

Čimbenici rizika za nastanak infekcije rane nakon kirurškog liječenja oralnog karcinoma

Belušić-Gobić, Margita

Doctoral thesis / Disertacija

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:188:201883>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Margita Belušić-Gobić

**ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK INFEKCIJE RANE NAKON KIRURŠKOG
LIJEČENJA ORALNOG KARCINOMA**

Doktorski rad

Rijeka, 2011.

Mentorica rada: prof. dr. sc. Mirna Juretić, specijalistica maksilofacijalne kirurgije

Doktorski rad obranjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

Rad ima _____ listova.

UDK: _____

Predgovor

Ovo istraživanje u cijelosti je provedeno na Klinici za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju, Kliničkog bolničkog centra u Rijeci. Započelo je 2001.g. u sklopu projekta Ministarstva znanosti i tehnologije broj 062029 „Evaluacija kirurškog liječenja malignih tumora glave i vrata“.

Zahvala

Mojoj mentorici profesorici Mirni Juretić zahvaljujem na korisnim idejama i savjetima, dobronamjernim kritikama i vođenju tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem profesoru Marjanu Caru što mi je odškrinuo vrata znanosti i istraživanja primivši me na projekt u svojstvu znanstvenog novaka.

Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci, strpljenju i razumijevanju.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Infekcija rane česta je komplikacija nakon onkoloških kirurških zahvata na glavi i vratu. Cilj je ovog istraživanja utvrditi čimbenike rizika koji utječu na pojavu infekcije poslijeoperacijske rane nakon kirurškog liječenja pacijenata s karcinomom usne šupljine i orofaringsa.

Ispitanici i metode: Ovo je retrospektivno istraživanje koje obuhvaća 195 pacijenata nakon kirurškog liječenja karcinoma usne šupljine ili orofaringsa. Ispitani su potencijalni čimbenici rizika za nastanak infekcije rane, ovisni o pacijentu, ovisni o tumoru i ovisni o operacijskom zahvatu.

Rezultati: Učestalost infekcije rane bila je 59%. Sljedeći čimbenici rizika, statistički značajni za nastanak infekcije rane u univarijantnoj analizi čimbenika jesu: pušenje, (T) veličina tumora, (S) stadij tumora, vrsta operacijskog zahvata, disekcija vrata, nazogastrična sonda ili gastrostoma, traheostoma, produžena prijeoperacijska hospitalizacija. Ako se uzmu u obzir njihove međusobne povezanosti u multivarijantnoj analizi, statistički značajni prediktori pojave infekcije jesu spol, lokalizacija tumora, vrsta rekonstrukcije i hospitalizacija u jedinici intenzivnog liječenja.

Najčešće izolirani uzročnici iz brisa rane jesu: *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium* spp. i *Acinetobacter baumannii*.

Zaključak: Prepoznavanje čimbenika rizika koji utječu na infekciju rane može pomoći kirurgu da pravovremeno identificira pacijente s većim rizikom za infekciju, te pravilnim odlukama smanji njezinu učestalost.

Ključne riječi: čimbenici rizika, infekcija rane, kirurško liječenje, oralni karcinom, rekonstrukcija

SUMMARY

Objectives: Wound infection is a common complication after head and neck oncologic surgery and may result in significant functional morbidity, poor cosmetic results and prolonged hospitalization. The purpose of this study was to identify the most important risk factors contributing to operative wound infections in patients with oral and oropharyngeal cancer.

Patients and Methods: The retrospective review of 195 patients after oral and oropharyngeal cancer surgery with immediate reconstruction is presented. Potential risk factors for a wound infection were categorized based on the patient, the disease, and the treatment. Different bacteria isolated from all wound cultures taken were recorded.

Results: Wound infection occurred in 115 (59%) patients. The analysis of risk factor for the development of infection showed the following risk factors to be significant in univariate analysis: smoking cigarettes, T and S tumor stage, extent of surgery, neck dissection, nasogastric tube or gastrostomy feeding, tracheostomy, duration of preoperative hospitalisation. Multivariate analysis identified only the major risk factors for wound infection: male sex, tumour localisation, type of reconstruction and the hospitalisation in the intensive care unit.

The most common microorganisms isolated were; *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium spp.* and *Acinetobacter baumannii* in decreasing order of frequency.

Conclusion: The identification of risk factors for postoperative wound infections can help surgeon to identify patients with high risk for wound infections after oral cancer surgery and can provide better management of such cases.

Key words: oral cancer, reconstruction, risk factors, surgery, wound infection

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PATOLOGIJA ORALNOG KARCINOMA	1
1.2. ANATOMIJA USNE ŠUPLJINE I OROFARINGS	2
1.2.1. USNA ŠUPLJINA	2
1.2.2. OROFARINGS	2
1.3. KLINIČKA SLIKA	3
1.3.1. DNO USNE ŠUPLJINE	4
1.3.2. JEZIK (prednje 2/3)	4
1.3.3. GINGIVA	4
1.3.4. RETROMOLARNO PODRUČJE	5
1.3.5. TVRDO NEPCE	5
1.3.6. SLUZNICA OBRAZA	5
1.3.7. OROFARINGS	6
1.4. TIJEK BOLESTI	7
1.5. TNM KLASIFIKACIJA	7
1.6. DIJAGNOSTIKA	9
1.7. KIRURŠKO LIJEČENJE	9
1.7.1. RESEKCIJA MANDIBULE	11
1.7.2. DISEKCIJA VRATA	12
1.7.2.1. Anatomija limfnih čvorova vrata	12
1.7.2.2. Podjela disekcija vrata	13
1.8. REKONSTRUKCIJA DEFEKTA	14
1.8.1. PODJELA REŽNJEVA	15
1.8.2. ODABIR NAČINA REKONSTRUKCIJE	17

1.9. POSLIJEOPERACIJSKA SKRB (NGS, traheostoma, drenovi)	20
1.10. PODJELA KIRURŠKIH RANA	21
1.11. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA	22
1.12. MIKROFLORA USNE ŠUPLJINE I OROFARINGSA	23
1.13. HOSPITALNA INFEKCIJA	25
1.14. INFEKCIJA RANE	26
1.15. POZNATI ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK INFEKCIJE RANE	28
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	30
3. ISPITANICI I METODE	31
3.1. ISPITANICI	31
3.2. METODE	31
3.2.1. Kirurško liječenje	31
3.2.2. Poslijeoperacijsko praćenje infekcije rane	32
3.2.3. Određivanje skupina pacijenata i podjela čimbenika rizika	33
3.2.4. Mikrobiološka analiza brisa rane	34
3.2.5. Utjecaj prijeoperacijske hospitalizacije i boravka u JIL-u	34
3.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	34
4. REZULTATI	36
4.1. SUDIONICI, SOCIODEMOGRAFSKI I KLINIČKI OPIS UZORKA	36
4.2. ČIMBENICI RIZIKA	41
4.2.1. Čimbenici rizika ovisni o pacijentu	41
4.2.2. Čimbenici rizika ovisni o tumoru	49
4.2.3. Čimbenici rizika ovisni o operacijskom zahvatu	51
4.3. MIKROBIOLOŠKA ANALIZA BRISA RANE	57
4.3.1. Mjesto izoliranih uzročnika i polimikrobnost brisa	57

4.3.2. Učestalost izoliranih mikroorganizama po pojedinim lokalizacijama	59
4.3.3. Sepsa	62
4.3.4. Febrilitet	63
4.4. HOSPITALIZACIJA I BORAVAK U JIL-u	64
4.4.1 Ukupna hospitalizacija	64
4.4.2. Prijeoperacijska hospitalizacija	67
4.4.3. Hospitalizacija u jedinici intenzivnog liječenja (JIL)	68
4.5. ZAKLJUČNE TABLICE	69
5. RASPRAVA	73
5.1. Čimbenici rizika ovisni o pacijentu	75
5.2. Čimbenici rizika ovisni o tumoru	80
5.3. Čimbenici rizika ovisni o operacijskom zahvatu	84
5.4. Mikrobiološka analiza brisa rane	94
5.5. Hospitalizacija i boravak u JIL-u	97
6. ZAKLJUČCI	99
6.1 Čimbenici rizika ovisni o pacijentu	99
6.2. Čimbenici rizika ovisni o tumoru	99
6.3. Čimbenici rizika ovisni o operacijskom zahvatu	100
6.4. Mikrobiološka analiza brisa rane	101
6.5. Hospitalizacija i boravak u JIL-u	103
6.6. Završni zaključak	104
7. LITERATURA	104
8. ŽIVOTOPIS	115

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PATOLOGIJA ORALNOG KARCINOMA

Maligni tumori usne šupljine i orofaringsa čine 1,2-7% svih malignih tumora. Oralni karcinom ubraja se među deset najčešćih tumora u Europi i SAD-u. Prosječna incidencija u Europi iznosi 10/100 000 stanovnika. Karcinom usne šupljine i orofaringsa čini 30% svih karcinoma glave i vrata. (1-9)

Patohistološki se najčešće radi o planocelularnom karcinomu (90%), koji se razvija iz epitela sluznice.(3) Ostali maligni tumori koje nalazimo u toj regiji jesu verukozni karcinom, tumori malih slinovnica, melanom, limfom, sarkom, primarni tumori kosti, te metastatski tumori. (1,2,5,10) Iako je etiologija oralnog karcinoma nepoznata, dva osnovna etiološka čimbenika za njegov nastanak jesu kronična konzumacija alkohola i pušenje cigareta.(1,6). Oni djeluju odvojeno ali i sinergistički, te je tada rizik za nastanak oralnog karcinoma 38 puta veći nego kod populacije koja ne konzumira alkohol i ne puši. (3,11) Muškarci 2-3 puta češće obolijevaju od oralnog karcinoma, najvjerojatnije zbog češće konzumacije alkohola i duhana u usporedbi sa ženama. (1) U zemljama gdje je učestalost konzumacije alkohola i pušenja u žena veća, rak usne šupljine nije više toliko vezan uz muški spol.

Zbog dugogodišnjih štetnih navika pušenja cigareta i konzumacije alkohola, pacijenti s oralnim karcinomom često imaju i druge kronične bolesti. To su najčešće pulmološke, gastroenterološke, cirkulatorne, bolesti ovisnosti i dr. Epidemiološka istraživanja također su pokazala sigurnu povezanost karcinoma usne šupljine, osobito sluznice obraza, s navikom žvakanja duhana, no u našoj populaciji gdje ta navika nije prisutna, to nije bitno. (6,10,12)

Kao mogući etiološki faktori za nastanak oralnog karcinoma navode se i kariozno zubalo, iritirajući oštri zubi ili loša proteza, loša higijena usne šupljine, ali su od manjeg značenja. (10)

U zadnje vrijeme sve se više istražuje uloga HPV infekcije u nastanku karcinoma usne šupljine i orofaringsa, pogotovo tumora tonzila kod mlađih pacijenata (3).

1.2. ANATOMIJA USNE ŠUPLJINE I OROFARINGS

Usna šupljina i orofarings su anatomske dvije odvojene cijeline, ali su funkcionalno usko povezane, prvenstveno zbog ispreplitanja vitalnih funkcija kao što su respiratorna i digestivna uz govor, okus, gutanje, žvakanje, izražajnost i mimiku lica.

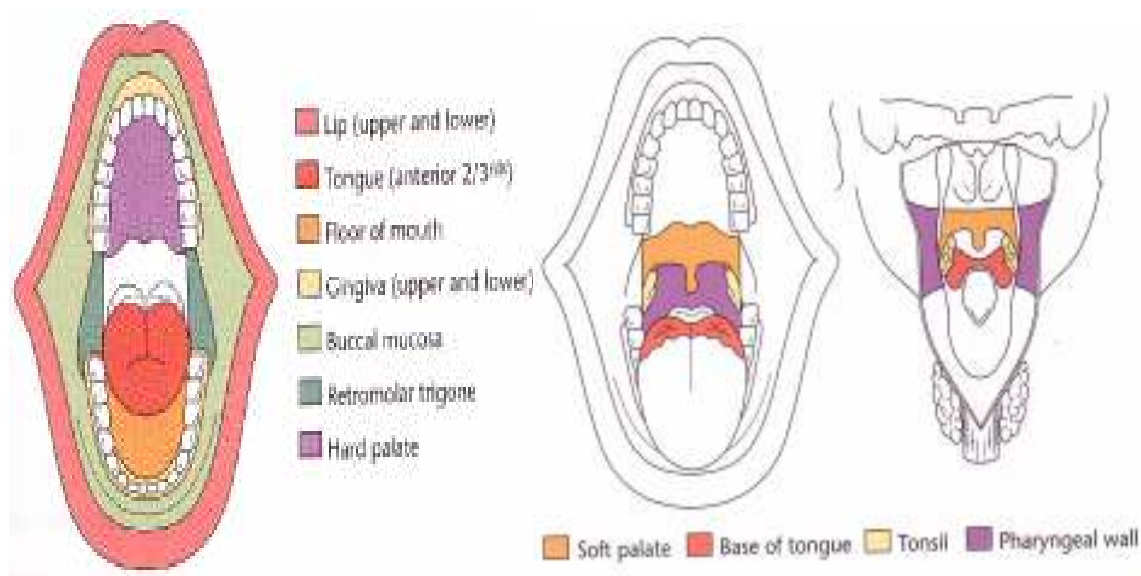
1.2.1. USNA ŠUPLJINA

Usna šupljina u anatomske smislu predstavlja gornji dio aerodigestivnog trakta. Započinje usnicama i završava prednjim nepčanim lukovima, odnosno završava zamišljenom linijom koja polazi između spoja mekog i tvrdog nepca prema dolje do baze jezika (papillae circumvallate). Sadrži nekoliko anatomske podjedinice kao što su usnice, sluznica obraza, gornji i donji alveolarni greben, dno usne šupljine, prednje 2/3 jezika, retromolarni trokut, tvrdo nepce.(1) Usna šupljina je prekrivena pločastim epitelom. Sadrži dentoalveolarne strukture gornje i donje čeljusti. (1,6,13)

1.2.2. OROFARINGS

Orofaring anatomske započinje prednjim nepčanim lukovima, seže do hioidne kosti. Nalazi se iza usne šupljine. Obuhvaća meko nepce, tonzilarne lože s tonzilama, stražnju stijenku faringosa i stražnju trećinu jezika. Naziva se i mesopharynx. Proksimalno se nastavlja u nazofaring (epipharynx), a distalno u hipofaring (laryngopharynx). Orofaring predstavlja dio digestivnog i respiratornog sustava i vrlo je važan za vokalizaciju. (1,6,13)

Zanimljivo je da se na najmanje 80% svih oralnih karcinoma razvija na svega 20% površine sluznice usne šupljine, i to na dnu usta, na jeziku i u retromolarnom području, tj. u polju sluznice koja na skici usne šupljine izgleda kao potkova. (14)



SLIKA 1. Anatomija usne šupljine i orofaringsa

1.3. KLINIČKA SLIKA

Bez obzira na mikrolokalizaciju unutar usne šupljine, karcinom uvijek započinje kao lezija na sluznici, češće kao eritroplakija, koja obično prelazi u ulceriranu, rjeđe u nodularnu leziju. Daljnja klinička slika i simptomi ovise o lokalizaciji unutar same usne šupljine i orofaringsa.

Karcinom usne šupljine raste na isti način kao i na drugim sluznicama. Tumor može imati ulcerativni, egzofitični ili endofitični rast. U početku je to malena čvrsta ploča, čvorić ili ulkus koji na površini može imati fisure ili sloj nekroze. Kako se tumor povećava, može se izbočiti u usnu šupljinu kao veliki tumor nalik na cvjetaču, gurajući u stranu normalne strukture, ometajući govor i žvakanje ili se može razvijati kao veliki ulkus, s nepravilnim uzdignutim rubovima, koji indurira okolno meko tkivo. Tumor se zatim širi u kost te uzrokuje gubitak zuba u zahvaćenom području. Kako se tumor širi iz usne šupljine u dublja tkiva, gutanje je otežano, pa se u ustima nakuplja slina. Erozijske krvnih žila dovodi do krvarenja. Zbog upalne komponente ili zbog zahvaćenosti cervikalnih živaca, nastaje bol. (1,6,14,15)

Najčešći simptom koji bolesnika dovodi liječniku je bol, ali na žalost taj najčešće nije i rani simptom bolesti. (15,16,17)

Mora se imati na umu da karcinom usne šupljine i orofaringsa u početku može biti potpuno bez simptoma, sve dok ne bude zahvaćen sekundarnom upalom. (5,6,10,15)

Postoje neke osobitosti kliničke slike oralnog karcinoma obzirom na pojedinu lokalizaciju unutar usne šupljine i orofaringsa:

1.3.1. DNO USNE ŠUPLJINE: To je jedna od najčešćih lokalizacija karcinoma u usnoj šupljini. Tumor se češće nalazi u prednjem dijelu, nego u lateralnom. Započinje kao plitki defekt epitela iz kojeg se razvija ulkus koji u uznapređovalom obliku ima naglašene rubove. Nije rijedak niti infiltrativni oblik pri kojemu je vidljiv defekt malen, ali tumor znatno urašta u dno usne šupljine, ponekad zahvaćajući izvodni kanal submandibularne žlijezde. Tada se manifestira zastojem sline, odnosno bolnom oteklinom submandibularne žlijezde sa mogućim znacima upale. Širenjem tumora prema unutra zahvaćen je jezik, a prema vani gingiva mandibule ili sama kost. (10,12,14)

1.3.2. JEZIK (prednje 2/3): to je česta lokalizacije oralnog karcinoma. Karcinom se razvija na ventralnoj strani ili na lateralnom rubu jezika, izuzetno rijetko na dorzumu. Započinje kao eritroplakija, defekt ili površinsko zadebljanje sluznice, no u kasnijoj fazi u pravilu postoji ulkus sa naznačenim rubovima i s više ili manje izraženom infiltracijom. Tumor infiltrira jezik i fiksira ga uz dno usne šupljine. Pri inspekciji se primjećuje da isplažen jezik skreće na bolesnu stranu, pacijent otežano govori. Važno je palpirati jezik i utvrditi postojanje induracije. Prisutan je i «foetor ex ore». Metastaze u regionalne limfne čvorove nešto su češće nego kod karcinoma usne šupljine drugih lokalizacija. (10,12,14)

1.3.3. GINGIVA: karcinom na gingivi češći je na donjoj čeljusti. Bolesnici imaju smetnje pri žvakanju, bolove ili pečenje, klimavost zuba. Uz promjenu u ustima koja ima izgled ulkusa dolazi do infiltracije i širenja tumora u kost (mandibulu). Izuzetno rijetko može doći do patološke frakture donje čeljusti. Ako se zbog nedijagnosticirane bolesti ekstrahira zub, zbog

otvaranja novog puta širenja tumora može se ubrzati tijekom bolesti. U okolinu se tumor širi prema sublingvalnoj regiji i obrazu.

Karcinom na gingivi gornje čeljusti je rijedak, ima sličan klinički izgled i tijek kao na donjoj čeljusti, s tim da se širi na nepce, a kontraindicirana je ekstrakcija zuba jer dovodi do bržeg urastanja tumora u maksilarni sinus. Treba razlikovati karcinom gingive maksile ili sluznice nepca od karcinoma istih lokalizacija, koji ima ishodište u maksilarnom sinusu i bitno različitu kliničku sliku, liječenje i prognozu. (10,12,14)

1.3.4. RETROMOLARNO PODRUČJE: retromolarnim područjem smatramo dio gingive mandibule iza zadnjih molara, no s obzirom na to da je to područje maleno, a tumor u trenutku dijagnoze prelazi njegove granice, u tu lokalizaciju tumora uključujemo i tumore koji zahvaćaju prednji nepčani luk i stražnji dio bukalne sluznice. Tumor se može proširiti na tonzilu, pterigoidni mišić, stražnje dio dna usta i jezik. U početku tumor ne daje gotovo nikakve simptome, a zatim su tipični simptomi refleksna bol u uhu, smetnje pri gutanju i otežano otvaranje usta. (10,12,14)

1.3.5. TVRDO NEPCE: to je rijetka lokalizacija za planocelularni karcinom. Zbog brojnih malih žlijezda slinovnica prisutnih u submukozi češći su tumori žljezdanog tkiva. Tvrdoprepce može biti zahvaćeno karcinomom koji se širi iz maksilarnog sinusa. Primarni planocelularni karcinom sluznice nepca javlja se kod starijih osoba, često ispod proteze, pa je često prvi simptom bolesti „žuljanje“ i ispadanje proteze.

1.3.6. SLUZNICA OBRAZA: karcinom na sluznici obraza čest je u onim dijelovima svijeta gdje se žvaće duhan, npr. u Indiji, dok ga u nas relativno rijetko vidamo. Na sluznici se razvija ulkus, često s uzdignutim rubovima, a ponekad se nalaze i egzofitični tumori. Bolesnik može imati smetnje poput pečenja, a obzirom na lokalizaciju može u tumor zagristi i izazvati krvarenje prije nego kod drugih lokalizacija u usnoj šupljini. (2,10)

1.3.7. OROFARINGS: tumori ove lokalizacije često se otkrivaju tek u kasnoj (uznapredovalo) fazi u odnosu na tumore usne šupljine. U početku su asimptomatski i većinom nedostupni inspekciji. Često se prezentiraju tek s povećanim bezbolnim limfnim čvorom na vratu koji predstavlja metastazu tumora. Pacijenti navode grlobolju koja traje duže vrijeme, bolove koji sijekaju prema uhu, otežano gutanje, otežano otvaranje usta (trizmus). (1,2,6,14)

Usna šupljina je katkada sjedište višestrukih primarnih karcinoma.(5,6) Bolesnici s karcinomom usta mogu također pokazivati sklonost višestrukom pojavljivanju malignih tumora u susjednim sluznicama ždrijela, grkljana i jednjaka. (5)



Slika 2. Karcinom u usnoj šupljini



Slika 3. Karcinom u orofaringsu

1.4. TIJEK BOLESTI

Tijek bolesti ovisi o lokalnom širenju tumora i stvaranju metastaza.

U svojem ranom stadiju karcinom usne šupljine ne mora metastazirati, ali kako bolest napreduje dolazi do zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova.

Regionalne metastaze karcinoma usne šupljine su u limfnim čvorovima vrata, dakle u području koje se nalazi između donjeg ruba mandibule i ključne kosti. Metastaze su uglavnom jednostrane, osim kod tumora u blizini središnje ravnine koji mogu metastazirati obostrano. Metastaze nalazimo najčešće u submandibularnim, gornjim i srednjim jugularnim čvorovima.(1,6,7,10)

Udaljene metastaze nalaze se izvan područja regionalnih limfnih čvorova, a mogu nastati limfogeno i hematogeno. U pravilu, udaljene metastaze se razvijaju nakon što su tumorske stanice prošle "barijeru" limfnih čvorova vrata i ušle u velike limfne žile, a zatim i u krvni optok. U praksi to znači da bolesnik koji tijekom bolesti nije imao metastaze na vratu nije ugrožen od razvoja udaljenih metastaza. Hematogene metastaze najčešće su rezultat terminalne faze bolesti u bolesnika s nekontroliranim tumorom na vratu, razvijaju se najčešće u plućima, jetri i kostima. (5,10).

1.5. TNM KLASIFIKACIJA

TNM klasifikacija malignih tumora predstavlja stupnjevanje prema proširenost maligne bolesti u tijelu bolesnika.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) i International Union Against Cancer (UICC) su 1988. g. napravili prijedlog stupnjevanja maligne bolesti koji je uz manje preinake aktualan i danas. Prema tom stupnjevanju procjenjuju se tri karakteristike maligne bolesti: veličina primarnog tumora (T), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (N) i prisutnost udaljenih metastaza (M). (18-23) Svrha klasifikacije je svrstavanje bolesnika u određene

stadije (S), specifične po liječenju i prognozi te mogućnosti uspoređivanja rezultata liječenja bez obzira na ustanovu ili zemlju gdje se liječenje provodi.

TNM klasifikacija je danas opće prihvaćena metoda označavanja proširenosti pojedinog tumora na određenoj lokalizaciji.

TNM klasifikacija karcinoma usne šupljine i orofaringsa:

(AJCC Cancer Staging 1998.g)

T-primarni tumor

- **Tis** - carcinoma in situ
- **T1** - tumor veličine do 2 cm
- **T2** - tumor veličine 2,1-4 cm
- **T3** - tumor veći od 4 cm
- **T4** - tumor infiltrira kost, duboku muskulaturu jezika, maksilarni sinus, kožu, bazu lubanje, a. carotis int., pterigoidne mišiće ili nastavke

N-regionalni limfni čvorovi

- **N0** - nema regionalnih metastaza
- **N1** - metastaza u jednom homolateralnom limfnom čvoru do uključivo 3 cm promjera
- **N2: N2a** - metastaza u jednom homolateralnom limfnom čvoru veća od 3 cm, manja od 6 cm u promjeru
 - N2b** - metastaze u više homolateralnih limfnih čvorova do uključivo 6 cm u promjeru
 - N2c** - metastaze u bilateralnim i kontralateralnim limfnim čvorovima do uključivo 6 cm u promjeru

- **N3** - metastaza u limfnom čvoru veća od 6 cm u promjeru

M - udaljene metastaze

- **M0** - nema udaljenih metastaza

- **M1** - prisutne udaljene metastaze

S-stadij bolesti

- Stadij **0** - Tis
- Stadij **1** - T1 N0
- Stadij **2** - T2 N0
- Stadij **3** - T3 N0 ili T1-3 N1
- Stadij **4** - T4 i/ili N2-3 i/ili M1

1.6. DIJAGNOSTIKA

Za svaki suspektni karcinom usne šupljine i orofaringsa neophodna je biopsija i patohistološka analiza promjene. Vrlo je važno procijeniti zahvaća li tumor i kost, uglavnom mandibulu.

Ortopantomogram (panoramska snimka) je osnovna RTG pretraga koja može potvrditi infiltrira li tumor mandibulu, ali negativni nalaz ne isključuje prodor tumora do kosti i periosta.

Palpacija i UTZ vrata bitni su za procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova vrata. Kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) upotpunjuju dijagnostiku.

1.7. KIRURŠKO LIJEČENJE

Karcinom usne šupljine liječi se kirurški, radioterapijom, kemoterapijom ili kombinacijom navedenog.(2,7,8) Izbor liječenja ovisi o opsežnosti tumora, njegovoj lokalizaciji i općem stanju bolesnika. Kod većine pacijenata je inicijalno liječenje kirurško, nakon kojeg slijedi radioterapija.(7) U nekim centrima radioterapija prethodi kirurškom liječenju, ali na našoj klinici to nije uobičajeno.

Cilj kirurškog zahvata je postići izlječenje radikalnom ekscizijom tumora, uz maksimalno očuvanje važnih struktura i funkcije.

Za svakog pacijenta postoji individualna procjena o vrsti kirurškog liječenja, koja ovisi o samom tumoru (TNM, lokalizacija, blizina kosti, prethodno liječenje, patohistologija) i o pacijentu (dob, komorbiditet, opće zdravstveno stanje, prihvatanje mutilacije, navike, prethodna terapija iste regije...). (7)

Postoje dvije osnovne mogućnosti kirurškog liječenja i pristupa tumoru: intraoralni pristup ili pristup izvana. Ujedno treba odlučiti je li potrebna ekscizija primarnog tumora s disekcijom vrata ili bez nje. (2)

Ekscizija primarnog tumora bez disekcije vrata ili takozvana **intraoralna ekscizija**, radi se samo kada klinički ne postoje povećani limfni čvorovi na vratu, a tumor je manji od 2 cm, nije fiksiran i ima jasno ograničene rubove, a ima takvu lokalizaciju da postoji mogućnost pristupa tumoru „kroz otvorena usta“. Takva je situacija najpovoljnija, ali je na žalost rijetkost. (2,6)

Kada intraoralni pristup nije moguć, u usnu šupljinu se pristupa izvana, preko vrata.

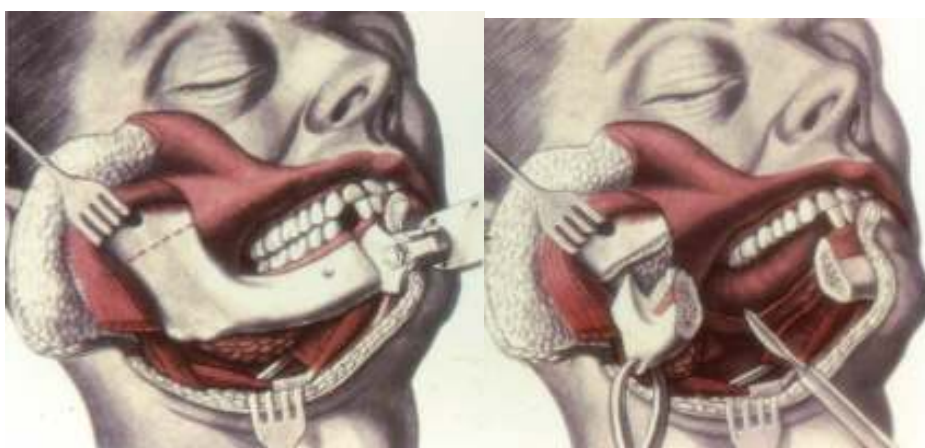
Kirurški pristup tumoru u usnoj šupljini ovisi o lokalizaciji i veličini tumora. Ukoliko nije potrebna resekcija mandibule, moguć je pristup tzv. **pull through (vizer režanj)** ili se može mandibula osteotomirati zbog samog pristupa pa opet spojiti tzv. **swing mandibule**. Često se u usnu šupljinu pristupa preko donjeg **obraznog reznja** koji podrazumijeva presijecanje i razdvajanje donje usnice. (1,6,7)

Klasična i uobičajena operacija u liječenju karcinoma usne šupljine je **commando operacija (monoblok ili u literaturi „composite resection“)**, koja podrazumijeva resekciju primarnog tumora u ustima u bloku s limfnim čvorovima iste strane vrata (disekcija vrata), uz resekciju dijela donje čeljusti. Prethodno je potrebno učiniti i treheotomiju. (2,10)

1.7.1. RESEKCIJA MANDIBULE

Resekcija donje čeljusti može se učiniti na više načina:

1. **Marginalna** mandibulektomija: resecira se samo rub mandibule djelomične debljine kosti, kontinuitet kosti je sačuvan. Radi se u slučajevima kada se tumor približava mandibuli, ali je ne infiltrira.
2. **Segmentna** mandibulektomija: resecira se segment mandibule i prekida se kontinuitet kosti. Radi se ukoliko je mandibula direktno uključena u tumor.
3. ostale mogućnosti koje se rjeđe rade, a odnose se na veličinu žrtvovane (resecirane) kosti: hemimandibulektomija (resecira se polovica mandibule), suptotalna mandibulektomija (resecira se cijeli luk mandibule), totalna mandibulektomija (resecira se čitava mandibula). (1,6,7)



Slika 4. Resekcija mandibule- segmentna



Slika 5. Shema marginalne reskecije mandibule u području lateralnog dijela

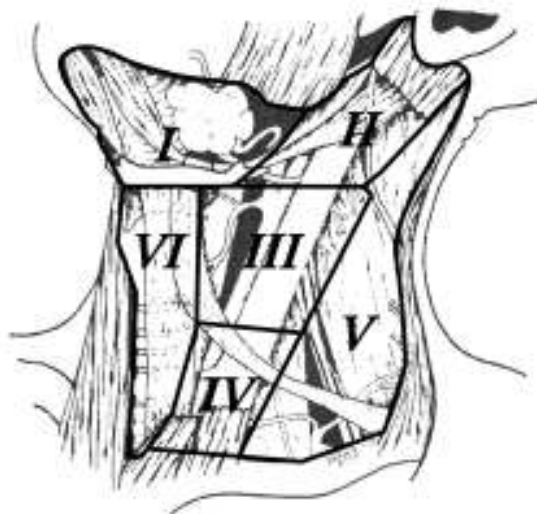
1.7.2. DISEKCIJA VRATA

Disekcija vrata je kirurški zahvat kojim se odstranjuju limni čvorovi i limfni putevi na vratu.

Disekcija vrata je potrebna u svim slučajevima kada klinički postoje palpabilni limfni čvorovi na vratu. Indicirana je i u svim slučajevima kada se zbog pristupa tumoru u usnoj šupljini i orofaringsu otvara vrat, iako ne postoje klinički manifestne metastaze.

1.7.2.1 *Anatomija limfnih čvorova vrata*

Postoji više anatomskih podjela limfnih čvorova na vratu, ali se u kliničkoj praksi udomaćila podjela koju su opisali u američkoj bolnici Memorial Sloan Kattering Cancer Center, Head and Neck Service. (1,6) Prema tom sistemu limfni čvorovi vrata dijele se u 5 osnovnih regija (I do V). Naknadno su izvršene nadopune i podjele unutar pojedinih grupa, međutim osnovna se podjela koristi i danas. Podjela je bitna zbog razumijevanja vrsta disekcije vrata, koje se međusobno razlikuju prema opsegu regija i struktura koje se odstranjuju.



Slika 6: Podjela limfnih čvorova vrata po regijama

1.7.2.2. *Podjela disekcija vrata*

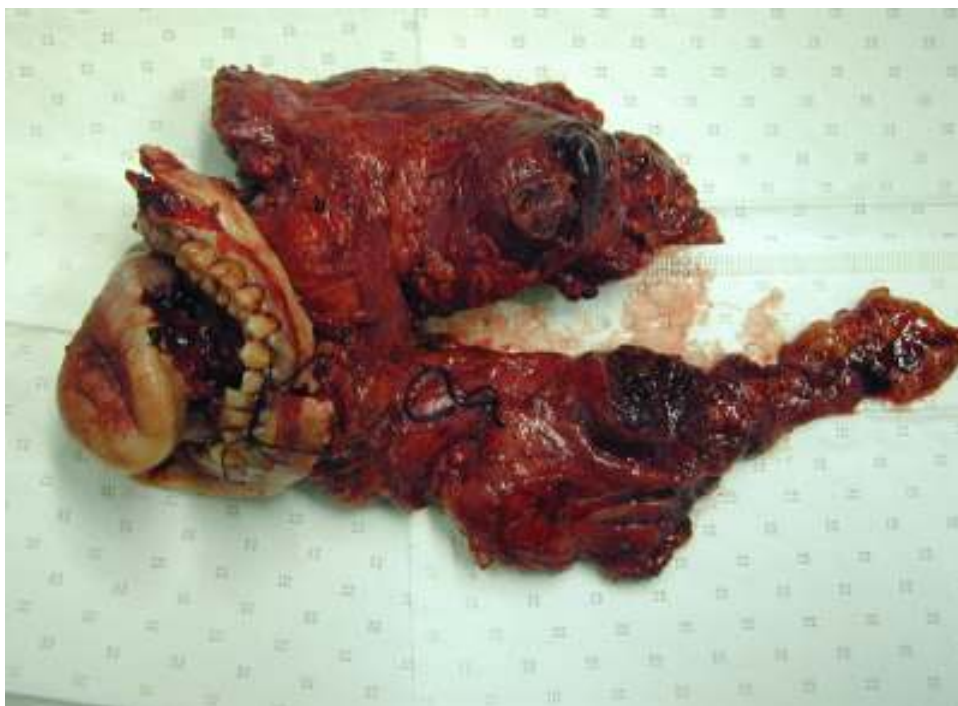
Prema preporukama Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (AJCC) iz 1991. g., disekcije vrata dijele se u četiri osnovna tipa, ovisno o opsegu odstranjenih limfnih čvorova i sačuvanih struktura vrata: (1,6,10,23)

1. **Radikalna** disekcija vrata: uključuje odstranjenje limfnih čvorova svih 5 regija jedne strane vrata, od klavikule do mandibule (regija I do V), uz žrtvovanje sternokleidomastoidnog mišića, unutrašnje jugularne vene i akcesornog živca. To je standardan i bazičan kirurški postupak za limfedenektomiju vrata. Sve ostale disekcije vrata predstavljaju neku vrstu modifikacije radikalne disekcije.
2. **Modificirana radikalna** disekcija vrata: uključuje odstranjenje svih 5 regija jedne strane vrata, ali čuva barem jednu od nelimfatičkih struktura vrata (m. SCM, v.jugularis int., n. accesorius).

Nekada su se zvale funkcionalne disekcije vrata.
3. **Selektivna** disekcija vrata: ostavlja jednu ili više regija limfnih čvorova vrata koje se inače odstranjuju pri radikalnoj disekciji, pri tome se u pravilu čuvaju: sternokleidomastoidni mišić, unutaranja jugularna vena i akcesorni živac. Ovu skupinu čine supraomohoidna, posterolateralna, lateralna i prednja disekcija vrata, ovisno o tome koja se grupa limfnih čvorova odstranjuje.
4. **Proširena** disekcija vrata: podrazumijeva i odstranjenje najmanje jedne regije limfnih čvorova ili nelimfatičke strukture koje radikalna disekcija ne uključuje (karotida, hipoglosus, vagus...).

Disekcije možemo još podijeliti:

- a) **elektivne**: kada nema palpabilnih limfnih čvorova na vratu - to je «preventivna ili profilaktička» disekcija
- b) **kurativne**: kod klinički pozitivnih metastaza vrata.



Slika 7. Operativni preparat nakon commando operacije (ekscizija tumora usnog dna/sublingvalno, obostrana disekcija vrata, marginalna resekcija mandibule)

1.8. REKONSTRUKCIJA DEFEKTA

Nakon resekcije tumora usne šupljine i orofaringsa često ostaju veliki defekti tkiva. Važno je naglasiti da značajnu ulogu u kirurškom liječenju ima što ranije uspostavljanje funkcije usne šupljine, a to je često moguće samo kirurškim rekonstruktivnim postupcima. Cilj rekonstrukcije je obnoviti funkciju gutanja, govora i oralne kompetencije, povratiti vanjski izgled pacijenta, zaštititi vitalne eksponirane strukture (npr. karotidu), te osigurati brže cijeljenje rane kako bi se pravovremeno moglo započeti s radioterapijom. Rekonstrukciju treba učiniti sa što manjim morbiditetom donorne regije.

Primarno zatvaranje defekta primjenjujemo kada nam anatomske odnose nakon odstranjenja tumora to dopuštaju, uz uvjet da ne postoji prevelika napetost tkiva i da postoji zadovoljavajuća funkcija. U većini slučajeva ovaj način zatvaranja defekta nije

zadovoljavajući. Raspoloživim tkivom iz okoline često nije moguće uspostaviti kontinuitet gornjeg aerodigestivnog trakta.

Danas se smatra da rekonstrukciju usne šupljine treba napraviti odmah, u istom aktu s operacijom tumora. Poznavanje tehnika rekonstrukcije dozvoljava beskompromisnu eksciziju tumora do makroskopski zdravoga tkiva jer operater nije primoran «čuvati tkivo» za primarno zatvaranje defekta na štetu radikalnosti. (2,4) Neposredna rekonstrukcija usne šupljine režnjem omogućava kirurško liječenje i kod onih pacijenata koji su nekada smatrani inoperabilnima.

Ovisno o lokalizaciji i veličini defekta, u obzir dolaze različiti režnjevi. Metoda režnjevima bazira se na korištenju tkiva koje ima svoju vaskularizaciju. Područja s kojih se ti režnjevi uzimaju imaju dovoljno kože, ožiljak na donorskom mjestu ne uzrokuje funkcionalne smetnje i estetski je prihvatljiv. (12)

1.8.1. PODJELA REŽNJEVA

Režnjeve možemo podijeliti na nekoliko načina (24-27):

a) Obzirom na udaljenost donorske regije, razlikujemo:

- *lokalni* režanj (npr. jezični, nazolabijalni..)
- *regionalni/udaljeni* režanj, ali vezan svojom peteljkom (npr. pectoralis mayor, deltopektoralni...)
- *slobodni mikrovaskularni* režanj (npr. radialni...)

b) Obzirom na vaskularizaciju, režnjeve možemo podijeliti:

- *nasumce izabrani režnjevi*: nemaju definiranu arterio-vensku cirkulaciju. Mogu se uzeti s bilo kojeg dijela tijela, prehranjuju se kroz dermo-subdermalni plexus, kroz mišićno-kožne perforatore. Dužina takvog reznja ne može biti veća od dvije širine njegove baze. Tehnički se takav režanj može na više načina premjestiti do defekta te razlikujemo: klizne, rotacijske i transpozicijske režnjeve.

- *aksijalni režnjevi*: Ispod režnja uzdužno protične arterija i vena, te takav režanj možemo odvojiti od podloge i dovesti do defekta, uz uvjet da arterija i vena ostanu u sklopu režnja. Veličina aksijalnog režnja određena je dužinom arterije koja ga opskrbljuje.

c) Obzirom na tkivo od kojeg se sastoji, režanj može biti:

- *jednostavan*: sastavljen samo od jedne vrste tkiva, npr samo kože, samo mišića, kosti.....
- *složen*: sastavljen od više vrsta tkiva. Postoje razne mogućnosti - npr. *fascio-kutani režanj* - sastoji se od kože, potkožnog tkiva i duboke fascije. Takav je radialni režanj. Ako ovoj anatomskoj kombinaciji dodamo i kost, tj. radius, govorimo o *osteo-fascio-kutanom* režnju. Zatim, *mišićno-kožni režanj (miokutani)* - sastoji se od mišića i kože nad njim, koja je opskrbljena preko perforantnih arterija. Ovoj vrsti pripadaju: pectoralis major, latissimus dorsi, trapezius režanj. Ako u ovu kombinaciju uključimo kost, govorimo o *koštano-mišićno-kožnom* režnju. Kod pectoralis major režnja možemo uključiti rebro. Naravno, postoje još brojne druge kombinacije tkiva i lokalizacija.

Slobodni mikrovaskularni režnjevi („free flaps“) - nisu vezani svojom bazom, potrebna je mikrovaskularna anastomoza krvožilne peteljke na odgovarajuće arterije i vene rekonstrukcijskog (primajućeg) mjesta. Mogu biti fascio-kutani, mišićno-kožni te kombinacija s koštanom komponentom. Pripadaju im radijalni složeni režanj, fibularni režanj, skapularni... Koštana rekonstrukcija mandibule može biti primarna ili odložena. Primarne rekonstrukcije mandibule najčešće se izvode u sklopu složenog slobodnog mikrovaskularnog režnja. Takav je zahvat moguć samo kod onih pacijenata kod kojih opće stanje dozvoljava izvođenje tako

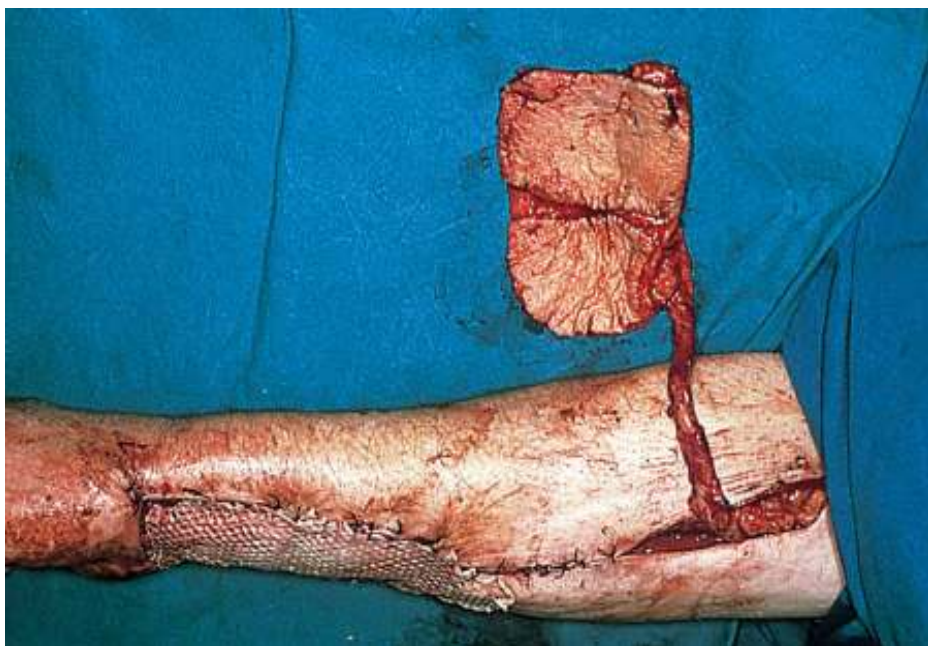
dugih operativnih zahvata (anastomoze krvnih žila). Danas se za tu indikaciju najčešće koristi fibula režanj i radijalni režanj s kosti. (24-27)

1.8.2. ODABIR NAČINA REKONSTRUKCIJE

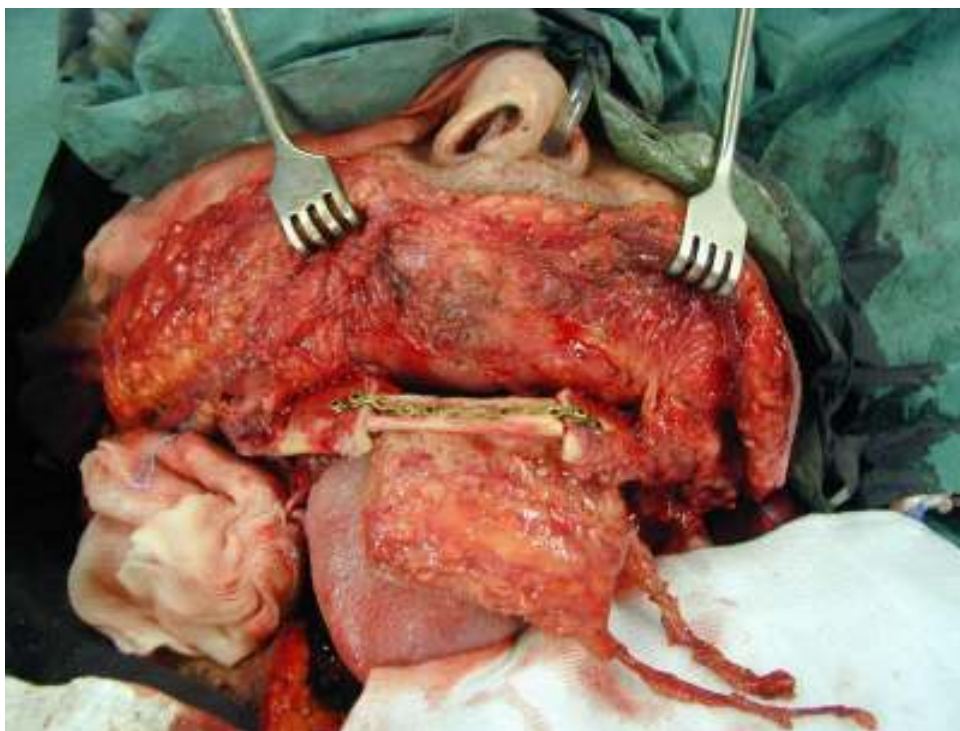
Pri odabiru načina rekonstrukcije defekta treba uzeti u obzir više čimbenika. Prije svega, čimbenike koji ovise o pacijentu - kao što su opće zdravstveno stanje i komorbiditet, jer svaka kompliciranija i složenija rekonstrukcija bitno produžuje kirurški zahvat i povećava poslijeoperacijski morbiditet. Zato će ponekad za pojedinog pacijenta vezani režanj imati prednost pred mikrovaskularnim režnjem jer koliko god kod ekscizije malignog tumora treba biti dovoljno radikalan, kod rekonstrukcije treba biti pragmatičan.

Drugi čimbenik o kojem ovisi vrsta rekonstrukcije jest sam defekt kojeg treba rekonstruirati. Prije svega - veličina defekta, lokalizacija defekta, trodimenzionalnost defekta (je li potreban tanak režanj ili voluminozan režanj), funkcija koju treba povratiti, vrsta tkiva koja nam je potrebna (je li nam potrebna i kost ili su dovoljna samo meka tkiva), kakve žile imamo na raspolaganju za mikrovaskularnu anastomozu, duljina peteljke reznja.....Treći je čimbenik samo donorsko mjesto i procjena morbiditeta koji ostaje nakon uzimanja reznja. Čimbenik kojeg također treba uzeti u obzir jest i istreniranost kirurškog tima za pojedine mikrovaskularne reznjeve.

Uzevši u obzir sve navedeno, za svakog se pacijenta individualnom procjenom odabire najbolje rješenje za rekonstrukciju defekta ukoliko je potrebna.



Slika 8. Mikrovaskularni radijalni režanj



Slika 9. Mikrovaskularni složeni radijalni režanj s kosti na svojoj poziciji u usnoj šupljini (prednji segment mandibule)



Slika 10. Miokutani vezani reżanj «Pectoralis major», planiranje reżnja



Slika 11. „Pectoralis major” reżanj – prijenos (provlačenje) reżnja kroz „supraklavikularni tunel» prema vratu

1.9. POSLIJEOPERACIJSKA SKRB (NGS, traheostoma, drenovi)

Bolesnik s onkološkim kirurškim zahvatom u regiji usne šupljine i orofaringsa poslije operacije ne može jesti (hrani se putem nazogastrične sonde 2-3 tjedna ili ponekad gastrostome), otežano diše (ima traheostomu i kanilu), ne govori, otežano guta i slinu. Ima nekoliko sukcijskih drenova, njihov broj ovisi o opsegu kirurškog zahvata i samom donorskom mjestu. Uz navedene funkcijske mutilacije, bolesnik ima brojne vidljive ožiljke, a ponekad i salivarne fistule.



Slika 12: Pacijent nakon kirurškog zahvata (commando operacija i rekonstrukcija PMR-om)

Pacijent ima traheostomu-kanilu, nekoliko drenova, nazogastričnu sondu (NGS)

1.10. PODJELA KIRURŠKIH RANA

Kirurški se zahvati, prema stupnju kontaminacije tijekom operativnog zahvata, dijele u četiri skupine: (28,29,30,31,32,33)

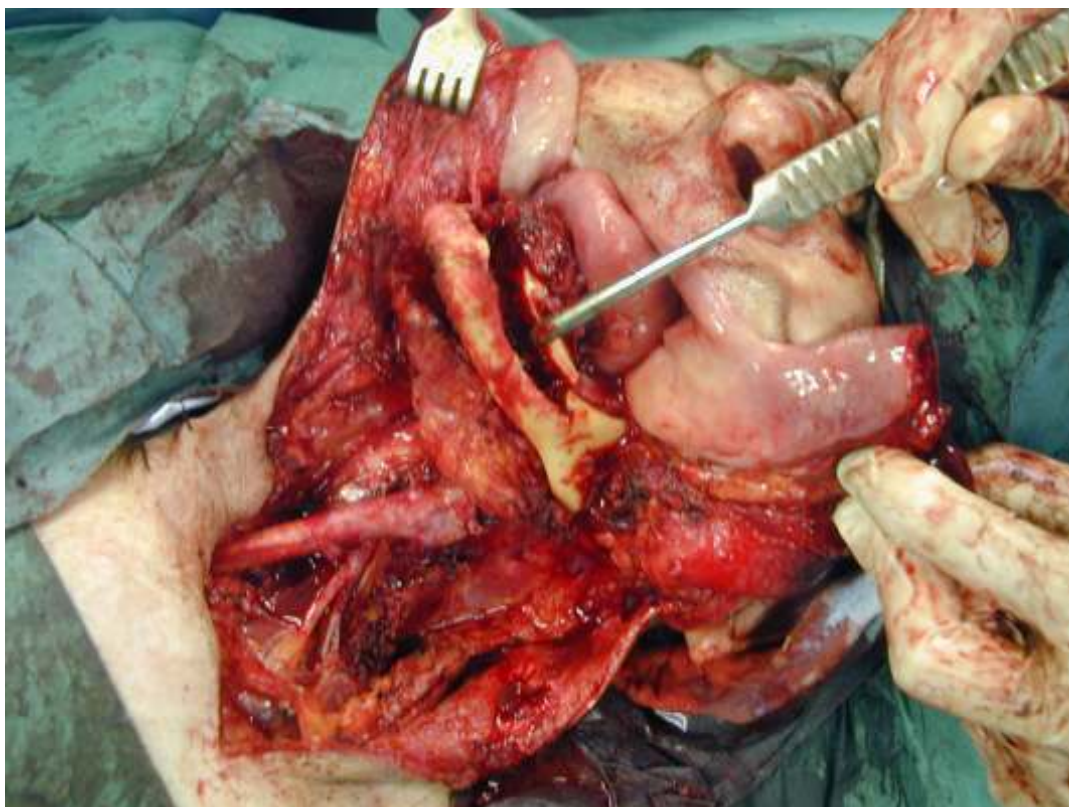
1. čisti kirurški zahvat: operacija u aseptičkim uvjetima, bez povrede sterilnosti tijekom zahvata, bez znakova infekcije ili kontaminacije za vrijeme zahvata, bez incizije sluznice probavnog, respiratornog, genitourinarnog trakta, odnosno orofaringealne šupljine. Očekivana stopa infekcije iznosi 1-3%.

2. čisti-kontaminirani zahvat: operativni zahvat s ulaskom u probavni, respiratorni, genitourinarni trakt pod kontroliranim uvjetima, bez neuobičajene kontaminacije. Očekivana stopa infekcije je 8-10%.

3. kontaminirani zahvat: operativni zahvat s velikim propustima u aseptičkoj tehnici ili velikim prodorom iz probavnog sustava. Operacije velikih otvorenih svježih trauma. Operacije kod akutne ali nepurulentne upale. Očekivana stopa infekcije iznosi 15-20%.

4. septički (prljavi) zahvat: operacija koja uključuje stare povrede s devitaliziranim tkivom, stranim tijelima ili fekalnom kontaminacijom. Postojanje gnojnog sadržaja. Očekivana stopa infekcije iznosi 25-40% .

Prema toj klasifikaciji, kirurški zahvati u usnoj šupljini svrstavaju se u čiste-kontaminirane zahvate. To znači da, iako su učinjeni u sterilnim uvjetima, tijekom operativnog zahvata dolazi do kontaminacije rane endogenom florom iz operacijom zahvaćene šupljine. Tijekom operativnog zahvata kod većine pacijenata s karcinomom usne šupljine i orofarinksa, usna šupljina direktno komunicira s vratom. Slina sa svojom mikroflorom dolazi u kontakt s inače sterilnim strukturama vrata.



Slika 13. Komunikacija usne šupljine i vrata tijekom kirurškog zahvata

(na vratu se vidi a. carotis communis, u usnoj se šupljini vidi marginalna resekcija mandibule, pristup preko obraznog režnja presijecanjem donje usnice)

1.11. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA

Antibiotska profilaksa smanjuje incidenciju infekcije rane kod kirurških zahvata glave i vrata pri kojima se incidira sluznica usne šupljine ili orofarnigsa. Podrazumijeva se poštovanje principa kirurške asepse tijekom kirurškog zahvata.

Kod čisto-kontaminiranih kirurških zahvata perioperacijska antibiotska profilaksa je opće prihvaćena. Ona podrazumijeva da se s ciljem sprječavanja razvoja poslijeoperacijskih infekcija, antibiotici daju pacijentima koji nemaju znakova infekcije (17,29,33-42)

Problem antibiotske profilakse kod kirurškog liječenja oralnog karcinoma jest nepostojanje općeprihvaćenog stava o izboru antibiotika, kao i njegove doze, te koliko često i koliko dugo ga treba davati (17,32,35,36,38-40,43-51).

Antibiotik se mora dati intravenskim putem prije same incizije sluznice tako da je njegova djelotvorna koncentracija u tkivu prisutna u trenutku bakterijske kontaminacije. (32) Najčešće korišteni antibiotici u kirurškoj profilaksi u toj su regiji cefalosporini (cefazolin) i metronidazol (34,36,41,42,52). Najčešći uzročnici infekcija u onkološkoj kirurgiji glave i vrata su gram-pozitivni aerobi i anaerobi. To posebno vrijedi za usnu šupljinu jer se nalaze u slini (36,44). Općenito je prihvaćeno da perioperacijska profilaksa ne treba trajati dulje od 24 sata (41,42,45,53-56). Iznimka su bolesnici s većim kirurškim zahvatom u usnoj šupljini i orofarinksu, kada je opravdano produžiti antibiotsku profilaksu. Preporučeno vrijeme trajanja profilakse u onkološkoj kirurgiji glave i vrata kreće se od samo jedne doze antibiotika prije same operacije, do višednevne antibiotske profilakse. (32) Najčešće je to do trenutka vađenja drenova, što je uobičajeno od 4. do 5. poslijeoperacijskog dana (45).

Treba imati na umu da prevelika i pogrešna upotreba antibiotika u kirurškoj profilaksi bespotrebno povećava troškove liječenja i pridonosi pojavi multirezistentnih mikroorganizama. (55, 56).

1.12. MIKROFLORA USNE ŠUPLJINE I OROFARINGSA

Normalna mikroflora podrazumijeva populaciju mikroorganizama koji su prisutni na koži i sluznicama zdrave populacije ne čineći nikakvu štetu. Na koži i sluznicama uvijek nalazimo mikroorganizme koje možemo podijeliti u dvije osnovne skupine:

1. stalna (rezidentna) flora - sastavljena je uglavnom od uvijek istih definiranih mikroorganizama koji se uvijek nalaze u toj regiji u određenoj dobi. U pojedinim regijama bitni su za očuvanje zdravlja i normalne funkcije regije u kojoj se nalaze. Nazivaju se i komensali.

2. prolazna flora - sastavljena je od nepatogenih ili potencijalno patogenih mikroorganizama koji se nalaze na tim površinama samo nekoliko sati, dana, tjedana, a uglavnom dolaze iz okoline i ne izazivaju bolest.

Prolazna je mikroflora od manjeg značaja sve dok je rezidentna flora intaktna. Međutim, ukoliko je rezidentna mikroflora poremećena, prolazna mikroflora može proliferirati i izazvati bolest. Infekcije su često izazvane oportunističkim patogenima koji su inače sastavni dio mikroflore i u normalnim uvjetima ne izazivaju infekciju, no ukoliko se nađu u nezaštićenim tkivima, gdje im nije mjesto, postaju patogeni. (57, 58, 59)

Koža je zbog svoje stalne ekspozicije vanjskim utjecajima podložna naseljavanju prolazne flore. Predominantni rezidentni mikroorganizmi na koži jesu: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* u malim količinama, *Micrococcus* spp., *Streptococcus* alfa hemolitički i nehemolitički, *Diphtheroides* (*Corynebacterium* spp), *Propionibacterium* spp.... Jako znojenje, pranje i četkanje kože ne mogu eliminirati normalnu rezidentnu mikrofloru s kože. (57,58,59)

Područje usne šupljine i orofaringsa kolonizirano je različitim mikroorganizmima. Nigdje u organizmu nema toliko raznolike mikroflore kao u toj regiji koja omogućava vlažne i tople uvjete pogodne za rast mikroorganizama. U usnoj šupljini uvijek postoje ostatci hrane i mrtve epitelne stanice oko zuba, što predstavlja hranjivi medij za mikroorganizme. Anaerobi imaju uvjete za rast oko samih zuba i u kriptama tonzila. (32,60)

Najčešći anaerobi u usnoj šupljini jesu: *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella*, *Actinomyces*, *Prevotella* spp. i *Fusobacterium* spp. Najčešći su aerobi *Streptococcus* (pogotovo viridans grupe), *Haemophilus* i *Neisseria* spp. Njihova se količina razlikuje na pojedinoj mikrolokalizaciji unutar usne šupljine, npr. uz same je zube drugačiji sastav mikroflore u odnosu na slinu. (57,58,59,61)

Kod kirurških zahvata u regiji glave i vrata dolazi do bakterijske kontaminacije inače sterilnih struktura i tkiva. Mjesto incizije može se kontaminirati normalnom florom samog bolesnika

ili florom iz okoline, uključujući i floru operacijskog tima. Klinička manifestacija infekcije nastaje zbog poremećene ravnoteže između otpornosti bolesnikovog organizma i djelotvorne snage mikroorganizma. Za razvoj infekcije važan je broj uzročnika, a ne samo njihova prisutnost. (62)

Kod svih čistih kirurških zahvata najčešći je uzročnik infekcije rane *Staphylococcus aureus* iz vanjske sredine ili s bolesnikove kože. Kod čisto-kontaminiranih zahvata najčešće izolirani patogeni jesu polimikrobna aerobna i anaerobna flora, koja odgovara normalnoj endogenoj mikroflori regije (šupljine) koja se operira. (29,32)

Na području glave i vrata kao uzročnike infekcije rane najčešće susrećemo gram-pozitivne stafilokoke, streptokoke i pneumokoke, ali i gram-negativne uzročnike kao što su *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, koli-bakterije i klebsijele. Mnogo su češće miješane infekcije nego monoinfekcije pa je teško odrediti odgovarajuću terapiju, a javljaju se i gljivice. (61,63)

1.13. HOSPITALNA INFEKCIJA

Hospitalna ili nozokomijalna infekcija znači infekciju koja nastaje kod bolesnika za vrijeme boravka u bolnici. Smatra se da je u bolnici stečena ona infekcija koje se manifestira 72 sata poslije primitka u bolnicu ili nakon kirurškog zahvata, odnosno nekog drugog bolničkog postupka. Najčešće nastaju kod kirurških pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). (62) Hospitalne su infekcije uzrokovane višestruko otpornim mikroorganizmima, često je potrebna primjena rezervnih antibiotika, produžuju liječenje i hospitalizaciju, a uz povećanje troškova liječenja, povećan je morbiditet i mortalitet pacijenta. Uzročnici hospitalne infekcije u 75% slučajeva su gram-negativni mikroorganizmi, među njima su češće zastupljene *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia* i dr. Od gram-pozitivnih uzročnika najzastupljeniji je *Staphylococcus aureus*, u oko 20% slučajeva, ali problem predstavljaju meticilin-rezistentni sojevi. (57,61,64,65,66)

1.14. INFEKCIJA RANE

Međunarodno prihvaćena definicija infekcije kirurške rane prema Američkom nacionalnom sustavu za praćenje bolničkih infekcije (NNIS - National Nosocomial Infection Surveillance) Centra za kontrolu bolesti (CDC) glasi: Infekcije kirurškog mjesta smatraju se bolničkim ako je do infekcije došlo unutar 30 dana od operativnog zahvata, odnosno unutar jedne godine ukoliko je implantiran strani materijal. (28,29)

Većina je kirurških rana kontaminirana mikroorganizmima, ali se u većini slučajeva infekcija rane neće razviti jer je obrambeni sustav domaćina djelotvoran u eliminaciji nastale kontaminacije. Kompleksan odnos između domaćina, mikroorganizma i kirurških čimbenika determinira prevenciju ili pak nastanak infekcije rane. (57,59,61)

Usljed infekcije rane najčešće dolazi do dehiscijencije rane (međusobno razdvajanje sašivenih slojeva tkiva) i, naravno, do otežanog cijeljenja rane.

Postavljanje dijagnoze infekcije rane u usnoj šupljini i orofaringsu nije uvijek lagano jer su uobičajeni znakovi upale, kao što su crvenilo, bolovi, otekline i induracija, normalne posljedice samog kirurškog zahvata u toj regiji. Osim toga, poslije operacije te su regije još teže dostupne pregledu nego inače. Međutim ukoliko se pojavi gnojna sekrecija iz rane, tada je postavljanje dijagnoze bitno lakše, ponekad je to i prvi siguran znak infekcije rane. (32)

Infekcija poslijeoperacijske rane nakon kirurškog liječenja karcinoma usne šupljine i orofaringsa povećava morbiditet, odgađa dekanilman i prehranu na usta, produžava vrijeme hospitalizacije, odgađa radioterapiju. Zbog infekcije rane i nekroze tkiva često je potreban novi operativni zahvat, a može doći i do sepse. Svaka infekcija rane povećava potrošnju antibiotika, a time i mogući razvoj rezistencije na antibiotike. Obzirom da se radi o regiji glave i vrata koja je izložena pogledima, treba naglasiti da svaka inficirana rana cijeli ružnijim ožiljkom u usporedbi s primarnim cijeljenjem bez komplikacija. (31)



Slika 14. Infekcija rane nakon kirurškog liječenja oralnog karcinoma



Slika 15. Infekcija rane s orokutanom fistulom

1.15. POZNATI ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK INFEKCIJE RANE

Upotreba antibiotske profilakse ne sprječava uvijek nastanak poslijeoperacijskih infekcija rane. Iz toga proizlazi da postoje i drugi čimbenici rizika koji pridonose njezinom nastanku. Američki nacionalni sustav nadzora nad bolničkim infekcijama (NNIS) pokušao je definirati koji su čimbenici rizika za nastanak infekcije rane u kirurgiji općenito. Utvrđeno je da je to rana klasificirana kao kontaminirana ili prljava, visok prijeoperacijski rizik prema anesteziološkoj procjeni (komorbiditet) te dugotrajne operacije (više od 2 sata) - jer su dugotrajne operacije povezane s većim gubitkom krvi, većom složenošću zahvata i povredom asepse u kirurškom radu. Također se navodi starija životna dob, malnutricija, poslijeoperacijska anemija, debljina, šećerna bolest, maligna bolest, upotreba steroida u terapiji te upotreba imunosupresivnih lijekova.(29,30,31, 67)

Nekoliko je studija pokušalo definirati koji su čimbenici rizika prisutni u kirurgiji tumora glave i vrata (17,36,37,54,68-75). Predmet istraživanja većine studija bili su onkološki operativni zahvati raznih lokalizacija na glavi i vratu te razne poslijeoperacijske komplikacije, gdje je infekcija rane samo jedna od njih.

Poznato je da pacijenti u višem stadiju bolesti prema TNM klasifikaciji i pacijenti s tumorom orofaringsa očekivano imaju više poslijeoperacijskih komplikacija jer je i sam operativni zahvat opsežniji, dugotrajniji i teži (17,70,72). Neki su autori dokazali da kompleksnost kirurškog zahvata i upotreba režnjeva (miokutanih i mikrovaskularnih) u rekonstrukciji poslijeoperacijskog defekta utječu na razvoj poslijeoperacijskih infekcija. To je, stručno gledano, potpuno razumljivo, ali je u literaturi nedostatna detaljnija znanstvena obrada tog problema (17,35-37,54,68-74).

Neka su istraživanja uočila da pacijenti s većim gubitkom krvi tijekom operacije, što iziskuje nadoknadu transfuzijom krvi, imaju češće poslijeoperacijske komplikacije (35,37,71). Anemija i šećerna bolest, kao i druge sistemske bolesti očekivano pridonose nastanku

infekcije poslijeoperacijske rane (37,67,71). Kemoterapija i radioterapija koja prethodi kirurškoj terapiji, također može pridonijeti nastanku poslijeoperacijske infekcije (17,35,71,75,76), ali postoje i radovi koji navode suprotne rezultate (36,77).

Poznati čimbenici rizika za nastanak infekcije rane nakon onkoloških kirurških zahvata na glavi i vratu koji su opisani u studijama jesu: visoka dob, debljina, pothranjenost, šećerna bolest, težina bolesti, malignitet, prisutnost udaljene infekcije, visok ASA score, trajanje prijeoperacijske hospitalizacije, prijeoperacijsko odstranjenje dlaka, trajanje zahvata više od 2 sata... (17,36,37,54,67-74) .

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

U literaturi postoji širok raspon u broju i postotku infekcija poslijeoperacijske rane nakon kirurških zahvata na glavi i vratu, što je posljedica različito dizajniranih studija u kojima se istražuju poslijeoperacijske rane. Time je otežana komparacija rezultata pojedinih studija.

Pacijenti koji su kirurški liječeni zbog karcinoma usne šupljine i orofarinksa bitno se razlikuju od pacijenata koji su kirurški liječeni zbog malignih tumora drugih lokalizacija glave i vrata.

Ovo je istraživanje usmjereno isključivo na kiruršku terapiju karcinoma u usnoj šupljini i orofarinksu. To područje glave i vrata, uz estetsko, ima još veće funkcionalno značenje.

Istraživanje je ograničeno isključivo na čiste-kontaminirane zahvate, kod kojih slina komunicira s vratom.

Osnovni ciljevi istraživanja su sljedeći:

1. Ispitati učestalost infekcije rane nakon operacije karcinoma usne šupljine i orofarinksa.
2. Utvrditi čimbenike rizika za nastanak poslijeoperacijske infekcije rane - ovisne o pacijentu, ovisne o tumoru i ovisne o operativnom zahvatu.
3. Utvrditi koji su mikroorganizmi najčešće izolirani u brisu rane na tri različite lokalizacije: rane u usnoj šupljini, rane na vratu i traheostome, te njihov međusobni odnos.
4. Utvrditi značaj perioda prijeoperacijske hospitalizacije i poslijeoperacijskog boravka u JIL-u na nastanak infekcije rane.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ovim retrospektivnim istraživanjem obuhvaćeno je 248 bolesnika koji su u devetogodišnjem razdoblju (od 1. 1. 2001. do 31. 12. 2009.) liječeni na Klinici za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju KBC-a Rijeka zbog karcinoma usne šupljine ili karcinoma orofarinksa. Istraživanje je započelo 2001. g. u sklopu projekta Ministarstva znanosti i tehnologije broj 062029: „Evaluacija kirurškog liječenja malignih tumora glave i vrata“, pa su svi podatci bilježeni prema tada zacrtanom protokolu.

Svi su pacijenti imali patohistološki potvrđen planocelularni karcinom. Iz daljnjeg istraživanja izuzeti su pacijenti koji su prethodno već bili liječeni zbog iste bolesti (imaju recidiv ili prethodnu radioterapiju, odnosno kemoterapiju), kojima je utvrđena udaljena metastaza, te pacijenti koji su odbili predloženi operativni zahvat. U istraživanje su uključeni samo oni pacijenti kojima je u istom operativnom aktu učinjena radikalna ekcizija tumora i ukoliko je bila potrebna, rekonstrukcija defekta.

Kriterije za uključenje u studiju zadovoljilo je 195 bolesnika.

3.2 Metode

3.2.1. Kirurško liječenje:

Svim pacijentima učinjena je dijagnostička obrada i kirurška terapija prema opće prihvaćenim pravilima struke. Pacijentima je kliničkim pregledom određena TNM klasifikacija bolesti i određen stadij bolesti prema uputama AJCC iz 1998. g. (18). U rutinskoj prijeoperacijskoj obradi pacijentima je izvađena venska krv za uobičajenu hematološku i biokemijsku laboratorijsku analizu parametara koji su analizirani u ovom istraživanju. Svi su laboratorijski nalazi rađeni u istom laboratoriju KBC-a Rijeka, na lokalitetu Sušak. Svim je pacijentima učinjena dijagnostičko-specijalistička prijeoperacijska obrada, ovisno o komorbiditetu.

Nakon završene prijeoperacijske obrade odlučeno je o opsegu kirurškog zahvata koji obuhvaća:

- eksciziju tumora kod svih bolesnika
- resekciju mandibule, ovisno o lokalizaciji tumora
- disekciju vrata, ovisno o TNM klasifikaciji i lokalizaciji tumora
- rekonstrukciju defekta, ukoliko je potrebna obzirom na veličinu i lokalizaciju defekta.

U općoj anesteziji učinjena je radikalna ekscizija tumora intraoralnim pristupom ili pristupom izvana, sa ili bez osteotomije mandibule. Ovisno o veličini tumora i prisutnosti metastaza na vratu, učinjena je jedna od disekcija vrata (elektivna ili kurativna, jednostrana ili obostrana, radikalna ili modificirana/selektivna). Ovisno o lokalizaciji tumora, ukoliko je potrebno, resecirana je mandibula marginalno ili segmentno. U svim je slučajevima, kada je to bilo indicirano, učinjena commando operacija (blok-resekcija) koja uključuje eksciziju primarnog tumora intraoralno, s resekcijom mandibule u kontinuitetu s limfadenektomijom vrata. Defekt je rekonstruiran po potrebi, različitim metodama, ovisno o defektu i lokalizaciji (lokalni režanj, regionalni režanj, mikrovaskularni režanj). Postavljeni su sukcijski drenovi, učinjena je traheostoma i postavljen NGS. Svi su pacijenti dobili perioperacijsku antibiotsku profilaksu (antibiotik su dobili na dan operacije i dobivali su ga najmanje do vađenja drenova). Većina pacijenta je poslije operacije boravila u JIL-u najmanje 24 sata.

3.2.2. Poslijeoperacijsko praćenje infekcije rane:

Poslijeoperacijski je svakodnevno vršena toaleta rane od strane liječnika, te su praćeni znakovi infekcije rane. Dva puta dnevno pacijentima je mjerena tjelesna temperatura i redovno su praćeni laboratorijski nalazi.

Infekcija rane definirana je kao pojava purulentnog sadržaja iz rane ili pojava eksudata uz lokalne znakove upale rane (crvenilo, oteklina, bol), uz pozitivan bris rane, te pojava orokutane ili faringokutane salivarne fistule. Kod svakog pacijenta kod kojeg se posumnjalo

da ima infekciju rane, uzet je bris rane koji je upućen na mikrobiološku analizu u Zavod za mikrobiologiju KBC-a Rijeka. Istovremeno je uzet bris sa tri različita mjesta:

1. s rane u usnoj šupljini
2. s rane na vratu
3. s traheostome ukoliko je pacijent ima

3.2.3. Određivanje skupina pacijenata i podjela čimbenika rizika:

Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine:

1. pacijenti koji **nemaju** poslijeoperacijsku infekciju rane
2. pacijenti koji **imaju** poslijeoperacijsku infekciju rane

Samo pacijenti s identificiranim mikrobiološkim uzročnikom iz brisa rane (jednim ili više njih) uz kliničke znakove infekcije rane svrstani su u skupinu pacijenata s infekcijom rane.

Kod tako definirane dvije skupine bolesnika praćeni su prijeoperacijski čimbenici koji bi mogli utjecati na nastanak infekcije. Čimbenici su podijeljeni u tri skupine:

1. čimbenici vezani za pacijenta: demografski podatci, navike, komorbiditet, krvna grupa, vrijednosti laboratorijskih nalaza krvi
2. čimbenici vezani za tumor: lokalizacija, TNM klasifikacija, stadij bolesti
3. čimbenici vezani za operativni zahvat: opsežnost kirurškog zahvata, vrsta rekonstrukcije, tip resekcije mandibule, vrsta disekcije vrata, transfuzija krvi, traheostoma, nazogastrična sonda, gastrostoma.

Skupina pacijenata bez infekcije rane i skupina pacijenata s infekcijom rane međusobno je uspoređena za svaki potencijalni čimbenik rizika za nastanak infekcije rane.

Ispitatana je statistička značajnost učestalosti infekcije, ovisno o svakom pojedinom faktoru rizika.

3.2.4. Mikrobiološka analiza brisa rane:

- Prema mikrobiološkom nalazu brisa rane utvrđeni su najčešće izolirani mikroorganizmi iz brisa rane u usnoj šupljini, iz brisa rane na vratu i iz brisa kanile
- Analiziran je broj izoliranih mikroorganizama na pojedinoj lokalizaciji, te koja lokalizacija ima najčešće polimikrobne izolate
- Utvrđeno je radi li se kod pojedinog pacijenta s infekcijom rane o istom uzročniku na sve tri lokalizacije
- Utvrđeno je kada se poslijeoperacijski najčešće javlja infekcija rane

3.2.5. Utjecaj prijeoperacijske hospitalizacije i boravka u JIL

- Analiziran je utjecaj broja dana prijeoperacijske hospitalizacije na pojavu infekcije rane
- Analiziran je utjecaj poslijeoperacijskog boravka u JIL-u na pojavu infekcije rane

3.3. Statistička obrada podataka

Razina statističke značajnosti određena je na $p < 0,05$, i svi intervali pouzdanosti dani su na razini od 95%. U svim slučajevima upotrebljavani su dvokračni (engl. two-tail) testovi statističke značajnosti. Normalnost raspodjela provjeravana je Kolmogorov-Smirnov testom, budući da je riječ o uzorcima većim od 30 ispitanika. S obzirom da je on u najvećem broju slučajeva indicirao statistički značajna odstupanja od normalnih distribucija, kao mjere centralne tendencije i raspršenja upotrebljavani su medijani i interkvartilni rasponi. Statistička značajnost povezanosti dviju binarnih varijabli provjeravana je Fisherovim egzaktnim testom (primjer: povezanost prisutnosti povišene temperature i infekcije kod bolesnika). Uz njega je, kao standardizirana mjera veličine učinka, dan phi koeficijent korelacije. U analizi razlika srednjih vrijednosti (medijana) na kontinuiranoj, numeričkoj varijabli između dviju kategorija neke nominalne varijable (primjer: razlika u ukupnom broju dana provedenih u bolnici između bolesnika sa i bez infekcije) upotrebljavan je Mann-Whitney U test. Kao

standardizirana mjera veličine učinka, uz Mann-Whitney U test dan je AUC, izračunat prema formuli: $U/(m*n)$, gdje je U rezultat Mann-Whitney testa (suma rangova), a m i n su veličine dvaju uzoraka. U analizi razlika srednjih vrijednosti (medijana) na kontinuiranoj, numeričkoj varijabli između više od dviju kategorija neke nominalne varijable, kao što je primjerice razlika u ukupnom broju dana provedenih u bolnici u odnosu na različite operativne zahvate, upotrebljavan je Kruskal-Wallis test. Kao standardizirana mjera veličine učinka, uz Kruskal-Wallis test dan je η^2 koeficijent, izračunat prema formuli: $\chi^2/(n-1)$. U analizi razlika više zavisnih grupa, zbog odstupanja od normalne raspodjele, korišten je Friedmanov test (primjerice, broj uzročnika na različitim lokacijama, kao što su kanila, usna šupljina). Daljnje testiranje tih razlika dobivenih Friedmanovim testom, provedeno je Wilcoxonovim testom ekvivalentnih parova, kako bi se utvrdilo među kojim grupama (lokacijama) postoji razlika u broju uzročnika infekcije.

Povezanost niza varijabli s pojavom infekcije izračunata je pomoću binarne logističke regresije, kojom su utvrđeni omjeri izgleda (eng. Odds Ratio) za pojavu infekcije. Svi omjeri izgleda prikazani su s 95%-tnim intervalom pouzdanosti.

U početnoj su analizi korištene univarijantne logističke regresije kako bi se pokazala povezanost pojedine varijable s pojavom infekcije. Nakon toga su varijable čija se pojedinačna povezanost s pojavom infekcije pokazala statistički značajnom, uvrštene u zajedničku logističku regresiju (multivarijantna analiza), te je na taj način dobiven cjelokupni prediktivni sklop pojave infekcije, pri čemu su uzete u obzir i međusobne interakcije pojedinih varijabli.

Sve su statističke obrade obavljene u paketu SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4. REZULTATI

4.1. SUDIONICI, SOCIODEMOGRAFSKI I KLINIČKI OPIS UZORKA

U istraživanju je sudjelovalo 195 bolesnika, pri čemu ih je 45/195 (23,1%) bilo ženskog spola. Budući da je Kolmogorov-Smirnov test kod većine varijabli indicirao statistički značajno odstupanje raspodjele dobi od normalne, kao mjere centralne tendencije i raspršenja upotrijebljeni su medijan i interkvartilni raspon. Medijan (interkvartilni raspon) dobi sudionika iznosio je 61 godinu (52-68).

Tablica 1. Sociodemografski opis uzorka

	n	(%)
Spol		
ženski	45	(23,1)
muški	150	(76,9)
ukupno	195	(100,0)
Dob		
do 44	17	(8,7)
45-54	49	(25,1)
55-64	57	(29,2)
65-74	59	(30,3)
75+	13	(6,7)
ukupno	195	(100,0)
Alkohol		
ne	64	(32,8)
da	131	(67,2)
ukupno	195	(100,0)
Cigarete		
ne puši	59	(30,3)
1 kutija dnevno	76	(39,0)
1-2 kutije dnevno	14	(7,2)
2 ili više kutija dnevno	46	(23,6)
ukupno	195	(100,0)

Više od 2/3 pacijenata (67%) afirmira konzumaciju alkohola. Također, gotovo 70% pacijenata su pušači. Za potrebe daljnjih analiza, količina popušanih cigareta pregrupirana je na način da

su svi sudionici koji puše više od kutije dnevno spojeni u jednu kategoriju, nazvanu „više od kutije dnevno”, koja ima ukupno 60 pacijenata.

Tablica 2. Komorbiditet

	n	(%)
hipertenzija	37	(19,0)
pulmološke bolesti	36	(18,5)
kardiovaskularne	33	(16,9)
GIT	25	(12,8)
dijabetes	19	(9,7)
malignomi druge lokalizacije	11	(5,6)
oštećenje jetre	8	(4,1)
psihijatrijske	7	(3,6)
CVI	3	(1,5)
hipotireoza	2	(1,0)
oštećenje bubrega	1	(0,5)

Pacijenti s oralnim i orofaringealnim karcinomom najčešće boluju od kardiovaskularnih bolesti (35,9%), gdje je najzastupljenija hipertenzija (19%), kao i od pulmoloških bolesti (18,5%).

Tablica 3. Karakteristike tumora

	n	(%)
Lokalizacija		
dno usne šupljine	46	(23,6)
retromolarno, tonzile, nepčani lukovi	46	(23,6)
jezik baza	37	(19,0)
jezik prednje 2/3	31	(15,9)
gingiva mandibule	29	(14,9)
obraz	5	(2,6)
gingiva maksile	1	(0,5)
ukupno	195	(100,0)
Veličina tumora		
T1	25	(12,8)
T2	105	(53,8)
T3	39	(20,0)
T4	26	(13,3)
ukupno	195	(100,0)
Regionalni limfni čvorovi		
N0	105	(53,8)
N1	41	(21,0)
N2a	15	(7,7)
N2b	28	(14,4)
N2c	6	(3,1)
ukupno	195	(100,0)
Stadij tumora		
stadij I	18	(9,2)
stadij II	63	(32,3)
stadij III	51	(26,2)
stadij IV	63	(32,3)
ukupno	195	(100,0)

Dvije najčešće i podjednako česte lokalizacije jesu dno usne šupljine i retromolarna regija s tonzilama i nepčanim lukovima, svaka po 23,6%. Slijedi lokalizacija baza jezika, s 19%. Retromolarna regija, iako anatomski pripada usnoj šupljini, pridružena je regiji tonzila i nepčanih lukova jer su im klinička slika i kirurška terapija slične. Većina pacijenata (53,8%) imala je T2 veličinu tumora.

Za potrebe daljnjih analiza, varijabla lokalizacija tumora pregrupirana je na način da su lokalizacije s malom učestalošću (obraz - 5 pacijenata + gingiva maksile - 1 pacijent) spojene u jednu kategoriju, nazvanu ostale lokalizacije (ukupno 6 pacijenata).

Varijabla regionalni limfni čvorovi također je pregrupirana na način da su spojene kategorije N2a, N2b i N2c u jednu grupu, nazvanu N2, koja ima ukupno 49 pacijenata.

Tablica 4. Operativni zahvati i učestalost infekcije rane

	n	(%)
Operativni zahvat		
intraoralna ekscizija	29	(14,9)
commando bez resekcije mandibule	30	(15,4)
commando s marginalnom resekcijom mandibule	47	(24,1)
commando sa segmentnom resekcijom mandibule	89	(45,6)
ukupno	195	(100,0)
Infekcija		
ne	80	(41,0)
da	115	(59,0)
ukupno	195	(100,0)

Samo 14,9% pacijenata imalo je intraoralnu eksciziju, dok je čak 45,6% pacijenta imalo segmentu resekciju mandibule. Termin «commando bez resekcije mandibule» nije najspretniji naziv jer commando podrazumijeva i resekciju mandibule, međutim zbog preglednosti i lakšeg praćenja rezultata odlučili smo se za takvu terminologiju. U tu skupinu uvršteni su pacijenti s ekscizijom tumora i disekcijom vrata, kojima je mandibula intaktna.

Infekciju rane imalo je ukupno 115 pacijenta, odnosno 59%, a infekciju rane nije imalo 80 pacijenata (41%).

Tako su dobivene dvije skupine pacijenata koje su međusobno uspoređivane za pojedine potencijalne čimbenike rizika za nastak infekcije rane.

Tablica 5. Ostali operativni zahvati

	n	(%)
revizija, nekrektomija zbog dehiscijencije	33	(16,9)
swing mandibule-osteotomija i osteosinteza	15	(7,7)
novi režanj	11	(5,6)
zatvaranje fistule	6	(3,1)
podvezana a. carotis communis	3	(1,5)
resekcija eksponiranog dijela mandibule	3	(1,5)
Thiersch	3	(1,5)
zaustavljanje velikog krvarenja	2	(1,0)
stavljena rekonstruktivna ploča	2	(1,0)
osteosinteza radiusa (donorska regija)	1	(0,5)
vađenje rekonstruktivne ploče	1	(0,5)

Ostali operativne zahvate imalo je 63/195 bolesnika, pri čemu je najčešći zahvat bila revizija i nekrektomija zbog dehiscijencije rane, kod 16,9% pacijenata

Tablica 6. Učestalost komplikacija vezanih uz maksilofacijalnu regiju

	n	(%)	95% CI
Infekcija rane na vratu	40	(48,2)	(36,9 - 58,3)
Infekcija rane u ustima	37	(44,6)	(33,4 - 54,7)
Fistula (orokutana salivarna)	20	(24,1)	(14,7 - 32,9)
Potpuna nekroza režnja	10	(12,0)	(5,0 - 18,8)
Infekcija donorne regije	3	(3,6)	(0,0 - 7,5)

Kod 83/195 bolesnika (42,6% od svih ispitanih bolesnika; 95% CI=35,6 – 49,5) pojavile su se komplikacije u maksilofacijalnoj regiji. Među tim bolesnicima najučestalija je komplikacija infekcija rane na vratu ili u ustima. Ukupno je 24,1% pacijenata imao salivarnu fistulu. Zbroj postotaka prelazi 100 zato što su neki bolesnici imali više od jedne komplikacije.

4.2. ČIMBENICI RIZIKA

4.2.1. Čimbenici rizika ovisni o pacijentu

Tablica 7. Učestalost infekcije prema sociodemografskim karakteristikama i navikama bolesnika

		infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Spol									
	ženski	16	(35,6)	29	(64,4)	45	(100,0)		
	muški	99	(66,0)	51	(34,0)	150	(100,0)	3,52	(1,75-7,07)
Dob									
	mlađi od 44 g.	9	(52,9)	8	(47,1)	17	(100,0)		
	45-54 g.	30	(61,2)	19	(38,8)	49	(100,0)	1,40	(0,46-4,27)
	55-64 g.	34	(59,6)	23	(40,4)	57	(100,0)	1,31	(0,44-3,91)
	65-74 g.	37	(62,7)	22	(37,3)	59	(100,0)	1,50	(0,50-4,44)
	75 g.+	5	(38,5)	8	(61,5)	13	(100,0)	0,56	(0,13-2,41)
Alkohol									
	ne	29	(45,3)	35	(54,7)	64	(100,0)		
	da	86	(65,6)	45	(34,4)	131	(100,0)	2,31	(1,25-4,25)
Cigarete									
	ne puši	26	(44,1)	33	(55,9)	59	(100,0)		
	puši	89	(65,4)	47	(34,6)	136	(100,0)	2,40	(1,29 - 4,48)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Rezultati provedenih analiza pokazali su da u slučaju bolesnika muškog spola postoji statistički značajno veća učestalost infekcije u odnosu na osobe ženskog spola. Pri tome je omjer izgleda iznosio 3,52 (95% CI: 1,75-7,07), što znači da bolesnici muškog spola imaju preko tri puta veće izgleda za dobiti infekciju. Dob ne utječe na nastanak infekcije rane.

Statistički značajna razlika utvrđena je i s obzirom na konzumaciju alkohola, pri čemu konzumenti alkohola imaju preko dva puta veće izgleda za infekciju (OR: 2,31; 95% CI: 1,25-4,25). Također, pronađena je statistički značajna razlika u pojavi infekcije između pušača i nepušača, pri čemu pušači imaju 2,4 puta veće šanse za dobivanje infekcije (OR: 2,4; 95% CI: 1,29 - 4,48).

Zbog mogućnosti interakcije, napravljene su dvije dodatne analize, pri čemu je ispitan združeni utjecaj spola i dobi te spola i konzumacije alkohola na pojavu infekcije.

Tablica 8. Infekcija s obzirom na interakciju spola i dobi

		infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Spol									
	ženski	16	(35,6)	29	(64,4)	45	(100,0)		
	muški	99	(66,0)	51	(34,0)	150	(100,0)	3,55	(1,73-7,30)
Dob									
	mlađi od 44 g.	9	(52,9)	8	(47,1)	17	(100,0)		
	45-54 g.	30	(61,2)	19	(38,8)	49	(100,0)	1,56	(0,50-4,86)
	55-64 g.	34	(59,6)	23	(40,4)	57	(100,0)	1,44	(0,47-4,37)
	65-74 g.	37	(62,7)	22	(37,3)	59	(100,0)	1,93	(0,62-5,95)
	75 g.+	5	(38,5)	8	(61,5)	13	(100,0)	0,91	(0,20-4,28)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Kada se uzme u obzir dob bolesnika, samostalni doprinos spola pokazao se kao statistički značajan prediktor infekcije, dok dob nije bila statistički značajno povezana s pojavom infekcije. Pri tome su rezultati provedene analize pokazali da muškarci imaju gotovo četiri puta veće izgleda za pojavu infekcije u odnosu na žene (OR: 3,75; 95% CI: 1,82-7,73).

Tablica 9. Infekcija s obzirom na interakciju spola i konzumacije alkohola

		infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Spol									
	ženski	16	(35,6)	29	(64,4)	45	(100,0)		
	muški	99	(66,0)	51	(34,0)	150	(100,0)	2,85	(1,31-6,22)
Alkohol									
	ne	29	(45,3)	35	(54,7)	64	(100,0)		
	da	86	(65,6)	45	(34,4)	131	(100,0)	1,51	(0,75-3,03)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Iako se predviđanje pojave infekcije na temelju konzumacije alkohola pokazalo statistički značajnim, kad se uzme u obzir spol bolesnika, ovaj prediktor više nije statistički značajan.

Tablica 10. Učestalost infekcije prema krvnoj grupi i komorbiditetu

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Krvna grupa								
A	46	(67,6)	22	(32,4)	68	(100,0)		
B	20	(58,8)	14	(41,2)	34	(100,0)	0,68	(0,29-1,60)
AB	4	(40,0)	6	(60,0)	10	(100,0)	0,32	(0,08-1,25)
0	42	(56,0)	33	(44,0)	75	(100,0)	0,61	(0,31-1,21)
Pulmološke bolesti								
ne	90	(56,6)	69	(43,4)	159	(100,0)		
da	25	(69,4)	11	(30,6)	36	(100,0)	1,74	(0,80-3,78)
Hipertenzija								
ne	40	(61,5)	25	(38,5)	64	(100,0)		
da	20	(54,1)	17	(45,9)	35	(100,0)	0,74	(0,33-1,67)
Kardiovaskularne								
ne	40	(58,0)	29	(42,0)	66	(100,0)		
da	20	(60,6)	13	(39,4)	33	(100,0)	1,12	(0,48-2,60)
GIT								
ne	44	(57,1)	33	(42,9)	75	(100,0)		
da	16	(64,0)	9	(36,0)	24	(100,0)	1,33	(0,52-3,39)
Dijabetes								
ne	51	(61,4)	32	(38,6)	80	(100,0)		
da	9	(47,4)	10	(52,6)	19	(100,0)	0,57	(0,21-1,54)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Dobiveni rezultati pokazuju da krvna grupa i prisutnost drugih bolesti (komorbiditet) nisu povezani s pojavom infekcije. Iako treba napomenuti da zastupljenost pojedinih krvnih grupa, odnosno raspodjela, statistički značajno odstupa od raspodjele krvnih grupa u općoj populaciji ($\chi^2=322,9$, $df=3$, $p<0,001$). U realiziranom uzorku bolesnika krvne grupe A, B i AB su u odnosu na opću populaciju podzastupljene, dok je krvna grupa 0 u uzorku češća nego u općoj populaciji. Parametri koji su korišteni za normalnu zastupljenost krvnih grupa u Hrvatskoj jesu: A=42%, B=34%, AB=17% i 0=7%. (78)

Tablica 11. Učestalost infekcije u odnosu na prisutnost komorbiditeta

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Komorbiditeti								
ne	45	(57)	34	(43)	79	(100)		
da	70	(60,3)	46	(39,7)	116	(100)	1,15	(0,64-2,05)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Ne postoji statistički značajna povezanost između prisutnosti komorbiditeta i pojave infekcije.

Tablica 12. Učestalost infekcije u odnosu na broj bolesti (komorbiditet)

	infekcija		bez infekcije		Ukupno	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Broj bolesti (komorbiditet)						
Bez komorbiditeta	45	(57,0)	34	(43,0)	79	(100,0)
1 bolest	46	(59,0)	32	(41,0)	78	(100,0)
2 bolesti	14	(77,8)	4	(22,2)	18	(100,0)
3 bolesti	5	(35,7)	9	(64,3)	14	(100,0)
4 bolesti	3	(75,0)	1	(25,0)	4	(100,0)
5 bolesti	2	(100,0)			2	(100,0)

Broj bolesti koje su istovremeno prisutne kod bolesnika (komorbiditet) nije statistički značajno povezan s pojavom infekcije (OR: 1,072; 95% CI= 0,81 - 1,41).

Tablica 13. Pojava infekcije s obzirom na *prijeoperacijske* vrijednosti laboratorijskih parametara i njihove referentne vrijednosti

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Eritrociti								
normalno	71	(54,6)	59	(45,4)	130	(100,0)		
sniženo	32	(68,1)	15	(31,9)	47	(100,0)	1,77	(0,88-3,58)
povišeno	2	(66,7)	1	(33,3)	3	(100,0)	1,66	(0,15-18,79)
Hemoglobin								
normalno	84	(59,2)	58	(40,8)	142	(100,0)		
sniženo	28	(58,3)	20	(41,7)	48	(100,0)	0,97	(0,50-1,88)
povišeno	1	(100,0)	0	(0,0)	1	(100,0)	-	
Hematokrit								
normalno	78	(58,6)	55	(41,4)	133	(100,0)		
sniženo	34	(59,6)	23	(40,4)	57	(100,0)	1,04	(0,55-1,96)
povišeno	1	(100,0)	0	(0,0)	1	(100,0)	-	
Sedimentacija								
normalno	64	(57,7)	47	(42,3)	111	(100,0)		
sniženo	2	(66,7)	1	(33,3)	3	(100,0)	1,47	(0,13-16,68)
povišeno	42	(60,0)	28	(40,0)	70	(100,0)	1,10	(0,60-2,03)
Glukoza								
normalno	87	(63,0)	51	(37,0)	138	(100,0)		
sniženo	4	(66,7)	2	(33,3)	6	(100,0)	1,17	(0,21-6,63)
povišeno	22	(51,2)	21	(48,8)	43	(100,0)	0,61	(0,31-1,23)
Leukociti								
normalno	93	(58,9)	65	(41,1)	158	(100,0)		
sniženo	1	(100,0)	0	(0,0)	1	(100,0)	-	
povišeno	17	(60,7)	11	(39,3)	28	(100,0)	1,08	(0,48-2,46)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Tablica 14. Pojava infekcije s obzirom na *prijeoperacijske* vrijednosti laboratorijskih parametara i njihove referentne vrijednosti (nastavak)

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Neutrofili								
normalno	69	(57,5)	51	(42,5)	120	(100,0)		
povišeno	14	(73,7)	5	(26,3)	19	(100,0)	2,07	(0,70-6,12)
Limfociti								
normalno	72	(60,0)	48	(40,0)	120	(100,0)		
sniženo	12	(75,0)	4	(25,0)	16	(100,0)	2,00	(0,61-6,57)
povišeno	3	(42,9)	4	(57,1)	7	(100,0)	0,50	(0,11-2,33)
Monociti								
normalno	56	(57,7)	41	(42,3)	97	(100,0)		
povišeno	13	(68,4)	6	(31,6)	19	(100,0)	1,59	(0,56-4,52)
Eozinofil								
normalno	65	(60,2)	43	(39,8)	108	(100,0)		
povišeno	4	(57,1)	3	(42,9)	7	(100,0)	0,88	(0,19-4,14)
Ukupni proteini								
normalno	27	(62,8)	16	(37,2)	43	(100,0)		
sniženo	2	(66,7)	1	(33,3)	3	(100,0)	1,19	(0,10-14,14)
povišeno	13	(92,9)	1	(7,1)	14	(100,0)	7,70	(0,92-64,56)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Ne postoji statistički značajna povezanost između pojave infekcije i prijeoperacijskih laboratorijskih vrijednosti.

Tablica 15. Pojava infekcije s obzirom na *poslijeoperacijske* vrijednosti laboratorijskih parametara i njihove referentne vrijednosti

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Eritrociti								
normalno	6	(54,5)	5	(45,5)	11	(100,0)		
sniženo	69	(72,6)	26	(27,4)	95	(100,0)	2,21	(0,62-7,87)
povišeno	1	(100,0)	0	(0,0)	1	(100,0)		
Hemoglobin								
normalno	6	(75,0)	2	(25,0)	8	(100,0)		
sniženo	97	(70,8)	40	(29,2)	137	(100,0)	0,81	(0,16-4,18)
Hematokrit								
normalno	5	(83,3)	1	(16,7)	6	(100,0)		
sniženo	98	(70,5)	41	(29,5)	139	(100,0)	0,48	(0,05-4,22)
Sedimentacija								
normalno	3	(75,0)	1	(25,0)	4	(100,0)		
povišeno	39	(81,3)	9	(18,8)	48	(100,0)	1,44	(0,13-15,55)
Glukoza								
normalno	34	(70,8)	14	(29,2)	48	(100,0)		
sniženo	3	(100,0)	0	(0,0)	3	(100,0)	-	
povišeno	49	(71,0)	20	(29,0)	69	(100,0)	1,01	(0,45-2,27)
Leukociti								
normalno	38	(74,5)	13	(25,5)	51	(100,0)		
sniženo	1	(100,0)	0	(0,0)	1	(100,0)	-	
povišeno	56	(71,8)	22	(28,2)	78	(100,0)	0,87	(0,39-1,94)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Tablica 16. Pojava infekcije s obzirom na *poslijeoperacijske* vrijednosti laboratorijskih parametara i njihove referentne vrijednosti (nastavak)

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Neutrofili								
normalno	17	(77,3)	5	(22,7)	22	(100,0)		
povišeno	22	(62,9)	13	(37,1)	35	(100,0)	0,50	(0,15-1,67)
Limfociti								
normalno	24	(72,7)	9	(27,3)	33	(100,0)		
sniženo	15	(62,5)	9	(37,5)	24	(100,0)	0,63	(0,20-1,93)
povišeno	5	(83,3)	1	(16,7)	6	(100,0)	1,88	(0,19-18,32)
Monociti								
normalno	17	(60,7)	11	(39,3)	28	(100,0)		
povišeno	14	(87,5)	2	(12,5)	16	(100,0)	4,53	(0,86-23,93)
Eozinofil								
normalno	27	(77,1)	8	(22,9)	35	(100,0)		
povišeno	3	(100,0)	0	(0,0)	3	(100,0)	-	
Ukupni proteini								
normalno	12	(92,3)	1	(7,7)	13	(100,0)		
sniženo	12	(100,0)	0	(0,0)	12	(100,0)	-	
povišeno	0	(0,0)	1	(100,0)	1	(100,0)	-	

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Ne postoji statistički značajna povezanost između pojave infekcije i poslijeoperacijskih vrijednosti laboratorijskih parametara.

4.2.2. Čimbenici rizika ovisni o tumoru

Tablica 17. Pojava infekcije prema karakteristikama tumora

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Lokalizacija								
jezik prednje 2/3	10	(32,3)	21	(67,7)	31	(100,0)		
jezik baza	26	(70,3)	11	(29,7)	37	(100,0)	4,96	(1,77-13,93)
dno usne šupljine	25	(54,3)	21	(45,7)	46	(100,0)	2,50	(0,97-6,47)
retromolarno, tonzile, nepčani lukovi	28	(60,9)	18	(39,1)	46	(100,0)	3,27	(1,25-8,51)
gingiva mandibule	23	(79,3)	6	(20,7)	29	(100,0)	8,05	(2,49-26,00)
ostale lokalizacije	3	(50,0)	3	(50,0)	6	(100,0)	2,10	(0,36-12,31)
Lokalizacija								
orofarings	54	(65,1)	29	(34,9)	83	(100,0)		
usna šupljina	61	(54,0)	51	(45,5)	112	(100,0)	0,64	(0,36-1,15)
Veličina tumora								
T1	7	(28,0)	18	(72,0)	25	(100,0)		
T2	59	(56,2)	46	(43,8)	105	(100,0)	3,30	(1,27-8,57)
T3	32	(82,1)	7	(17,9)	39	(100,0)	11,76	(3,55-38,88)
T4	17	(65,4)	9	(34,6)	26	(100,0)	4,86	(1,48-15,96)
Regionalni limfni čvorovi								
N0	58	(55,2)	47	(44,8)	105	(100,0)		
N1	22	(53,7)	19	(46,3)	41	(100,0)	0,94	(0,46-1,94)
N2	35	(71,4)	14	(28,6)	49	(100,0)	2,03	(0,98-4,20)
Stadij tumora								
stadij I	3	(16,7)	15	(83,3)	18	(100,0)		
stadij II	35	(55,6)	28	(44,4)	63	(100,0)	6,25	(1,64-23,76)
stadij III	31	(60,8)	20	(39,2)	51	(100,0)	7,75	(1,99-30,23)
stadij IV	46	(73,0)	17	(27,0)	63	(100,0)	13,53	(3,48-52,65)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Provedenim testiranjem utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti infekcije između bolesnika kojima je tumor lokalizirana na prednje 2/3 jezika u odnosu na one kojima je zahvaćena baza jezika, pri čemu oni s potonjom lokalizacijom imaju pet puta veće izgleda za infekciju (OR: 4,96; 95% CI: 1,77-13,93). Bolesnici s retromolarnom lokalizacijom također

imaju veće izgleda za infekciju u odnosu na one kojima su zahvaćene prednje 2/3 jezika, pri čemu je omjer izgleda iznosio 3,27 (95% CI: 1,25-8,51). Infekcija se također pokazala statistički značajno učestalijom kod bolesnika kojima je tumor lokaliziran na gingivi mandibule u odnosu na one kojima su zahvaćene prednje 2/3 jezika, a omjer izgleda iznosio je 8,05 (95% CI: 2,49-26,00).

Bolesnici s T2 veličinom tumora imali su statistički značajno veće izgleda za infekciju u odnosu na one s T1, pri čemu je omjer izgleda iznosio 3,30 (95% CI: 1,27-8,57). Bolesnici s T3 veličinom također su imali statistički značajno veće izgleda za infekciju u odnosu na one s T1, pri čemu su izgledi bili 12 puta veći (OR: 11,76; 95% CI: 3,55-38,88). U slučaju bolesnika s T4 veličinom također je utvrđena statistički značajno veća učestalost infekcije u odnosu na one s T1, a omjer izgleda iznosio je 4,86 (95% CI: 1,48-15,96).

Statistički značajna razlika utvrđena je i između prvog stadija tumora u odnosu na svaki od preostalih stadija. Pri tomu su kod bolesnika s višim stadijima postojali statistički značajno veći izgledi za infekciju u odnosu na one sa stadijem I.

4.2.3. Čimbenici rizika ovisni o operativnom zahvatu

Tablica 18. Pojava infekcije s obzirom na operativni zahvat

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Operativni zahvat								
intraoralna ekscizija	2	(6,9)	27	(93,1)	29	(100,0)		
commando bez resekcije mandibule	17	(56,7)	13	(43,3)	30	(100,0)	17,65	(3,54-88,11)
commando s marginalnom resekcijom mandibule	29	(61,7)	18	(38,3)	47	(100,0)	21,75	(4,61-102,69)
commando sa segmentnom resekcijom mandibule	67	(75,3)	22	(24,7)	89	(100,0)	41,11	(9,04-187,03)
Disekcija								
nema disekcije	4	(13,3)	26	(86,7)	30	(100,0)		
samo modificirana selektivna lijevo	4	(50,0)	4	(50,0)	8	(100,0)	6,50	(1,14-37,05)
samo modificirana selektivna desno	5	(50,0)	5	(50,0)	9	(100,0)	6,50	(1,28-33,05)
modificirana/selektivna i lijevo i desno	6	(75,0)	2	(25,0)	8	(100,0)	19,50	(2,87-132,41)
samo radikalna lijevo	35	(63,6)	20	(36,4)	55	(100,0)	11,38	(3,47-37,29)
samo radikalna desno	33	(62,3)	20	(37,7)	53	(100,0)	10,73	(3,26-35,26)
radikalna lijevo, modificirana/selektivna desno	11	(91,7)	1	(8,3)	12	(100,0)	71,50	(7,16-714,52)
radikalna desno, modificirana/selektivna lijevo	16	(94,1)	1	(5,9)	17	(100,0)	104,0	(10,66-1014,83)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Dobivena je statistički značajna povezanost između pojave infekcije i operativnog zahvata. Rezultati pokazuju da u odnosu na bolesnike s intraoralnom ekscizijom, pacijenti s commando operacijama imaju veću vjerojatnost za dobivanje infekcije, pogotovo bolesnici sa segmentnom resekcijom mandibule, koji imaju čak 41,1 puta veću vjerojatnost za dobivanje infekcije od bolesnika s intraoralnom ekscizijom. Također, postoji statistički značajna povezanost pojave infekcije i disekcije, pri čemu bolesnici s radikalnom disekcijom desno i

modificiranom/selektivnom lijevom disekcijom imaju čak 104 puta veću vjerojatnost za dobivanje infekcije od bolesnika bez disekcije, a kod bolesnika s radikalnom disekcijom lijevo i modificiranom/selektivnom desno vjerojatnost je 71 puta veća.

Treba pojasniti da su u skupinu modificirana/selektivna disekcija uvršteni svi pacijenti koji su imali jednu od tih dviju vrsta disekcije vrata, odnosno svi oni koji nisu imali klasičnu radikalnu disekciju vrata, nego jednu od "poštednijih" disekcija.

Tablica 19. Pojava infekcije s obzirom na resekciju mandibule

		infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Operativni zahvat									
intraoralna ekscizija		2	(6,9)	27	(93,1)	29	(100,0)		
commando		96	(70,6)	40	(29,4)	136	(100,0)	32,40	(7,35-142,75)
marginalnom segmentnom resekcijom mandibule		i							
Operativni zahvat									
nije resecirana mandibula		19	(32,2)	40	(67,8)	59	(100,0)		
resecirana mandibula		96	(70,6)	40	(29,4)	136	(100,0)	5,05	(2,61-9,77)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Kada je riječ o pojedinom operativnom zahvatu, bolesnici su dodatno uspoređeni s obzirom na različite kategorije ove varijable, odnosno testiran je utjecaj same resekcije mandibule na nastanak infekcije rane.

Najprije je učinjena samo usporedba intraoralne ekscizije, kao najlakšeg operativnog zahvata, i commando operacija kod kojih je na bilo koji način resecirana mandibula (segmentno ili marginalno). Zatim je učinjena druga usporedba, kod koje su komparirani svi operativni zahvati kod kojih nije resecirana mandibula (intraoralna ekscizija i «commando bez resekcije mandibule») i onih kod kojih jest (commando sa segmentnom resekcijom i commando s marginalnom resekcijom).

Bolesnici kojima je napravljena resekcija mandibule imali su statistički značajnu veću učestalost infekcija u odnosu na one kojima je napravljena intraoralna ekscizija, pri čemu je omjer izgleda iznosio 32,40 (95% CI: 7,35-142,75).

Pri usporedbi bolesnika kojima je resecirana mandibula s onima kojima nije, utvrđeno je da bolesnici s resekcijom mandibule imaju pet puta veće izgleda za infekciju (OR: 5,05; 95% CI: 2,61-9,77).

Tablica 20. Pojava infekcije s obzirom na «swing mandibule»

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Bez swinga mandibule	37	(77,1)	11	(22,9)	48	(100,0)		
Sa swingom mandibule	8	(53,3)	7	(46,7)	15	(100,0)	0,34	(0,10 - 1,15)

Kratice: OR - odds ratio (engl. omjer izgleda); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Ne postoji statistički značajna povezanost infekcije i swinga mandibule.

Dakle, osteotomija mandibule zbog samog pristupa u usnu šupljinu ne utječe na nastanak infekcije rane.

Tablica 21. Pojava infekcije s obzirom na disekciju vrata

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Disekcija								
ne	4	(13,3)	26	(86,7)	30	(100,0)		
da	110	(67,5)	53	(32,5)	163	(100,0)	13,49	(4,48-40,63)
Disekcija								
jedna strana	77	(61,1)	49	(38,9)	126	(100,0)		
obje strane	33	(89,2)	4	(10,8)	37	(100,0)	5,25	(1,75-15,74)
Disekcija								
radikalna	68	(63,0)	40	(37,0)	108	(100,0)		
modificirana/ selektivna	15	(57,7)	11	(42,3)	26	(100,0)	0,80	(0,34-1,92)
Disekcija								
nema	4	(13,3)	26	(86,7)	30	(100,0)		
jedna strana	77	(61,1)	49	(38,9)	126	(100,0)	10,21	(3,36 - 31,05)
dvije strane	33	(89,2)	4	(10,8)	37	(100,0)	53,63	(12,23 - 235,13)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

U slučaju disekcije, bolesnici su dodatno uspoređeni s obzirom na to jesu li ili nisu imali disekciju - jesu li imali disekciju na jednoj strani ili obje te jesu li imali radikalnu ili modificiranu/selektivnu disekciju

Pacijenti kojima je napravljena disekcija vrata imali su statistički značajno veći broj infekcija u odnosu na one kojima disekcija nije napravljena, a omjer izgleda iznosio je 13,49 (95% CI: 4,48-40,63).

Također, bolesnici s disekcijom na obje strane imali su preko pet puta veće izgleda za infekciju u odnosu na one s disekcijom na jednoj strani vrata (OR: 5,25; 95% CI: 1,75-15,74). Bolesnici s disekcijom na jednoj strani imali su 10,21 puta veće šanse za dobivanje infekcije od onih koji nisu imali disekciju (95% CI: 3,36 - 31,05), dok su oni s disekcijom na obje

strane imali čak 53,63 puta veće šanse za dobivanje infekcije od onih koji nisu imali disekciju uopće (95% CI: 12,23 - 235,13).

Tablica 22. Pojava infekcije s obzirom na karakteristike operativnog zahvata

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Sonda i gastrostoma								
nazogastrična sonda	100	(59,9)	67	(40,1)	167	(100,0)		
gastrostoma	15	(93,8)	1	(6,3)	16	(100,0)	10,05	(1,30-77,89)
Vrsta rekonstrukcije								
primarno šivanje	7	(16,7)	35	(83,3)	42	(100,0)		
PMR	67	(75,3)	22	(24,7)	89	(100,0)	15,23	(5,93-39,12)
Jezični i nazolabijalni režanj	29	(59,2)	20	(40,8)	49	(100,0)	7,25	(2,69-19,54)
Mikrovaskularni režanj	12	(80,0)	3	(20,0)	15	(100,0)	20,00	(4,45-89,91)
Vrsta rekonstrukcije								
primarno šivanje	7	(16,7)	35	(83,3)	42	(100,0)		
rekonstrukcije	108	(70,6)	45	(29,4)	153	(100,0)	12,00	(4,96-29,01)
Traheotomija								
ne	16	(29,1)	39	(70,9)	55	(100,0)		
da	99	(71,2)	40	(28,8)	139	(100,0)	6,03	(3,03-12,00)
Transfuzija								
ne	91	(56,5)	70	(43,5)	161	(100,0)		
da	24	(72,7)	9	(27,3)	33	(100,0)	2,05	(0,90-4,69)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Samo je 12 pacijenata nakon operacije bilo bez nazogastrične sonde ili gastrostome i svih 12 pacijenata nije imalo poslijeoperacijsku infekciju rane.

Dobivena je statistički značajna povezanost između pojave infekcije i nazogastrične sonde, odnosno gastrostome. Bolesnici s gastrostomom imaju 10,05 (OR, 95% CI:1,30 - 77,89) veće izgleda za dobivanje infekcije od bolesnika s nazogastričnom sondom.

Svega 16,7% pacijenata s primarno sašivenom ranom (bez rekonstrukcije) dobilo je infekciju rane. U odnosu na primarno šivanje, pacijenti s rekonstrukcijama imali su 12 puta veće

izglede za infekciju (OR: 12,00; 95% CI: 4,96-29,01). Provedenim testiranjem utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti infekcije s obzirom na vrstu rekonstrukcije, gdje je šansa da dobiju infekciju rane najveća ukoliko je rekonstrukcija učinjena s mikrovaskularnim režnjem (20 puta veća šansa u odnosu na primarno zatvaranje defekta), zatim pektoralis major režnjem (15 puta), a jezičnim režnjem 7 puta.

Također, bolesnici s traheotomijom imali su 6 puta veće izglede za infekciju u odnosu na one bez traheotomija (OR: 6,03; 95% CI: 3,03-12,00).

Nije dobivena statistički značajna povezanost između pojave infekcije i transfuzije krvi. Nije dobivena statistički značajna povezanost između pojave infekcije i jedinica krvi koje su bolesnici dobili tijekom transfuzije.

Medijan trajanja operacije u minutama kod pacijenta s infekcijom bio je 445 (IQR 360-545), a kod pacijenata bez infekcije 380 (IQR 360-480), te je omjer izgleda iznosio 1,00, sa 95% CI intervalom puzdanosti 1,00-1,01. Povezanost trajanja operacije i pojave infekcije također se nije pokazala statistički značajnom.

4.3. MIKROBIOLOŠKA ANALIZA BRISA RANE

4.3.1. Mjesto izoliranih uročnika i polimikrobnost brisa

Infekcija je bila prisutna kod 115 bolesnika, što iznosi 59%.

Tablica 23. Vrijeme proteklo od operacije do brisa u danima

	Medijan	IQR	Min	Maks
Vrijeme proteklo od operacije do brisa (dani)	8	(6 - 14)	1	25

U prosjeku je bolesnicima uzet bris 8 dana nakon operacije.

Pacijentima je bris uzet s tri mjesta: s kanile, s rane na vratu i s rane u usnoj šupljini. Kod njih 24 (12,3%) bris je bio pozitivan na sve tri lokalizacije (izoliran je mikroorganizam), dok je najčešće pozitivan bris bio na kanili (12,3%), a najmanje je pacijenata imalo istovremeno izoliranog uzročnika na rani vrata i u usnoj šupljini.

Tablica 24. Učestalost pozitivnih briseva po pojedinoj lokalizaciji

	n	(%)	95% CI
Samo na rani vrata	17	(8,7)	(4,7 - 12,7)
Samo na kanili	24	(12,3)	(7,7 - 16,9)
Samo u usnoj šupljini	8	(4,1)	(1,3 - 6,9)
Na rani vrata i kanili	22	(11,3)	(6,8 - 15,7)
Na rani vrata i u usnoj šupljini	4	(2,1)	(0,06 - 4,0)
Na kanili i u usnoj šupljini	16	(8,2)	(4,3 - 12,1)
Na svim lokacijama	24	(12,3)	(7,7 - 16,9)
Bez infekcije	80	(41,0)	(34,1 - 47,9)
Ukupno	195	(100,0)	

Tablica 25. Broj uzročnika po pojedinoj lokalizaciji

	n	(%)
Na rani vrata		
jedan uzročnik	28	(41,8)
dva uzročnika	24	(35,8)
više od dva uzročnika	15	(22,4)
ukupno	67	(100,0)
Na kanili		
jedan uzročnik	31	(36,5)
dva uzročnika	27	(31,8)
više od dva uzročnika	27	(31,8)
ukupno	85	(100,0)
U rani u usnoj šupljini		
jedan uzročnik	31	(59,6)
dva uzročnika	15	(28,8)
više od dva uzročnika	6	(11,6)
ukupno	52	(100,0)

Rezultati su pokazali da je najviše mikroorganizama kod bolesnika pronađeno u brisu kanile.

Rezultati Freidmonovog testa pokazali su da postoji statistički značajna razlika u broju uzročnika na različitim lokacijama ($\chi^2=6,933$, $df=2$, $p=0,031$). Napravljeno je daljnje testiranje tih razlika putem Wilcoxonovog testa ekvivalentnih parova, kako bi se utvrdilo koje se lokacije međusobno razlikuju s obzirom na broj mikroorganizama. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između broja mikroorganizama na rani vrata i kanili ($Z=-2,675$, $p=0,007$), pri čemu je veći broj uzročnika prisutan na kanili. Postoji i statistički značajna razlika između broja mikroorganizama na kanili i u usnoj šupljini ($Z=-3,039$, $p=0,002$), gdje je također veći broj uzročnika prisutan na kanili. Između broja uzročnika na rani vrata i u usnoj šupljini nema statistički značajne razlike.

4.3.2. Učestalost izoliranih mikroorganizama po pojedinim lokalizacijama

Prisutnost mikroorganizama kod bolesnika utvrđena je putem tri brisa: brisa rane na vratu, rane u usnoj šupljini i brisa kanile. Utvrđena je prisutnost 22 različita mikroorganizama u tim brisevima. U daljnjoj su analizi ta 22 mikroorganizma grupirana u 11 grupa.

Tablica 26. Učestalost grupa mikroorganizama u brisu rane NA VRATU

		n	(%)	95% CI
G+	<i>Staphylococcus spp.</i> (G+)	30	44,8%	(32,9 - 56,7)
	<i>Enterococcus spp.</i> (G+)	7	10,4%	(3,1 - 17,8)
	<i>Staphylococcus spp. koagulaza negativni</i> (G+)	5	7,5%	(1,2 - 13,8)
	<i>Streptococcus pyogenes</i> (BHS-A) G+	3	4,5%	(0,0 - 9,4)
	<i>Streptococcus spp.</i> (viridans grupa) G+	4	6,0%	(0,3 - 11,6)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (G+)	0	0,0%	-
	<i>Corynebacterium spp.</i> (G+)	11	16,4%	(7,5 - 25,3)
G-	<i>Enterobacteriaceae</i> (G-)	32	47,8%	(35,8 - 59,7)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (G-)	21	31,3%	(20,2 - 42,5)
	<i>Acinetobacter baumannii</i> (G-)	10	14,9%	(6,4 - 23,4)
	ostali	2	3,0%	(0,0 - 7,1)

Od svih ispitanika (n=195), kod njih 67 (34%; 95% CI=27,7 - 41,0) pronađeni su različiti mikroorganizmi u brisu rane na vratu. U brisu rane na vratu utvrđena je prisutnost 10 grupa mikroorganizama. Najčešće je riječ o *Enterobacteriaceae* (G-) i *Staphylococcus spp.* (G+), koje su prisutne kod preko 40% bolesnika koji imaju barem jedan mikroorganizam u brisu rane na vratu.

Tablica 27. Učestalost mikroorganizama u brisu KANILE

		n	(%)	95% CI
G+	<i>Staphylococcus spp.</i> (G+)	33	38,4%	(28,1 - 48,6)
	<i>Enterococcus spp.</i> (G+)	8	9,3%	(3,1 - 15,4)
	<i>Staphylococcus spp. koagulaza negativni</i> (G+)	4	4,7%	(0,1 - 9,1)
	<i>Streptococcus pyogenes</i> (BHS-A) G+	0	0,0%	-
	<i>Streptococcus spp.</i> (viridans grupa) G+	2	2,3%	(0,0 - 5,5)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (G+)	1	1,2%	(0,0 - 3,4)
	<i>Corynebacterium spp.</i> (G+)	18	20,9%	(12,3 - 29,5)
G-	<i>Enterobacteriaceae</i> (G-)	61	70,9%	(61,3 - 80,5)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (G-)	44	51,2%	(40,6 - 61,7)
	<i>Acinetobacter baumannii</i> (G-)	18	20,9%	(12,3 - 29,5)
	ostali	1	1,2%	(0,0 - 3,4)

Od svih ispitanika (n=195), kod njih 86 (44,1%; 95% CI= 37,1 - 51) pronađeni su različiti mikroorganizmi na brisu kanile. Kao i kod brisa rane na vratu, ispitivanjem brisa kanile kod bolesnika je pronađeno 10 različitih grupa mikroorganizama. Najučestalija grupa mikroorganizama, pronađena u brisu kanile, jest *Enterobacteriaceae* (G-), a prisutna je kod

70% bolesnika koji imaju barem jedan mikroorganizam u brisu kanile. Druga po učestalosti, prisutna kod više od polovice bolesnika, jest *Pseudomonas aeruginosa* (G-).

Tablica 28. Učestalost mikroorganizama u brisu RANE U USNOJ ŠUPLJINI

		n	(%)	95% CI
G+	<i>Staphylococcus spp.</i> (G+)	7	13,5%	(4,2 - 22,7)
	<i>Enterococcus spp.</i> (G+)	5	9,6%	(1,6 - 17,6)
	<i>Staphylococcus spp. koagulaza negativni</i> (G+)	0	0,0%	-
	<i>Streptococcus pyogenes</i> (BHS-A) G+	0	0,0%	-
	<i>Streptococcus spp.</i> (viridans grupa) G+	2	3,8%	(0,0 - 9,1)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (G+)	1	1,9%	(0,0 - 5,6)
	<i>Corynebacterium spp.</i> (G+)	4	7,7%	(0,4 - 14,9)
G-	<i>Enterobacteriaceae</i> (G-)	32	61,5%	(48,3 - 74,8)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (G-)	24	46,2%	(32,6 - 59,7)
	<i>Acinetobacter baumannii</i> (G-)	5	9,6%	(1,6 - 17,6)
	ostali	0	0,0%	-

Od svih ispitanika (n=195), kod njih 52 (26,6%; 95% CI= 20,5 - 32,9) pronađeni su različiti mikroorganizmi na brisu rane u usnoj šupljini. U brisu rane u usnoj šupljini pronađeno je 8 različitih grupa mikroorganizama, dakle manje nego u preostala dva brisa. I ovom je slučaju najučestalija grupa mikroorganizama *Enterobacteriaceae* (G-), koja je zabilježena kod 61,5% bolesnika.

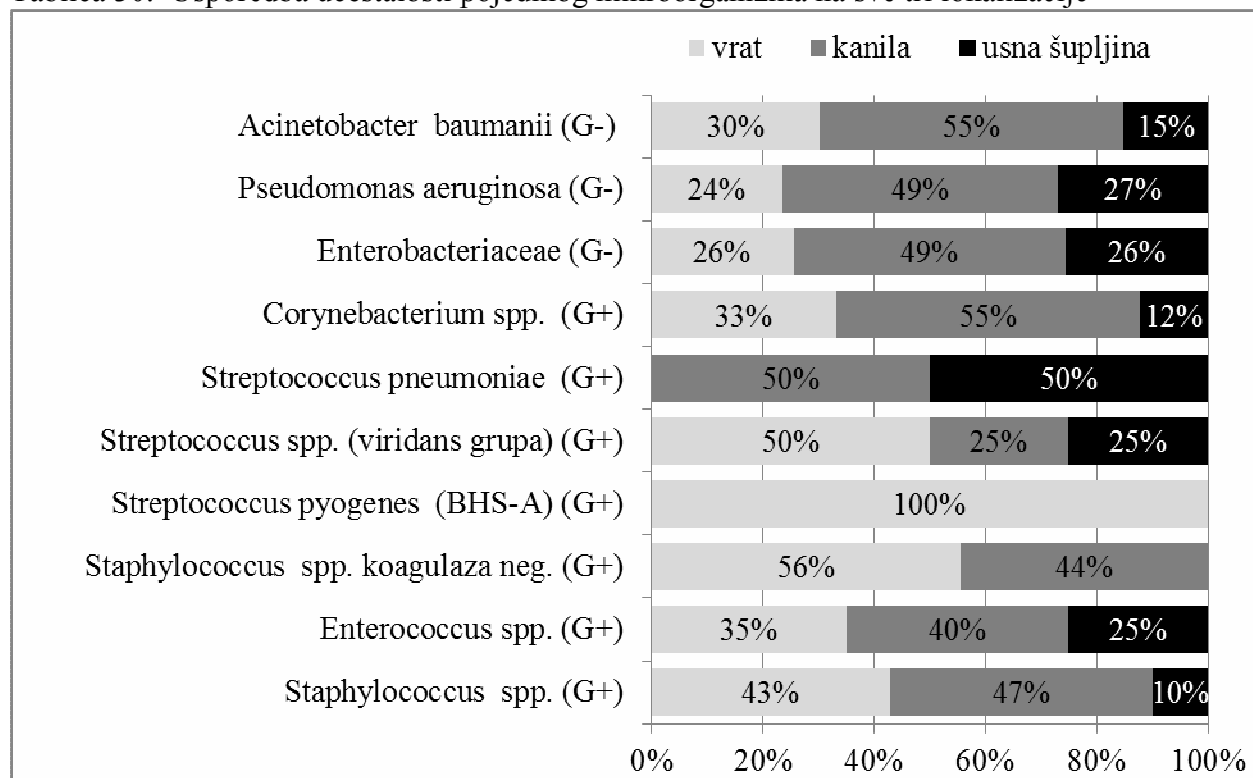
Druga je grupa po učestalosti, kao i kod brisa kanile, *Pseudomonas aeruginosa* (G-), a prisutna je kod 46,2% bolesnika. Ostale grupe mikroorganizama prisutne su kod relativno malog broja bolesnika.

Tablica 29. Učestalost pojedinog mikroorganizama na sve tri lokalizacije

		Bris rane na vratu		Bris kanile		Bris rane u usnoj šupljini	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
G+	<i>Staphylococcus spp.</i> (G+)	30	26,1%	33	28,7%	7	6,1%
	<i>Enterococcus spp.</i> (G+)	7	6,1%	8	7,0%	5	4,3%
	<i>Staphylococcus spp. koagulaza negativni</i> (G+)	5	4,3%	4	3,5%	0	0,0%
	<i>Streptococcus pyogenes</i> (BHS-A) G+	3	2,6%	0	0,0%	0	0,0%
	<i>Streptococcus spp.</i> (viridans grupa) G+	4	3,5%	2	1,7%	2	1,7%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (G+)	0	0,0%	1	0,9%	1	0,9%
	<i>Corynebacterium spp.</i> (G+)	11	9,6%	18	15,7%	4	3,5%
	<i>Enterobacteriaceae</i> (G-)	32	27,8%	61	53,0%	32	27,8%
G-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (G-)	21	18,3%	44	38,3%	24	20,9%
	<i>Acinetobacter baumannii</i> (G-)	10	8,7%	18	15,7%	5	4,3%
	ostali	2	1,7%	1	0,9%	0	0,0%
	gljivice <i>Candida albicans</i>	1	0,9%	3	2,6%	7	0,9%

Ukupno je pronađeno 11 različitih grupa uzročnika kod pacijenata s infekcijom. Najčešća grupa uzročnika na svim je lokacijama *Enterobacteriaceae* (G-) - koja se na brisu rane na vratu pojavila kod 32/115 bolesnika, odnosno kod 27,8% bolesnika koji su imali infekciju (n=115), na brisu kanile kod 61/115 ispitanika (53%), a na brisu rane u usnoj šupljini taj se uzročnik pojavio kod 32/115 bolesnika, odnosno 27,8%. Također, nešto su češći uzročnici *Staphylococcus spp.* (G+), *Pseudomonas aeruginosa* (G-), *Corynebacterium spp.* (G+) i *Acinetobacter baumannii* (G-), dok se ostali uzročnici javljaju kod relativno malog broja bolesnika. Kod tri je bolesnika analizom briseva utvrđena prisutnost gljivice *Candida albicans*.

Tablica 30. Usporedba učestalosti pojedinog mikroorganizma na sve tri lokalizacije



4.3.3. Sepsa

Tri su bolesnika imala sepsu. Jedan je imao izoliranog uzročnika samo na kanili, jedan na dvije lokalizacije - na rani vrata i u usnoj šupljini, dok je jedan bolesnik imao izoliranog uzročnika na sve tri lokacije. Najčešći je uzročnik *Pseudomonas aeruginosa* (G-).

Tablica 31. Uzročnici na pojedinim lokalizacijama kod bolesnika sa sepsom

	n	(%)
Infekcija na rani		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (G-)	2	(100,0)
<i>Acinetobacter</i> (G-)	1	(50,0)
<i>Enterokok</i> (G+)	1	(50,0)
MRSA (G+)	1	(50,0)
Infekcija na kanili		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (G-)	1	(50,0)
<i>Staphylococcus aureus</i> (G+)	1	(50,0)
MRSA (G+)	1	(50,0)
Infekcija u usnoj šupljini		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (G-)	2	(100,0)

4.3.4. Febrilitet

Tablica 32. Pojava infekcije u odnosu na poslijeoperacijski febrilitet

	infekcija		bez infekcije		ukupno		P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
bez febriliteta	60	(44,4)	75	(55,6)	135	(100)	<0,001
febrilitet	55	(91,7)	5	(8,3)	60	(100)	

Kratice: P = Fisherov egzaktni test; razina statističke značajnosti, odnosno vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Kod ukupno 60/195 (30,7%) ispitanika pojavila se povišena tjelesna temperatura nakon operacije. Postoji statistički značajna povezanost između prisutnosti povišene temperature kod bolesnika i infekcije (Fisherov test, $p < 0,001$, $df=1$; Cramerov $V=0,443$). Gotovo je podjednak broj bolesnika bez febriliteta dobio, odnosno nije dobio infekciju, dok samo 5 bolesnika s povišenom tjelesnom temperaturom nije dobilo infekciju. S druge strane, čak 60 bolesnika imalo je infekciju bez povišene temperature.

Tablica 33. Vrijeme od operacije do pojave febriliteta i visina tjelesne temperature

	Medijan	IQR	Min	Maks
Vrijeme od operacije do pojave febriliteta (dani)	13	(7 - 16,50)	2	33
Visina tjelesne temperature	38,0	(37,8 - 38,6)	37,1	40,4

Kratice: IQR - interkvartilni raspon, Min - minimalna vrijednost; Maks - maksimalna vrijednost

Temperatura se kod bolesnika pojavila u prosjeku 13 dana nakon operacije, a prosječna joj je visina bila 38°C.

4.4. HOSPITALIZACIJA I BORAVAK U JIL-u

4.4.1 Ukupna hospitalizacija

Tablica 34. Trajanje hospitalizacije (u danima)

	Medijan	IQR	Min	Maks
Ukupna hospitalizacija	43	(32 - 59)	2	288
Prijeoperacijska hospitalizacija	11	(6 - 15)	1	38
Hospitalizacija u JIL-u	1	(1,0 – 2,0)	1	10

Kratice: IQR - interkvartilni raspon, Min - minimalna vrijednost, Maks - maksimalna vrijednost

U prosjeku je hospitalizacija trajala 43 dana. Prijeoperacijska hospitalizacija u prosjeku je trajala 11 dana, a hospitalizacija u jedinici intenzivnog liječenja 1 dan.

Tablica 35. Pojava infekcije s obzirom na ukupnu hospitalizaciju

	n	(%)	Medijan	(IQR)	Min	Maks	P
bez infekcije	80	(41,0)	32,50	(22,0 - 41,0)	2	133	<0,001
infekcija	115	(59,0)	55	(41 - 68)	21	288	

Kratice: IQR - interkvartilni raspon; Min - minimalna vrijednost; Maks - maksimalna vrijednost; P = Mann-Whitney U test; razina statističke značajnosti, odnosno vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Normalnost raspodjele provjerena je Kolmogorov-Smirnov testom. Pokazalo se da raspodjela rezultata ukupne hospitalizacije statistički značajno odstupa od normalne distribucije ($p < 0,001$) pa su provedeni odgovarajući neparametrijski testovi. Dobivena je statistički značajna razlika u danima provedenim u bolnici između bolesnika s infekcijom i bez infekcije (Mann Whitney $U=1513,0$; $p < 0,001$; $AUC=0,2$). Bolesnici s infekcijom u prosjeku su proveli više vremena u bolnici od bolesnika bez infekcije, točnije prosječno 22,5 dana.

Tablica 36. Trajanje ukupne hospitalizacije u odnosu na pojedine operativne zahvate

	n	(%)	Medijan	IQR	Min	Maks	P
Intraoralna ekscizija	29	(14,9)	21	(15,0 -27,5)	2	45	
Commando bez resekcije mandibule	30	(15,4)	42	(30,75 - 56,25)	18	114	
Commando s marginalnom resekcijom mandibule	47	(24,1)	41	(34,0 – 55,0)	18	97	<0,001
Commando sa segmentnom resekcijom mandibule	89	(45,6)	55	(41,5 – 68,0)	15	288	
Ukupno	195	(100,0)					

Kratice: IQR - interkvartilni raspon; Min - minimalna vrijednost; Maks - maksimalna vrijednost; P = Kruskal-Wallis test; razina statističke značajnosti, odnosno vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Pretpostavka je da kompleksnost kirurškog zahvata utječe na dužinu hospitalizacije pa je učinjena i statističa obrada u tom smislu.

Postoji statistički značajna razlika u duljini ukupne hospitalizacije s obzirom na pojedini operativni zahvat (Kruskal-Wallis test, $\chi^2=70,67$, $df=3$, $p<0,001$; $\eta^2=0,64$). Napravljeno je daljnje testiranje tih razlika putem serije Mann-Whitney testova, uz prilagođenu razinu statističke značajnosti, kako bi se utvrdilo koji se operativni zahvati međusobno razlikuju s obzirom na broj dana ukupne hospitalizacije. Dobivena je statistički značajna razlika u ukupnom broju dana provedenih u bolnici između bolesnika:

- onih s intraoralnom ekscizijom i bolesnika s commando operacijom bez resekcije mandibule (Mann Whitney $U=76,0$; $p<0,001$; $AUC=0,09$),
- bolesnika s intraoralnom ekscizijom i bolesnika s commando operacijom s marginalnom resekcijom mandibule (Mann Whitney $U=136,0$; $p<0,001$; $AUC=0,1$),
- bolesnika s intraoralnom ekscizijom i bolesnika s commando operacijom sa segmentnom resekcijom mandibule (Mann Whitney $U=103,0$; $p<0,001$; $AUC=0,04$).

Osim od bolesnika s intraoralnom ekscizijom, bolesnici s commando operacijom bez resekcije mandibule statistički se značajno razlikuju od bolesnika s commando operacijom sa

segmentnom resekcijom mandibule - u broju dana ukupne hospitalizacije (Mann Whitney U=844,0; p=0,003; AUC=0,32).

Također, dobivena je statistički značajna razlika u danima ukupne hospitalizacije između bolesnika s commando operacijom s marginalnom resekcijom mandibule i bolesnika s commando operacijom sa segmentnom resekcijom mandibule (Mann Whitney U=1249,0; p<0,001; AUC=0,3). Drugim riječima, jedino se bolesnici s commando operacijom bez resekcije mandibule i bolesnici s commando operacijom s marginalnom resekcijom mandibule nisu statistički značajno razlikovali u broju dana ukupne hospitalizacije.

Tablica 37. Trajanje ukupne hospitalizacije u odnosu na operativni zahvat i pojavu infekcije

	infekcija		bez infekcije		P
	Medijan	(IQR)	Medijan n	(IQR)	
Intraoralna ekscizija	26,0	(24,0 - ¹)	19,0	(14,0 – 27,0)	0,276
Commando bez resekcije mandibule	52,0	(40,0 – 63,5)	34,0	(28,0 – 43,5)	0,05
Commando sa marginalnom resekcijom mandibule	42,0	(36,0 – 64,5)	35	(23,75 – 40,25)	0,001
Commando sa segmentnom resekcijom mandibule	59	(47,0 – 72,0)	44	(39,0 – 55,0)	0,002

Kratice: IQR - interkvartilni raspon; P = Mann-Whitney U test; razina statističke značajnosti, odnosno vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Dobivena je statistički značajna razlika u broju dana ukupne hospitalizacije između bolesnika s commando operacijom bez resekcije mandibule koji su dobili infekciju i onih koji nisu dobili infekciju (Mann Whitney U=43,5; p=0,05; AUC=0,2). Isti slučaj nalazimo i kod bolesnika s marginalnom resekcijom mandibule, gdje se također statistički značajno razlikuju bolesnici s infekcijom i oni bez infekcije u odnosu na dane ukupne hospitalizacije (Mann Whitney U=112,5; p=0,001; AUC=0,22). Također, postoji statistički značajna razlika u danima ukupne hospitalizacije između bolesnika sa segmentnom resekcijom mandibule koji

¹ * Samo su 2 ispitanika s intraoralnom ekscizijom imala infekciju pa zbog tako malog broja nije bilo moguće izračunati interkvartilni raspon.

su dobili infekciju i onih koji nisu dobili infekciju (Mann Whitney $U=403,5$; $p=0,002$; $AUC=0,27$).

U svim slučajevima, odnosno za svaki operativni zahvat, pacijenti s infekcijom proveli su više dana u bolnici od bolesnika bez infekcije.

4.4.2. Prijeoperacijska hospitalizacija

Prijeoperacijska hospitalizacija u prosjeku je trajala 11 dana.

Tablica 38. Trajanje prijeoperacijske hospitalizacije s obzirom na operativni zahvat

	n	(%)	Medijan	IQR	Min	Maks	P
Intraoralna ekscizija	29	(14,9)	4	(2-7,5)	1	16	<0,001
Commando operacija	166	(85,1)	11	(7-15)	1	38	

Kratice: IQR - interkvartilni raspon; Min - minimalna vrijednost; Maks - maksimalna vrijednost; P = Mann-Whitney U test; razina statističke značajnosti, odnosno vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Normalnost raspodjele provjerena je Kolmogorov-Smirnov testom. Pokazalo se da raspodjela rezultata ukupne hospitalizacije statistički značajno odstupa od normalne distribucije ($p<0,001$) pa su provedeni odgovarajući neparametrijski testovi. Dobivena je statistički značajna razlika u danima provedenim u bolnici između bolesnika s intraoralnom ekscizijom i bolesnika s commando operacijom (Mann Whitney $U=315,0$; $p<0,001$; $AUC=0,07$). Bolesnici s commando operacijom u prosjeku su proveli više vremena u bolnici prije operacije od bolesnika s intraoralnom ekscizijom.

Tablica 39. Pojava infekcije s obzirom na prijeoperacijsku hospitalizaciju

	infekcija		bez infekcije		OR	95% CI
	Medijan	(IQR)	Medijan	(IQR)		
Trajanje prijeoperacijske hospitalizacije u danima	11	(8-16)	8	(4-13,5)	1,10	(1,04-1,15)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Dobivena je statistički značajna povezanost između broja dana provedenih u bolnici prije operacije i infekcije. Bolesnici koji su prije operacije proveli više dana u bolnici, imaju veću vjerojatnost za dobivanje infekcije, odnosno svaki dodatni dan proveden u bolnici prije operacije povećava rizik za dobivanje infekcije 1.1 puta, odnosno za 10%.

4.4.3. Hospitalizacija u jedinici intenzivnog liječenja (JIL)

Ukupno 155/195 (79,5%) ispitanika bilo je hospitalizirano u jedinici intenzivnog liječenja. U prosjeku je ta hospitalizacija trajala 1 dan.

Tablica 40. Pojava infekcije u odnosu na hospitalizaciju u jedinici intenzivnog liječenja

	infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
bez hospitalizacije u JILu	6	(15,0)	34	(85,0)	40	(100,0)		
hospitalizirani u JILu	109	(70,3)	46	(29,7)	155	(100,0)	13,43	(5,28 - 34,16)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Od 195 bolesnika, njih 155 (79,5%; 95% CI=73,8 - 85,2) provelo je barem jedan dan u jedinici intenzivnog liječenja. Dobivena je statistički značajna povezanost između hospitalizacije u jedinici intenzivnog liječenja i pojave infekcije. Bolesnici koji su hospitalizirani u jedinici intenzivnog liječenja imaju 13,43 puta veću vjerojatnost za dobivanje infekcije od onih koji nisu uopće bili u jedinici intenzivnog liječenja.

Povezanost broja dana provedenih u jedinici intenzivnog liječenja i infekcije nije se pokazala statistički značajnom.

4.5. ZAKLJUČNE TABLICE

Tablica 41. Predikcija infekcije na temelju glavnih rizičnih čimbenika koji su utvrđeni tijekom univarijantne analize

		infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Spol	ženski	16	(35,6)	29	(64,4)	45	(100,0)		
	muški	99	(66,0)	51	(34,0)	150	(100,0)	4,81	(1,40-16,49)
Cigarete	ne puši	26	(44,1)	33	(55,9)	59	(100,0)		
	puši	89	(65,4)	47	(34,6)	136	(100,0)	0,37	(0,11-1,26)
Lokalizacija	jezik prednje 2/3	10	(32,3)	21	(67,7)	31	(100,0)		
	jezik baza	26	(70,3)	11	(29,7)	37	(100,0)	11,35	(2,53-50,99)
	dno usne šupljine	25	(54,3)	21	(45,7)	46	(100,0)	5,12	(1,18-22,16)
	retromolarno	28	(60,9)	18	(39,1)	46	(100,0)	5,63	(1,48-21,42)
	gingiva mandibule	23	(79,3)	6	(20,7)	29	(100,0)	9,87	(1,73-56,38)
	ostale lokalizacije	3	(50,0)	3	(50,0)	6	(100,0)	28,66	(1,47-558,62)
Veličina tumora	T1	7	(28,0)	18	(72,0)	25	(100,0)		
	T2	59	(56,2)	46	(43,8)	105	(100,0)	1,24	(0,19-8,12)
	T3	32	(82,1)	7	(17,9)	39	(100,0)	6,5	(0,85-49,50)
	T4	17	(65,4)	9	(34,6)	26	(100,0)	0,43	(0,05-3,73)
Stadij tumora	stadij I	3	(16,7)	15	(83,3)	18	(100,0)		
	stadij II	35	(55,6)	28	(44,4)	63	(100,0)	2,81	(0,19-41,27)
	stadij III	31	(60,8)	20	(39,2)	51	(100,0)	1,52	(0,10-22,44)
	stadij IV	46	(73,0)	17	(27,0)	63	(100,0)	5,34	(0,34-84,83)
Operativni zahvat	nije resecirana mandibula	19	(32,2)	40	(67,8)	59	(100,0)		
	resecirana mandibula	96	(70,6)	40	(29,4)	136	(100,0)	1,23	(0,37-4,08)
Disekcija	nema	4	(13,3)	26	(86,7)	30	(100,0)		
	jedna strana	77	(61,1)	49	(38,9)	126	(100,0)	0,09	(0,01-1,25)
	obje strane	33	(89,2)	4	(10,8)	37	(100,0)	0,47	(0,03-7,33)
Sonda i gastrostoma	Samo sonda	10	(59,9)	67	(40,1)	167	(100,0)		
	gastrostoma	15	(93,8)	1	(6,3)	16	(100,0)	2,14	(0,19-25,55)
Vrsta rekonstrukcije	primarno šivanje	7	(16,7)	35	(83,3)	42	(100,0)		
	ostale rekonstrukcije	10	(70,6)	45	(29,4)	153	(100,0)	5,81	(1,68-20,10)
Traheotomija	ne	16	(29,1)	39	(70,9)	55	(100,0)		
	da	99	(71,2)	40	(28,8)	139	(100,0)	3,27	(1,00-10,69)

Hospitalizaci- ja u JIL-u	ne da	6	(15,0)	34	(85,0)	40	(100,0)		
		10	(70,3)	46	(29,7)	155	(100,0)	12,01	(1,32-109,61)
		9							
Prijeoperacij- ska hospitalizacija	Medijan (IQR)	11	(8,0- 16,0)	8	(4,0- 14,0)			1,06	(0,98-1,14)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

U tablici 41. navedeni su svi čimbenici rizika koji su se tijekom univarijantne analize pokazali statistički značajnima za nastanak infekcije rane. U tablici su navedene vrijednosti nakon multivarijantne analize pa se može vidjeti da neki čimbenici rizika prestaju biti statistički značajni.

U sljedećoj tablici (42.) prikazane su različite statističke vrijednosti za svaki pojedini čimbenik rizika, koje su dobivene pri univarijantnoj i multivarijantnoj analizi.

Tablica 42. Razlika univarijantnih i multivarijantnih omjera izgleda

		univarijantni		multivarijantni	
		OR	95% CI	OR	95% CI
Spol	ženski				
	muški	3,52	(1,75-7,07)	4,81	(1,40-16,49)
Cigarete	ne puši				
	puši	2,40	(1,29 - 4,48)	0,37	(0,11-1,26)
Lokalizacija	jezik prednje 2/3				
	jezik baza	4,96	(1,77-13,93)	11,35	(2,53-50,99)
	dno usne šupljine	2,50	(0,97-6,47)	5,12	(1,18-22,16)
	retromolarno	3,27	(1,25-8,51)	5,63	(1,48-21,42)
	gingiva mandibule	8,05	(2,49-26,00)	9,87	(1,73-56,38)
	ostale lokalizacije	2,10	(0,36-12,31)	28,66	(1,47-558,62)
Veličina tumora	T1				
	T2	3,30	(1,27-8,57)	1,24	(0,19-8,12)
	T3	11,76	(3,55-38,88)	6,5	(0,85-49,50)
	T4	4,86	(1,48-15,96)	0,43	(0,05-3,73)
Stadij tumora	stadij I				
	stadij II	6,25	(1,64-23,76)	2,81	(0,19-41,27)
	stadij III	7,75	(1,99-30,23)	1,52	(0,10-22,44)
	stadij IV	13,53	(3,48-52,65)	5,34	(0,34-84,83)
Operativni zahvat	nije resecirana mandibula				
	resecirana mandibula	5,05	(2,61-9,77)	1,23	(0,37-4,08)
Disekcija	nema				
	jedna strana	10,21	(3,36 - 31,05)	0,09	(0,01-1,25)
	obje strane	53,63	(12,23 - 235,13)	0,47	(0,03-7,33)
Sonda gastrostoma	i samo sonda				
	gastrostoma	10,05	(1,30-77,89)	2,14	(0,19-25,55)
Vrsta rekonstrukcije	primarno šivanje				
	ostale rekonstrukcije	12,00	(4,96-29,01)	5,81	(1,68-20,10)
Traheotomija	ne				
	da	6,03	(3,03-12,00)	3,27	(1,00-10,69)
Hospitalizacija u JIL-u	ne				
	da	13,43	(5,28 - 34,16)	12,01	(1,32-109,61)
Prijeoperacijska hospitalizacija		1,10	(1,04-1,15)	1,06	(0,98-1,14)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Tablica 43. Predikcija infekcije na temelju rizičnih čimbenika (multivarijantna analiza)

		infekcija		bez infekcije		ukupno		OR	95% CI
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Spol	ženski	16	(35,6)	29	(64,4)	45	(100,0)		
	muški	99	(66,0)	51	(34,0)	150	(100,0)	4,81	(1,40-16,49)
Lokalizacija	jezik prednje 2/3	10	(32,3)	21	(67,7)	31	(100,0)		
	jezik baza	26	(70,3)	11	(29,7)	37	(100,0)	11,35	(2,53-50,99)
	dno usne šupljine	25	(54,3)	21	(45,7)	46	(100,0)	5,12	(1,18-22,16)
	retromolarno	28	(60,9)	18	(39,1)	46	(100,0)	5,63	(1,48-21,42)
	gingiva mandibule	23	(79,3)	6	(20,7)	29	(100,0)	9,87	(1,73-56,38)
	ostale lokalizacije	3	(50,0)	3	(50,0)	6	(100,0)	28,66	(1,47-558,62)
Vrsta rekonstrukcije	primarno šivanje	7	(16,7)	35	(83,3)	42	(100,0)		
	ostale rekonstrukcije	108	(70,6)	45	(29,4)	153	(100,0)	5,81	(1,68-20,10)
JIL	ne	6	(15,0)	34	(85,0)	40	(100,0)		
	da	109	(70,3)	46	(29,7)	155	(100,0)	12,01	(1,32-109,61)

Kratice: OR – omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Na tablici 43. prikazane su sve varijable koje su statistički značajne u multivarijantnoj analizi. Dakle, iz 41. tablice izbačene su sve statistički neznačajne varijable i samo su statistički značajni čimbenici rizika u multivarijantnoj analizi uvršteni u tablicu 43. Ona je, zapravo, zadnji rezultat cijelog ovog istraživanja.

Od svih statistički značajnih prediktora, koji su se takvima pokazali u univarijantnoj analizi, u multivarijantnoj analizi statistički značajni prediktori pojave infekcije jesu: spol, lokalizacija tumora, vrsta rekonstrukcije i hospitalizacija u jedinici intenzivnog liječenja. Drugim riječima, pojedinačna povezanost pušenja, veličine i stadija tumora, operativnog zahvata, disekcije, sonde i gastrostome, traheotomije i prijeoperacijske hospitalizacije s infekcijom jednim je dijelom nastala zbog povezanosti tih prediktora s drugim prediktorima. Zbog toga, kada se uzmu u obzir i njihove međusobne povezanosti u multivarijantnoj analizi, ti prediktori više nisu statistički značajno povezani s pojavom infekcije.

5. RASPRAVA

Pacijenti podvrgnuti onkološkim zahvatima na glavi i vratu često imaju poslijeoperacijske komplikacije, a među njima je najčešća infekcija rane.(17,32,35,37,54,75,79)

Incidencija infekcije rane u onkološkoj kirurgiji glave i vrata bez antibiotske profilakse kreće se između 30% i 80% (54,75), ali i uz antibiotsku profilaksu većina autora navodi incidenciju iznad 40%. (51,52,54,68,5,77,79-81) Učestalost poslijeoperacijske infekcije rane koja se očekuje kod čisto-kontaminiranih zahvata jest 8-10% (28-33). Iako onkološki zahvati na glavi i vratu pripadaju čisto-kontaminiranim zahvatima, učestalost poslijeoperacijske infekcije rane na žalost je puno veća, što bi moglo otvoriti raspravu o tome mogu li veliki onkološki kirurški zahvati na glavi i vratu biti svrstani u kontaminirane ili čak prljave kirurške zahvate.

Infekcija poslijeoperacijske rane povećava troškove liječenja i odgađa pravovremeni nastavak liječenja radioterapijom, dovodi do lošijeg estetskog i funkcionalnog rezultata, a može dovesti i do smrti pacijenta. Naravno da infekcija rane sa svojim posljedicama utječe i na kvalitetu života. Zbog svega navedenog, želja kirurga koji se bave ovim područjem jest pravovremeno identificirati čimbenike rizika koji pridonose nastanku infekcije rane i smanjiti njezinu incidenciju.

Istraživanja koja su se bavila poslijeoperacijskom infekcijom rane u području glave i vrata, nisu u potpunosti usporediva jer neka od njih uzimaju u obzir sve pločaste karcinome, neka sve onkološke zahvate na glavi vratu (npr. i tumore žlijezda slinovnica), neka samo usnu šupljinu i sl. Posljedica toga je da ekstenzivnost samog kirurškog postupka i mogućnost kontaminacije rane mikroflorom nije ista. Većina studija obrađivala je različite onkološke zahvate na glavi i vratu, što podrazumijeva brojne neoplazme koje se javljaju u toj anatomske regiji, a različite su prirode i patohistologije, (osim tumora koji zahvaćaju sluznicu, tu pripadaju i tumori žlijezda slinovnica, štitnjače, kože i potkožja, kosti, meka tkiva...) (5,35,73,74,82,83). Ukoliko su studije ograničene samo na tumore sluznice glave i

vrata, onda su tu, osim karcinoma usne šupljine i orofaringsa, često uključeni i tumori laringsa, faringsa i sinusa, što nerijetko podrazumijeva i manje invazivne onkološke zahvate (7,54,7173,81,84,86,87). Može se primijetiti da većina studija koje su uključivale pacijente s oralnim ili orofaringealnim karcinomom, ukazuje na poprilično visoku učestalost infekcije. U isto vrijeme, istraživanja koja su uključivala puno pacijenata s karcinomom laringsa, ukazuju na nižu učestalost infekcije. Razlog tome je najvjerojatnije i taj što kod laringsa uglavnom nije potrebna rekonstrukcija defekta, ne otvara se usna šupljina (dakle, postoji komunikacija sa sluznicom, ali nema dodatnog utjecaja sline i mikroflore sa samih zuba), pa je kirurški zahvat ujedno i bitno kraći. Manceau navodi učestalost infekcije rane od 11% kod operacija karcinoma laringsa, a signifikantan faktor za njezin nastanak jest stadij tumora i lokalizacija tumora u hipofaringsu. (84) Skitarelić navodi učestalost infekcije rane od 22%, ali je u njegovom istraživanju većina pacijenata imala karcinom laringsa i nisu trebali rekonstrukciju. (73) Ne postoji velik broj studija koje obrađuju infekciju rane isključivo kod pacijenata s oralnim karcinomom. Većina studija nije uključivala multivarijantnu analizu čimbenika rizika, već samo univarijantnu analizu - kojom se potencijalni čimbenik analizira sam za sebe, kao da drugi uopće ne postoje, što može dovesti do krive interpretacije rezultata.

Ovo istraživanje obuhvaća isključivo pacijente s karcinomom usne šupljine i orofaringsa koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu. Takav kirurški zahvat podrazumijeva prekid integriteta sluznice gornjeg dijela respiratornog i digestivnog trakta, uz eksponiranje kirurške rane vrata sekretima i bakterijskoj mikroflori iz toga područja.

Osim univarijantne analize čimbenika rizika, učinjena je i multivarijantna analiza svih parametara istodobno.

Postoje brojni čimbenici koji su testirani kao potencijalni čimbenici rizika za nastanak infekcije rane u različito dizajniranim studijama. Oni uključuju: pušenje, konzumaciju alkohola, spol, gubitak tjelesne težine, indeks tjelesne mase, zdravlje zuba, visok stadij

tumora, komorbiditet, prijeoperacijsku kemoterapiju i/ili radioterapiju, kirurški materijal, traheotomiju, serumske vrijednosti hemoglobina/hematokrita/limfocita/albumina, disekciju vrata, vrstu rekonstrukcije defekta... (17,54,71,79,81,83,85-89). Međutim, gotovo za svakog od njih postoje suprotstavljena mišljenja, vezana za utjecaj pojedinog čimbenika na nastanak infekcije rane.

5.1. Čimbenici rizika ovisni o pacijentu

U svim je zemljama svijeta oralni karcinom češći kod muškaraca (3,16,17,35,54,90). Omjer učestalosti oralnog karcinoma kod muškaraca u odnosu na žene smanjivao se dekadama, tako da sada prosječno iznosi 1,5:1 za usnu šupljinu, a 2,8:1 za orofarings. (3,9,91) Ta razlika u omjeru usne šupljine i orofaringsa govori u prilog postojanja nekih karakteristika ili navika kod muškaraca kojih kod žena nema ili ih ima manje. (3) U ovom istraživanju 76,9% ispitanika bili su muškarci, a 23,1% ispitanika bilo je ženskog spola, što se u potpunosti slaže s ostalim studijama.

S činjenicom da su većina pacijenata muškarci slažu se mnogi autori (17,70,77,92,93). Međutim, je li muški spol čimbenik rizika za nastanak infekcije rane - nisu svi istog mišljenja. Liu sa sur. navodi da je u njihovom istraživanju, koje je provedeno od 1995. do 2003.g. u Taiwanu, među operiranim pacijentima s oralnim karcinomom bilo 95% muškaraca, te da spol ne utječe na nastanak infekcije rane. (77) Robbins također navodi da je muški spol u njihovom istraživanju statistički neznačajan čimbenik za nastanak infekcije rane. (5)

Penel sa sur. iznosi podatak da je u univarijantnoj analizi muški spol signifikantan faktor rizika, dok u multivarijantnoj analizi to više nije. (54)

Rezultati provedenih analiza u ovom istraživanju pokazali su da u slučaju bolesnika muškog spola postoji statistički značajno veća učestalost infekcije u odnosu na one ženskog spola. Pri tome je omjer izgleda iznosio 3,52, što znači da bolesnici muškog spola imaju preko tri puta

veće izgleda da dobiju infekciju rane. U ovom je istraživanju muški spol značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi čimbenika rizika.

Rizik nastanka oralnog karcinoma raste s godinama. Većina pacijenata ima više od 50 godina (3,17,54,70,54,93). Prosječna dob pacijenata s oralnim karcinomom u periodu od 2000. do 2004. g. u SAD-u bila je 62 godine, a oko 6% pacijenata bilo je mlađe od 45 godina. (3)

Liu sa sur. navodi nešto nižu prosječnu dob, u usporedbi s velikom američkom epidemiološkom studijom, koja iznosi 51,5 godina (77). Slične podatke navodi i Penel sa sur., čiji pacijenti imaju prosječnu dob od 56 godina, a zanimljivo je da je ta dob podjednaka za muškarce i za žene. (92)

U ovom istraživanju prosječna dob sudionika iznosila je 61 godinu, što se uklapa u rezultate većine studija. U dobi do 45 godina bilo je 8,7 % ispitanika, što je također u skladu s ostalim autorima. Većina pacijenata imala je od 55 do 74 godine, gotovo 60 % njih. Slične rezultate navodi i Skitarelić (73).

Zbog učestalijeg komorbiditeta, slabije kardiopulmonalne rezerve i posljedično slabije oksigenacije tkiva, očekivalo bi se otežano cijeljenje rana kod starije populacije, međutim većina studija to nije uspjela dokazati (5,54,70,71,82,85-88). Naše je istraživanje također pokazalo da dob nije statistički značajno povezana s pojavom infekcije.

Većina autora slaže se da je nastanak oralnog karcinoma u velikom broju slučajeva povezan s konzumacijom alkohola i duhana (16,70). U ovom istraživanju 67,2% pacijenata afirmira redovitu konzumaciju alkohola, a 69,7% priznaje da puši, od toga trećina puši više od jedne kutije cigareta dnevno. Studije se međusobno razlikuju po broju pacijenata koji afirmiraju štetne navike. Penel sa sur. navodi da alkohol konzumira 42% pacijenata, Ma'aita navodi da je 55% pušača, a čak 95% negira konzumaciju alkohola. (16,92) Molina de Melo sa sur. iznosi podatak da je 90% pušača i 75% konzumenata alkohola (17).

Utjecaj pušenja i konzumacije alkohola na infekciju rane nije u potpunosti definiran.

Penel sa sur. u svojem istraživanju navodi da je alkohol značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane u univarijantnoj analizi (92). Iste rezultate navodi i Lee sa sur. (83). Robbins sa sur. također navodi da je konzumacija alkohola, uz loš nutritivni status, značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane u univarijantnoj analizi čimbenika rizika (5).

Konzumacija alkohola pokazala se kao nezavisni faktor rizika za nastanak infekcije rane u multivarijantnoj analizi u istraživanju Lotfi sa sur (68).

Ukoliko se u studijama navodi konzumaciju alkohola kao nezavisni čimbenik rizika, spominje se mogućnost malnutricije, deficijencije vitamina i alkoholom inducirane imunosupresije - kao moguće mehanizme utjecaja na otežano cijeljenje rane (92). Smatra se da alkohol smanjuje imunu aktivnost i povećava stresni odgovor organizma na operativni zahvat. Ta dva mehanizma, kompromitiranjem obrane domaćina i smanjenjem tkivne perfuzije zbog vazokonstrikcije kao stresnog odgovora, zajedno utječu na nastanak infekcije (32).

Neke su studije pokušale utvrditi utjecaj nutritivnog statusa (indeks tjelesne mase, gubitak tjelesne težine, koncentracija proteina) na razvoj infekcije rane, ali je većina utvrdila da ne postoji statistički značajan utjecaj (54,77,80,81,92,94). Svega je nekoliko istraživanja utvrdilo da je nutritivni status signifikantan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane (5).

Ovo je istraživanje utvrdilo statistički značajan učinak konzumacije alkohola na nastanak infekcije rane, pri čemu konzumenti imaju preko dva puta veće izglede za infekciju. Iako se predviđanje pojave infekcije na temelju konzumacije alkohola pokazalo statistički značajnim, kada se uzme u obzir i spol bolesnika, ovaj prediktor više nije statistički značajan. Iz toga zaključujemo da muškarci koji u ovom istraživanju jesu čimbenik rizika za nastanak infekcije, češće konzumiraju alkohol.

Također, utvrđena je statistički značajna razlika u pojavi infekcije između pušača i nepušača, pri čemu pušači imaju 2,4 puta veće šanse za dobivanje infekcije.

Sorensen je sa sur. utvrdio da pušenje povećava rizik od infekcija rane čak i kod malenih čistih kirurških zahvata, gdje je kod pušača incidencija bila 12%, a kod nepušača 2%. (32,95) Međutim, prijeoperacijski prestanak pušenja od samo 4 tjedna bitno smanjuje incidenciju infekcije rane. (95) Mogući mehanizam utjecaja pušenja jest da smanjuje oksigenaciju tkiva, a kod pušača je i smanjena sinteza kolagena u odnosu na nepušače (32).

Logično je razmišljanje da pacijenti s većim komorbiditetom imaju i veći rizik za poslijeoperacijske komplikacije, pa tako i infekciju rane. Međutim nisu sva istraživanja tu povezanost lako dokazala. Robbiss sa sur. i Cole sa sur. u univarijantnoj analizi faktora rizika nisu uspjeli dokazati da komorbiditet utječe na infekciju rane, ali su zato uspjeli u multivarijantnoj analizi (5,96). Bolesti koje su u tim studijama uključene u komorbiditet jesu diabetes mellitus, kronične pulmološke bolesti, kardiovaskularne bolesti i malignomi druge lokalizacije (32). Većina autora ipak navodi komorbiditet kao signifikantan faktor za nastanak infekcije rane (5,68,82,88,92).

Diabetes mellitus je sistemska bolest za koju je dobro poznato da izaziva mikrovaskularopatiju i imunosupresiju, što oboje interferira s normalnim cijeljenjem rane.

Valentini sa sur. je nakon provedenog istraživanja čimbenika rizika za komplikacije mikrovaskularne kirurgije na glavi i vratu dao preporuku da se kod dijabetičara koriste lokalni reznjevi umjesto mikrovaskularnih jer se diabetes pokazao kao statistički značajan čimbenik rizika za lošu prognozu mikrovaskularnog reznja (97). Do sličnih je spoznaja došao i Bozikov (98). Liu sa sur. navodi da je 10,2% pacijenata u njihovom istraživanju imalo diabetes, koji je i potvrđen kao nezavisni faktor rizika za nastanak infekcije u toj studiji (77). Fraioli također navodi diabetes kao čimbenik rizika za nastanak infekcije rane, ali navodi i značaj adekvatne regulacije glukoze kod dijabetičara, koja je bitan faktor za manju učestalost poslijeoperacijske infekcije (32). Penel navodi učestalost diabetesa od 8,42% kod pacijenata s oralnim

karcinomom, Markkanen 9%, naše istraživanje 9,7%, što se uklapa u do sada objavljene slične rezultate (92,99).

Penel sa sur., osim dijabetesa, navodi da je 25% pacijenata imalo kronične pulmološke bolesti, 17% kardiovaskularne bolesti, a 11% pacijenata imalo je cirozu jetre (92). Molina iznosi da je 42% pacijenata imalo komorbiditet od 3 ili više bolesti. (17)

Pacijenti s oralnim karcinomom u ovom istraživanju najčešće boluju od kardiovaskularnih bolesti, i to 35,9% pacijenata, što je češća zastupljenost u odnosu na druge autore. Od svih kardiovaskularnih bolesti najzastupljenija je sama hipertenzija, sa 19% . Sličnu učestalost od 16% navodi Markkanen, dok Liu navodi učestalost hipertenzije od 8,6% , što je upola manje od učestalosti hipertenzije kod naših pacijenata. (77,99) Pulmološke su bolesti u našem uzorku zastupljene sa 18,5%, što je manja učestalost od one koju iznosi Penel. (92) Smatra se da je kod pacijenata s kroničnim pulmološkim bolestima tkivo hipoksemično, te da stoga slabije cijeli i da je sklonije infekciji. U ovom su istraživanju pacijenti s kroničnim pulmološkim bolestima češće imali infekcije nego pacijenti bez njih, ali ta razlika nije statistički značajna. Gastroenterološke bolesti imalo je 12,8% pacijenata u našem istraživanju, malignome drugih lokalizacija 5,6%, a cirozu jetre 4,1% pacijenata.

Statistička značajnost komorbiditeta na nastanak infekcije rane u našem istraživanju nije se dokazala.

Nekoliko je studija analiziralo različite laboratorijske parametre, njihove prijeoperacijske ili poslijeoperacijske vrijednosti i njihov utjecaj na infekciju rane.

Liu sa sur. navodi da je prijeoperacijski hemoglobin bio niži kod pacijenata s infekcijom rane, dok su vrijednosti albumina, prijeoperacijski i poslijeoperacijski, bile više kod neinficiranih pacijenata, međutim nije dokazana statistička značajnost tih rezultata. (77) Schwartz navodi prijeoperacijsku vrijednost albumina kao dobar prediktivni faktor rizika za poslijeoperacijske komplikacije nakon laringektomije. (71) Mehta sa sur. navodi da je hemoglobin manji od

10gm/dl i albumini manji od 3 gm/dl signifikantan čimbenik za infekciju rane nakon rekonstrukcije usne šupljine s pektoralis major režnjem (PMR). (100) Penel ispituje utjecaj koncentracije neutrofila, limfocita i trombocita na nastanak infekcije rane, ali niti jedan od navedenih parametra nije ispao statistički značajan. (81) U drugoj studiji Penel sa sur. navodi da koncentracija albumina, prijeoperacijski i poslijeoperacijski, nije statistički značajna za nastanak infekcije rane. (54) Pelczar opisuje visoku vrijednost trombocita kao signifikantan čimbenik za nastanak infekcije rane. (101) Girod je ispitivao različite prijeoperacijske laboratorijske parametre (hematokrit, leukocite, albumine), ali nije utvrdio njihovu povezanost s nastankom komplikacija općenito, niti s infekcijom rane. (35)

Laboratorijski parametri koji su istraženi u ovom radu jesu: eritrociti, hemoglobin, hematokrit, sedimentacija, leukociti, neutrofili, limfociti, monociti, eozinofili, glukoza, ukupni proteini - međutim niti jedan navedeni parametar nije pokazao statistički značajnu povezanost između pojave infekcije i njihovih prijeoperacijskih niti poslijeoperacijskih vrijednosti.

5.2. Čimbenici rizika ovisni o tumoru

U Europi i SAD-u najčešća lokalizacija oralnog karcinoma su prednje 2/3 jezika, na što otpada 30-50% svih intraoralnih karcinoma, slijedi dno usne šupljine. (3,15,17,91,102) Na te dvije lokalizacije zajedno nalazimo preko 50% svih oralnih karcinoma u Europi. Lokalizacija u bukalnoj regiji najčešća je lokalizacija u Aziji, zbog navike žvakanja duhana, što potvrđuje i istraživanje Liu sa sur. koji navodi da je u Taiwanu čak 41,9% pacijenata imalo lokalizaciju karcinoma u bukalnoj regiji, 30,9% prednje 2/3 jezika, a jako je malo pacijenata imalo lokalizaciju karcinoma na dnu usne šupljine (svega 3,9%), još manje u retromolarnom području (2,7%). Zanimljivo je da, iako je učestalost lokalizacije karcinoma na dnu usne šupljine najmanja, na toj su lokalizaciji u istraživanju Liu i sur. infekcije najčešće, i to čak u

33,3% slučajeva. (77) Mehta sa sur., koji je istraživanje proveo u Indiji, također navodi bukalnu regiju kao najčešću lokalizaciju, s učestalošću od 36%.(100) Ma'aita sa sur. u istraživanju u Jordanu navodi 34% pacijenata s lokalizacijom karcinoma na dnu usne šupljine, slijedi jezik, s učestalošću od 23%. (16) Hogan navodi najčešću lokalizaciju na jeziku, i to u 35,6% slučajeva, slijedi dno usne šupljine. (103) Većina navedenih studija uključivala je samo pacijente s karcinomom u usnoj šupljini, tako da u njima nema podataka za orofarings. (16,77,100,103).

Ambrosch sa sur. u svojem istraživanju isključivo orofaringealnog karcinoma u Njemačkoj, navodi da je 48% pacijenata imalo lokalizaciju u tonzilarnoj regiji, 35% na bazi jezika, 12% na mekom nepcu i resici i 5% na stražnjoj stijenci faringsa. U istraživanje nisu bile uključene lokalizacije unutar usne šupljine. (90)

U ovom istraživanju dvije najčešće i podjednako česte lokalizacije jesu dno usne šupljine i retromolarna regija s tonzilama i nepčanim lukovima, svaka po 23,6%. Slijedi lokalizacija na bazi jezika, sa 19%. Retromolarna regija, iako anatomski pripada usnoj šupljini, pridružena je regiji tonzila i nepčanih lukova jer su im klinička slika i kirurška terapija slične. Učestalost karcinoma na bukalnoj sluznici bila je svega 2,6%. Naši rezultati pokazuju da je učestalost karcinoma na prednje 2/3 jezika, sa 15,9%, bila bitno manja nego učestalost na dnu usne šupljine, sa 23,6%, dok većina europskih i američkih autora navodi da je odnos upravo obrnut. Međutim, obje lokalizacije zajedno čine oko 40% od svih pacijenata.

U dostupnoj literaturi ne postoji dovoljno radova koji su istraživali utjecaj pojedine lokalizacije tumora na infekciju poslijeoperacijske rane imajući u vidu da su pojedine lokalizacije unutar usne šupljine i orofaringsa kirurški teže dostupne, te automatski iziskuju i kompleksniji kirurški zahvat.

Robbins sa sur. ne nalazi statistički značajnu razliku između učestalosti infekcije kod pacijenata s lokalizacijom tumora u usnoj šupljini u odnosu na pacijente s lokalizacijom

tumora u orofaringsu, ne uzimajući u obzir pojedine mikrolokalizacije unutar tih dviju anatomskih cjelina. (5) Naše istraživanje nije pokazalo značajno odstupanje u učestalosti infekcije između usne šupljine i orofaringsa. Liu sa sur. ne nalazi statistički značajan utjecaj pojedine lokalizacije tumora unutar usne šupljine na nastanak infekcije rane, a istraživanje nije uključivalo pacijente s karcinomom u orofaringsu. (77) Druga važna činjenica vezana za navedeno istraživanje jest da je najčešća lokalizacija unutar usne šupljine bila bukalna sluznica, kod koje se niti ne očekuju veće komplikacije, dok su lokalizacije kod kojih se komplikacije očekuju zbog kompleksnosti operativnog zahvata, imale vrlo nisku zastupljenost - poput retromolarne regije zastupljene sa svega 2,7% pacijenata te gingive mandibule sa 9,3% . Provedenim testiranjem u našem je istraživanju utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti infekcije između bolesnika kojima je tumor lokaliziran na prednje 2/3 jezika u odnosu na one kojima je zahvaćena baza jezika, pri čemu oni s potonjom lokalizacijom imaju pet puta veće izgleda za infekciju. Bolesnici s retromolarnom lokalizacijom i tonzilama također imaju veće izgleda za infekciju u odnosu na one kojima su zahvaćene prednje 2/3 jezika, pri čemu je omjer izgleda iznosio 3,27. Infekcija se također pokazala statistički značajno učestalijom kod bolesnika kojima je tumor lokaliziran na gingivi mandibule, u odnosu na one kojima su zahvaćene prednje 2/3 jezika, a omjer izgleda iznosio je 8,0.

Lokalizacija se u našem istraživanju pokazala kao značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi kada se isključi međusobni utjecaj drugih čimbenika rizika. Dakle, istraživanje je potvrdilo hipotezu da pojedine lokalizacije tumora unutar usne šupljine i orofaringsa imaju veću šansu za poslijeoperacijsku infekciju, a to su: baza jezika, retromolarna regija s tonzilama i gingiva mandibule.

Logično je da veći T, što znači i veći tumor, pridonosi nastanku infekcije rane, obzirom da je za eksciziju većeg tumora potreban i veći kirurški zahvat. Nakon ekscizije većeg tumora

potrebna je i rekonstrukcija defekta, povećava se kirurška invazivnost, produžava se kirurški zahvat i povećava se prisutnost mrtvih prostora koji pogoduju infekciji. (94)

Većina autora navodi veličinu tumora (T) kao značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane u univarijantnoj analizi. (5,69,94) Cole sa sur. navodi veličinu tumora kao značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije i u univarijantnoj analizi i u multivarijantnoj analizi čimbenika rizika.(96)

U ovom je istraživanju većina pacijenta (53,8%) imala T2 veličinu tumora. Bolesnici s T2 veličinom tumora imali su statistički značajno veće izgleda za infekciju u odnosu na one s T1, pri čemu je omjer izgleda iznosio 3,3. Bolesnici s T3 veličinom također su imali statistički značajno veće izgleda za infekciju u odnosu na one s T1, pri čemu su izgledi bili 12 puta veći, dok su pacijenti s T4 tumorom imali 4,86 puta veću šansu za nastanak infekcije u odnosu na pacijente s T1. Ovo je istraživanje pokazalo da je u univarijantnoj analizi veličina tumora (T) značajan faktor za nastanak infekcije rane, međutim u multivarijantnoj analizi to više nije, najvjerojatnije zbog preklapanja svih ostalih mogućih čimbenika rizika koji kod većeg tumora dolaze do izražaja. Do istog rezultata došao je i Penel u nekoliko svojih radova. (54,75,76,81,92)

U ovom istraživanju kod 53,8% pacijenta karcinom nije zahvatio limfne čvorove vrata (N0), dok je podjednak broj pacijenata imao N1 i N2. Stadij zahvaćenosti limfnih čvorova, dakle N, ne utječe na nastanak infekcije rane prema rezultatima ovog istraživanja.

Penel sa sur. također navodi da status limfnih čvorova u njihovoj studiji ne utječe na infekciju rane, ali Robbins sa sur. i Cole sa sur. navode status limfnih čvora kao statistički značajan faktor. (5,54,96)

Najmanji broj pacijenata u ovom istraživanju imao je stadij bolesti I, svega 9,2% pacijenata. Gotovo podjednaku učestalost imala su tri preostala stadija bolesti (svaki oko 30%). Liu sa sur. navodi da je najveći broj pacijenata s karcinomom usne šupljine imao stadij II, sa 31,4%

učestalosti, slijedi stadij IV, sa 30,5%, dok stadij III ima samo 16% pacijenata. (77) Slične podatke navodi i Ambrosch sa sur. Istraživali su samo pacijente s orofaringealnim karcinomom i utvrdili da 16% pacijenata ima stadij I, najveći broj pacijenata imao je stadij II (37 %), 14% stadij III (najmanja učestalost) i 33% stadij IV. (90) Molina sa sur. navodi da je najveći broj pacijenata s oralnim karcinomom, čak 42% njih, sa zadnjim stadijem bolesti (IV), Charabi također navodi najveći broj pacijenata sa stadijem IV (36%), dok su prethodna tri stadija imala podjednaku učestalost (21%). (17,93) U isto vrijeme, u istraživanju Liu sa sur. učestalost infekcije rane raste sa stadijem bolesti. (77)

U našem je istraživanju utvrđena statistički značajna razlika između prvog stadija bolesti i svakog od preostalih stadija. Pri tome su kod bolesnika s višim stadijem bolesti postojali statistički značajno veći izgledi za infekciju u odnosu na one sa stadijem I. Pacijenti sa stadijem bolesti IV imali su 13 puta veću šansu da dobiju infekciju rane u odnosu na pacijente sa stadijem bolesti I.

Penel također navodi da je stadij tumora nezavisan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane. (81) Brown navodi da pacijenti sa stadijem IV imaju statistički značajno veći rizik za infekciju rane od pacijenta sa stadijem bolesti III. (80) Slične podatke navode i drugi autori. (5,68) Fraiola sa sur. navodi da visok stadij bolesti ima veću učestalost infekcije zbog malnutricije koja nastaje zbog boli i otežanog gutanja u tom stadiju, zatim zbog velikih tumora i, posljedično, velikog defekta koji iziskuje ekstenzivniji kirurški zahvat i rekonstrukciju. (32)

5.3. Čimbenici rizika ovisni o operativnom zahvatu

Utjecaj opsežnosti kirurškog zahvata na nastanak infekcije nameće se kao logičan nastavak istraživanja. Dobivena je statistički značajna povezanost između pojave infekcije i opsežnosti, odnosno invazivnosti operativnog zahvata. Rezultati pokazuju da u odnosu na bolesnike s intraoralnom ekscizijom pacijenti s commando operacijom imaju veću vjerojatnost za

dobivanje infekcije, pogotovo bolesnici sa segmentnom resekcijom mandibule, koji imaju čak 41 puta veću vjerojatnost za dobivanje infekcije od bolesnika s intraoralnom ekscizijom.

Robbins sa sur. također navodi kompleksnost kirurškog zahvata kao čimbenik rizika za nastanak infekcije. (5) Postavlja se pitanje koliko je sama vrsta resekcije mandibule bitna za nastanak infekcije rane, odnosno imaju li pacijenti sa segmentnom resekcijom veći rizik za nastanak infekcije od onih s marginalnom resekcijom, te ima li osteotomija i osteosinteza mandibule, zbog samog pristupa tumoru (takozvani «swing mandibule»), utjecaj na infekciju rane. Penel navodi da je kod marginalne mandibulektomije učestalost infekcije rane 18,8%, kod segmentne mandibulektomije čak 100%, a kod swinga mandibule učestalost infekcije je 55%. (92)

U našem je istraživanju kod 69 % pacijenata mandibula na neki način osteotomirana, od toga je 70% njih imalo infekciju rane. Trećina pacijenata imala je marginalnu resekciju mandibule, gdje je učestalost infekcije bila 61%. Učestalost infekcije rane kod segmentne resekcije mandibule bila je još veća, čak 75%. Molina navodi da je 40% pacijenata u njihovom istraživanju imalo neku od resekcija mandibule. (17) Liu sa sur. navodi da je 19,4% pacijenata imalo marginalnu mandibulektomiju, a 20% segmentnu. Opet treba naglasiti da je preko 40% pacijenata u tom istraživanju imalo karcinom na bukalnoj sluznici, kod koje je resekcija mandibule rijetko potrebna, a jedna trećina imala je tumor u prednje 2/3 jezika, gdje je osteotomija također rjeđe indicirana, tako da je razumljiva niska učestalost osteotomije mandibule u tom istraživanju. (77) Girod opisuje da je 77% pacijenata imalo neku vrstu resekcije mandibule, te da resekcija mandibule ne utječe signifikatno na nastanak infekcije rane, međutim značajno utječe na sve komplikacije zajedno. (35)

Pri usporedbi bolesnika kojima je resecirana mandibula (marginalno ili segmentno) s onima kojima nije, u ovom je istraživanju utvrđeno da bolesnici s resekcijom mandibule imaju pet puta veće izglede za infekciju, te da je to statistički signifikantan rezultat. Swing mandibule

zbog pristupa imalo je 7,7% pacijenata i nije utvrđena statistička značajnost povezanosti swinga i infekcije rane. Iz toga se može zaključiti da, ukoliko se mandibula osteotomira zbog pristupa, a ne zbog same zahvaćenosti tumorom ili blizine tumora, tada osteotomija ne utječe na nastanak infekcije rane.

Disekcija vrata u ovom je istraživanju učinjena kod 83,5% pacijenata. Liu sa sur. navodi učestalost disekcije od 84,2% u njihovom istraživanju. (77) Molina također iznosi sličnu učestalost disekcije vrata, od 88,2% - jednostranu disekciju imalo je 51,8% pacijenata, a 36,4% obostranu. Radikalnu diskekciju vrata u tom istraživanju imalo je 18,2% pacijenata. U istraživanju Penela 76% pacijenata imalo je disekciju vrata, od toga gotovo 40% obostranu. (92) U našem istraživanju obostranu disekciju imalo je 23% pacijenata.

Karakida navodi da je disekcija vrata značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane kod pacijenata kojima je nakon ekscizije oralnog karcinoma učinjena i rekonstrukcija defekta. (94) Molina navodi da je disekcija sama po sebi statistički značajan čimbenik rizika za nastanak svih poslijeoperacijskih komplikacija, a ne samo infekcije rane. (17) Navodi da je obostrana disekcija vrata u multivarijantnoj analizi nezavisni faktor rizika za nastanak poslijeoperacijskih komplikacija. Naši rezultati također pokazuju da postoji statistički značajna povezanost pojave infekcije i disekcije vrata, pri čemu pacijenti kojima je učinjena disekcija imaju 13 puta veći omjer izgleda da će dobiti infekciju rane od onih kojima disekcija nije učinjena. Naravno da je omjer izgleda veći kod obostrane disekcije nego kod jednostrane. Bolesnici s disekcijom na jednoj strani imali su 10 puta veće šanse za dobivanje infekcije rane od onih koji nisu imali disekciju, dok su oni s disekcijom na obje strane imali čak 53 puta veće šanse za dobivanje infekcije u usporedbi s onima koji disekciju uopće nisu imali. Zanimljivo je da na učestalost infekcije ne utječe je li ona radikalna ili modificirana, odnosno selektivna.

Ti se rezultati odnose na univarijantnu analizu, pri kojoj se disekcija kao čimbenik rizika promatra sama za sebe, ne uzimajući u obzir i druge potencijalne čimbenike rizika. Ukoliko se učini multivarijantna analiza, uzimajući u obzir sve čimbenike rizika, disekcija više nije statistički značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane. Obzirom da se lokalizacija tumora pokazala kao čimbenik rizika u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi, takav je rezultat moguće objasniti time da je lokalizacija tumora glavni čimbenik rizika za nastanak infekcije rane, a da pojedina lokalizacija češće iziskuje disekciju i, naravno, da pojedina lokalizacija češće iziskuje obostranu disekciju vrata. Ribeiro je sa sur. istraživao čimbenike rizika na nastanak perioperacijskih komplikacija nakon kirurškog liječenja karcinoma u usnoj šupljini i orofaringsu, te utvrdio da je disekcija vrata čimbenik rizika za nastanak tih komplikacija i u multivarijantnoj analizi. (79)

Primarno zatvaranje defekta nakon ekscizije oralnog ili orofaringealnog karcinoma na žalost je rijetko moguće. Kod pacijenata u ovom istraživanju samo je 21,5% njih imalo primarno sašiven poslijeoperacijski defekt i svega je 16,7% njih dobilo infekciju rane. Iz toga se može zaključiti da, iako se radi o čisto-kontaminiranom zahvatu pri kojem dolazi do kontaminacije rane slinom, učestalost infekcije prihvatljiva je za takav zahvat ukoliko nema rekonstrukcije. Nekoliko se istraživanja bavilo povezanošću rekonstrukcije i infekcije rane, međutim rezultati se teško mogu komparirati zbog neujednačenog pristupa problemu. Neke studije istražuju različite lokalizacije tumora na glavi i vratu i njihove rekonstrukcije, dok druge problemu pristupaju tako da istražuju pojedine vrste rekonstrukcije i njihove komplikacije, među njima i infekciju.

Molina navodi da je defekt primarno zatvoren kod 45,5% pacijenata s oralnim karcinomom, no njihovo istraživanje nije uključivalo i orofaringealnu regiju. (17) Penel sa sur. navodi da je primarno zatvaranje rane bilo moguće kod 55% pacijenata, ali treba uzeti u obzir da je uzorak sastavljen od 51% pacijenata s oralnim karcinomom, ostalo su karcinomi laringsa ili

hipofaringsa, gdje je rekonstrukcija rijetko potrebna. Polovini pacijenata u tom istraživanju rekonstrukcija je učinjena s pektoralis major režnjem (PMR). (54)

Girod navodi učestalost infekcije od 26,2% nakon rekonstrukcije defekta, ali istraživanje je uključivalo i karcinom laringsa, gdje nije bilo rekonstrukcije. (35)

Cloke navodi da je učestalost infekcije rane nakon operacije oralnog karcinoma i učinjene rekonstrukcije mikrovaskularnim režnjem 26 do 48%, a može biti i veća učestalost ukoliko režanj uključuje i kost. (36) Najčešće mjesto rekonstrukcije mikrovaskularnim režnjem u tom istraživanju bilo je dno usne šupljine (trećina pacijenata), drugu je trećinu činio jezik.

O'Brien je istraživao komplikacije kod rekonstrukcije mikrovaskularnim režnjem nakon ekscizije karcinoma u usnoj šupljini (42%) i u orofaringsu (32%), te utvrdio da je najčešće korišten mikrovaskularni režanj na tim lokalizacijama bio radijalni slobodni režanj, s učestalošću fistule od 4,4%, a komplikacije su bile češće ukoliko se koristila kost. (104) Karakida navodi 40,6% infekcije rane nakon operacije oralnog karcinoma i rekonstrukcije mikrovaskularnim režnjem. (94)

Učestalost infekcije rane kod pojedine vrste rekonstrukcije istraživao je i Liu sa sur. koji navodi učestalost infekcije rane od 5,4% kod primarnog zatvaranja defekta, kojeg je imala trećina pacijenata, i učestalost preko 40% kod rekonstrukcije defekta mikrovaskularnim režnjem i PMR-om (7,6% pacijenata imalo je slobodni mikrovaskularni režanj, 23,4% imalo je PMR). (77) Tako malu učestalost infekcije objašnjava time što nisu svi pacijenti imali komunikaciju usne šupljine i vrata. U tom je istraživanju preko 30% pacijenata imalo defekt pokriven slobodnim kožnim transplantatom, što je i razumljivo obzirom da je najčešća lokalizacija oralnog karcinoma u tom istraživanju bila bukalna sluznica. Taj način rekonstrukcije ima i najmanju učestalost infekcije, svega 9%.

Do pred 10 godina PMR je bio najčešće korišten režanj za rekonstrukciju usne šupljine, danas se sve više koriste mikrovaskularni režnjevi, ali se PMR i danas puno koristi u nekim

centrima. Isto navodi i Liu sa sur. koji je istraživao komplikacije nakon rekonstrukcije PMR-om u usnoj šupljini i navodi njihovu učestalost od 35%, gdje su dehiscijencija i infekcija rane među najzastupljenijima.(77) Vartanian također navodi učestalost različitih komplikacija od 36,1% nakon rekonstrukcije PMR-om ukoliko se on koristi za rekonstrukciju usne šupljine i orofaringsa, od toga je učestalost infekcije 18,6%, a fistule 7,1%.(105)

Mehta je također istraživao komplikacije nakon rekonstrukcije usne šupljine PMR-om i navodi njihovu učestalost od 40,5% (nekroze reznja 27,3%, infekcije 20,5%, fistula 12,7%, dehiscijencija 14,5%, hematom 4,5%). (100)

Penel u 77% slučajeva koristi PMR za rekonstrukciju defekta. Najčešće korišten režanj u našem je istraživanju također PMR, koji je korišten u 58% rekonstrukcija, odnosno kod 45% svih bolesnika uključenih u istraživanje. Čak 75% pacijenata s PMR-om imalo je infekciju rane. (54) Fraiola također opisuje da je infekcija statistički značajno češća kod rekonstrukcije mišićnim vezanim režnjem, u odnosu na primarno zatvaranje defekta. (32) Njihovo istraživanje pokazalo je i češću infekciju kod rekonstrukcije PMR režnjem u odnosu na mikrovaskularni režanj, a to potvrđuje i studija Bengtsona u kojoj se uspoređuje PMR i radialni slobodni mikrovaskularni režanj. (106) U našem je istraživanju kod gotovo 10% pacijenata s rekonstrukcijom, ona učinjena mikrovaskularnim režnjem. Rezultati su pokazali da je omjer izgleda za infekciju rane kod tih pacijenata 20 puta veći nego kod pacijenata koji nemaju nikakvu rekonstrukciju, što je statistički značajno.

Većina se autora slaže da je rekonstrukcija sama po sebi, bez obzira na vrstu rekonstrukcije, značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane. (5,17,68-70,80,81) Međutim, Penel navodi da rekonstrukcija sama po sebi nije statistički značajna za nastanak infekcije, ali u njegovoj studiji više od 50% pacijenata nije niti imalo rekonstrukciju, obzirom da je uzorak činilo samo oko 52% pacijenata s oralnim karcinomom, što umanjuje komparabilnost te studije s ostalima. (54)

Girod nalazi da je rekonstrukcija značajan faktor za nastanak komplikacija, općenito, ali ne i za samu infekciju, dok Ribeiro nalazi da je vrsta rekonstrukcije bitan čimbenik rizika i u multivarijantnoj analizi za nastanak perioperacijskih komplikacija. Samu infekciju nije istraživao. (35,79) Lotfi ističe rekonstrukciju i u multivarijantnoj analizi čimbenika rizika za nastanak infekcije rane, Sato sa sur. također. (68,89) I naše je istraživanje pokazalo isti rezultat.

Provedenim testiranjem utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti infekcije s obzirom na vrstu rekonstrukcije, gdje je šansa za dobivanje infekcije rane najveća ukoliko je rekonstrukcija učinjena mikrovaskularnim režnjem (20 puta veća šansa u odnosu na primarno zatvaranje defekta), zatim pektoralis major režnjem (15 puta), a najmanja je kod rekonstrukcije jezičnim režnjem (7 puta veća šansa).

Prema kriterijima koje je opisao Johnson sa sur., infekcija rane definirana je prisutnošću gnojnog iscjetka iz rane ili prisutnošću orokutane, odnosno faringokutane fistule. (107)

Shah navodi učestalost fistule od 29% kod rekonstrukcije PMR-om, a čimbenici rizika za njezin nastanak jesu: T4 veličina tumora, velika resekcija i sistemske bolesti. (107)

Učestalost same infekcije, bez fistule, Shah navodi u 24% slučajeva, a čimbenici rizika za njezin nastanak jesu: prekomjerna tjelesna težina, ženski spol, komorbiditet, T4, resekcija mandibule i prisutnost režnja. (107) Mehta navodi učestalost fistule od 12,7% kod pacijenata s oralnim karcinomom kojima je defekt rekonstruiran PMR-om. Najrizičnija regija za nastanak fistule je točka u prednjem segmentu usne šupljine, gdje su međusobno sašivene tri strukture, a to su režanj, dno usne šupljine i mukoperiost resecirane mandibule. (100)

Ramos je ispitivao čimbenike rizika za nastanak orokutane fistule nakon kirurškog liječenja oralnog karcinoma i navodi učestalost orokutanih fistula kod čak 30,3% pacijenata s oralnim karcinomom, od toga je 47,3% pacijenata razvilo fistulu nakon infekcije rane, a više od polovine je prethodno imalo dehiscijenciju rane. Ramos dalje opisuje da je fistula bila

najčešća kod pacijenata s regionalnim sluznično-kožnim režnjem (60%), nešto rjeđa kod mišićno-kožnog režnja (39,2%), a najrjeđa kod mikrovaskularnog režnja (12,5%) U tom je istraživanju utvrđeno da je infekcija rane čimbenik rizika za nastanak orokutane fistule. (108) Penel navodi da je 10% pacijenata imalo fistulu, a 17% fistulu uz purulentnu drenažu.

Molina navodi učestalost fistule kod oralnog karcinoma od 9,1%, Girod navodi učestalost fistule kod 18,2%, a Myers kod 19% pacijenata nakon rekonstrukcije mikrovaskularnim režnjem. (17,35,54,109) U našem je istraživanju orokutanu ili faringokutanu fistulu imalo 10,3% pacijenata.

Postoji direktna veza između dužine trajanja operacije i učestalosti infekcije kod čiste rane, koja se udvostručuje svaki sat. (29) To je zbog toga što se bakterijska kontaminacija povećava s vremenom, a operirano je tkivo oštećeno isušivanjem i drugim kirurškim manipulacijama.(29)

Većina autora smatra da dužina operativnog zahvata utječe na učestalost infekcije rane i kod čisto-kontaminiranih zahvata na glavi i vratu, te su mnogi pokušali odrediti nakon kojeg je vremena dužina operativnog zahvata statistički značajna za nastanak infekcije rane. Tako Liu sa sur. navodi da su njihovi operativni zahvati trajali prosječno 143 minute te da je statistički značajno vrijeme trajanja operativnog zahvata, koje utječe na infekciju rane, ukoliko zahvat traje duže od 280 minuta. Tada je učestalost infekcije 42,9%. (77) Penel navodi prosječno trajanje operativnog zahvata - 3,94 sata. (92) U svojem drugom istraživanju Penel navodi da je operativni zahvat prosječno trajao 3 sata, ali treba uzeti u obzir da je u oba istraživanja uzorak sastavljen od 51% pacijenata s oralnim karcinomom, ostalo su karcinomi laringsa ili hipofaringsa kod kojih operativni zahvati uglavnom kraće traju. (54) Molina navodi da je trajanje operativnog zahvata iznad 6 sati statistički značajno za nastanak poslijeoperacijskih komplikacija, pa tako i za infekciju rane. (17) Ferrier nalazi da je trajanje zahvata duže od 360 minuta značajno za nastanak komplikacija u kirurgiji glave i vrata. (88) U ovom istraživanju

nismo uspjeli dokazati povezanost dužine operativnog zahvata i pojave infekcije rane. Kirurški je zahvat prosječno trajao 445 minuta kod pacijenata s infekcijom, a 380 minuta kod onih bez infekcije.

Karakida navodi da je dužina operativnog zahvata značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane. (94) Do istih rezultata došli su Ogihara, Robbins, Lee i Lotfi, dok je Penel u više svojih istraživanja na istu temu utvrdio da dužina operativnog zahvata ne utječe na učestalost infekcije rane (5,54,68, 69,81,83)

Robbins navodi nazogastričnu sondu i drenove kao čimbenike rizika za nastanak infekcije rane. (5) Drenovi potiču infekciju zbog iritacije stranog tijela, a s druge su strane nužno potrebni da se hematomi smanje na minimum jer je poznato da hematomi smanjuju perfuziju tkiva i predstavljaju dobar medij za nastanak infekcije. Stoga su drenovi nužni, ali ih treba izvaditi što je ranije moguće. (32)

Samo je 12 pacijenata (6%) u našem istraživanju bilo i bez nazogastrične sone (NGS) i bez gastrostome i tih 12 pacijenata nije imalo infekciju rane. Dobivena je statistički značajna povezanost između pojave infekcije i prisutnosti NGS-a ili gastrostome, s time da pacijenti koji imaju gastrostomu imaju 10 puta veći omjer izgleda da će dobiti infekciju od pacijenata s NGS-om.

Prisustvo traheostome utječe na nastanak infekcije rane najvjerojatnije zbog stalno prisutnog stranog tijela, lakše kolonizacije bakterija, kontinuirano prisutne sekrecije, stalne komunikacije između rane na vratu, kože i respiratornog trakta, što sve zajedno potiče nastanak i perzistiranje infekcije. (54,92,110,111) Neki autori primjećuju da je traheostoma kolonizirana mikroorganizmima koji se inače normalno ne nalaze u mikroflori orofaringsa, npr. *Pseudomonas*, te se tako povećava i rizik za nastanak infekcije rane s tim uzročnicima. (32)

Povezanost traheostome i infekcije rane nakon kirurškog liječenja malignoma na glavi i vratu potvrdilo je više autora. (5,32,54,69,83,92,96) Međutim, postoje i radovi koji ističu da traheotomija ne utječe na nastanak infekcije rane. (80,81)

Molina navodi da je traheostomu imalo 87,3% pacijenata. (17) Penel navodi traheostomu kod 67% pacijenata, a Cloke kod 98% pacijenata. (36,92) Pacijenti u našem istraživanju imali su traheotomiju u 71% slučajeva i ti su pacijenti imali 6 puta veće izgleda za infekciju u odnosu na pacijente bez traheostome, što predstavlja statistički značajan rezultat.

Molina sa suradnicima navodi traheostomu kao statistički značajan čimbenik rizika za nastanak svih poslijeoperacijskih komplikacija, pa i infekcije rane. (17) Penel također navodi da je traheostoma signifikantan faktor za nastanak infekcije u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi. (54)

Istraživanja često navode transfuziju krvi kao značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane. (4,94) Ta se povezanost objašnjava tako što transfuzija krvi izaziva imunosupresivni efekt koji povećava incidenciju infekcije rane (73,77) Girod navodi transfuziju kao signifikantan faktor za sve ostale komplikacije, ali ne i za infekciju. (35) Liu sa sur. navodi da je 55,6% pacijenata dobilo transfuziju krvi i da je 39% njih dobilo infekciju rane. (77)

U ovom je istraživanju transfuziju krvi dobilo 16,9% pacijenata i nije dokazana statistički značajna povezanost između pojave infekcije i transfuzije krvi. Nije dobivena niti statistički značajna povezanost između pojave infekcije i jedinica krvi koje su bolesnici dobili tijekom transfuzije. Rezultate možemo obasniti time da su najvjerojatnije operativni zahvati s većim gubitkom krvi, koji iziskuju transfuziju krvi - opsežniji, teži, s većim defektima koji iziskuju rekonstrukciju - te su time prisutni i drugi poznati čimbenici rizika koji utječu na infekciju.

5.4. Mikrobiološka analiza brisa rane

Poslijeoperacijska infekcija rane najčešće je uzrokovana s više različitih uzročnika. Najvjerojatnije, pojava pojedinog uzročnika ovisi i o vrsti antibiotske profilakse.

Becker je sa sur. analizirala 24 brisa rane bez prethodne antibiotske profilakse. Samo kod 3 pacijenta nije izoliran nikakav uzročnik, dok je kod 20 pacijenata izolirano više uzročnika. Najčešći izolat bio je *Streptococcus* spp. (112).

Simo navodi da je 24-satna profilaksa (maksimalno 4 doze) u onkološkoj kirurgiji glave i vrata podjednako djelotvorna kao i duža profilaksa, čak i kod rizičnih pacijenata, ali da je potrebna kombinirana antibiotska terapija koja pokriva aerobe, anaerobe i gram-negativne bakterije. (113) Penel navodi da su najčešće izolirani uzročnici infekcije rane bili baš gram-negativni mikroorganizmi, usprkos provedenoj antibiotskoj profilaksi koja pokriva gram-negativne mikroorganizme. U tom je istraživanju ukupno izolirano 79 različitih patogena. Najčešće su to *Staphylococcus aureus* (40%), *Proteus mirabilis* (9%), *Pseudomonas aeruginosa* (9%), *Enterobacter* (7%). (92) U svojem drugom istraživanju Penel sa sur. navodi da je izolirano 109 različitih patogena iz brisa rane. U većini slučajeva kulture su bile polimikrobne, 45% bilo je gram-negativnih štapića, 40% gram-pozitivnih koka i 15% anaeroba. Najčešće je izolirana *Escherichia coli* (25%), slijede *Staphylococcus* kogulaza neg 16%, *Streptococcus* nehemolitički 16% i *Staphylococcus aureus* 11%. (54)

Fraiola navodi da su iz brisa rane najčešće izolirani gram-pozitivni mikroorganizmi (*Staphylococcus* i *Streptococcus*) i gram-negativni (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas*), uz anaerobe i gljivice. (32)

U dostupnoj literaturi nismo pronašli istraživanje koje je dizajnirano na isti način kao ova studija, u kojoj se bris uzimao s tri različita kirurška mjesta, pa je stoga otežana komparacija. Uzročnik je izoliran kod 52/195 pacijenata iz brisa rane u usnoj šupljini, kod 67/195 pacijenata iz brisa rane na vratu i kod 86/195 iz brisa na kanili, kod nekih je pacijenata

istovremeno izoliran na više lokalizacija. Rezultati naših istraživanja pokazali su da je najviše mikroorganizama pronađeno u brisu kanile i da je kod 12,3% pacijenata bris bio pozitivan na sve tri lokalizacije istovremeno, što je bio i najčešći slučaj. Zanimljiv je rezultat da je bris narjeđe bio pozitivan baš u usnoj šupljini, svega u 4% slučajeva, gdje smo očekivali više pozitivnih briseva zbog takozvane «zagađenosti» usne šupljine. Istovremeno je baš u usnoj šupljini najčešće izoliran samo jedan mikroorganizam (59,6% slučajeva), dok su na kanili i na vratu češće izolirana dva ili više uzročnika. Najučestalija grupa mikroorganizama, pronađena u brisu kanile, jest *Enterobacteriaceae* (G-) – prisutna je u 70% slučajeva. Druga po učestalosti, prisutna kod više od polovice pacijenata, jest *Pseudomonas aeruginosa* (G-). Na vratu su najčešće izolirani *Enterobacteriaceae* (G-) i *Staphylococcus spp.* (G+), koje su prisutne svaka oko 40% .

Nekoliko je studija dokazalo da uvođenje antibiotika koji pokriva anaerobe u perioperacijsku profilaksu, smanjuje incidenciju infekcije u orofaringealnoj regiji, u komparaciji s profilaksom koja takvog antibiotika nema, te se danas uglavnom rutinski i koriste. (38,114-116) Problem predstavljaju gram-negativni izolati jer se autori ne slažu oko rutinskog uvođenja antibiotika koji ih pokrivaju u profilaksi. (32,117-119) Autori navode da u većini slučajeva izolacija gram-negativnog aeroba iz rane predstavlja mogućnost kolonizacije, pa rutinsko preventivno pokrivanje gram-negativnih uzročnika antibiotikom nije preporučljivo, osim kod «specijalnih slučajeva» kao što su pacijenti s traheostomom i pacijenti s prehodno provedenom radioterapijom.(32,117-119)

Ukupno gledano, najčešće izolirani uzročnik iz brisa u ovom je istraživanju bila *Enterobacteriaceae*, s učestalošću od 27% na vratu do 53% na kanili. Ostali češći izolirani mikroorganizmi jesu *Staphylococcus spp.* (G+), *Pseudomonas aeruginosa* (G-), *Corynebacterium spp.* G+ i *Acinetobacter baumannii* (G-), dok se ostali uzročnici javljaju kod

relativno malog broja bolesnika. Kod triju je bolesnika, analizom briseva, utvrđena prisutnost gljivice *Candida albicans*.

Infekcija rane bila je povezana s povišenom temperaturom kod većine pacijenata u istraživanju Penela sa sur. (92) U našem je istraživanju jedna trećina pacijenata poslije operacije imala povišenu temperaturu i gotovo su svi ti pacijenti imali i infekciju rane, pa postoji statistička povezanost između povišene temperature i infekcije rane. Povišena temperatura prosječno se pojavila 13. poslijeoperacijski dan i iznosila je prosječno 38°C.

Problem predstavlja druga trećina pacijenata koja je imala infekciju rane, ali nije imala povišenu temperaturu. Iako se kod infekcije rane najčešće radi o lokalnoj infekciji i nije nužna sistemska reakcija organizma, taj nas je rezultat ipak malo iznenadio jer umanjuje vrijednost praćenja povišene temperature u eventualnom ranom prepoznavanju infekcije rane u usnoj šupljini i orofaringsu, koja nije uvijek lako dostupna pogledu. Fraiola navodi da pacijenti nakon velikih operativnih zahvata u usnoj šupljini i orofaringsu, zbog čestih aspiracija i atelektaza pluća, imaju često blago povišenu temperaturu i leukocitozu te da to nisu sigurni pokazatelji infekcije rane u ranom poslijeoperacijskom periodu. (32)

U našem je istraživanju vrlo mali broj pacijenata imao sepsu (3 pacijenta od ukupno 195 operiranih, što predstavlja 1,5%) i nitko nije umro zbog komplikacija infekcije rane ili sepse.

U sva tri slučaja, na jednoj od tri lokalizacije, u brisu je izoliran *Pseudomonas aeruginosa*.

Molina navodi da je sepsu imalo 1,8% pacijanata s oralnim karcinomom. (17)

Penel navodi da su u njihovom istraživanju sva 4 pacijenta koja su umrla, imala i infekciju rane te zaključuje da infekcija rane statistički značajno utječe na poslijeoperacijsku smrtnost.

U istom istraživanju Penel navodi da infekcija rane ne utječe na ukupno preživljavanje, dakle ne utječe na prognozu i kontrolu maligne bolesti, niti na pojavu recidiva ili lokalnih metastaza. (92)

5.5. Hospitalizacija i boravak u JIL-u

U praćenju utjecaja trajanja hospitalizacije na nastanak infekcije rane možemo razmatrati tri parametra: prijeoperacijsku hospitalizaciju - koja se odnosi na broj dana od dolaska pacijenta u bolnicu do same operacije, zatim ukupnu hospitalizaciju - za koju pretpostavljamo da je produžena kod pacijenata s infekcijom rane, i poslijeoperacijsku hospitalizaciju – odnosi se na broj dana od operacije do otpusta iz bolnice. U našem je istraživanju prijeoperacijska hospitalizacija u prosjeku trajala 11 dana, a ukupna hospitalizacija 43 dana. Neki autori navode upola kraću ukupnu hospitalizaciju (17,77)

Produžena prijeoperacijska hospitalizacija sigurno utječe na mikrofloru bolesnika zbog mogućnosti kolonizacije patogena s većom rezistencijom na antibiotike. U našem je istraživanju utvrđena statistički značajna razlika u danima provedenim u bolnici između bolesnika s infekcijom i bez infekcije. Bolesnici s infekcijom u prosjeku su proveli više vremena u bolnici od bolesnika bez nje, točnije prosječno su proveli 22,5 dana duže u bolnici. Provedena su dodatna testiranja kako bi se isključila kriva interpretacija rezultata, uzimajući u obzir težinu pojedinog operativnog zahvata. Rezultati su pokazali da su u svim slučajevima s infekcijom, bez obzira na pojedini operativni zahvat, pacijenti bili duže hospitalizirani, naravno, zbog infekcije rane.

Dobivena je i statistički značajna razlika u danima prijeoperacijske hospitalizacije između bolesnika s infekcijom rane i bez nje. Bolesnici koji su proveli više dana u bolnici prije operacije imaju veću vjerojatnost za dobivanje infekcije rane, svaki dodatni prijeoperacijski dan povećava rizik za 10%.

Penel je također utvrdio da pacijenti s infekcijom rane duže ostaju u bolnici - naime oni bez infekcije rane imali su prosječnu poslijeoperacijsku hospitalizaciju od 15 dana, dok su oni s infekcijom rane imali 29 dana, što je statistički značajna razlika. (92) Međutim, u istom

istraživanju utvrdili su da je trajanje prijeoperacijske hospitalizacije bilo podjednako kod pacijenata s infekcijom rane (3,3 dana) i kod onih bez infekcije rane (3,1 dan).

U svojem drugom istraživanju, koje uzima u obzir multivarijantnu analizu, Penel je sa sur. utvrdio da je dužina prijeoperacijske hospitalizacije ipak signifikantan čimbenik rizika za nastanak infekcije, a potvrdio je već poznato - pacijenti s infekcijom rane imaju značajno dužu poslijeoperacijsku hospitalizaciju. (54)

Mehta sa sur. navodi da infekcija rane signifikantno produžuje hospitalizaciju bolesnika. (100) Gotovo 80% pacijenata u ovom istraživanju poslijeoperacijski je boravilo u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), gdje su proveli prosječno 1 dan. Dobivena je statistički značajna povezanost između boravka u JIL-u i pojave infekcije rane. Bolesnici koji su hospitalizirani u JIL-u imali su 14 puta veću vjerojatnost da će dobiti infekciju rane od onih koji nisu bili u JIL-u. Povezanost broja dana provedenih u JIL-u i infekcije nije se pokazala značajnom, već je značajna sama činjenica boravka u JIL-u, za kojeg se uvijek navodi da je povezan s intrahospitalnim infekcijama.

Molina navodi da je 42,7% pacijenata iz njihovog istraživanja bilo u JIL-u, i to prosječno 2 dana, te da je boravak u JIL-u sam po sebi statistički značajan čimbenik rizika za nastanak svih poslijeoperacijskih komplikacija. (17)

6. ZAKLJUČCI

6.1 Čimbenici rizika ovisni o pacijentu

1. Muški spol je čimbenik rizika za nastanak infekcije rane u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi. Muškarci imaju 3,5 puta veći izgled da dobiju infekciju rane u odnosu na žene.
2. Dob nije statistički značajno povezana s pojavom infekcije rane.
3. Konzumacija alkohola ima statistički značajan učinak na nastanak infekcije rane, pri čemu konzumenti imaju preko dva puta veće izgleda za infekciju. Ukoliko se uzme u obzir i spol bolesnika, ovaj čimbenik više nije važan, iz čega se zaključuje da muškarci s oralnim karcinomom češće konzumiraju alkohol od žena.
4. Pušenje cigareta statistički značajno utječe na nastanak infekcije rane, pri čemu pušači imaju 2,4 puta veće šanse za dobivanje infekcije u odnosu na nepušače.
5. Kronične pulmološke bolesti nisu statistički značajne za nastanak infekcije rane.
6. Komorbiditet nije značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane.
7. Pojedina krvna grupa ne utječe na nastanak infekcije rane.
8. Ne postoji statistički značajna povezanost između pojave infekcije i prijeoperacijskih niti poslijeoperacijskih vrijednosti laboratorijskih parametara krvi.

6.2. Čimbenici rizika ovisni o tumoru

9. Pojedine lokalizacije unutar usne šupljine i orofaringsa imaju veću šansu za poslijeoperacijsku infekciju, a to su: baza jezika, retromolarna regija s tonzilama te gingiva mandibule. Lokalizacija je čimbenik rizika i u multivarijantnoj analizi.

Orofaring i usna šupljina međusobno se značajno ne razlikuju po učestalosti infekcije rane.

10. Veličina tumora (T) značajan je faktor za nastanak infekcije rane u univarijantnoj analizi, međutim u multivarijantnoj analizi to više nije.
11. Stadij zahvaćenosti limfnih čvorova, dakle N, ne utječe na nastanak infekcije rane.
12. Kod bolesnika s višim stadijem bolesti (S) postoje statistički značajno veći izgledi za infekciju u odnosu na one sa stadijem I.

6.3. Čimbenici rizika ovisni o operativnom zahvatu

13. U odnosu na bolesnike s intraoralnom ekscizijom, pacijenti s commando operacijom imaju veću vjerojatnost za dobivanje infekcije, pogotovo bolesnici sa segmentnom resekcijom mandibule, koji imaju čak 41 puta veću vjerojatnost za dobivanje infekcije od bolesnika s intraoralnom ekscizijom.
14. Bolesnici s resekcijom mandibule imaju pet puta veće izgleda za infekciju od pacijenata kojima nije resecirana mandibula.
15. Ukoliko se mandibula osteotomira zbog pristupa (swing mandibule), a ne zbog zahvaćenosti tumorom ili blizine tumora, tada osteotomija ne utječe na nastanak infekcije rane.
16. Postoji statistički značajna povezanost pojave infekcije i disekcije vrata, pri čemu pacijenti kojima je učinjena disekcija imaju 13 puta veći omjer izgleda da će dobiti infekciju rane od onih kojima disekcija nije učinjena. Bolesnici s disekcijom na jednoj strani imali su 10 puta veće šanse za dobivanje infekcije rane od onih koji nisu imali disekciju, dok su oni s obostranom disekcijom imali čak 53 puta veće šanse za dobivanje infekcije u usporedbi s onima koji disekciju uopće nisu imali. Na učestalost infekcije ne utječe je li ona radikalna ili modificirana, odnosno selektivna. Ukoliko se učini multivarijantna analiza, uzimajući u obzir sve čimbenike rizika, disekcija više nije statistički značajan čimbenik rizika za nastanak infekcije rane.

17. Vrsta rekonstrukcije značajno utječe na infekciju rane. Šansa za dobivanje infekcije rane najveća je ukoliko je rekonstrukcija učinjena mikrovaskularnim režnjem (20 puta veća šansa u odnosu na primarno zatvaranje defekta), zatim pektoralis major režnjem (15 puta), a najmanja je pri rekonstrukciji jezičnim režnjem (7 puta veća šansa).
18. Povezanost dužine operativnog zahvata i pojave infekcije rane nismo uspjeli dokazati.
19. Postoji statistički značajna povezanost između pojave infekcije i prisutnosti NGS-a ili gastrostome, s time da pacijenti koji imaju gastrostomu imaju 10 puta veći omjer izgleda da će dobiti infekciju od pacijenata s NGS-om.
20. Pacijenti s traheotomijom imaju 6 puta veće izgleda za infekciju u odnosu na pacijente kod kojih nije učinjena traheotomija, što predstavlja statistički značajan rezultat.
21. Transfuzija krvi ne utječe značajno na infekciju rane. Nije dobivena niti statistički značajna povezanost između pojave infekcije i jedinica krvi koje su bolesnici dobili tijekom transfuzije.

6.4. Mikrobiološka analiza brisa rane

22. Najviše mikroorganizama nalazi se u brisu kanile. Samo 12,3% pacijenata istovremeno ima pozitivan bris na sve tri lokalizacije.
23. Bris je najčešće pozitivan u usnoj šupljini. Istovremeno je u usnoj šupljini najčešće izoliran samo jedan mikroorganizam, dok su na kanili i na vratu češće izolirana dva ili više uzročnika.
24. Najučestalija grupa mikroorganizama, pronađena u brisu kanile, jesu *Enterobacteriaceae* (G-) i prisutne su kod 70% pacijenata. Druga po učestalosti, prisutna kod više od polovice bolesnika, jest *Pseudomonas aeruginosa* (G-).
25. Najučestalije grupe mikroorganizama izolirane u brisu rane na vratu jesu *Enterobacteriaceae* (G-) i *Staphylococcus spp.* (G+), a prisutne su svaka oko 40% .

26. Najučestalija grupa mikroorganizama u usnoj šupljini jest *Enterobacteriaceae* (G-), koja je zabilježena u 61,5% slučajeva. Druga je grupa po učestalosti, kao i kod brisa kanile, *Pseudomonas aeruginosa* (G-) i prisutna je kod 46,2% bolesnika.
27. Ukupno gledano, najčešće izolirani uzročnik iz brisa u ovom je istraživanju *Enterobacteriaceae*, s učestalošću od 27% na vratu do 53% na kanili. Ostali češće izolirani mikroorganizmi jesu *Staphylococcus spp.* (G+), *Pseudomonas aeruginosa* (G-), *Corynebacterium spp.* (G+) i *Acinetobacter baumannii* (G-),
28. Kada postoje klinički znakovi infekcije, do dobivanja rezultata mikrobiološke analize možemo samo nagađati o tome koji je uzročnik infekcije. Izbor antibiotika u takvim slučajevima temeljit će se na iskustvu, odnosno na poznavanju najčešćih uzročnika infekcija u pojedinoj regiji, pa je lakše donijeti odluku do dobivanja antibiograma.
29. Povišena je temperatura značajno povezana s infekcijom rane. Međutim, čak jedna trećina pacijenata ima infekciju rane bez povišene temperature. Dakle, normalna tjelesna temperatura ne isključuje infekciju rane.

6.5. Hospitalizacija i boravak u JIL-u

30. Bolesnici s infekcijom rane u prosjeku su proveli više vremena u bolnici od bolesnika bez infekcije, točnije, prosječno su proveli 22,5 dana duže u bolnici.
31. Bolesnici koji su prije operacije proveli više dana u bolnici, imaju veću vjerojatnost za dobivanje infekcije rane, svaki dodatni prijeoperacijski dan povećava rizik za 10%.
32. Bolesnici koji su hospitalizirani u JIL-u, imali su 14 puta veću vjerojatnost da će dobiti infekciju rane od onih koji nisu bili u JIL-u. Broj dana provedenih u JIL-u ne utječe na infekciju rane.

6.6. Završni zaključak

Čimbenici rizika koji su utvrđeni univarijantnom analizom jesu: pušenje, (T) veličina tumora, (S) stadij tumora, vrsta operacijskog zahvata, disekcija vrata, nazogastrična sonda ili gastrostoma, traheostoma, produžena prijeoperacijska hospitalizacija. Njihova pojedinačna povezanost s infekcijom rane dijelom je nastala zbog povezanosti tih čimbenika s drugim prediktorima. Ako se uzmu u obzir njihove međusobne povezanosti, u multivarijantnoj analizi statistički značajni prediktori pojave infekcije jesu: spol, lokalizacija tumora, vrsta rekonstrukcije i hospitalizacija u jedinici intenzivnog liječenja.

7. LITERATURA

1. Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna EYN. Cancer of the head and neck. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2003, str. 279-428.
2. Krajina Z, Badžek S. Tumori glave i vrata. Medix 2002;41/42:102-5.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncology 2009;45:309-316.
4. Fonseca R. Oral and Maxillofacial Surgery. Saunders, Philadelphia, 2000.
5. Robbins KT, Favrot S, Hanna D, Cole R. Risk of wound infection in patients with head and neck cancer. Head & Neck 1990;12:143-8.
6. Shah JP. Cancer of the Head and Neck. Atlas of clinical oncology. Hamilton-London: BC Decker Inc; 2001, str. 00-146.
7. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer – Surgery. Oral Oncology 2009;45:394-401.
8. Langendijk JA, Ferlito A, Takes RP i sur. Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncology 2010;46:577-585.
9. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. Oral Oncology 2009;45:301-8.
10. Virag M. Disekcija vrata: logika i klasifikacija. Medicinar- nastavni tekstovi 1999;40:45-9.
11. Lewin F, Norell SE, Johansson H i sur. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. Cancer 1998;82:1367-75.
12. Padovan I. Otorinolaringologija. Školska knjiga, Zagreb 1991.
13. Križan Z. Pregled građe glave, vrata i leđa. Školska knjiga, Zagreb, 1978.
14. Cerović R. Značenje prisutnosti antigena krvnih grupa u slini bolesnika kao mogućeg čimbenika u patogenezi karcinoma usne šupljine. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Rijeka; 2006.

15. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral Cancer: Clinical features. *Oral Oncology* 2010;46:414-7.
16. Ma'aita J. Oral cancer in Jordan: a retrospective study of 118 patients. *Croatian Medical Journal* 2000;41:64-9.
17. Molina de Melo G, Braga RK, Kowalski L, Deheinzelin D. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:828-833.
18. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998, str.1-267.
19. UICC (International Union against Cancer). *TNM Classification of malignant tumours*, 5th edition. Wiley Liss: New York 1997.
20. Hermanek P, Sobin LH. *International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours*. 4 th edition, 2nd revision. Berlin, Springer, 1992.
21. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH et all. *International Union against Cancer. TNM Atlas. Illustrated Guide to the TNM/pTNM classification of Malignant Tumours*, 4th edition. Springer, Berlin Heidelberg New York 1997.
22. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP et all. *American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer* . Philadelphia, J.B.Lippincott, 1992.
23. Deschler D, Day T. *TNM staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification*. American Head and Neck Society, American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2008.
24. Giele H, Cassell O. *Plastic and Reconstructive surgery*. Oxford, University press, 2008.
25. Mathes S. *Plastic Surgery*. Elsevier, Philadelphia, 2006.

26. Booth PW, Eppley BL, Schmelzeisen R. Maxillofacial Trauma and Esthetic Facial Reconstruction. Churchill Livingstone, London, 2003.
27. Greenberg AM, Prein J. Craniomaxillofacial Reconstructive and Corrective Bone Surgery. Springer, New York, 2002.
28. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System. NNIS report, data summary from October 1986-April 1996. A report from the NNIS system. Am J Infect Control 1996;24:380-8.
29. Damani N.N. Priručnik o postupcima kontrole infekcija. Merkur ABD i Referenti centar za bolničke infekcije Ministarstva Republike Hrvatske. Zagreb, 2004;245-247.
30. Wenzel R. et al. Vodič kontrola bolničkih infekcija. Zagreb: AGM, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Državno povjerenstvo za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija; 1999:11-197.
31. Ivanišević B. Kirurgija probavnog i endokrinog sustava. Izabrana poglavlja. Zagreb, Školska knjiga; 1982. str.7-75.
32. Fraioli R, Johnson J. Prevention and treatment of postsurgical head and neck infections. Current Infectious Disease Reports 2004;6:172-180.
33. Korolija-Marinić D, Francetić I, Tadić S. Perioerativna profilaksa. Medicus 2000;2:209-214.
34. Francetić I, Sardelić S, Bukovski SS i sur. Smjernice ISKRA za antimikrobnu profilaksu u kirurgiji- hrvatske nacionalne smjernice Liječnički vjesnik 2010;132:203-217.
35. Girod DA, McCulloch TM, Sue TT, Weymuller EA. Risk factors for complications in clean contaminated head and neck surgical procedures. Head Neck 1995;17:7-13.
36. Cloke DJ, Green JE, Khan AL, Hodgkinson PD, McLean NR. Factors influencing the development of wound infection following free-flap reconstruction for intra-oral cancer. Br J Plast Surg 2004;57:556-560.

37. Liu SA, Wong YK, Poon CK, Wang CC, Wang CP, Tung KC. Risk factors for wound infection after surgery in primary oral cancer patients. *Laryngoscope* 2007;117:166-171.
38. Johnson JT, Myers EN, Thearle PB i sur. Antimicrobial prophylaxis for contaminated head and neck surgery. *Laryngoscope* 1984;94:46-51.
39. Johnson JT, Schuller DE, Silver F, et al. Antibiotic prophylaxis in high risk head and neck surgery, one day vs. five day therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95:554-557.
40. Johnson JT, Wagner RI, Schuller DE, et al. Prophylactic antibiotics for head and neck surgery with flap reconstruction. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1992;118:488-490.
41. Vlahović-Palčevski V. Smjernice za primjenu antimikrobnih lijekova. KBC Rijeka, Medicinski fakultet Rijeka, 2006.
42. Vlahović-Palčevski V., Abram M. Smjernice za bolničku primjenu antimikrobnih lijekova. KBC Rijeka, Medicinski fakultet u Rijeci, 2008/2009.
43. Salmeron EJI, DelAmo Fernandez DVA. Antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:292-6.
44. Lazzarini L, Brunello M, Padula E, de Lalla F. Prophylaxis with cefazolin plus clindamycin in clean contaminated maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:567-570.
45. Shapiro M. Prophylaxis in otolaryngologic surgery and neurosurgery: a critical review. *Rev Infect Dis* 1991; 13, supl.10: 858-868.
46. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326: 281-286.
47. Kaiser AB. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. *Principles of practice of infectious diseases*. 3 ed. New York: Churchill Livingstone; 1990, str.2245-2257.

48. Weitekamp MR, Caputo GM. Antibiotic prophylaxis: Update on common clinical uses. *Am Fam Physician* 1993; 48: 597-604.
49. Weber RS, Callender DL. Antibiotic prophylaxis in clean contaminated head and neck oncologic surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 16-20.
50. Conover MA, Kaban LB, Mulliken JB. Antibiotic prophylaxis for major maxillocraniofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 865-870.
51. Fee WE, Glenn M, Handen C, Hopp ML. One day vs. two days of prophylactic antibiotics in patients undergoing major head and neck surgery. *Laryngoscope* 1984; 94: 612-614.
52. Becker GD, Parell GJ. Cefazolin in prophylaxis in head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:183-186.
53. Grandis JR, Snyderman CK, Johnson JT, Yu VL, D'Amico F. Postoperative wound infection. A poor prognostic sign for patients with head and neck cancer. *Cancer* 1992;70:2166-2170.
54. Penel N, Fournier C, Lefebvre D, Lefebvre JL. Multivariate analysis of risk factors for wound infection in head and neck squamous cell carcinoma surgery with opening of mucosa. Study of 260 surgical procedures. *Oral Oncology* 2005;41:294-303.
55. Punda PV, Bagatin J, Bradarić N. Antibiotici, racionalna primjena. Split: Jedinica za znanstveni rad KB Split;1998, str.225-277.
56. Wenzel RP. Preoperative antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1992; 326: 337-338.
57. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*, fourth edition. St. Louis, Mosby 2002.
58. Brooks G, Butel J, Morse S. *Medical Microbiology*. New York, McGraw-Hill, 2001.
59. Kalenić S, Mlinarić-Missoni E i sur. *Medicinska bakteriologija i mikologija*. Merkur ABD, Zagreb 2001.
60. Burton GRW. *Microbiology for the health sciences*. Philadelphia, Lippincott,1988.

61. Mims C, Dockrell HM, Goering RV et al. Medical Microbiology, third edition. Europe, Elsevier, Mosby 2004.
62. Prpić I. sa sur. Kirurgija za medicinare. Školska kniga, Zagreb, 2002:58-82.
63. Koneman EW, Allen SD, Dowell VR et al. Diagnostic Microbiology, color atlas and textbook. Philadelphia , Lippincot ;1988.
64. Kalenić S. Rezistencija bakterija na antibiotike. Medicus 2000;2:149-153.
65. Kalenić S, Payerl-Pal M, Vlahović-Palčevski V. i sur. Smjernice za prevenciju, kontrolu i liječenje infekcija koje uzrokuje meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA). Liječnički vjesnik 2008;130:1-32.
66. Kalenić S, Payerl-Pal M, Vlahović-Palčevski V. i sur. Smjernice za prevenciju, kontrolu i liječenje infekcija koje uzrokuje meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), izmjena i dopuna poglavlja 7: Liječenje bolesnika s MRSA infekcijom. Liječnički vjesnik 2010;11-12:340-344.
67. Kryger ZB, Sisco M. Practical Plastic Surgery. Cross KJ, Barie PS. The chronic infected wound and surgical site infection. Landes Bioscience; Chicago 2007,71-79.
68. Lotfi CJ, Cavalcanti Rde C, Costa e Silva AM i sur. Risk factors for surgical-site infection in head and neck cancer surgery. Otolaryngol head Neck Surg 2008;138:74-80.
69. Ogihara H, Takeuchi K, Majima Y. Risk factors of postoperative infection in head and neck surgery. Auris Nasus Larynx 2009;36:457-60.
70. Belušić GM, Car M, Juretić M, Cerović R, Gobić D, Golubović V. Risk factors for wound infection after oral cancer surgery. Oral Oncology 2007;43:77-81.
71. Schwartz SR, Yueh B, Maynard C, Daley J, Henderson W, Khuri SF. Predictors of wound complications after laryngectomy: a study of over 2000 patients. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2004;131(1):61-68.

72. Rogers SN, Proczek K, Sen RA, Hughes J, Banks P, Lowe D. Which patients are most at risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a review of admissions to a regional maxillofacial ward between 2001 and 2005. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:439-44.
73. Skitarelić N. Infekcije nakon operacije malignih tumora glave i vrata. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Rijeka 2001.
74. Skitarelić N, Morović M, Manestar D. Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncological surgery. *J Craniomaxillofac Surg*, 2007;35:15-20.
75. Penel N, Fournier C, Lefebvre D, Roussel-Delvallez M, Sarini J, Kara A, Mallet Y, Lefebvre JL. Previous chemotherapy as a predictor of wound infections in nonmajor head and neck surgery: Results of a prospective study. *Head Neck* 2004;26(6):513-7.
76. Penel N, Fournier C, Kara A, Sarini J, Lefebvre D. Anticancer chemotherapy as risk factor for wound infection in clean head and neck surgery. *Predde Medicale* 2001;30:892-895.
77. Liu SA, Wong YK, Wang Cp et all. Surgical site infection after preoperative neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011;33:954-8.
78. Balen S. Osnove transfuzijske medicine. Medicinski fakultet Osijek, 2010. str.40.
79. Ribeiro KCB, Kowalsky LP, Latorre MRD. Perioperative complications, comorbidities and survival in oral and oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:219-228.
80. Brown BM, Johnson JT, Wagner RT. Etiologic factors in head and neck wound infections. *Laryngoscope* 1987; 97: 587-590.
81. Penel N, Lefebvre D, Fournier C i sur. Risk factors for wound infection in head and neck cancer surgery: a prospective study. *Head & Neck* 2001;23:447-455.

82. Boruk M, Chernobilsky B, Rosenfeld RM, Har EG. Age as a prognostic factor for complications of major head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:505-9.
83. Lee DH, Kim SY, Nam SY, Choi JW, Roh JL. Risk factors of surgical site infection in patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2001;47:528-31.
84. Manceau A, Denis F, Garand G, Garand P, Beutter P. Infectious complications after surgery for hypopharyngeal and laryngeal carcinomas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2003;120:207-15.
85. Agra IM, Carvalho AL, Pontes E et al. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003;129:1317-1321.
86. Ganly I, Patel S, Matsuo J et al. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. *Cancer*, 2005;103:2073-2081.
87. Galli J, De Corso E, Volante M et al. Postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula; incidence, predisposing factors and therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005;133:689-694.
88. Ferrier MB, Spuesens EB, LeCessie B, Baatenburg JRJ. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:27-32.
89. Sato J, Goto J, Harahashi A et al. Oral health care reduces the risk of postoperative surgical site infection in inpatients with oral squamous cell carcinoma. *Support Care Cancer*, 2011;19:409-16.
90. Ambrosch P, Kron M, Freudenberg L. Clinical staging of oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998;82:1613-1620.

91. Weijers M, Leemans CR, Aartman IH, Karagozoglu KH, Van-der-Wall I. Oral cancer trends in a single head and neck cancer center in the Netherlands; decline in T stage at the time of admission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2011;31:16.
92. Penel N, Fournier C, Roussel DM et al. Prognostic significance of wound infections following major head and neck cancer surgery: an open non comparative prospective study. *Support Care Cancer* 2004;12:634-639.
93. Charabi Brigitte. Oral Cancer - Results of treatment in the Copenhagen University Hospital. *Acta Oto-laryngologiya* 2000,543:246-247.
94. Karakida K, Aoki T, Ota Y i szr. Analisis of risk factors for surgical site infections in 276 oral cancer surgeries with microvascular free-flap reconstructions at a single university hospital. *J Infect Chemother* 2010;16:334-9
95. Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2003;238:1-5.
96. Cole RR, Robbins KT, Cohen JI, Wolf PF. A predictive model for wound sepsis in oncologic surgery of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;96:165-171.
97. Valentini V, Cassoni A, Marianetti TM et al. Diabetes as main risk factor in head and neck reconstructive surgery with free flaps. *J Craniofac Surg*, 2008;19:1080-4.
98. Bozikov k, Arnez ZM. Factors predicting free flap complications in head and neck reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2006;59:737-42.
99. Markkanen ML, Makitie AA, Haapanen ML at all. Quality of life after free flap reconstruction in patients with oral and pharyngeal cancer. *Head and Neck*, 2006;28:210-6.
100. Mehta S, Sarkar S, Kavarana N, Bhathena H, Mehta A. Complications of pectoralis major myocutaneous flap in oral cavity: A prospective evaluation of 220 cases. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1996; 98: 31-37.

101. Pelczar BT, Weed HG, Schuller DE, Young DC, Reilly TE. Identifying high risk patients before head and neck oncologic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993;119:861-4.
102. Bello IO, Soini Y, Salo T. Prognostic evaluation of oral tongue cancer. Means, markers and perspectives. *Oral oncology* 2010;46:630-635.
103. Hogan LC, Hall GM, Chambers IG. Oral cancer at a Tasmanian tertiary referral clinic, the Royal Hobart Hospital 1996-2001. *Aust Dent J* 2005;50:31-6.
104. O'Brien CJ, Lee KK, Stern HS et al. Evaluation of 250 free flap reconstructions after resection of tumours of the head and neck. *ANZ Journal of Surgery* 1998;68:698-701.
105. Vartanian JG, Carvalho AL, Carvalho SM, Mizobe L, Magrin J, Kowalski LP. Pectoralis major and other myofascial/myocutaneous flaps in head and neck cancer reconstruction: experience with 437 cases at a single institution. *Head & Neck* 2004;26(12):1018-1023.
106. Bengtson BP, Schusterman MA, Baldwin BJ et al. Influence of prior radiotherapy on the development of postoperative complications and success of free tissue transfers in head and neck cancer reconstruction. *Am J Surg* 1993;166:326-330.
107. Shah J, Haribhakti V, Loree TR, Sutaria P. Complications of the pectoralis major myocutaneous flap in head and neck reconstruction. *The American Journal of Surgery* 1990;160:352-355.
108. Ramos GH, Crivelaro AL, de Oliveira BV et al. Oral cancer surgery and oral cutaneous fistulas: risk factors. *Rev Col Bras Cir* 2010;37:86-91.
109. Myers LL, Sumer MB, Truelson JM, Ahn C, Leach JL. Resection and free tissue reconstruction of locally advanced oral cancer: avoidance of lip split. *Microsurgery*, 2011;31:347-52.
110. Yaremchuk K. Regular tracheostomy tube changes to prevent formation of granulation tissue. *The Laryngoscope*, 2003;113:1-10.

111. Enrique A, Ferrer A, Lorente J, Quesada JL, Gasser I. Trachea infection following oncological surgery in larynx and pharynx. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57:183-5.
112. Becker GD, Parell J, Busch DF, Finegold SM, Acquarelli MJ. Anaerobic and aerobic bacteriology in head and neck cancer surgery. *Arch Otolaryngol* 104;591-594.
113. Simo R, French G. The use of prophylactic antibiotics in head and neck oncological surgery. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 2006;14:55-61.
114. Johnson JT, Yu VL. Antibiotic use during major head and neck surgery. *Ann Surg*, 1988;207:108-111.
115. Johnson JT, Yu VL. Role of gram negative rods, anaerobes and fungi in wound infection after head and neck surgery: implications for antibiotic prophylaxis. *Head & Neck*, 1989, 11:27-29.
116. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R:perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical wound infection and shorten hospitalisation. Study of wound infection and temperature group. *N Engl J Med* 1996;334:1209-1215.
117. Weber RS, Raad I, Frankenthaler R et al. Ampicillin-sulbactam vs clindamycin in head and neck oncologic surgery. The need for gram-negative coverage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:1159-1163.
118. Johnson JT, Katchman K, Wagner RI, Myers EN. Comparison of ampicillin sulbactam vs clindamycin in the prevention of infection in patients undergoing head and neck surgery. *Head Neck* 1997;19:367-371.
119. Rodrigo JP, Alvarez JC, Gomez JR et al. Comparison of three prophylactic antibiotic regimens in clean contaminated head and neck surgery. *Head Neck* 1997;19:188-193.