L, Liu D i sur. Chinese multi-institutional registry (CMIR) for resected non-small cell lung cancer: survival analysis of 5,853 cases. *J Thorac Dis*. 2013;5:726–9.
39. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J i sur. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:1–21.
40. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:927–34.

41. Treasure T, Utlely M, Bailey A. Assessment of whether in-hospital mortality for lobectomy is a useful standard for the quality of lung cancer surgery: retrospective study. *BMJ*. 2003;327:73.
42. Galetta D, Solli P, Borri A. Bilobectomy for lung cancer: analysis of indications, postoperative results and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:251–7.
43. Chen E, Wang J, Jia C, Min X, Zhang H. Sublobar resection with intraoperative brachytherapy versus sublobar resection alone for early-stage non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;33:377–84.
44. Lang-Lazdunski L. Surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2013;22:382–404.
45. Mun M, Kohno T. Efficacy of thoracoscopic resection for multifocal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass opacities of 20 mm or less in diameter. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:877–82.
46. Noh S, Kim J, Kim G, Park C, Jang H, Lee M i sur. Recent advances in CRP biosensor based on electrical, electrochemical and optical methods. *Sensors (Basel)*. 2021;21:3024.
47. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6:a016295.
48. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005;6:1045.
49. Clarke JL, Anderson JL, Carlquist JF, Roberts RF, Horne BD, Bair TL i sur. Comparison of differing C-reactive protein assay methods and their impact on cardiovascular risk assessment. *Am J Cardiol*. 2005;95:155–8.
50. Boras E, Slevin M, Alexander MY, Aljohi A, Gilmore W, Ashworth J i sur. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. *Cytokine*. 2014;69:165–79.
51. Paladino L, Subramanian RA, Bonilla E, Sinert RH. Leukocytosis as prognostic indicator of major injury. *West J Emerg Med*. 2010;11:450-5.
52. Langer HF, Chavakis T. Leukocyte-endothelial interactions in inflammation. *J Cell Mol Med*. 2009;13:1211–20.
53. Goldsmith HL, Spain S. Margination of leukocytes in blood flow through small tubes. *Microvasc Res*. 1984;27:204–22.
54. Christabel A, Sharma R, Manikandhan R. Fever after maxillofacial surgery: A critical review. *J Maxillofac. Oral Surg*. 2015;14:154–61.

55. Blomqvist A, Engblom D. Neural mechanisms of inflammation-induced fever. *Neuroscientist*. 2018;24:381–99.
56. Ashley B, Spiegel DA, Cahill P, Talwar D, Baldwin KD. Post-operative fever in orthopaedic surgery: How effective is the “fever workup?” *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017;25:2309499017727953.
57. Athanassios C, Samad A, Avery A. Evaluation of fever in the immediate postoperative period in patients who underwent total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2011;26:1404-8.
58. Oxman DA, Issa NC, Marty FM, Patel A, Panizales CZ, Johnson NN i sur. Postoperative antibacterial prophylaxis for the prevention of infectious complications associated with tube thoracostomy in patients undergoing elective general thoracic surgery: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *JAMA Surg*. 2013;48:440.
59. Deguchi H, Tomoyasu M, Shigeeda W, Kaneko Y, Kanno H, Saito H i sur. Influence of prophylactic antibiotic duration on postoperative pneumonia following pulmonary
60. Neumaier M, Metak G, Scherer MA. C-reactive protein as a parameter of surgical trauma: CRP response after different types of surgery in 349 hip fractures. *Acta Orthop*. 2006;77:788–90.
61. Holm J, Cederholm I, Alehagen U, Lindahl TL, Szabó Z. Biomarker dynamics in cardiac surgery: a prospective observational study on MR-proADM, MR-proANP, hs-CRP and sP-selectin plasma levels in the perioperative period. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem*. 2020;25:296–304.
62. Chung YG, Won YS, Kwon YJ, Shin HC, Choi CS, Yeom JS i sur. Comparison of serum CRP and procalcitonin in patients after spine surgery. *J Korean Neurosurg Soc*. 2011;49:43–8.

## **8. SAŽETAK**



**Ciljevi:** Cilj ovog istraživanja je odrediti pojavnost infektivnih komplikacija u bolesnika liječenih resekcijskim zahvatima, odrediti dinamiku upalnih parametara u istih bolesnika te usporediti navedene podatke u dvije skupine bolesnika u kojih je proveden različit protokol antibiotske profilakse i usporediti navedene podatke u dvije skupine bolesnika u kojih je provedena različita vrsta operacijskog zahvata.

**Ispitanici i metode:** Za provođenje ovog retrospektivnog istraživanja pretraživan je pisani protokol Klinike za kirurgiju KBC-a Split i arhiva povijesti bolesti u razdoblju od 31. prosinca 2019. do 01. siječnja 2022. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podatci 100 bolesnika liječenih zbog primarne ili sekundarne maligne bolesti pluća kojima su analizirani dob, spol, trajanje hospitalizacije, vrsta maligne bolesti pluća, vrsta resekcijskog zahvata, infektivne komplikacije nakon liječenja, poslijeoperacijska vrijednost leukocita, CRP-a, temperature te vrsta primjenjenog protokola antibiotske profilakse.

**Rezultati:** Od ukupnog broja bolesnika bilo je 57 (57%) muškaraca i 43 (43%) žena. Od ukupnog broja bolesnika njih 90 (90%) je liječeno zbog karcinoma pluća dok je 10 (10%) ispitanika liječeno zbog metastatske bolesti. U 35 (35%) bolesnika primijenjen je VATS, a u 65 (65%) otvoreni operativni pristup. Nije dokazana statistički značajna razlika dobi bolesnika, duljine hospitalizacije, triju mjerenja upalnih parametara (CRP, temperatura, leukociti) i trajanja drenaže između dviju skupina bolesnika s različitim operacijskim pristupom, također nije uočena razlika između različitih protokola antibiotske profilakse na temelju analiziranih parametara. Postoji statistički značajna razlika u duljini hospitalizacije između istraživanih skupina ( $P < 0,001$ ). Detaljnijom analizom utvrđeno je da je kod sublobarne resekcije njih 20 (91%) boravilo u bolnici  $\leq 10$  dana, a samo dvoje duže od toga. U skupini bolesnika s lobektomijom njih 48 (64%) je boravilo  $\leq 10$  dana, dok je njih 27 (36%) boravilo od 11 do 30 dana. Ni kod jednog bolesnika kod kojeg je primijenjena sublobarna resekcija drenaža nije trajala preko pet dana. Kod bolesnika sa lobektomijom u njih 15 (20%) drenaža je trajala od 6 do 25 dana.

**Zaključci:** Ne postoji razlika u pojavnosti infektivnih poslijeoperacijskih komplikacija između različitih režima antibiotske profilakse. Bolesnici podvrgnuti lobektomiji imali su duže trajanje hospitalizacije i drenaže prsnog koša od bolesnika kod kojih je primijenjena sublobarna resekcija. Veće vrijednosti CRP-a i leukocita prisutne su pri prvom mjerenju kod bolesnika podvrgnutih lobektomiji za razliku od bolesnika liječenih sublobarnom resekcijom.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The influence of antibiotic duration on the incidence of postoperative pneumonia in patients after lung resection

**Objectives:** The aim of this research is to determine the incidence of infectious complications in patients treated with resection procedures, to determine the dynamics of inflammatory parameters in the same patients, and to compare the above data in two groups of patients in which a different protocol of antibiotic prophylaxis and surgery was implemented.

**Subjects and methods:** In this retrospective study, the protocol of the University Hospital of Split, Surgery Clinic and the medical history archive were searched in the period from December 31, 2019. to January 1, 2022. Data was collected from 100 patients treated for primary or secondary malignant lung disease. Age, gender, duration of hospitalization, type of lung malignancy, type of resection procedure, postoperative infectious complications, postoperative value of leukocytes, CRP, temperature and type of antibiotic prophylaxis protocol were collected and analyzed.

**Results:** There were 57 (57%) men and 43 (43%) women. 90 (90%) of patients were treated for lung cancer, while 10 (10%) for metastatic disease. VATS was used in 35 (35%) patients, and open surgical approach in 65 (65%). There was no statistically significant difference in patient age, length of hospitalization, three measurements of inflammatory parameters (CRP, temperature, leukocytes) and duration of drainage between the two groups of patients with different operative approaches, nor was there a difference observed between different antibiotic prophylaxis protocols. There is a statistically significant difference in the length of hospitalization between the investigated groups ( $P < 0.001$ ). A more detailed analysis revealed that with sublobar resection, 20 of them (91%) stayed in the hospital for  $\leq 10$  days, and only two stayed longer than that. In the group of patients with lobectomy, 48 of them (64%) stayed  $\leq 10$  days, while 27 of them (36%) stayed from 11 to 30 days. Drainage did not last more than five days in any patient who underwent sublobar resection. In 15 (20%) patients with lobectomy, drainage lasted from 6 to 25 days.

**Conclusions:** There is no difference in the incidence of infectious postoperative complications between different regimens of antibiotic prophylaxis. Patients who underwent lobectomy had a longer duration of hospitalization and chest drainage than patients who underwent sublobar resection. Higher values of CRP and leukocytes are present at the first measurement in patients undergoing lobectomy, in contrast to patients treated with sublobar resection.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OPĆI PODATCI :**

**Ime i prezime:** Toni Bučević

**Datum rođenja:** 22.svibnja.1997

**Mjesto rođenja:** Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**OBRAZOVANJE:**

2004. – 2012. Osnovna škola Pujanki u Splitu

2012. – 2016. Srednja škola Prirodoslovno-tehnička škola, smjer Prirodoslovna gimnazija

2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Strani jezici: engleski, talijanski

Vozač B kategorije

Dugogodišnji član vaterpolskog kluba Jadran