

# PARAPNEUMONIČNI IZLJEVI U DJECE

---

Šimić, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:047237>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dora Šimić

PARAPNEUMONIČNI IZLJEVI U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dora Šimić

PARAPNEUMONIČNI IZLJEVI U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr.med
2. Prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr.med
3. Doc. dr. sc. Ana Milardović, dr.med

Rad sadrži 44 stranice, 0 slika, 0 tablica, 60 literaturnih navoda.

## ZAHVALE:

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Kristini Lah Tomulić, dr. med. na ukazanom povjerenju. Zahvaljujem na pomoći pri odabiru teme i svim savjetima koji su me vodili do uspješno napisanog diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji i prijateljima za neizmjernu podršku tijekom ovih 6 godina!

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	3
3.1. ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA.....	3
3.2. PATOFIZIOLOGIJA PLEURALNIH IZLJEVA.....	5
3.3. KLINIČKA SLIKA.....	7
3.4. DIJAGNOSTIKA PARAPNEUMONIČNIH IZLJEVA U DJECE.....	10
3.4.1. EVALUACIJA BOLESNIKA.....	10
3.4.2. SLIKOVNE METODE.....	11
3.4.3. LABORATORIJSKE I MIKROBIOLOŠKE ANALIZE.....	15
3.5. LIJEČENJE BOLESNIKA.....	17
3.5.1. ANTIBIOTSKA TERAPIJA.....	19
3.5.2. TORAKALNA DRENAŽA.....	21
3.5.3. FIBRINOLITIČKA TERAPIJA.....	23
3.5.4. KIRURŠKO LIJEČENJE PARAPNEUMONIČNIH IZLJEVA.....	27
4. RASPRAVA.....	30
5. ZAKLJUČCI.....	32
6. SAŽETAK.....	33
7. SUMMARY.....	34
8. LITERATURA.....	35
9. ŽIVOTOPIS.....	44

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA:

S.pneumoniae - Streptococcus pneumoniae

PCV7 (engl. 7-valent pneumococcal conjugate vaccine) - 7-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo

PCV-13 (engl. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine) - 13-valentno pneumokokno konjugirano

MRSA - meticilin rezistentan Staphylococcus aureus

VATS (engl. video-assisted thoracoscopic surgery) - video-asistirana torakoskopska kirurgija

IL8 – interleukin-8

TNF- $\alpha$  - tumor nekroza faktor alfa

tPA - tkivni aktivator plazminogena

CRP - C reaktivni protein

SE - sedimentacija eritrocita

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

CT - kompjutorizirana tomografija

PCR (engl. polymerase chain reaction) - test lančane reakcije polimeraze

LD – laktat dehidrogenaza

SIADH (engl. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) - sindrom neprimjerenoga lučenja antidiuretskog hormona

IGRA (engl. interferon-gamma release assay) - krvni kvantiferonski test otpuštanja  
interferona gama

DNaza - deoksiribonukleaza



## 1. UVOD

Parapneumonični izljevi razvijaju se kao komplikacija upale pluća. Čest su uzrok morbiditeta i smrtnosti u djece. Izljevi se javljaju u svim dobnim skupinama (1,2). Upala koja dovodi do nastanka parapneumoničnog izljeva uglavnom je bakterijska, a najčešći uzročnik je *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*). Nakon izuma 7-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (PCV7), odnosno 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (PCV13), dolazi do smanjenja učestalosti izljeva uzrokovanih ovom bakterijom (3,4). *Haemophilus influenzae* tipa b je također bio čest uzročnik parapneumoničnih izljeva do pojave cjepiva. Osim ovih patogena, izjeve mogu uzrokovati *Staphylococcus aureus*, meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA), te ostali stafilokoki. Uzročnici nozokomijalnih infekcija pleure su i enterobakterije. Izljevi mogu biti komplikacije invazivnih i dijagnostičkih postupaka ili bronhijalne opstrukcije. Parapneumonični izljev se razvija u tri stadija. Nekomplicirani izljev predstavlja prvu fazu. Odgovor na antibiotsku terapiju je u ovoj fazi obično odličan i najčešće nema potrebe za drenažom izljeva. Drugu fazu čine fibrinopurulentni izljevi s najčešće pozitivnom mikrobiološkom kulturom. Drenaža ovakvih izljeva je otežana radi taloženja fibrina, stvaranja adhezija i lokulacija te se zadnjih nekoliko godina koristi uz antibiotsku terapiju i drenažu i fibrinolitička terapija. Treća faza poznata je kao organizacijska faza, gdje nastaje „pleuralna fibroza“. Ograničena je ekspanzija pluća, narušena plućna funkcija i stvara se trajni potencijal za infekciju. Najčešća terapija u ovoj fazi je kirurška dekortikacija.

## 2. SVRHA RADA

Parapneumonični izljevi su teška i opasna komplikacija upale pluća i mogu dovesti do smrtnog ishoda. Od izuzetne važnosti je pravovremeno prepoznavanje i započinjanje liječenja. Kliničari trebaju biti oprezni prilikom laboratorijske i mikrobiološke dijagnostike i pratiti tijek bolesti. Jedan od problema je sterilnost mikrobiološke kulture u nekomplikiranim izljevimima. Dijete ne treba nepotrebno izlagati zračenju, već koristiti ultrazvuk za dijagnozu izljeva kada god je to moguće. Ukoliko ne dođe do poboljšanja stanja na primjenu antibiotске terapije, treba učiniti torakalnu drenažu i razmotriti primjenu fibrinolitika. Video-asistirana torakoskopska kirurgija (VATS) i dekortikacija zadnja su linija liječenja. Cilj ovog diplomskog rada je podići svijest o postojanju parapneumoničnih izljeva u djece, ukazati na važnost pravilnog odabira dijagnostičkih pretraga i metoda liječenja u svrhu što boljeg ishoda bolesnika.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Parapneumonični izljevi se u djece razvijaju u 2-12% djece kojima je dijagnosticirana bakterijska pneumonija. Oko 28% djece s parapneumoničnim izljevima je potrebno hospitalizirati. Izljevi su najčešći među mlađom djecom gdje je učestalost redom 3.7, 3.9, i 1.3 slučaja na 100 000 stanovnika, među djecom mlađom od dvije godine, od dvije do četiri godine, odnosno pet do 17 godina starosti (1,2). Najnovijim istraživanjima potvrđeno je da nema razlike u pojavnosti s obzirom na spol. Većina smrtnih slučajeva nije uzrokovana samim izljevima, već je posljedica akutne upale pluća ili sepse. Prognoza djece koja su razvila parapneumonični izjev u upali pluća je odlična, a mortalitet je nešto viši samo u novorođenčadi (1,2,5).

Pojava parapneumoničnog izljeva je najčešće povezana s upalom pluća bakterijske etiologije. Glavni uzročnik parapneumoničnog izljeva u djece i dalje je *S. Pneumoniae*, iako tijekom godina dolazi do promjena u učestalosti izljeva uzrokovanih ovom bakterijom. Učestalost parapneumoničnog izljeva i empijema porasla je početkom 21. stoljeća, dosegnuvši svoj vrhunac 2010., da bi zatim nakon tri godine opet bila niža. Naime 2000. započeto je procjepljivanje pneumokoknim cjepivom PCV7 te su se stope pneumokokne upale pluća smanjile. Ovo cjepivo nije pokrivalo nekoliko virulentnih pneumokoknih serotipova (1, 3, 7F i 19A). Stoga je 2010. je uvedeno pneumokokno cjepivo PCV13, koje je između ostaloga sadržavalo i ove serotipove. Tada je došlo do značajnog smanjenja incidencije upala pluća pa tako i pojavljivanja parapneumoničnih izljeva (3,4). Ovi su trendovi zabilježeni u Sjedinjenim Američkim Državama, ali i u svim ostalim državama nakon uvođenja PCV13 i PCV23 u kalendar cijepjenja djece (6,7). Parapneumonični izljevi su češći zimi i proljeće. Razlog je povezanost s većom

učestalosti obolijevanja od virusa influence i bakterijskih pneumonija u to doba godine (8).

Razvojem antimikrobne terapije i rezistencije na antibiotike, te razvojem i širokom primjenom polisaharidnih i konjugiranih cjepiva za *Haemophilus influenzae* tipa b i *S. Pneumoniae*, tijekom vremena su se promijenili glavni uzročnici upala pluća. Ipak, *S. Pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i MRSA još su uvijek najčešći bakterijski patogeni povezani s parapneumoničnim izljevom i empijemom. Prevalenciji bakterija mora se pristupati s oprezom. Raspon identificiranih mikroorganizama varira s obzirom na brzinu uzimanja uzoraka pleuralne tekućine, načinom uzgoja kultura i drugih mikrobioloških tehnika identifikacije, te prethodnog liječenja antibioticima (8,9). Više od 90% izolata *S. Pneumoniae* koji uzrokuju kompliciranu upalu pluća osjetljivi su na penicilin, a udio se povećava od 2000. Određeni sojevi *S. Pneumoniae* otporne su na penicilin i cefalosporin i bili su odgovorni za značajan broj slučajeva nekrotizirajuće upale pluća i empijema (9). Drugi bakterijski uzročnici izljeva odnosno empijema su *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* i *Actinomyces* sp. *S. pyogenes* rijetko uzrokuje empijeme u inače zdrave djece, a češće u djece s podležećim bolestima kao komplikacija infekcije varicella zoster virusom ili djece s imunodeficijencijom (10). Mali broj izljeva uzrokuju virusne infekcije te *Mycoplasma pneumoniae*, no ovakvi slučajevi najčešće ne zahtijevaju intervenciju. Također pojava parapneumoničnog izljeva moguća je komplikacija pulmonalne tuberkuloze ili nekih gljivičnih infekcija (kokcidiodomikoza) (11). Uzročnici nozokomijalnih infekcija pleure su MRSA, ostali stafilokoki i enterobakterije (12).

Određene kronične bolesti mogu povećati rizik od pojave parapneumoničnog izljeva u djece. Naime, u znanstvenom istraživanju koje je proveo Hoff sa suradnicima, od 61 djeteta s parapneumoničnim izljevom ili empijemom, 11% imalo je predisponirajuću

bolest ili stanje (8). Predisponirajući problemi uključuju imunodeficijencije, gripu, malignitet, Downov sindrom, kongenitalnu trombocitopeniju, cerebralnu paralizu, prethodnu operaciju, tuberkulozu, kongenitalnu bolest srca, nedonošenost, kao i anamnezu strikture jednjaka te cističnu fibrozu (13).

### 3.2. PATOFIZIOLOGIJA PLEURALNIH IZLJEVA

Pleuralni izljev je nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru između parijetalne i visceralne pleure. U normalnim uvjetima u apikalnom dijelu parijetalne pleure stvara se mala količina tekućine s udjelom proteina od 1 g/dL. Odvodnja se vrši limfnom drenažom. Dio tekućine se drenira i putem visceralne pleure. Pleuralni izljev može biti transudat (<30 g/L proteina), gdje radi neravnoteže hidrostatskog i osmotskog tlaka dolazi do izlaska tekućine u pleuralni prostor. Neki od uzroka transudata osim upale su kardijalna dekompenzacija, ciroza jetre ili hipoalbuminemija u nefrotskom sindromu (14).

Eksudat (> 30 g/L proteina) je uzrokovan izlaskom tekućine u pleuralni prostor zbog procesa koji povećavaju kapilarnu propusnost. Dolazi do eksudacije tekućine, stanica, proteina i drugih sastojaka seruma, a razina glukoze i pH su najčešće uredni. Eksudativni izljevi u djece najčešće su parapneumonični, tj. javljaju se u kombinaciji s upalom pluća ili apscesom pluća, ali mogu biti uzrokovani tuberkulozom, autoimunom bolešću ili zloćudnom infiltracijom (14).

Upala pleure se često pojavljuje kao sekundarna posljedica upale pluća, apscesa u području pluća ili kao infektivno pogoršanje bronhiektazija. Osim upalnih uzroka, treba spomenuti komplikacije invazivnih i dijagnostički postupaka. Oni uključuju pleuralni prostor, traume, rupturu jednjaka, transdijafragmalno širenje upalnog procesa, ali i

bronhijalnu opstrukciju. S druge strane primarne pleuralne infekcije najčešće su uzrokovane hematogenim širenjem uzročnika descendentno iz gornjih dišnih putova ili gingive.

Razvoj parapneumoničnog izljeva događa se u tri klinički značajne faze. One predstavljaju kontinuirani spektar, a jedna faza može progredirati u drugu unutar nekoliko sati ili dana. Nekomplicirani izljev predstavlja prvu fazu, koja traje približno 24 do 72 sata. Nakupljanje tekućine izravna je posljedica povećane količine intersticijske tekućine koja prolazi kroz visceralnu pleuru, ali i povećane kapilarne propusnosti radi nakupljanja proupalnih citokina interleukina- 8 (IL8) i tumor nekroza faktora alfa (TNF- $\alpha$ ). U ovoj fazi je mikrobiološka kultura izljeva negativna, pH tekućine je uredan ( $>7.20$ ), razina glukoze i laktat dehidrogenaze su u granicama normale. Odgovor na antibiotsku terapiju je u ovoj fazi najčešće dobar, a potreba za drenažom izljeva je rijetka. Neliječeni eksudativni izljevi razvijaju se u fibrinopurulentne izljeve. Ova druga faza traje sedam do deset dana i karakterizira je pozitivna mikrobiološka kultura. Dolazi do bakterijske invazije u pleuralni prostor, što uzrokuje nastanak empijema. U pleuralnoj tekućini nakuplja se velik broj polimorfonuklearnih stanica. Zbog fagocitoze i lize stanica dolazi do snižavanja vrijednosti pH ( $<7.20$ ) te snižavanja razine glukoze radi upotrebe od strane bakterija i neutrofila. Rijetko, fibrinopurulentni izljevi mogu imati pH u normalnom ili čak u alkalnom području. Ova je pojava ograničena na nekoliko patogena (npr. *Proteus* spp.) koji svojim enzimskim djelovanjem mogu povisiti pH tekućine. Liza neutrofila povećava koncentraciju laktat dehidrogenaze na vrijednosti veće od 1000 i.j/L, odnosno dolazi do porasta  $>3$  puta iznad gornje granice. Kritična karakteristika fibrinopurulentne faze je poremećaj fiziološke ravnoteže između zgrušavanja i fibrinolize unutar pleuralnog prostora. Tada nastaju komplicirani izljevi. Nekoliko je posrednika aktivacije kaskade koagulacije i inhibicije fibrinolize: TNF- $\alpha$

potiče oslobađanje inhibitora aktivatora plazminogena iz mezotelnih stanica pleure, a uočena je i povećana razina inhibitora aktivatora plazminogena-2 te snižena razina tkivnog aktivatora plazminogena (tPA). Taloženje fibrina dovodi do stvaranja adhezija i lokulacija čime je drenaža ovakvih izljeva otežana (12).

Otprilike dva do četiri tjedna od nastanka empijema nastupa treća faza poznata kao organizacijska faza. U ovoj fazi dolazi do rasta fibrinoblasta na parijetalnoj i na visceralnoj pleuralnoj površini te se stvara neelastična membrana, takozvana „pleuralna fibroza“ što ograničava ekspanziju pluća, narušava plućnu funkciju i stvara trajni potencijal za infekciju. Torakocenteza je u ovoj fazi najčešće neučinkovita i moguća terapija je kirurška dekortikacija (12). Daljnje komplikacije su neuobičajene u djece, kao što je bronhopleuralna fistula, apsces pluća ili perforacija kroz zid prsnog koša.

### 3.3. KLINIČKA SLIKA

Nekrotizirajuća upala pluća je komplikacija upale pluća gdje dolazi do stvaranja nekroze, likvefakcije i kavitacija plućnog parenhima. Oko 3,7% svih pneumonija stečenih u zajednici nekrotizira. Studije su, retrospektivnom procjenom incidencije, utvrdile da se ona povećavala u posljednjih 20 godina (15). Srednja dob djece je od dva mjeseca starosti do četiri godine. Pojava parapneumoničnih izljeva karakteristična je za nekrotizirajuću upalu pluća (15).

Simptomi parapneumoničnog izljeva odnosno empijema mogu se manifestirati odmah po prvoj kliničkoj evaluaciji ili se mogu pojaviti tek nakon neuspješnog liječenja upale pluća. Svako dijete s upalom pluća koje je i dalje febrilno 48 sati nakon započetog antibiotskog liječenja, treba ponovno pregledati i isključiti komplikacije pneumonije i stvaranje parapneumoničnog izljeva (16).

Bolesnik može imati klasične simptome pneumonije kao što su febrilitet, kašalj, tahipneja, dispneja, zaduha, slab apetit, fetor oris, letargija i malaksalost. Djeca se također žale na pleuritičnu bol, plitko dišu i često leže na zahvaćenoj strani kako bi smanjili bol. U nekim slučajevima je vidljiva i skolioza radi nagninjanja na stranu pleuralnog izljeva.

Inspekcijom je vidljivo nejednako širenje prsnog koša sa smanjenom pokretljivošću zahvaćene strane. Prisutna je perkutorna muklina s auskultatorno nečujnim šumom disanja i ponekad čujnim pleuralnim trenjem zahvaćene strane. Moguća je pojava cijanoze kao rezultata neusklađenosti ventilacije i perfuzije (16).

Medijastinalni pomak i tenzijski hidrotoraks zabilježeni su u bolesnika s velikim količinama pleuralne tekućine (> 1000 ml), zbog razvoja kompresije pluća. U ove djece česta je i hipoalbuminemija, uzrokovana pomicanjem albumina iz seruma u pleuralni prostor. Treba uzeti u obzir i druge uzroke hipoalbuminemije, uključujući gubitak proteina urinarnim ili gastrointestinalnim traktom te kataboličko stanje organizma (17). Dojenčad sa sumnjom na upalu pluća, posebice ukoliko su febrilna, zahtijeva hospitalizaciju i isključivanje toksičnog šoka i sepse. Starija djeca i dojenčad s umjerenom do teškom pneumonijom, s kliničkim znakovima respiratornog distresa ili hipoksijom ( $SpO_2 < 90\%$ ), također trebaju biti hospitalizirana. Kućna njega djece s malim ili umjerenom velikim izljevima podrazumijeva stalni nadzor i praćenje, a ako ovo nije moguće tada je hospitalizacija nužna (2).

Laboratorijska obrada ovisi o kliničkoj slici, dobi djeteta, težini bolesti i komplikacijama. Većina djece imat će leukocitozu te povišen C reaktivni protein (CRP) i sedimentaciju eritrocita (SE), što je korisno radi razlikovanja bakterijske upale pluća od drugih uzroka. Razina leukocita može biti normalna u imunokompromitirane djece, što otežava dijagnostiku. Periferna eozinofilija može biti prisutna u dojenčadi s afebrilnom upalom



pluća, koju obično uzrokuje *Chlamydia trachomatis*. Reaktanti akutne faze ne koriste se kao jedina odrednica za razlikovanje virusne i bakterijske etiologije upale pluća. Oni su korisni u praćenju tijeka bolesti, odgovora na terapiju i u određivanju duljine terapije. Uobičajena je pojava sekundarne trombocitoze koja doseže vrhunac nakon dva do tri tjedna bolesti. Obično se normalizira nakon tri tjedna bez potrebe za antiagregacijskom terapijom. Pneumokokna infekcija može biti komplicirana hemolitičko uremičkim sindromom (18). Bolesnici s upalom pluća često su dehidrirani i zato treba pratiti elektrolite i po potrebi nadoknaditi gubitak tekućine (2). Razvoj sepse ili teške dehidracije te loše opće stanje indikacije su za prijem djeteta u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL). Bolesnici s dijagnozom teške upale pluća s parapneumoničnim izljevom najčešće su hospitalizirana u JIL-u radi potrebe postavljanja torakalne drenaže, ali i razvoja teških komplikacija kao što je ARDS-a ili toksičnog šok sindroma. U studiji u koju je bilo uključeno 237 djece, umrlo je 18.8% djece koja su razvila ARDS, te čak 59.4% djece u kojih je došlo do toksičnog šok sindroma (19). U neke djece je zbog težine bolesti potrebna endotrahealna intubacija ili neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom u akutnom zatajenju disanja ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ). Prisutnost znakova šoka, hipotenzije, tahikardije i tahipneje zahtijevaju nadzor adekvatne perfuzije, ventilacije i oksigenacije u JIL-u, sve dok se stanje ne stabilizira. Kontinuirani monitoring je neophodan i onih bolesnika koji imaju promijenjeni mentalni status radi hiperkapnije i hipoksemije. Osim kliničke procjene bolesnika i provjere vitalnih parametara, važni kriteriji za primitak u JIL su izrazito poremećene vrijednosti laboratorijskih, mikrobioloških i radioloških nalaza(2,19).

### 3.4. DIJAGNOSTIKA PARAPNEUMONIČNIH IZLJEVA U DJECE

#### 3.4.1. EVALUACIJA BOLESNIKA

Pri sumnji na postojanje komplikacije pneumonije u djeteta, važno je procijeniti ozbiljnost bolesti i potražiti osnovne uzroke, koji su mogli dovesti do parapneumoničnog izljeva.

Anamneza i fizikalni pregled su od izrazite važnosti jer dijete može imati poremećaje koji predisponiraju nastanku komplikacije pneumonije. Tu spadaju djeca s primarnom imunodeficijencom podložna razvoju infekcija, kao i komplikacija istih. Značajke koje mogu ukazivati na imunodeficienciju uključuju ponavljajuće ozbiljne bakterijske infekcije u anamnezi, slabiji rast i razvoj djeteta te prisutnost kroničnih proljeva ili jakog pelenskog osipa. Sumnja na imunodeficienciju u djece su podatak o ponavljajućim infekcijama koje ne reagiraju na standardnu terapiju, dvije ili više teških infekcija, odnosno tri ili više respiratornih infekcija (sinusitisi, otitisi, bronhiolitisi) godišnje ili potreba za antibiotskom terapijom više od dva mjeseca u godini (16).

Osim imunodeficiencije treba isključiti postojanje maligniteta jer postojanje pleuralnog izljeva uvijek može upućivati na malignu bolest. Pridruženi znakovi i simptomi su u ranim fazama vrlo nespecifični te od pojave simptoma do dijagnoze prođe i do par mjeseci. Parapneumonični izljevi se također češće javljaju u djece s prirođenim sindromima (Downov sindrom), prirođenim bolestima, kao što je cistična fibroza, te u djece s cerebralnom paralizom, a isključiti treba i aspiraciju stranog tijela i tuberkulozu. Ovo su sve faktori koje treba uzeti u obzir pri evaluaciji bolesnika s parapneumoničnim izljevima (16).

Pri evaluaciji je opće stanje djeteta obično poremećeno. Najčešći simptomi i znakovi su malaksalost sa smanjenim apetitom, trajna vrućica popraćena zimicama i tresavicama, kašalj i bolovi u prsištu. Djeca obično leže na zahvaćenoj strani radi olakšavanja boli, a prisutni su tahikardija, tahipneja i dispneja. Auskultatorno, ovisno o stadiju izljeva, postoje krepitacije s oslabljenim šumom disanja na strani izljeva ili potpuno nečujno disanje bazalno ili nad cijelim plućnim krilom. Djeca s parapneumoničnim izljevom u zadnjem stadiju mogu imati simptome respiratornog distresa (dispneja, širenje nosnica, uvlačenje juguluma, promjene u mentalnom statusu) i znakove septičnog šoka (2,13).

Pulsna oksimetrija koristi se za utvrđivanje hipoksije i koliko je ona ozbiljna. Razina zasićenja od 92% i niže ukazuje na ozbiljnu bolest. Osim toga potrebno je procijeniti je li dijete dehidrirano kako bi se na vrijeme započela terapija tekućinom (2).

#### 3.4.2. SLIKOVNE METODE

Za dijagnostiku upale pluća u djece pa onda i prisutnost parapneumoničnog izljeva ultrazvučna sonografija (ultrazvuk) je najbolji izbor. U djece treba izbjegavati zračenje kada god je to moguće, a rezultati snimanja su vidljivi odmah, za razliku od radiograma grudnih organa i kompjutorizirane tomografije (CT). Povijesno gledano, ultrazvuk je bio relativno malo korišten u dijagnostici upale pluća. Uglavnom se koristio kao dopunski alat, uz standardni radiogram kod kompliciranih bolesti, odnosno kod prisutnosti parapneumoničnih izljeva. U novije se vrijeme teži smanjenom izlaganju zračenja i smanjenju troškova u zdravstvu, a povećana je dostupnost prijenosne ultrazvučne tehnologije. Time je uzrokovan povećani interes za korištenje ultrazvuka u dijagnostici upale pluća, posebno u dječjoj populaciji. Neposredna dostupnost rezultata je još jedan razlog zbog kojeg je ultrazvuk rado prihvaćen od strane kliničara (16,20).

Unatoč tome, radiogram grudnih organa i dalje je prvi način obrade bolesnika sa sumnjom na pneumoniju. No međutim, on se ne može uzeti kao zlatni standard za dijagnostiku, radi manjka osjetljivosti i specifičnosti te se ultrazvuk pokazao kao bolji izbor. Zbog potencijalno štetnih učinaka izlaganja zračenju, kliničke smjernice ne preporučuju rutinsku uporabu radiograma grudnih organa u akutnoj nekomplikiranoj infekciji donjeg respiratornog sustava cijepljene djece (20). Ultrazvuk je indiciran nakon što se na radiogramu utvrdi postojanje kompliciranog izljeva, za utvrđivanje njegove fluidnosti, veličine, karakteristika i postojanja septi i lokulacija.

Ako se ultrazvuk koristi kao primarna dijagnostička metoda, važan je strukturirani sistematični pristup. On obuhvaća vizualizaciju oba plućna krila, a ukoliko se otkrije patologija jednog dijela pluća, tada se ovaj dio posebno evaluira. Pluća se vizualiziraju u interkostalnim prostorima rotirajući sondu perpendikularno i paralelno s rebrima, iz jednog interkostalnog prostora u drugi u kaudalnom smjeru, od apikalnog do kostofrenikalnog kuta. Vizualizacija parapneumoničnog izljeva ovisi o položaju tijela bolesnika. Vrsta i veličina sonde ovise o dobi i veličini djeteta, a koriste se linearne sonde frekvencije 5 - 15 MHz (4 - 8 MHz u mlađe djece). Ultrazvuk se može primjenjivati dok je dijete u sjedećem ili ležećem položaju. Dojenčad i mala djeca mogu biti i u majčinu krilu (20).

U zdravim plućima samo pleura može biti izravno vizualizirana ultrazvukom, kao glatka hiperehogena linija, koja pri disanju klizi po parijetalnoj pleuri. Ukoliko ovo klizanje izostaje slijedi sumnja na pneumotoraks ili atelektazu (20).

Ultrazvuk solidnih organa u velikoj mjeri se razlikuje od ultrazvuka pluća. Naime, dijagnostika plućnog parenhima dobiva se iz artefakata, a ne primarno iz prikaza samih pluća. Unutrašnjost pluća je nedostupna ultrazvučnim valovima. Uzrok je efekt

potpunog odbijanja valova na granici visceralne pleure i zraka unutar pluća. Dolazi do potpunog odbijanja ultrazvučnih valova, radi velikih razlika u akustičkoj impedanciji na granici dva različita medija. Ukoliko dođe do konsolidacije pluća, tada se pluća prikazuju kao solidni organ na ultrazvučnom prikazu (20).

U dijagnostici bolesnika s parapneumoničnim pleuralnim izljevima, ultrazvuk se koristi za potvrdu postojanja tekućine u pleuralnom prostoru. Prisutnost pleuralnog izljeva ultrazvučno se vidi kao anehogeni prostor. Ukoliko se radi o eksudatu tada je vidljivo ehogeno područje. Također se koristi za određivanje vrste izljeva i procjenu njegovog volumena. Postojanje septi i staničnog derbisa, kao i odsustvo gravitatornog kretanja izljeva, ukazuju na fibrinopurulentni komplicirani izljev. Ultrazvukom se određuje mjesto torakocenteze ili postavljanja torakalnog drena. Ultrazvuk je superioran i nad CT-om u detekciji ranih septacija i lokulacija izljeva (16,20).

Unatoč navedenom, radiogram grudnih organa i dalje je osnovna metoda evaluacije parapneumoničnih izljeva. Radiogramom grudnih organa može utvrditi i potreba za torakocentezom ili za postavljanjem drena. Bolesnike je potrebno slikati u ležećem i uspravnom položaju, kako bi se provjerila fluidnost pleuralnog izljeva. Također se utvrđuje je li on jednostavan ili kompliciran. Fluidni pleuralni izljev, koji pripada kategoriji jednostavnih parapneumoničnih izljeva, na radiogramu osobe u ležećem položaju bit će prikazan u liniji na strani na kojoj bolesnik leži. S druge strane, lokulirani izljev neće prikazivati liniju u skladu s gravitacijom. Radiogram pleuralnog izljeva u uspravnom položaju uključuje prikaz tekućine uz bočni zid prsnog koša, odnosno “znak meniska” u kostofreničnom kutu. Prisutnost aerolikvidnih nivoa sugerira prisutnost mikroorganizama koji stvaraju plinove, ili pak pneumotoraks, perforaciju ili bronhopleuralnu fistulu.

Izljev može biti mali, umjereni ili veliki, a bolesnici s umjerenim ili velikim izljevima na radiogramu grudnih organa trebaju biti dodatno ultrazvučno procijenjeni. Razlog je utvrđivanje veličine i prirode izljeva. Mali izljevi su oni kod kojih se na postraničnom radiogramu grudnih organa vidi širina izljeva do jedan centimetar ili zamućenje zauzima manje od jedna četvrtine hemitoraksa. Na posteroanteriornom radiogramu zamućenje više od jedne četvrtine, ali manje od polovice prsnog koša sugerira prisutnost umjerenog izljeva. Zamućenje više od polovice prsnog koša znači veliki izljev. Ako radiogram pokaže neprozirnost cjelokupnog hemitoraksa takozvani "bijeli izljev", tada je teško prepoznati je li to uzrokovano tekućinom, konsolidacijom ili izvanpulmonalnom masom. Ultrasonografija je ovdje također od pomoći. Bolesnici s ozbiljnim respiratornim smetnjama vjerojatno će imati velik pleuralni izljev i treba ih hitno liječiti. Radiogram grudnih organa služi razlikovanju parapneumoničnih izljeva od drugih uzroka pleuralnog izljeva, poput zatajenja srca (kardiomegalija) i malignih bolesti (limfadenopatija ili lezije kostiju) (16,21).

Naposljetku, CT pluća u dijagnostici nije osobito korisna u utvrđivanju prisutnosti parapneumoničnih izljeva, niti u njihovoj karakterizaciji. Nikada se ne izvodi rutinski. No međutim, CT može biti koristan u evaluaciji nekroze pluća ili prisutnosti apscesa u tom području ili može biti koristan u procjeni plućne bolesti imunokompromitirane djece. Kirurške intervencije, kao što je torakotomija ili torakoskopija, zahtijevaju uporabu CT-a. Razlog je razgraničavanje struktura i isključivanja prisutnosti intratorakalnog apscesa (16).

### 3.4.3. LABORATORIJSKE I MIKROBIOLOŠKE ANALIZE

Svim bolesnicima s parapneumoničnim izljevom potrebno je analizirati kompletnu krvnu sliku. Ona je pogotovo od pomoći ukoliko je analiza pleuralne tekućine negativna, što je slučaj u jednostavnim izljevima. Hemokultura je pozitivna u 2 do 20% bolesnika s kompliciranim parapneumoničnim izljevima (1). Pri analizi uzorka treba uzeti u obzir je li bolesnik prethodno liječen antibioticima, radi mogućnosti lažno negativnih rezultata (1,16).

Ukoliko je dijete pri svijesti i dovoljne starosne dobi tada se može uzeti uzorak sputuma. U slučaju intubacije ili nedovoljne starosti, isti se aspirira. Ove kulture su često nepouzdana za dijagnostiku uzročnika parapneumoničnog izljeva. Patogeni u gornjim dišnim putovima ne moraju nužno biti uzrok bolesti u donjim dišnim putovima i plućima. Također, ukoliko je započeta antibiotska terapija, većina hemokultura i aspirata ostaje negativna. Reaktanti akutne faze, broj leukocita, postotak granulocita, CRP i prokalcitonin koriste se redovito u laboratorijskoj dijagnostici u djece s pneumonijama i u praćenju odgovora na liječenje, a prokalcitonin je vrlo specifičan biomarker za identifikaciju i praćenje bakterijske sepse (16).

Drenaža umjereno velikog i velikog pleuralnog izljeva indicirana je ukoliko nije lokuliran. Mali, nekomplikirani izljevi obično se povlače uz antibiotsku terapiju i ne zahtijevaju drenažu. Svaki uzorak pleuralne tekućine šalje se na mikrobiološku, citološku i biokemijsku analizu. Također se izvode molekularno dijagnostički testovi, test lančane reakcije polimeraze (PCR), test lateks aglutinacije za detekciju pneumokoknog antigena te drugi testovi koji su osjetljiviji na identificiranje patogena. Ovi testovi su od izrazite koristi ukoliko je bolesnik ranije primio antibiotsku terapiju i kod kojih se očekuju negativne hemokulture. PCR test iz pleuralne tekućine više je specifičan i osjetljiv od PCR testa iz uzorka krvi. Ispitivanje aglutinacije lateksom

identificiralo je pneumokokni antigen u pleuralnoj tekućini u 90% slučajeva empijama uzrokovanih pneumokokom. Specifičnost ovog testa je 95% (22).

Iz uzoraka nazofarinksa i orofarinksa ključno je razlikovati kolonizaciju mikroorganizmima od patogenih mikroorganizama koji uzrokuju bolest. Djeci kojoj je nemoguće uzeti uzorak sputuma, može se učiniti fleksibilna bronhoskopija s bronhoalveolarnom lavažom. Ovo je rijetko indicirano, najčešće u slučajevima aspiracije stranoga tijela kao uzroka pleuropneumonije (16,23).

Citološka analiza izljeva je važna radi utvrđivanja etiologije izljeva. Broj bijelih krvnih zrnaca veći od 10000 - 50000 st/ $\mu$ L karakterističan je za komplicirane parapneumonične izljeve. Kronični eksudati, tuberkulozni i maligni izljevi karakterizirani su prevladavanjem mononukleara ili eritrocita, osobito ukoliko u anamnezi nema traume toraksa (13,24). Odsutnost konsolidacije plućnog parenhima, pneumonije, vrućice ili prisutnost medijastinalne mase ili limfadenopatije, indikacija su za citološku analizu usmjerenu prema traženju maligne etiologije (13,24).

Za djecu je karakterističan eksudatni izljev kojeg karakteriziraju  $\text{pH} < 7.0$ , niske razine glukoze (oko 2.2 mmol/L) i razine laktat dehidrogenaze (LD)  $> 1000$  i.j.. Treba spomenuti kako prema trenutnim smjernicama nema potrebe za mjerenjem koncentracija LD-a i glukoze u pleuralnoj tekućini (23). Potreba za drenažom ovisi o kliničkom statusu te količini izljeva na radiogramu grudnih organa i ultrazvučnom nalazu. Nakon drenaže, vrši se biokemijska analiza izljeva. Transudati u djece su rjeđi kod upala pluća, ali ipak mogući, pogotovo kod one koja imaju predisponirajuću bolest (16,24). Transudat je bistra tekućina, bijele do žute boje s niskim udjelom fibrinogena.  $\text{pH}$  transudata  $< 7.3$ , a udio proteina je manji od 30 g/L. Eksudati su tamniji, hemoragični izljevi, s visokom udjelom fibrinogena,  $\text{pH} > 7.3$ , a udio proteina veći od 30 g/L. Za razlikovanje transudata od eksudata već 45 godina se koriste Lightovi kriteriji



(25). Prema ovim kriterijima omjer razine proteina u pleuralnom izljevu prema serumskom proteinu mora biti viši od 0.5, pleuralna LD prema serumskoj viša je od 0.6; aktivnost pleuralnog LD mora biti viša od 200 IU/L (25).

Za biokemijska ispitivanja, važno je čuvati uzorke pleuralne tekućine zatvorene, na 0°C, kako bi se izbjegle lažne promjene pH ili razine glukoze. Ispitivanje treba izvršiti odmah ili u roku dva sata od drenaže. Naime, pH se smanjuje ako se tekućina čuva na sobnoj temperaturi, a povisi nakon izlaganja atmosferskom zraku (13).

Kompletna i diferencijalna krvna slika ordiniraju se svakodnevno radi praćenja tijekom bolesti. Anemija je prisutna u oko 20% slučajeva, a uobičajena je pojava sekundarne trombocitoze (13). Hiponatrijemija može biti uzrok sindroma neprimjerenoga lučenja antidiuretskog hormona (SIADH), što se također može povezati s plućnom etiologijom (13).

Ako su prisutni čimbenici rizika za tuberkulozu ili postoje znakovi i simptomi kao što je kronični kašalj, gubitak težine ili hilarna adenopatija provodi se tuberkulinski kožni test. Može se učiniti i krvni kvantiferonski test otpuštanja interferona gama (IGRA) te PCR (13). Potrebno je izmjeriti plinove u arterijskoj i venskoj krvi težih bolesnika. Ovi testovi mogu dokazati metaboličku, respiratornu ili miješanu acidozu uzrokovanu teškom upalom pluća, sepsom ili akutnim respiratornim zatajenjem (13).

### 3.5. LIJEČENJE BOLESNIKA

U liječenju parapneumoničnih izljeva u djece koriste se medicinski i kirurški postupci. Ciljevi liječenja uključuju sterilizaciju pleuralne šupljine, rezoluciju pleuralne tekućine i ekspanziju pluća (16). Odabir vrste liječenja ovisi o bolesnikovu zdravstvenom stanju i težini kliničke slike, bolesnikovu respiratornu funkciju, veličinu pleuralnog izljeva te odgovor na prethodno započeto liječenje. Ukoliko im je pružena odgovarajuća njega,

većina bolesnika dječje dobi postiže dobre rezultate liječenja, za razliku od odraslih kod kojih je morbiditet i mortalitet puno viši radi kroničnih plućnih bolesti. Najčešće je potrebna hospitalizacija dječje populacije, na pedijatrijskom plućnom odijelu ili JIL-u. Indikacije za hospitalizaciju uključuju dob mlađu od šest mjeseci, bakterijemiju ili respiratorni distres te neuspjeh ambulantnog liječenja ili nemogućnost pravilne kućne njege (16,24).

Djeca dobrog općeg stanja s malim izljevima i bez respiratornog distresa obično se liječe ambulantno oralnom antibiotskom terapijom širokog spektra. Potrebni su ponavljajući kontrolni radiogrami ili ultrazvučni pregledi.

Ukoliko je indicirana drenaža izljeva, tada dijete treba hospitalizirati. Također, treba izvršiti procjenu stadija parapneumoničnog izljeva jer se različiti stupnjevi liječe na različite načine (26).

Eksudativna faza rana je faza bolesti koja se liječi primjenom antibiotika i potpunim liječenjem. Djeca imaju dobar biološki potencijal za resorpciju eksudata. No međutim, ukoliko je izjev opsežan potrebna je evakuacija pleuralnog sadržaja da bi došlo do reekspanzije pluća i poboljšavanje učinkovitosti antibiotske terapije. Evakuacija sadržaja vrši se pod kontrolom ultrazvuka, kako bi se izbjegle moguće komplikacije npr. položaj drena ventralno ili pogrešno mjesto punkcije (27). Drenažni postupci nisu učinkoviti u fibrinopurulentnoj fazi jer je obilježava višestruka pregradnja pleuralnog prostora i viskozni infektivni sadržaj. Ukoliko se drenaža ipak izvodi, ona se treba često ponavljati. Često se ipak zamjenjuje drugim terapijskim postupcima (28). Komplicirani izjev također može postati lokularan ili organiziran, ali i prijeći u empijem. Ovaj stadij zahtijeva intenzivnije liječenje, poput fibrinolitičke terapije ili kirurškog debridmana. Djeca s pneumonijom i parapneumoničnim izljevom mogu se prezentirati u bilo kojem

od ovih stadija bolesti. Tijek liječenja ovisi o stadiju u kojem se izljev nalazi i o vrsti terapije koja je bila primijenjena prije sadašnje evaluacije (16,26).

Potrebno je spomenuti i nužnu primjenu potporne terapije djece. Ona uključuje analgeziju i primjenu antipiretika. Prisutnost parapneumoničnog izljeva i empijema nerijetko uzrokuju febrilitet u djece, koji je kliničarima ujedno i dobar pokazatelj učinkovitosti terapije. Vrućica i tahipneja djeteta mogu dovesti u stanje dehidracije pa se bolesniku ukoliko je potrebno ordinira oralna ili intravenska nadoknada tekućine. Pri primjeni tekućine vodi se računa o mogućoj pojavi SIADH. Analgezija se primjenjuje radi pleuritične boli koju uzrokuje prisutnost izljeva radi rastezanja pleure. Prisutnost pleuritične boli uzrokuje „štednju“ disanjem dijela pluća zahvaćenim infiltratom i sustezanje od kašlja. Analgezija u djece je važna kako i za smanjenje boli, tako posljedično i kao pomoć pri ekspanziji pluća. Sedativi se rijetko koriste u ovakvim stanjima jer dodatno mogu narušiti respiratornu funkciju uzrokovanjem centralne respiratorne depresije (26).

### 3.5.1. ANTIBIOTSKA TERAPIJA

Ukoliko je opće stanje djeteta dobro, a parapneumonični izljev mali, izbor liječenja je isključivo antibiotska terapija. Bolesnici se liječe ambulantno. Uz primjenu antibiotika potrebno je redovito pratiti kliničko stanje djeteta i po potrebi ponoviti radiogram grudnih organa i ultrazvučni pregled (2,16). Bolesnici s većim pleuralnim izljevim trebaju biti hospitalizirani i dobiti intravensku antibiotsku terapiju, u dozama koje osiguravaju pleuralnu penetraciju. Pleuralnu tekućinu treba poslati na mikrobiološku analizu. Dok ne stigne nalaz antibiograma, daje se empirijska antibiotska terapija, najčešće cefalosporini (cefotaksim ili ceftriakson). Klindamicin ili vankomicin su lijekovi izbora ukoliko postoji sumnja na infekciju stafilokokima. Danas je sve češća empirijske

intravenske terapije cefotaksima ili ceftriaksona s vankomicinom u izvanbolničkim upalama pluća, radi povećane rezistencije mikroorganizama (2,26). Empirijska antibiotska terapija odabire se u skladu s lokalnim epidemiološkim smjernicama. Ukoliko su djeca potpuno cijepljena i u područjima bez globalne rezistencije na penicilin, bolesnicima se propisuje ampicilin ili penicilin G. Klindamicin se primjenjuje u slučaju alergije na penicilin (2). Naime, najčešći uzročnici kompliciranih upala pluća s izljevima su *S. Pneumoniae*, te *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus* koji je s vremenom razvio rezistenciju na penicilin. Karbapenemi su lijek izbora u slučaju izostanka poboljšanja uslijed liječenja gore navedenom terapijom (16). Djeca kod kojih postoji sumnja na aspiraciju ili nozokomijalnu infekciju moraju dobiti adekvatne antibiotike koji pokrivaju anaerobnu populaciju bakterija. Negativan mikrobiološki nalaz pleuralnog punktata ne sugerira prekid započete antibiotske terapije, pogotovo ukoliko je u bolesnika klinička slika u poboljšanju. Po prisprijeću antibiograma, obično nakon 48 – 72 h primjenjuje se ciljana antibiotska terapija.

Trajanje liječenja je individualno, a intravenska terapija traje sve dok je dijete febrilno ili dok se ne ukloni torakalni dren. Uobičajeno je nastaviti antibiotsku terapiju deset dana nakon prestanka febriliteta djeteta, a antibiotici se tada više ne moraju davati intravenski već se prelazi na oralni način primjene. Oralni način primjene pokazao se jednako učinkovit za liječenje malih parapneumoničnih izljeva. Ovim se načinom izbjegavaju komplikacije radi otvorenog venskog puta (16,26). Za većinu parapneumoničnih izljeva uobičajeno trajanje terapije je dva do četiri tjedna.

### 3.5.2. TORAKALNA DRENAŽA

Mali parapneumonični izljevi, koji na radiogramu grudnog koša zauzimaju manje od  $\frac{1}{4}$  hemitoraksa, ne zahtijevaju torakalnu drenažu (29). Bolesnici s nelokuliranim umjereno velikim i velikim izljevima mogu se liječiti empirijski odabranim antibioticima i torakalnom drenažom. Djetetu se u lokalnoj ili općoj anesteziji, postavlja torakalni dren u pleuralnu šupljinu s ciljem evakuacije patološkog sadržaja. Drenaža se najčešće provodi spajanjem na negativan tlak (30). Kontinuirana drenaža posebno je važna ako bolesnik ima značajne respiratorne smetnje ili u prisustvu velikih izljeva, koji zauzimaju više od polovice hemitoraksa. Drenirani sadržaj uvijek se šalje na mikrobiološku i citološku analizu (16,26).

Prema svjetskoj literaturi ultrazvučni pregled se vrši samo ukoliko bolesnik s umjerenim ili velikim izljevom ima respiratorni distres ili empijem (2). No međutim, prema studiji iz 2021., ultrazvučni pregled i torakalna drenaža svih radiološki dokazanih umjerenih i velikih izljeva (31).

Postupak postavljanja drena vrši se Seldingerovom tehnikom pomoću igle i žice vodilice, prema BTS smjernicama (16). Prema istraživanju iz 2021., u KBC Rijeka do unazad pet godina koristila se tehnika postavljanja drena troakrom, no s obzirom na opasnost od oštećenja okolnih organa, zamijenjena je Seldingerovom tehnikom (16,31). Osim ovih tehnika, može se koristiti i kirurška preparacija (16,31).

Postupak postavljanja drena može provesti istodobno s ultrazvukom ili se prethodno može označiti područje na koži gdje će on postaviti. Potom se čini radiogram grudnih organa, radi provjere položaja drena i vizualizacije mogućeg pneumotoraksa (16). Drenažna cijev mora biti povezana s jednosmjernim drenažnim sustavom, ispod razine prsnog koša. Ukoliko je izljev velik, drenažu treba vršiti postupno. U male djece može

se izdrenirati 10 mL/kg, a u adolescenata 1500 mL tekućine odjednom. Brzina ne smije prijeći 500 mL/h (16). Prisutnost mjehurića u drenažnoj cijevi, sugerira prisutnost atmosferskog zraka, pojavu nekrotizirajuće upale pluća, ili bronhopleuralnu fistulu. Ova stanja najčešće zahtijevaju kiruršku intervenciju, na što se treba posebno obratiti pozornost. Iznenadni prestanak dreniranja pleuralnog sadržaja može ukazivati na pregib cijevi ili začepljenje gustom eksudativnom tekućinom, gnojem ili krhotinama (16). Ukoliko se dogodi začepljenje cijevi gnojnim sadržajem, tada se vrši pažljivo ispiranje fiziološkom otopinom (16).

Klinički čimbenici koji ukazuju na odgovor na terapiju uključuju odsutnost vrućice, poboljšanje apetita i općeg stanja, poboljšanje laboratorijskih nalaza i kliničkog nalaza nad plućima.

Dren se uklanja nakon što volumen patološkog sadržaja postane malen ili prestane, u kratkoj lokalnoj ili u općoj anesteziji (16). Studije preporučuju uklanjanje drena nakon smanjenja brzine drenaže, a ona je prema njima 2 mL/kg u 24 sata (32). Dren se obično prije uklanjanja kroz nekoliko sati stegne te se nakon toga učini kontrolni radiogram grudnih organa, radi vizualizacije mogućeg pneumotoraksa. Ukoliko ga nema, dren se odstranjuje.

Razvoj komplikacija za vrijeme torakalne drenaže, ili nakon uklanjanja drena, ponajviše ovisi o iskustvu kliničara, ali i o tome je li dren postavljen u hitnoći ili elektivno (33). Komplikacije su rijetke u dječjoj populaciji, a uključuju krvarenje na mjestu postavljanja drena, infekciju, razvoj bronhopleuralne fistule, atelektaze ili razdor plućnog parenhima(26). Nadalje, dren može rezultirati vaskularnim ozljedama, nenamjernim ozljedama okolnih organa. Jedna od najčešćih komplikacija umetanja prsne cijevi je malpozicija (31,34). Nepravilno postavljen torakalni dren može dovesti

do razvoja pneumotoraksa ili hemotoraksa. Ovo zahtijeva umetanje dodatnih drenažnih cijevi ili kiruršku intervenciju (34).

Ukoliko bolesnici nemaju dobar klinički odgovor unutar 24 do 48 sati od liječenja antibioticima i postavljanja torakalnog drena, tada je izljev kompliciran i liječi se fibrinolitičkom terapijom ili kirurškim postupcima (26).

### 3.5.3. FIBRINOLITIČKA TERAPIJA

Manji postotak parapneumonih izljeva ipak postaje kompliciran, bilo negnojan lokularan ili empijem. Terapijski postupci za komplicirane parapneumonične izljeve uključuju uz sistemsku primjenu antibiotika i drenažu pleuralnog sadržaja uz fibrinolitičku terapiju i video-asistiranu torakoskopsku kirurgiju (VATS).

Već 1950. fibrinolitička terapija počela se koristiti se kao manje invazivni alternativni pristup liječenju kompliciranih parapneumoničnih izljeva (35). Teorija kojom se vode kliničari pri upotrebi fibrinolitika je utemeljena je u ideji da komplicirane parapneumonične izljeve karakterizira taloženje fibrina. Sposobnost razbijanja fibrina i lokulacija intrapleuralnim fibrinolitikom omogućava bolju uspješnost u postizanju drenaže bez daljnjih kirurških ili mehaničkih intervencija (35).

Intrapleuralna primjena fibrinolitika učinkovita je za komplicirane parapneumonične izljeve i empijeme u pleuralnom prostoru. Ona omogućava bolju drenažu patološkog sadržaja lokalnom fibrinolizom, najčešće bez izazivanja sistemske fibrinolize. Naime fibrinolitici se koriste kod septiranih empijema. Oni dovode do hidrolize fibrinske mreže i do otapanja fibrinskih nakupina. U tu se svrhu koriste streptokinaza, urokinaza, alteplaza i deoksiribonukleaza (DNaza) (31). Meta-analizom u odraslih koji su imali lokulirane izljeve utvrđeno je beznačajno poboljšanje ishoda fibrinolitičkom terapijom u

usporedbi s fiziološkom otopinom, dok je zasebna meta-analiza potvrdila da fibrinolitici smanjuju potrebu za kirurškom intervencijom (36,37).

Streptokinazu je prvi puta upotrijebio Tillett 1949. za liziranje vlažnog pleuralnog materijala i razgradnju lokulusa (38). Streptokinaza je protein izoliran iz beta hemolitičkog streptokoka te se ona u krvi veže za slobodni cirkulirajući plazminogen. Formira se aktivni kompleks koji omogućava prijelaz plazminogena u plazmin, koji hidrolizira fibrin. Prema studiji iz Velike Britanije, streptokinaza ne djeluje na viskoznost pleuralnog sadržaja, već samo razgrađuje fibrin, dok DNAaza smanjuje viskoznost (30,39).

Sigurnost uporabe streptokinaze je upitna radi čestih nuspojava koje ona uzrokuje. U istraživanjima je u 75% bolesnika zabilježena pojava febriliteta, malaksalosti, glavobolje, mučnine, ali i pojava artralgija (40). Pojava ovih nuspojava se smanjila s korištenjem pročišćene streptokinaze, no još uvijek ostaje zabrinjavajuća činjenica da je streptokinaza bila uzrok krvarenja nekih bolesnika (40). Studijama iz 21. stoljeća također zaključuje kako primjena streptokinaze nije smanjila potrebu za kirurškom terapijom, niti vrijeme hospitalizacije (30,39). Također, u studijama su zabilježene i ranije navedene nuspojave, uz pirogene i alergijske reakcije, a u 20% bolesnika terapija je bila bezuspješna (30,38,39).

Urokinaza je prvi puta primijenjena u liječenju parapneumoničnih izljeva 1987 (40). Ona je trombolitičko sredstvo koje je dobiveno iz ljudskih neonatalnih bubrežnih stanica uzgojenih „in vitro“, a svaka molekula urokinaze direktno aktivira jednu molekulu plazmina. Urokinaza je kao dio imunološkog sustava prisutna i u serumu, likvoru, slini, pleuraloj i perikardijalnoj tekućini (41). Postoje ispitivanja u kojima kliničari uspoređuju djelovanje streptokinaze i urokinaze (41). Streptokinaza je indirektni



plazminogeni aktivator, dok je urokinaza direktni. Naime, urokinaza je protein sličan streptokinazi, no izolirana je iz ljudskog urina. Učinkovitost je podjednaka, dok se urokinaza pokazala sigurnija za uporabu (39,40). Još u 20. stoljeću su zabilježeni pozitivni ishodi liječenja urokinazom u lokaliranih izljeva, bez krvarenja na mjestu operativnog zahvata, a zabilježeno je skraćeno vrijeme hospitalizacije bolesnika. Korištenje urokinaze je sigurno i korisno u bolesnika s kompliciranim parapneumoničnim izljevimima, posebice u ranoj fibrinopurulentnoj fazi izljeva (40). Jedna je studija dokazala skraćanje vremena hospitalizacije i izlječenje bolesnika koji su bili liječeni urokinazom i kojima je drenaža učinjena drenovima manjeg kalibra (42). No međutim, postoje studije koje usporedbom urokinaze i VATS terapije dokazuju njihovu jednaku učinkovitost, no VATS je skuplja opcija (43).

Osim toga, treba napomenuti kako je urokinaza i dalje najčešće korišten fibrinolitik, radi svoje učinkovitosti, ali i pristupačnosti (31). Naime, kasnije opisana alteplaza ima prednosti pred urokinazom, no njezina se cijena udvostručila kroz proteklo desetljeće pa je radi toga mnogima nedostupna (44).

U zadnjih nekoliko godina najčešće se koristi fibrinolitik alteplaza koja je tkivni aktivator plazminogena (tPA). Karakterizira ju visoki afinitet za vezanje fibrina, kratak poluživot te aktivnost samo u prisutstvu fibrina. Ima visoku specifičnost i selektivnost (45). Tkivni aktivator plazminogena razvijen je radi nedostataka i nuspojava koje su uzrokovali prijašnji fibrinolitici. On se izravno veže za fibrin te katalizira pretvorbu plazminogena u plazmin, što posljedično dovodi do fibrinolize. Nije povezan s reakcijama preosjetljivosti, zadržava svoju učinkovitost višekratnim korištenjem, a incidencija alergijskih reakcija na alteplazu je niska (45). Istraživanja su pokazala veliku uspješnost u rezoluciji pleuralnih izljeva odraslih, ali i u djece. Naime jedna od tih studija pokazala je uspješnu drenažu kompliciranog pleuralnog izljeva, uslijed

korištenja alteplaze te je primjena rezultirala i smanjenjem volumena pleuralne tekućine (46). Smanjenje volumena pleuralne tekućine zabilježeno je 72 sata od prve primijenjene terapije, a doziranje je bilo dva puta dnevno (46). Ova randomizirana studija pokazala je uspješnost drenaže uslijed korištenja alteplaze, u usporedbi s korištenjem fiziološke otopine (46).

Apsolutne kontraindikacije za lokalnu primjenu su prethodna alergijska reakcija, trauma unutar prethodnih 48 sati, postojanje bronhopleuralne fistule, rizik od krvarenja, sumnja na pneumotoraks (35,47-49).

Razni prikazi slučajeva opisuju uspješno liječenje pedijatrijskih bolesnika s tPA, poboljšanjem kliničke slike i uspješnom drenažom pleuralnih izljeva. Prvi objavljeni slučaj uspješne primjene intrapleuralnog tPA u djeteta, objavljen je 2001., a sugerira preliminarnu učinkovitost u dječjoj populaciji (50). Naime, šestogodišnji dječak primio je intrapleuralno 5 mg tPA razrijeđenog u 50 ml fiziološke otopine. Rezultat je bio poboljšanje drenaže prsnog koša, poboljšanje vidljivo slikovnim metodama te izbjegnuta invazivna kirurška intervencija (50). Slična su zapažanja zabilježena i 2003. u jedne djevojčice (51). Istraživanja su se vodila uspoređivanjem izlaza pleuralnog sadržaja prije i nakon primjene tPA. Razlika u drenaži pleuralne tekućine prije upotrebe tPA u odnosu na uspješnost drenaže nakon primjene tPA, bila je značajna. U pet od šest bolesnika postignuta je potpuna eliminacija izljeva (51).

U retrospektivnoj studiji s 58 djece koja su imala komplicirani parapneumonični izljev, također je potvrđena uspješnost terapije tPA (53). Djeca u dobi od sedam mjeseci do 17 godina liječena su doziranjem tPA na temelju težine, 0,1 mg/kg u 10 – 30 ml fiziološke otopine (maksimalna doza od tri mg), svakih osam sati tijekom tri do četiri dana, sve dok drenaža nije bila manja od 25 ml u 12 sati. Prosječni broj doza po

bolesniku bio je deset. Od 58 procijenjenih bolesnika, u 54 je postignuta eliminacija izljeva, bez zabilježenih smrtnih slučajeva. Od četvero bolesnika, u kojih je tPA terapija bila bezuspješna, troje je podvrgnuto VATS postupku, a jedan je bolesnik imao otvorenu torakotomiju s dekortikacijom i debridementom (53). Studije su također potvrdile bolju učinkovitost tPA od urokinaze u smanjivanju debljine pleure (35).

Kada se govori o nuspojavama lokalne tPA terapije, on je povezan s malim brojem štetnih učinaka. Određeni bolesnici su osjetili blagu bol i nelagodu nakon primjene, no ovo je ublaženo analgeticima (35). Intrapleuralni tPA općenito se dobro podnosi i povezan je sa samo manjim štetnim učincima. Prosječni pad hemoglobina je primijećen u jednoj seriji slučajeva, a opisana su i manja krvarenja u pleuralnu tekućinu (35). Suprotno tome, postoji nekoliko izvješća u kojima nije zabilježen povećan rizik od krvarenja (35). Korištenje tPA u pedijatriji istraženo je putem retrospektivnih studija i dokazi podupiru upotrebu tPA kao prve opcije za liječenje kompliciranih pleuralnih izljeva u djece (35).

Pacijenti nakon neuspješnog pokušaja liječenja fibrinolitičkom terapijom mogu razviti „perzistentnu bolest pleure“ (49). Ukoliko klinički odgovor izostane unutar tri do četiri dana treba zamijeniti drenažnu cijev i razmotriti primjenu VATS-a s dekortikacijom (26,49).

#### 3.5.4. KIRURŠKO LIJEČENJE PARAPNEUMONIČNIH IZLJEVA

U Video-asistirana torakoskopska kirurgija (VATS) je minimalno invazivan operativni zahvat, gdje se torakoskopski vrši toaleta pleuralnog prostora i evakuacija fibrinoznih pregrada (26). Ovome se pristupa ukoliko postoji neuspjeh u antibiotskoj terapiji, fibrinolitičkoj terapiji i torakalnoj drenaži. Ubrzava se tijekom liječenja i poboljšanje kliničke

slike (30). Indikacija za kirurško liječenje jesu znakovi perzistirajuće sepse u bolesnika, perzistirajući plućni sadržaj unatoč liječenju, razvoj kompliciranog izljeva, bronhopleuralne fistule ili pneumotoraks (26). U oko 17% djece trebat će primijeniti VATS kako bi se dovršila drenaža pleuralnog prostora (2). Osim VATS-a postoji i otvorena torakotomija, no ona vrlo rijetko izvodi radi rizika od pojave operativnih i postoperativnih komplikacija (2). Posljednjih 15 godina VATS je postao osnovna kirurška tehnika u liječenju ovog stanja. U usporedbi s otvorenom torakotomijom, ovdje su, između ostalog, puno manji ožiljci na koži, manja ozljeda živaca, mišića i kralježničkih struktura, brži oporavak bolesnika (54).

Odluka o uporabi VATS-a također ovisi o dostupnosti opreme i torakalnog kirurga, zato postoji njegova ograničena upotreba u zemljama trećeg svijeta (16,23,26). Naime kirurg treba biti uključen u proces liječenja djece s parapneumoničnim izljevima od samog početka, kako bi se na vrijeme pristupilo kirurškom liječenju. Danas djeca dolaze u bolnicu u ranijim stadijima bolesti pa je potreba za kirurškim pristupom mnogo rjeđa (16).

Tijekom godina u više studija se uspoređivao nekirurški s kirurški pristup liječenju (2,23,55-57). Jedna je velika studija radila ovu usporedbu na dječjoj i odrasloj populaciji (55). Uspoređena je uspješnost drenaže s ili bez fibrinolitika s VATS-om. Rezultati pokazuju nepostojanje razlike u ishodu liječenja s obzirom na vrstu terapije, za sve dobne skupine (55). VATS skraćuje duljinu hospitalizacije u usporedbi s torakalnom drenažom, no jednaka je uspješnost VATS-a i drenaže uz fibrinolitičku terapiju (55-57). Razlog zašto se više koristi nekirurški pristup liječenju je skupoća VATS-a (56). Nekoliko je studija ipak povezalo VATS s kraćim boravkom u bolnici i smanjenom učestalosti potrebe za ponovnom intervencijom, u usporedbi s drenažom i fibrinolitičkom terapijom (58).

Danas je VATS relativno siguran, a opisani su rijetki slučajevi ozljeda plućnog parenhima, pojava bronhopleuralna fistula i smrtnih ishoda (59).

Kontraindikacije za VATS su rizik od krvarenja, nestabilni hemodinamski status djeteta, akutni abdomen, prirođene ili stečene bolesti srca, peritonitis, politrauma bolesnika (60).

#### 4. RASPRAVA

Parapneumonični izljevi se manifestiraju kao komplikacija upale pluća. Ovu komplikaciju, češće razvijaju djeca s predisponirajućim bolestima i imunodeficijencijama (13). Pojava parapneumoničnog izljeva kao komplikacije dijagnostičkih i invazivnih postupaka danas je rijetka u razvijenim zemljama.

Najčešći uzročnik je i dalje *S.pneumoniae*, a hemokultura i kultura pleuralnog punktata i dalje su dvije najvažnije dijagnostičke metode identificiranja patogena. Empirijsku antibiotsku terapiju treba započeti odmah, a korigirati je po antibiogramu (13).

Teško bolesnom djetetu uvijek treba uzeti detaljnu anamnezu i fizikalni pregled. Pri svakoj sumnji na pneumoniju, treba utvrditi da li se razvio parapneumonični izljev. Bolesniku se tada učini slikovna dijagnostika prsnog koša. Najbolja dijagnostička metoda je ultrazvuk pluća, radi toga što djeca nisu podvrgnuta zračenju, a rezultati snimanja vidljivi su odmah (16,20,31). Unatoč tome, radiogram grudnih organa i dalje je osnovna metoda evaluacije parapneumoničnih izljeva. Po učinjenim pretragama, utvrđuje se potreba za torakocentezom ili za postavljanjem torakalnog drena.

Posebnu pažnju treba obratiti na dojenčad. Ukoliko je dojenče sa sumnjom na upalu pluća febrilno, uvijek zahtijeva hospitalizaciju radi isključenja postojanja sindroma toksičnog šoka i sepse (2). Treba osigurati primitak u jedinicu intenzivnog liječenja svih bolesnika koji imaju znakove šoka, hipotenzije, tahikardije i tahipneje. Osim kliničke procjene bolesnika i provjere vitalnih parametara, važni kriteriji za primitak u JIL su izrazito poremećene vrijednosti laboratorijskih, mikrobioloških i radioloških nalaza (2,19).

Liječenje parapneumoničnih izljeva uvijek započinje primjenom antibiotske terapije. Ukoliko dijete ima umjereno velik ili velik izljev tada se uz antibiotsku terapiju primjenjuje i torakalna drenaža. Danas se najčešće koristi Seldingerova metoda postavljanja torakalnog drena koja se pokazala učinkovita i sigurna.

Bolesnici koji razviju komplicirani izljev nakon liječenja antibioticima i postavljanja torakalnog drena, liječe se fibrinolitičkom terapijom ili kirurškim postupcima (VATS).

Najviše promjena u liječenju djece s parapneumoničnim izljevima vezano je upravo uz fibrinolitičku terapiju. Različite ustanove i smjernice koriste različite fibrinolitike, no izgleda da najbolju uspješnost i mali broj komplikacija ima alteplaza. Razlog njenog rjeđeg korištenja u odnosu na urokinazu je u njezina skupoća (44).

Naposljetku, kirurška terapija koja se koristi u liječenju parapneumoničnih izljeva je video-asistirana torakoskopija (VATS). Zadnjih godina otvorena se torakotomija sve manje primjenjuje. Razlog je bolja edukacija osoblja, bolje video kamere i vizualizacija operacijskog polja te manji opseg operativnih i postoperativnih komplikacija.

## 5. ZAKLJUČCI

- Parapneumonični izljevi su najčešće posljedica bakterijskih upala pluća i zahtijevaju hospitalizaciju bolesnika.
- Najčešći uzročnik je *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae* tip b sve je rjeđi uzročnik upala pluća zbog procijepljenosti sve većeg broja djece.
- Simptomi parapneumoničnog izljeva mogu se manifestirati odmah ili nakon neuspješnog liječenja upale pluća. Bolesnik može imati klasične simptome pneumonije. Djeca se također žale na pleuritičnu bol, plitko dišu i leže na zahvaćenoj strani.
- Za dijagnostiku upale pluća i prisutnost parapneumoničnog izljeva ultrazvuk je najbolji izbor.
- Izbor liječenja ovisi o stadiju izljeva. Nekomplicirani izljevi liječe se antibiotskom terapijom, fibrinopurulentni izljevi i drenažom uz fibrinolitičku terapiju. Organizirani izljevi liječe video-asistiranom torakoskopijom, a samo iznimno otvorenom torakotomijom.



## 6. SAŽETAK

Parapneumonični izljevi se razvijaju kao komplikacija bakterijske pneumonije. Njihova pojava zahtijeva hospitalizaciju. Većina smrtnih slučajeva najčešće nije uzrokovana samim izljevima, već je posljedica akutne upale pluća ili sepse. Stopa smrtnosti je niska, a incidencija je najveća u novorođenčadi. Glavni uzročnik parapneumoničnog izljeva u djece je *S. Pneumoniae*, slijede *Staphylococcus aureus*, MRSA, ostali streptokoki i staphylococci. Uzročnici se mijenjaju s obzirom na pojavu cjepiva i rezistencije na antibiotike. Simptomi se mogu manifestirati odmah ili nakon neuspješnog liječenja upale pluća. Bolesnik može imati klasične simptome pneumonije. Djeca se također žale na pleuritičnu bol, plitko dišu i leže na zahvaćenoj strani. Laboratorijska obrada djeteta ovisi o kliničkoj slici, dobi djeteta, težini bolesti te komplikacijama. Za dijagnostiku prisutnosti parapneumoničnog izljeva ultrazvuk je najbolji izbor. Rezultati snimanja vidljivi su odmah, a izbjegnuto je ozračivanje bolesnika. Razvoj parapneumoničnog izljeva događa se u tri klinički značajne faze, koje predstavljaju kontinuirani spektar. Jedna faza može progredirati u drugu unutar nekoliko sati ili dana. Nekomplicirani eksudativni izljev predstavlja prvu fazu, liječi se antibiotskom terapijom. Neliječeni eksudativni izljevi razvijaju se u fibrinopurulentne izljeve. Ovdje je, uz antibiotsku terapiju, potrebna torakalna drenaža s fibrinolitičkom terapijom. Najbolji fibrinolitik je alteplaza. Treća faza je organizacijska, koja uvijek zahtijeva kirurško liječenje, najčešće VATS.

Ključne riječi: dijete, pleuralni izljev, upala pluća, liječenje

## 7. SUMMARY

Parapneumonic effusions develop as a complication of bacterial pneumonia and these children often require hospitalization. Most deaths are not caused by effusions themselves but are the result of acute pneumonia or sepsis. The mortality rate is low, and the incidence is highest in neonates. The main cause of parapneumonic effusion in children is *S. pneumoniae*, followed by *Staphylococcus aureus*, MRSA, other streptococci and staphylococci. The causative agents change with the advent of vaccines and antibiotic resistance. Symptoms may manifest immediately or after unsuccessful treatment of pneumonia. The patient may have usual symptoms of pneumonia. Children also complain of pleuritic pain, shortness of breath and they prefer laying down on the affected side. Laboratory diagnosis depends on the clinical picture, age, severity of the disease and complications. Ultrasound remains the best choice for diagnosing the presence of parapneumonic effusion. The results are visible immediately, and the patients are not exposed to radiation. The development of parapneumonic effusion occurs in three clinically significant phases, which represent a continuous spectrum. One phase can progress to another within a few hours or days. Exudative effusion is the first stage and is treated with antibiotic therapy. Untreated exudative effusions develop into fibrinopurulent effusions, and then in addition to antibiotic therapy, thoracic drainage with fibrinolytic therapy is required. The best fibrinolytic agent is alteplase. The third stage is organizational, which always requires surgical treatment, most commonly VATS.

Key words: child, pleural effusion, pneumonia, treatment

## 8. LITERATURA

1. Byington CL, Spencer LSY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: Risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis.* 2002;34(4):434-40.
2. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;53(7):25-76.
3. Wiese AD, Griffin MR, Zhu Y, Mitchel EF, Grijalva CG. Changes in empyema among U.S. children in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Vaccine.* 2016 7;34(50):6243-6249.
4. Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):805-13.
5. Krenke K, Urbankowska E, Urbankowski T, Lange J, Kulus M. Clinical characteristics of 323 children with parapneumonic pleural effusion and pleural empyema due to community acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2016;22(5):292-7.
6. Pérez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal

- conjugate vaccines 7/13 valent and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):753–9.
7. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, García-De-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, et al. Impact of introduction of conjugate vaccines in the vaccination schedule on the incidence of pediatric invasive pneumococcal disease requiring hospitalization in Madrid 2007 to 2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):656–61.
  8. Hoff SJ, Neblett WW, Edwards KM, Heller RM, Pietsch JB, Holcomb GW Jr, Holcomb GW 3rd. Parapneumonic empyema in children: decortication hastens recovery in patients with severe pleural infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(3):194-9.
  9. Hardie W, Bokulic R, Garcia VF, Reising SF, Christie CD. Pneumococcal pleural empyemas in children. *Clin Infect Dis*. 1996;22(6):1057-63.
  10. Cowan MR, Primm PA, Scott SM, Abramo TJ, Wiebe RA. Serious group A beta-hemolytic streptococcal infections complicating varicella. *Ann Emerg Med*. 1994;23(4):818-22.
  11. Hendaus MA, Janahi IA. Parapneumonic Effusion in Children: An Up-to-Date Review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(1):10-8.
  12. Koegelenberg CF, Diacon AH, Bolliger CT. Parapneumonic pleural effusion and empyema. *Respiration*. 2008;75(3):241-50.
  13. Janahi IA, Fakhoury MD. Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of parapneumonic effusion and empyema in children. U: UpToDate, Alison G ed.

UpToDate [Internet]. UpToDate; 2020 [citirano 11.05.2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

14. Muzumdar H. Pleural effusion. *Pediatrics in review*. 2012;33(1):45-47.
15. Nicolaou EV, Bartlett AH. Necrotizing Pneumonia. *Pediatr Ann*. 2017;46(2):65-68.
16. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D et al. Paediatric Pleural Diseases Subcommittee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005;60:1–11.
17. Prais D, Kuzmenko E, Amir J, Harel, L. Association of hypoalbuminemia with the presence and size of pleural effusion in children with pneumonia. *Pediatrics*. 2008;121(3),533-38.
18. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):203-8.
19. Koh JWJC, Wong JJ, Sultana R, Wong PPC, Mok YH, Lee JH. Risk factors for mortality in children with pneumonia admitted to the pediatric intensive care unit. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(8):1076-84.
20. Stadler JAM, Andronikou S, Zar HJ. Lung ultrasound for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1412-1419.
21. Himelman RB, Callen PW. The Prognostic Value of Loculations in

- Parapneumonic Pleural Effusions. *Chest*.1986;90(6):852-6.
22. Le Monnier A, Carbonnelle E, Zahar JR, Le Bourgeois M, Abachin E, Quesne G, et al. Microbiological diagnosis of empyema in children: Comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. *Clin Infect Dis*. 2006;42(8):1135-40.
  23. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet*.2020 Sep 12;396(10253):786-798.
  24. Jaffé A, Balfour-Lynn IM. Management of empyema in children. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(2):148-56.
  25. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972;77(4):507-13.
  26. Janahi IA, Fakhoury K. Management and prognosis of parapneumonic effusion and empyema in children. U: UpToDate, Alison G Hoppin ed. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2021 [citirano 13.05.2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
  27. Shankar KR, Kenny SE, Okoye BO, Carty HM, Lloyd DA, Losty PD. Evolving experience in the management of empyema thoracis. *Acta Paediatr*. 2000;89(4):417-20.
  28. Rodriguez ML, Catalan GT. Outcome of pediatric empyema thoracis managed by tube thoracostomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2006;14(2):98-101.

29. Carter E, Waldhausen J, Zhang W, Hoffman L, Redding G. Management of children with empyema: Pleural drainage is not always necessary. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(5):475-80.
30. Antabak A, Tješić-Drinković D, Luetić T, Čavar S, Bogović M, Štern Padovan R et al. Liječenje empijema prsišta u djece. *Liječnički vijesnik [Internet]* 2013. [citirano 28.05.2021.] 2013;135(1-2);0-0.
31. Tomulić KL, Šimunović A, Butorac-Ahel I, Milardović A, Verbić A, Ovuka A, et al. Liječenje djece s patološkim sadržajem u prsištu. *Medicina Fluminensis.* 2021;57(2):183-9.
32. Utter GH. The rate of pleural fluid drainage as a criterion for the timing of chest tube removal: Theoretical and practical considerations. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(6):2262-7.
33. Stawicki SA, Kwiatt M, Tarbox A, Seamon M, Swaroop M, Cipolla J, et al. Thoracostomy tubes: A comprehensive review of complications and related topics. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4(2):142.
34. Jones CW, Rodriguez RD, Griffin RL, McGwin G, Jansen JO, Kerby JD, et al. Complications Associated With Placement of Chest Tubes: A Trauma System Perspective. *J Surg Res.* 2019;239:98-102.
35. Israel EN, Blackmer AB. Tissue plasminogen activator for the treatment of parapneumonic effusions in pediatric patients. *Pharmacotherapy.* 2014;34(5):521-32.
36. Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions: A meta-analysis. *Chest.*

2006;129(3):783-90.

37. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2).
38. Ekingen G, Güvenç BH, Sözübir S, Tuzlaci A, Şenel U. Fibrinolytic treatment of complicated pediatric thoracic empyemas with intrapleural streptokinase. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2004;26(3):503-7.
39. Aydoğan M, Aydoğan A, Özcan A, Tugay M, Gokalp AS, Arisoy ES. Intrapleural streptokinase treatment in children with empyema. *Eur J Pediatr.* 2008;167(7):739-44.
40. Krishnan S, Amin N, Stringel G, Dozor AJ. Urokinase in the management of complicated parapneumonic effusions in children. *Chest.* 1997;112(6):1579-83.
41. Wrotek A, Jackowska T. The role of the soluble urokinase plasminogen activator (suPAR) in children with pneumonia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;209:120-3.
42. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, Wallis C, Balfour Lynn IM. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax.* 2002;57(4):343-7.
43. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, Van Doorn C, Cairns J, Stanojevic S, et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(2):221-7.



44. Kleindorfer D, Broderick J, Demaerschalk B, Saver J. Cost of Alteplase Has More Than Doubled Over the Past Decade. 2017;1-4.
45. Generali JA, Cada DJ. Off-label drug uses: Alteplase: Pleural effusion (parapneumonic) and empyema in children. Hosp Pharm. 2013;48(11).
46. Hanson SJ, Havens PL, Simpson PM, Nugent ML, Wells RG. Intrapleural alteplase decreases parapneumonic effusion volume in children more than saline irrigation. Pediatr Pulmonol. 2015;50(12):1328-35.
47. Demaerschalk BM. Alteplase Treatment in Acute Stroke: Incorporating Food and Drug Administration Prescribing Information into Existing Acute Stroke Management Guide. Curr Atheroscler Rep. 2016;18(8).
48. Marinho RC, Martins JL, Costa S, Baptista R, Gonçalves L, Franco F. Alteplase for Massive Pulmonary Embolism after Complicated Pericardiocentesis. Eur J Case Reports Intern Med. 2019;6(7):001150.
49. Kunisaki SM, Leys CM. Surgical Pulmonary and Pleural Diseases in Children Lung Malformations, Empyema, and Spontaneous Pneumothorax. Adv Pediatr. 2020;67:145-69.
50. Stevens A, Tobias JD. Tissue plasminogen activator as adjunctive therapy of empyema in a child. J Intensive Care Med. 2001;16(6):287-9.
51. Bishop NB, Pon S, Ushay HM, Greenwald BM. Alteplase in the treatment of complicated parapneumonic effusion: a case report. Pediatrics. 2003;111(2).

52. Ray TL, Berkenbosch JW, Russo P, Tobias JD. Tissue plasminogen activator as an adjuvant therapy for pleural empyema in pediatric patients. *J Intensive Care Med.* 2004;19(1):44-50.
53. Feola GP, Shaw CA, Coburn L. Management of Complicated Parapneumonic Effusions in Children. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2003;6(4):197-204.
54. Sehitogullari A, Sayir F, Aydemir Y , Anbar R, Sayhan H. Managing Postpneumonic Empyema Thoracis in Children: Comparison of Different Treatment Options. *Iranian Journal of Pediatrics,* 29(5).
55. Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD010651.
56. St SD, Tsao K, Harrison C, Ann M, Spilde TL, Keckler SJ, et al. Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2009;44(1):106-11.
57. Griffith D, Boal M, Rogers T. Evolution of practice in the management of parapneumonic effusion and empyema in children. *J Pediatr Surg.* 2018;53(4):644-646.
58. Pacilli M, Nataraja RM. Management of paediatric empyema by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) versus chest drain with fibrinolysis: systematic review and meta-analysis. *Paediatr Respir Rev.* 2019;30:42-8
59. Meier AH, Hess CB, Cilley RE. Complications and treatment failures of video-assisted thoracoscopic debridement for pediatric empyema. *Pediatr Surg Int.* 2010;26(4):367-71.

60. Choudhury SR. Minimally Invasive Surgery in Children. *Pediatric Surgery*. 2018;379-82.

## 9. ŽIVOTOPIS

Dora Šimić rođena je 27.10.1995., u Zagrebu. Završila je Osnovnu školu Jordanovac, a svoje srednjoškolsko obrazovanje stekla je u zagrebačkoj XV. Gimnaziji, prirodoslovno-matematičkog usmjerenja. Pohađala je plesnu Školu suvremenog plesa Ane Maletić. Akademске godine 2014./2015. upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij biologije i kemije, nastavnički smjer, na Prirodoslovno-matematičkom Fakultetu u Zagrebu. Akademске godine 2015./2016. upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, koji završava kao redovna studentica. Tijekom studija je aktivna članica udruge studenata CroMSIC, kao članica IFMSA Rijeka 2019. jedna je od članica voditelja tima studenata na razmjeni. Iste je godine aktivno sudjelovala u „Natjecanju u kliničkim vještinama“. Aktivno je sudjelovala na Studentskom kongresu neuroznanosti, a kao dio studentske sekcije časopisa Medicina Fluminensis, napisala je znanstveni članak Prikaz slučaja. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu.