

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET
BANJA LUKA
STUDIJSKI PROGRAM: MEDICINA**



PETRIČEVIĆ MARKO

PNEUMONIJE U OPŠTOJ POPULACIJI

DIPLOMSKI RAD

BANJA LUKA, JUN 2021.

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET
BANJA LUKA
STUDIJSKI PROGRAM: MEDICINA**

DIPLOMSKI RAD

PNEUMONIJE U OPŠTOJ POPULACIJI

Student: Marko Petričević

Mentor: Prof. Dr Kosana Stanetić

Broj indexa : 7154/2014

Banja Luka, jun 2021.

SAŽETAK:

Pneumonija je najteža upalna bolest vezana za respiratorni sistem. Obično je uzrokovana virusom ili bakterijama. Najčešći uzročnici su *Staphylococcus aureus* ili *Streptococcus pneumoniae*. Virusi poput SARS-CoV-2 (koji uzrokuje COVID-19) i virusi gripa mogu izazvati tešku upalu pluća. Od pneumonije umire više ljudi nego od bilo koje druge infektivne bolesti. Više od 90% svih smrti od pneumonije pripada populaciji starijih ljudi. Zastupljenost pojedinih uzročnika bitno je različita kod djece i kod odraslih. Ukupna stopa smrtnosti od pneumonije u bolnicama u Sjedinjenim Državama je manja od 5%. U drugim dijelovima svijeta stope pneumonija i smrtnih slučajeva su mnogo veće, pa tako i kod nas. Ako osoba razvije pneumoniju izbor je svakako davanje antibiotika koji liječe otpornije bakterije, a ako je u datom području trenutno pojava virusa, poput virusa gripa ili COVID-19, praksa zahtjeva i primjenu antivirusnih lijekova umjesto ili zajedno sa antibioticima.

Ključne riječi: pneumonija, pluća, populacija, bakterije, virusi.

ABSTRACT:

Pneumonia is the most severe inflammatory disease related to the respiratory system. It is usually caused by a virus or bacteria. The most common causes are *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus pneumoniae*. Viruses such as SARS-CoV-2 (which causes COVID-19) and influenza viruses can cause severe pneumonia. More people die from pneumonia than from any other infectious disease. More than 90% of all deaths from pneumonia belong to the elderly population. The prevalence of individual pathogens is significantly different in children and adults. The overall mortality rate from pneumonia in hospitals in the United States is less than 5%. In other parts of the world, the rates of pneumonia and deaths are much higher, including in our country. If a person develops pneumonia, the choice is certainly to give antibiotics that treat more resistant bacteria, and if a virus, such as the flu virus or COVID-19, is currently present in the area, the practice requires the use of antiviral drugs instead of or together with antibiotics.

Key words: pneumonia, lungs, population, bacteria, viruses.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	6
2. PNEUMONIJE U OPŠTOJ POPULACIJI	8
2.1. Etiologija i epidemiologija.....	10
3. KLASIFIKACIJA PNEUMONIJA	14
3.1. Tipične pneumonije.....	15
3.2. Atipične pneumonije	17
3.3. Starija klasifikacija pneumonija.....	17
4. DIJAGNOZA PNEUMONIJA.....	18
4.1. Anamneza.....	22
4.2. Bakteriološka dijagnostika	22
4.3. Dokazivanje antigena	23
4.4. Serološka dijagnostika.....	24
4.5. Fizikalni pregled.....	25
4.6. Liječenje.....	26
4.6.1. PSI o CURB-65 skaliranje u procjeni liječenja pneumonija.....	26
4.6.1.1. Pneumonia Severity Index – PSI.....	26
4.6.1.2. CURB 65.....	28
4.6.2. Kriterijumi za procjenu težine pneumonija u opštoj populaciji	29
4.6.3. Primjena terapijskih vodiča za liječenje pneumonija u opštoj populaciji.....	30
4.6.4. Simptomatsko liječenje i suporativne mjere.....	31
4.6.5. Liječenje primarne virusne pneumonije.....	32
4.6.6. Terapija vanbolničkih pneumonija kod prethodno zdravih pacijenata	32
4.6.7. Terapija vanbolničkih pneumonija kod prethodno bolesnih pacijenata.....	34
4.6.8. Prelazak s intravenske na oralnu primjenu antibiotika.....	35
4.6.9. Trajanje liječenja pneumonija u opštoj populaciji.....	35

4.7.	Prognoza i komplikacije	38
4.8.	Tretman teških COVID-19 pnemonija	39
5.	ZAKLJUČAK	442
6.	LITERATURA.....	43

1. UVOD

Upala pluća (lat. *pneumonia*) je akutna infekcija plućnog tkiva uključujući alveolarne prostore i prostor između alveola tj. intersticijum pluća. Može biti uzrokovana bakterijama, virusima, parazitima i gljivicama. Najtipičniji simptomi su: groznica, kašalj, bol u grudima, jeza, drhtavica i dispnoja. Infekcija se može prenijeti između ljudi direktnim kontaktom (obično rukama) ili udisanjem kapljica iz vazduha (kašljanje ili kihanje). Virusi poput SARS-CoV-2 (koji uzrokuje COVID-19) i virusi gripa mogu izazvati tešku upalu pluća. Ponekad će osoba koja ima virusnu infekciju, poput virusa gripa, također razviti sekundarnu bakterijsku infekciju, najčešće od uzročnika kao što su *Staphylococcus aureus* ili *Streptococcus pneumoniae*. Aspiraciona upala pluća nastaje usljed ulaska stranog tijela, obično hrane ili povraćenih masa u pluća iz grla, što iritira disajne puteve i plućno tkivo i povećava šanse za bakterijsku infekciju. Pneumonija se može razviti u bilo kojoj dobi. Međutim, češća je kod starijih ljudi i male djece. Neke osobe su u većem riziku od upale pluća jer imaju već postojeće plućne bolesti, lošu ishranu, otežano gutanje, druge hronične zdravstvene probleme ili probleme sa imunološkim sistemom. Osobe koje konzumiraju cigarete, kao i osobe koje su u kontaktu sa duvanskim dimom imaju veći rizik od razvoja pneumonije.

Pneumonija je uzrokovana brojnim mikroorganizmima, a pojavljuje se u svim dobnim grupama i kod osoba s različitim hroničnim bolestima i oštećenjima imunološkog sistema. Zbog toga pneumoniju karakterišu različiti simptomi i klinički oblici i težine bolesti. Pneumonija je mnogo češća i teža, nerijetko i smrtonosna bolest u starijoj populaciji. Više od 90% svih smrti od pneumonije pripada populaciji starijih ljudi. Najvažniji uzročnici pneumonija u opštoj populaciji su: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, zatim *Haemophilus influenzae*, te respiratorni virusi, a u našoj populaciji i *Chlamydophila psittaci* (psitakoza) i *Coxiella burnetii* (Q-groznica). Neophodna je klinička klasifikacija ovih pneumonija na tipične i atipične, koje je u osnovi etiološko, vrlo važno, jer svrstava pneumoniju u jednu od dvije osnovne grupe koje zahtijevaju različito liječenje. Bolničke (hospitalne) pneumonije vrlo su česte i teške, nerijetko i fatalne bolesti, a uzrokuju ih višestruko rezistentne gram-negativne enterobakterije i *S. aureus*.

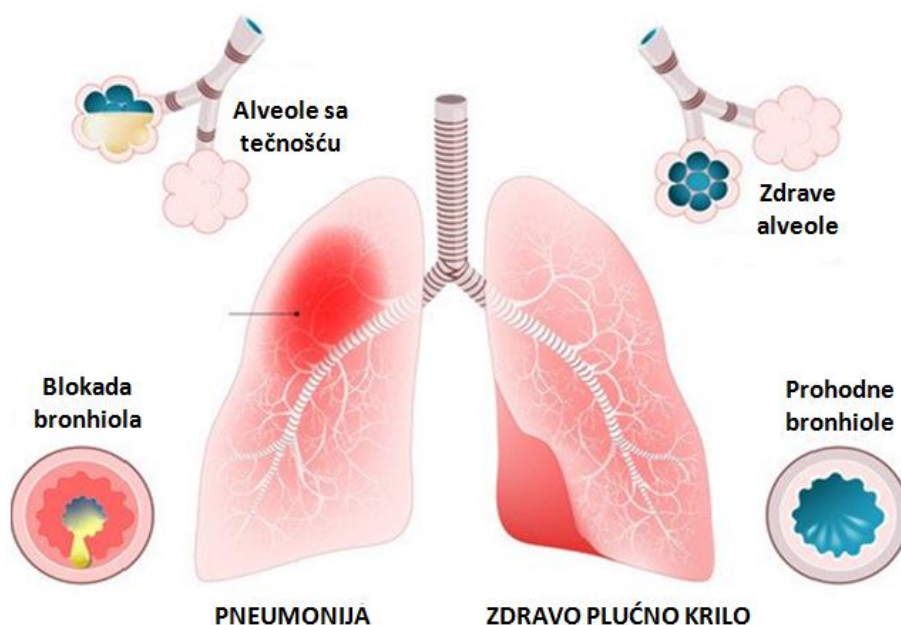
Dijagnostika i liječenje pneumonija, uprkos stalnom napretku, i danas su praćeni brojnim kontroverzama. Danas se uglavnom primjenjuje tzv. *PORT score*¹ kojim se procjenjuje težina bolesti i potreba za hospitalizacijom, odnosno načinom liječenja. Ali, etiološka dijagnostika pneumonija vrlo je zahtjevna, kompleksna i komplikovana, te se etiološka dijagnoza rijetko postavlja prije početka liječenja. Dijagnostički postupak mora biti logičan i adekvatan, uključujući jednostavne postupke, a potom komplikovane i kompleksne. Zato se i danas, a tako će biti i u budućnosti, većina pneumonija započinje liječiti bez dokazanog uzročnika po opštom protokolu liječenja pneumonija. Uobičajeni pristup je davanje antibiotika efikasnih protiv najvjerojatnijih bakterija koje uzrokuju infekciju. Ako osoba razvije pneumoniju izbor je svakako davanje antibiotika koji liječe otpornije bakterije, a ako je u datom području trenutno pojava virusa, poput virusa gripa ili COVID-19, praksa zahtjeva i primjenu antivirusnih lijekova umjesto ili zajedno sa antibioticima. U određenim slučajevima mogu se davati i kortikosteroidi.

U nastavku rada baziraćemo se na karakteristike i specifičnosti pneumonija u opštoj populaciji.

¹ <https://www.mdcalc.com/psi-port-score-pneumonia-severity-index-cap>

2. PNEUMONIJE U OPŠTOJ POPULACIJI

Pneumonija je vodeći uzrok hospitalizacije kod odraslih i djece u svijetu. Pneumonija iz opšte populacije, odnosno stečena izvan bolnice, jest akutna upala plućnog parenhima uzrokovana mikroorganizmima u imunokompetentnih osoba. Upalni infiltrat nastaje u alveolama (*alveolarna; bakterijska pneumonija*) ili u intersticijskom prostoru (*intersticijska; atipična pneumonija*). Uzročni patogen često nije identifikovan. Prospektivna, multicentrična studija Centra za kontrolu i prevenciju bolesti iz 2015. godine identifikovala je odgovorni patogen kod samo 38% slučajeva pneumonije u opštoj populaciji (CAP) kod odraslih kojima je potrebna hospitalizacija [4]. CAP je infekcija plućnog parenhima koja se stiče van bolnica ili ustanova za produženu njegu, što je i tema ovog rada [5].



Slika 1. Prikaz pneumonije u porećenju sa zdravim plućima [4].

Statistički pokazatelji različitih studija pokazuju da su virusni patogeni identifikovani kod oko 27% slučajeva, a bakterijski patogeni kod 14% slučajeva [3]. Kod odraslih pacijenata svih starosnih grupa, humani rinovirus i gripa su najčešće identifikovani virusi [5]. *Streptococcus pneumoniae* je najčešća uzročna bakterija pneumonija u populaciji. *Staphylococcus aureus* i *Enterobacteriaceae* bili su znatno češći među pacijentima kojima je potrebna njega na nivou jedinice intenzivne njege (ICU).

Ostale bakterije identifikovane u CAP-u uključuju *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidophila pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* [5]. Manje uobičajeni bakterijski uzročnici uključuju *Micobacterium tuberculosis*, *Legionella sp.* i *Pseudomonas aeruginosa*. Ove i druge bakterije mogu se smatrati vjerojatnijim kod pacijenata sa određenim faktorima rizika (Tabela 1), [6].

Tabela 1. Faktori rizika i uzročnici kod pneumonija stečenih u zajednici [6].

FAKTORI RIZIKA	UZROČNICI
Domaće životinje	<i>Coxiella burnetii</i> (Q groznica)
AIDS	<i>Aspergillus sp.</i> , <i>Cryptococcus sp.</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Nocardia sp.</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Alkoholizam (aspiracija)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Ptičije fekalne materije	<i>H. capsulatum</i>
Hronična opstruktivna plućna bolest	<i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Legionella sp.</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i>
HIV infekcija	<i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Putovanja, hotelski smještaj, klimatizacija	<i>Legionella spp.</i>
Gripa	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (uključujući MRSA)
Intravenska upotreba droga	<i>M. tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> (uključujući MRSA), <i>S. pneumoniae</i>
Plućni apsces	<i>M. tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> (uključujući MRSA)
Putovanja (nacionalna / međunarodna)	<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides sp.</i> , <i>Hantavirus sp.</i> , Sindrom Zapadnog Nila, Avian influenza

Pneumonije predstavljaju grupu specifičnih infekcija, gdje svaka infekcija ima različitu etiologiju, kliničku sliku i klinički tok bolesti. [1]. Liječenje nekomplikovanih oblika bolesti se vrši na primarnom nivou zdravstvene zaštite, odnosno u ambulantama porodične medicine. Pacijentu se savjetuje mirovanje i smanjenje fizičke aktivnosti tokom akutne faze bolesti, neophodno je obezbijediti adekvatnu hidraciju, a ishrana treba biti tečna i lako probavljiva. Kod bolesnika sa neproduktivnim kašljem preporučuju se antitusici - (blokiraju ili smanjuju refleks kašlja - folkodin), dok se kod bolesnika sa produktivnim kašljem preporučuju ekpektoransi - (otapaju sluz i pomažu njeno iskašljavanje-pentazol). Pored simptomatske terapije osnovu liječenja čine antibiotici koji se uključuju odmah

nakon postavljanja dijagnoze, u početku se propisuju empirijski dok se ne izoluje uzročnik. Komplikovani oblici pnemumonije se liječe u bolničkim uslovima. [1]

Prema novoj klasifikaciji upale pluća, postoje četiri kategorije: stečena u zajednici (CAP), bolnička (HAP), povezana sa zdravstvom (HCAP) i upala pluća povezana sa ventilatorom-respiratorom (VAP), što je prikazano u tabeli 2 [6].

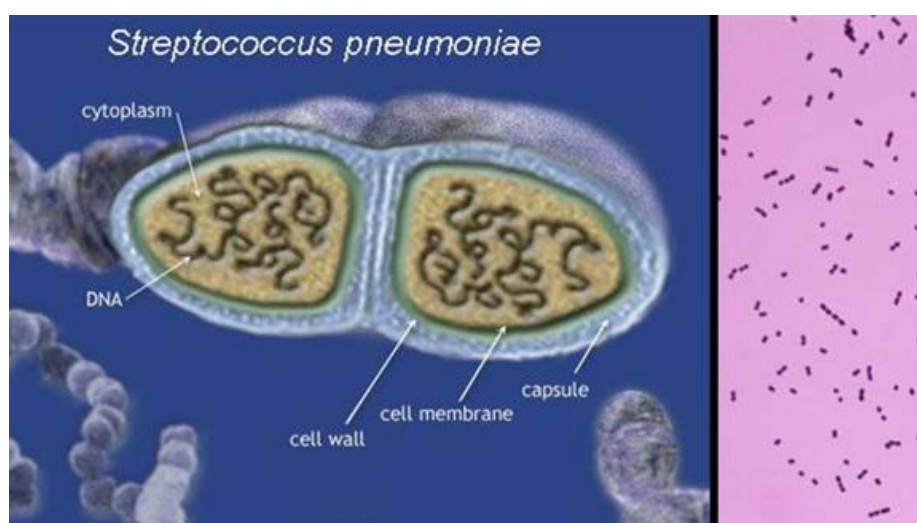
Tabela 2. Vrste pneumonija [6].

VRSTA PNEUMONIJE	KARAKTERISTIKE
CAP	Akutna infekcija plućnog tkiva kod pacijenta koji ga je stekao iz zajednice – opšta populacija
HAP	Akutna infekcija plućnog tkiva koja se razvija 48 sati ili duže nakon hospitalizacije pacijenta koji nije intubiran
VAP	Vrsta bolničke infekcije plućnog tkiva koja se obično razvija 48 sati ili duže nakon intubacije radi mehaničke ventilacije.
HCAP	Akutna infekcija plućnog tkiva stečena u zdravstvenim ustanovama kao što su starački domovi, centri za dijalizu i ambulate ili kod pacijenta na hospitalizaciji u posljednja 3 mjeseca (prethodno uključena u HAP, ali postaje zasebna kategorija nakon što je utvrđeno da je pneumonija posljedica dejstva patogena otpornih na više lijekova (MDR) koji su prethodno bili povezani sa HAP).

2.1. Etiologija i epidemiologija

Etiologija pneumonije u opštoj populaciji je opširna lista izazivača koja uključuju bakterije, viruse, gljivice i parazite. Bakterije su klasično klasifikovane u dva odjeljka na osnovu etiologije, kao „tipični“ i „atipični“ organizmi. Tipični organizmi se mogu uzgajati na standardnim podlogama ili bojiti po “gramu”, ali „atipični“ organizmi nemaju takva svojstva [4]. Tipična upala pluća odnosi se na upalu pluća koju uzrokuju *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, streptokoki grupe A, *Morakella catarrhalis*, anaerobi i aerobne gram negativne bakterije. Atipičnu pneumoniju uglavnom uzrokuju *Legionella spp*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* i *C. psittaci* [3].

Najčešći uzročnici pneumonije stečene u zajednici ili tzv. pneumonije u opštoj populaciji (CAP) je *S. pneumoniae*², zatim *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Najčešći uzroci HCAP i HAP su MRSA (*Staphylococcus aureus*, rezistentni na meticilin), odnosno *Pseudomonas aeruginosa*. Uzročnici VAP uključuju i agense otporne na više lijekova (MDR - MDR je rezistencija bakterije na dva ili više antibiotika koji se uobičajeno koriste u njezinu liječenju.) (npr. *S. pneumoniae*, drugi *Strep spp*, *H. influenzae* i MRSA) i one koji nisu MDR (npr. *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* rezistentni na meticilin, *Acinetobacter spp.* i *Enterobacteriaceae* otporne na antibiotike) bakterijski patogeni [3].



Slika 2. *S. pneumoniae* [3].

Patogeni se razlikuju u zavisnosti od starosti pacijenta i drugih faktora, ali važnost svakog od njih kao uzroka pneumonije stečene u populaciji je neizvjesna jer većina pacijenata ne podliježe temeljnom testiranju, jer čak i uz testiranje specifični agensi su identifikovani u <50% slučajeva [7].

C. pneumoniae čini 2 do 5% pneumonije stečene u populaciji i drugi je najčešći uzrok plućnih infekcija kod zdravih ljudi starih od 5 do 35 godina. *C. pneumoniae* je obično odgovorna za izbijanje respiratornih infekcija u porodicama, u studentskim domovima i u vojnim kampovima za obuku. Uzrokuje relativno benigni oblik upale pluća koji rijetko zahtjeva hospitalizaciju. Upala pluća sa *Clamidia psittaci* (psitakoza) rijetka je

² *Streptococcus pneumoniae* ili *pneumococcus* je gram-pozitivna, sferna bakterija, alfa-hemolitička (u aerobnim uslovima) ili beta-hemolitička (u anaerobnim uslovima), fakultativni anaerobni član roda *Streptococcus*. [2] Obično se nalaze u parovima (diplokokci) i ne čine spore i nisu pokretni. [2] Kao značajna humana patogena bakterija *S. pneumoniae* prepoznata je kao glavni uzročnik upale pluća krajem 19. vijeka i predmet je mnogih studija humoralnog imuniteta.

i javlja se kod pacijenata koji posjeduju ili su često izloženi pticama (tj. Papagajima, ..). Od 2000. godine, incidencija infekcija kože rezistentnim na meticilin *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) je znatno porasla. Ovaj patogen rijetko može da izazove ozbiljnu, kavitacijsku upalu pluća i ima tendenciju da pogađa mlade odrasle osobe [7].

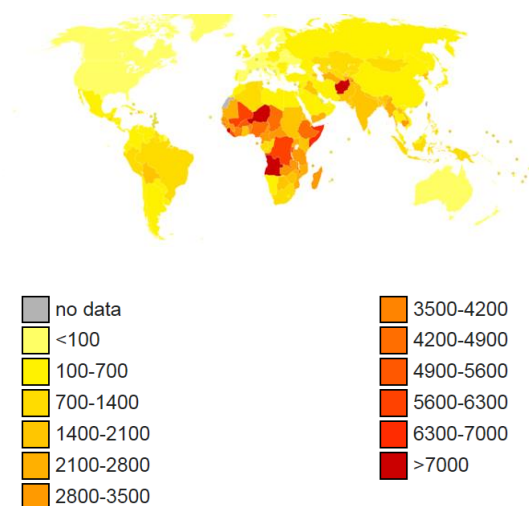
P. aeruginosa je posebno čest uzrok upale pluća kod pacijenata sa cističnom fibrozom, neutropenijom, sindromom napredne stečene imunodeficijencije (AIDS) i / ili bronhiektazijom. Drugi faktor rizika za pneumoniju *P. aeruginosa* je hospitalizacija sa primanjem IV antibiotika u prethodna 3 mjeseca. Mnoštvo drugih organizama izaziva infekciju pluća kod imunokompetentnih pacijenata. Q groznica, tularemija, antraks i kuga su neuobičajeni bakterijski sindromi u kojima pneumonija može biti istaknuta karakteristika. *Tularemija, antraks i kuga treba da pokrenu sumnju u bioterorizam* [7].

Bakterijska superinfekcija može otežati razlikovanje virusne od bakterijske infekcije. Adenovirusi, Epstein-Barr virus i Cocksackie virus su uobičajeni virusi koji rijetko uzrokuju upalu pluća. Sezonska gripa rijetko može da izazove direktnu virusnu pneumoniju, ali često predisponira za razvoj ozbiljne sekundarne bakterijske upale pluća. *Varicella virus* i *Hantavirus* uzrokuju infekciju pluća kao dio varičela kod odraslih i hantavirusnog plućnog sindroma. Koronavirusi uzrokuju teški akutni respiratorni sindrom (SARS), respiratorni sindrom (MERS) i COVID-19 [7].

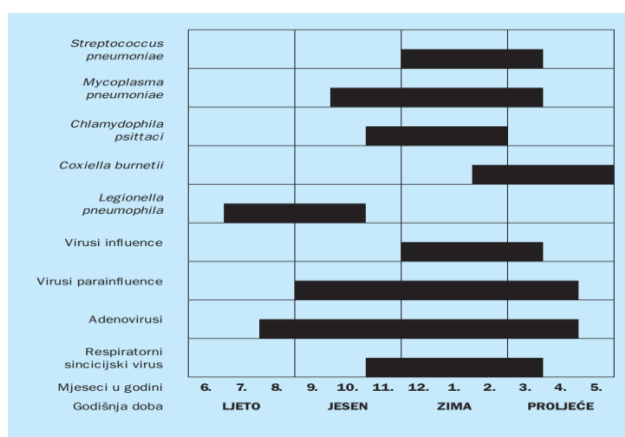
Uobičajeni gljivični patogeni uključuju *Histoplasma capsulatum* (histoplazmoza) i *Coccidioides immitis* (kokcidioidomikoza). Manje česti gljivični patogeni uključuju *Blastomices dermatitidis* (blastomikoza) i *Paracoccidioides braziliensis* (parakokcidioidomikoza). *Pneumocistis jirovecii* često uzrokuje upalu pluća kod pacijenata koji imaju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili su imunosupresivni. Paraziti koji izazivaju plućnu infekciju u razvijenim zemljama uključuju *Tokocara canis* ili *T. cati* (toksokarijaza), *Dirofilaria immitis* (dirofilariasis) i *Paragonimus vestermanni* (paragonimiasis), [8].

Svake godine u Evropi se dogodi 230.000 smrtnih slučajeva uzrokovanih pneumonijom. [9] Pneumonija stečena u populaciji uzrokuje više smrtnih slučajeva u Evropi od bilo kog drugog pojedinačnog zaraznog agensa. U Evropi pneumonija stečena u populaciji ima stopu obolijevanja od 1,7-11 na 1000 ljudi svake godine. Stope pneumonije stečene u populaciji razlikuju se u zavisnosti od zemlje, ali procjenjuje se da je u Evropi zbog ovog stanja godišnje hospitalizovano milion ljudi [9]. Za one starije od 75 godina,

stopa incidencije raste na 75 slučajeva na 1000 ljudi. Otprilike 20–40% osoba oboljelih od pneumonije zahtjeva prijem u bolnicu, a između 5–15% njih je primljeno u jedinicu za intenzivnu njegu. Više slučajeva pneumonije stečene u populaciji javlja se tokom zimskih mjeseci nego u drugo doba godine. Pneumonija se češće javlja kod muškaraca nego kod žena, a češće među crncima nego bjelcima, dijelom i zbog kvantitativnih razlika u sintetizaciji vitamina D nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti [10]. Faktori okruženja kao što su zagađenje vazduha u zatvorenom, izloženost dimu i pretrpani uslovi života povećavaju podložnost zarazi pneumonijom. Takođe, krajem 2019. godine se u svijetu javila pandemija virusa korona, a ovaj virus pored blaže infekcije disajnih puteva može izazvati i tešku pneumoniju sa smrtnim ishodom.



Slika 3. Starosno standardizovani smrtni slučajevi od infekcija donjih disajnih puteva na 100.000 stanovnika u svijetu za 2004. godinu [8].



Slika 4. Karakteristična sezonska raspodjela nekih uzročnika pneumonije u Evropi [12].

3. KLASIFIKACIJA PNEUMONIJA

Prema novim smjernicama pneumonije klasifikujemo na:

- pneumonije u opštoj populaciji,
- hospitalne pneumonije,
- anaerobne pneumonije i
- pneumonije kod imunokomprovitovanih bolesnika.

Pneumonije u opštoj populaciji dijelimo na:

- *primarne* - infekcija se razvija kod prethodno intaktnih, zdravih pluća. Dije se na virusne i bakterijske;
- *sekundarne* - nastaju na već oštećenim plućima ili bronhima.

Pneumonije u opštoj populaciji se javljaju kod osoba u normalnom životnom okruženju ili do 48 sati nakon hospitalizacije. Mnogi patogeni imaju karakteristično sezonsko pojavljivanje, a učestalost pneumonija je najveća u toku prva tri mjeseca u godini, za vrijeme epidemije gripe. Bakterijske pneumonije (streptokokne i stafilokokne) se češće javljaju tokom sezone gripa. Pneumonije izazvane bakterijom *Legionella pneumophila* javljaju se tokom ljetnjih mjeseci, a infekcije rinovirusima i respiratornim sincicijalnim virusima se javljaju početkom i sredinom zime. Za bakteriju *Mycoplasma pneumoniae* karakteristično je javljanje cikličnih epidemija svake 3-4 godine. Razlikujemo primarne bakterijske (tipične) i atipične pneumonije.

3.1. Tipične pneumonije

Naječešći uzročnici tipičnih pneumonija su: *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.

Pneumonija izazvana bakterijom *Streptococcus pneumoniae* - najčešće se javlja kod tri grupe osoba:

- osoba koje imaju hronične bolesti kao što su HOBP ili dijabetes,
- osoba sa kongenitalnim ili stečenim poremećajima imunoglobulina,
- osoba sa smanjenom ili nepostojećom funkcijom slezine.

Karakterise se burnim početkom sa viskom temperaturom iznad 39 stepeni uz pojavu groznice. Prisutni su opšti infektivni simptomi: glavobolja, umor, malaksalost, dijareja, povraćanje. Kašalj je nereproduktivan, kroz par dana postaje produktivan i to gnojan a nekada i sukrvav. Prisutna je bolnost na strani upale koja se pojačava pri inspirijumu. Perkutorno često i potpuna tmulost nad zahvaćenim područjem. U auskultatornom nalazu inspiratorni pukoti, bronhalno disanje, hropce a kod upale pleure i pleuralno trenje.

Od laboratorijskih pretraga nalazi se leukocitoza, neutrofilija, povišen CRP, sedimentacija u urinu. Pojava leukopenije predstavlja loš znak i nepovoljan ishod.

Morfološka slika pluća razvija se kroz 4 faze:

- Faza kongestije (zahvaćeni lobuli pluća su crveni i vlažni. Mikroskopski se može vidjeti vaskularna kongestija, a u alveolama se nalazi proteinska tečnost, razbacani neutrofili i mnogo bakterija);
 - Faza crvene hepatizacije (lobus poprima konzistenciju jetre, alveolarni prostori su prepunjeni neutrofilima, eritrocitima i fibrinom);
 - Faza sive hepatizacije (pluća su suva, siva i tvrda zato što su eritrociti lizirani, a u alveolama je ostao fibrinozno-purulentni eksudat);
 - Faza rezolucije (u većini slučajeva eksudat u alveolama razgrađuju enzimi i preostaje granularni, polutečni debri koji se dijelom resorbuje a dijelom iskašlje).
- [10].

Pneumonija izazvana bakterijom *Haemophilus influenzae* - Postoje dva tipa bakterije sa kapsulom i bez kapsule. *Haemophilus influenzae* sa kapsulom često izaziva pneumoniju kod djece, koja je opasna po život. Kod odraslih osoba sa hroničnim plućnim bolestima kao što su hronični bronhitis, cistična fibroza i bronhiektazije postoji povećan rizik za nastanak hemofilusne pneumonije.

3.2. Atipične pneumonije

Atipične pneumonije predstavljaju infekcije izazvane intracelularnim patogenima (virusi, mikoplazme, hlamidije). Kada organizmi nadvladaju odbrambenu zaštitu domaćina, to uzrokuje širenje infektivnog agensa. Repliciranje patogena pokreće imunološki odgovor domaćina, te nastaju dalje upale, iritacija alveola i oštećenje. To dovodi do sljedećih znakova i simptoma; kašalj, stvaranje ispljuvka, dispneja, tahipneja i hipoksija. Atipične

infekcije rezultiraju manjom konsolidacijom plućnih krila. Stoga se obično kod pacijenata ne pojavljuju klasični simptomi. Otuda potiče uobičajeni izraz „walking pneumonia“. Zanimljivo je da, za razliku od bakterijskih pneumonija, kod atipičnih pneumonija nema zapaljenskog eksudata u alveolarnim prostorima. Kod manje teških oblika, slabljenje bolesti je praćeno ponovnim uspostavljanjem normalne građe. Karakteriše je spori početak, opšti infektivni simptomi su manje izraženi. Javljaju se subfebrilne temperature. Kašalj je nereproduktivan. Perkutorno imamo uredan nalaz, auskultatorno uredan, tek kasnije možemo čuti hropce slabije intenziteta.

Mycoplasma pneumoniae odgovorna je za veliku većinu atipičnih respiratornih infekcija. Međutim, samo oko 10% pacijenata koji se zaraze mikoplazmom razvije upalu pluća. Infekcija *Mycoplasma pneumoniae* češća je kod starijih osoba. Infekcija se može pojaviti tokom cijele godine, a epidemije u malim zajednicama su česte (npr. škole, domovi). Mikroorganizam se prenosi s čovjeka na čovjeka i infekcija se obično polako širi. Jednom kada se razvije infekcija, simptomi mogu potrajati od 4 do 20 dana, a uključuju slabost, kašalj, mialgiju i upalu grla. Kašalj je često suh i izraženiji noću. Pojedinci s već postojećom plućnom bolešću mogu razviti empijem, pneumotoraks ili čak respiratorni distress sindrom.

Chlamydia pneumoniae je takođe čest uzrok infekcije pluća. Infekcija nastaje nakon udisanja kontaminiranih aerosoliziranih kapljica. Infekcija se manifestuje grloboljom, kašaljem i glavoboljom koji mogu trajati više sedmica ili mjeseci. Rendgenski snimak grudnog koša može pokazati blagi infiltrativni proces. Smrt je rijetka, ali se može dogoditi kod bolesnika s popratnim bolestima.

Legionella pneumoniae najpatogenija je od atipičnih bakterija koje uzrokuju infekciju pluća. Postoji nekoliko serotipova, a infekcija se obično događa u neposrednoj blizini. Širenje od drugih ljudi je rijetko. Većina slučajeva ove pneumonije je posljedica udisanja patogena iz vodnih sistema poput vrtloga, opreme za respiratornu terapiju, slavina za vodu i klima uređaja. U kliničkoj slici kod pacijenata sa ovom pneumonijom može doći do promjene mentalnog statusa, do pojave kašlja, povišene tjelesne temperature i respiratornih smetnji. Od atipičnih pneumonija, pneumonija izazvana legionelom može brzo poprimiti težak tok ako se odmah ne liječi. Iako su dodatni plućni simptomi rijetki, mnogi pacijenti razvijaju teški respiratorni poremećaj koji može zahtijevati i mehaničku ventilaciju.

Virusne pneumonije se javljaju kod osoba sa oslabljenim imunološkim sistemom, koje su bile u kontaktu sa inficiranim aerosolima. Najčešći uzročnici su virus influence A, B, C, virus parainfluence 1, 2, 3, 4, RSV, adenovirus i citomegalovirus, koji obično uzrokuje pneumonije kod imunokompromitovanih pacijenata. Virusne pneumonije se najčešće javljaju kod djece.

3.3. Starija klasifikacija pneumonija

Klasifikacije pneumonija su brojne, pa s tim u vezi u literaturi nalazimo da se klasifikacija može vršiti prema trajanju, nastanku, rasprostranjenosti unutar plućnog parenhima, kliničkoj slici, radiološkom nalazu, prema nastanku komplikacija, što je prikazano u tabeli 3. [30].

NAČIN KLASIFIKACIJE	PNEUMONIJA
PREMA TRAJANJU BOLESTI	akutna hronična recidivirajuća
PREMA NASTANKU	primarna sekundarna
PREMA RASPROSTRANJENOSTI UNUTAR PLUĆNOG PARENHIMA	lobarna segmentalna lobularna multilobarna konfluirajuća migrirajuća
PREMA KLINIČKOJ SLICI	tipična atipična
PREMA POSEBNIM RAZLOZIMA NASTANKA	aspiraciona zastojna kondicionirana metastatska
PREMA NASTANKU KOMPLIKACIJA	pleuropneumonija apscedirajuća gangrenozna

Tabela 3. Klasifikacija pneumonija.

4. DIJAGNOZA PNEUMONIJA

Dijagnoza pneumonije postavlja se na osnovu kliničke slike, fizikalnog, radiološkog i mikrobiološkog nalaza (sputuma, krvi, pleuralne tečnosti, transtorakalnog aspirata, bronholavata, tkiva, pri čemu je sputum najčešći klinički uzorak), [14]. Identifikacija uzročnika je od posebne važnosti, jer je tačno utvrđena etiologija osnova adekvatne antimikrobne terapije i efikasnog liječenja. Međutim, i pored brojnih pregleda sputuma često je nemoguće utvrditi etiologiju pneumonije (čak kod više od 50%), [15].

Dijagnostičke metode kod pneumonija se dijele na *neinvazivne* i *invazivne*. *Neinvazivne dijagnostičke metode* obuhvataju radiološki pregled (standardna radiografija, kompjuterizovana tomografija (CT)), bakteriološki pregled sputuma, serološke metode, hemokulturu, sedimentaciju, kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom krvnom slikom, nivo C reaktivnog proteina (CRP) i fibrinogena, osnovne biohemijske analize (bubrežni, jetreni parametri, šećer u krvi, elektroliti), HIV (*Human immunodeficiency virus*) serologiju, puls oksimetriju, plućnu funkciju i gasnu analizu.

Invazivni dijagnostički postupci koji se mogu koristiti kod pneumonija su: transtrahealna aspiracija, bronhoskopija (bronhoalveolarna lavaža-BAL, bronholavaža-BL, uzimanje uzorka za patohistološku i bakteriološku analizu), transtorakalna iglena aspiracija i punkcija, otvorena plućna biopsija, pleuralna punkcija, videoasistirana torakoskopija (VATS), [16].

Dijagnostički redoslijed (algoritam) za pneumonije obuhvata ove postupke:

- klinička evaluacija (anamneza, klinički status, posebno fizikalni nalaz pluća, epidemiološke osobitosti),
- rendgenska obrada i
- laboratorijska, mikrobiološka dijagnostika [17].

Tabela 4. Pneumonija kod odraslih bolesnika: praktični dijagnostički postupci prema vrsti i težini bolesti.

Pneumonija: Oblik bolesti	RTG pluća	Laboratorij	Iskašljaj ¹	AB status	Hemokultura	Urin: Antigen LP	Serologija	Invazivne metode	Napomena
Ambulantno liječenje	+	KKS; SE/CRP							
Liječenje na bolničkom odjelu	+	Standardno ²	Bolesnici s produktiv- nim kašljem	Stariji i dispnoični bolesnici	+	Posebne indikacije	U odabranih bolesnika		Serologija za sve atipične pneumonije na nekim odjelima (iskustvo, edukacija)
Liječenje u jedinici intenzivne skrbi	+	Standardno ² po potrebi i drugo	+	+	+	+	U odabranih bolesnika	Po potrebi	
Imunokom- promitirani bolesnici	+	Standardno ² po potrebi i drugo	+	+	+	+	+	Po potrebi	Iskašljaj: BK, gljive
Neuspjeh liječenja pneumonije	+	Standardno ² po potrebi i drugo	+	+	+	+	+	Po potrebi	Iskašljaj: BK

+ Pretraga je potrebna

¹Mikrobiološki se obrađuje samo iskašljaj koji zadovoljava kriterijume kvaliteta (>25 neutrofila i <10 epitelnih ćelija)

²KKS*, SE**/CRP***, šećer, urea, elektroliti, hepatogram, ELF****, urin

AB status = Acido-bazni status i plinska analiza

LP = Legionella pneumophila

BK = Kochov bacil

*KKS = kompletna krvna slika;

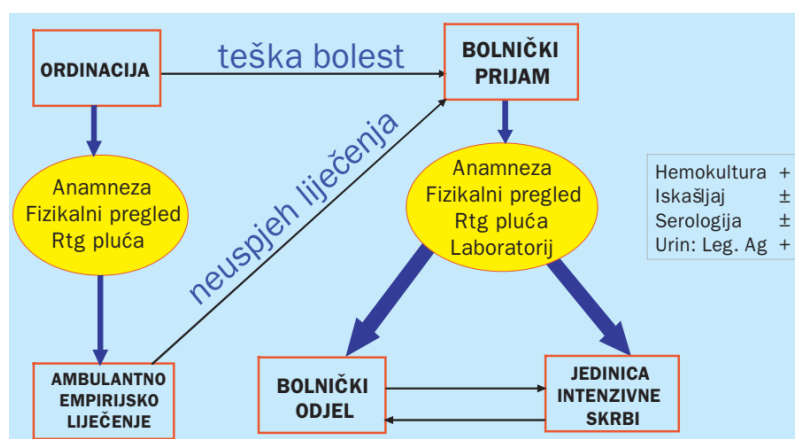
**SE = sedimentacija eritrocita;

***CRP = C-reaktivni protein;

****ELF = elektroforeza

Klinička metoda je indikativna, upućuje na vjerovatnoću postojanja pneumonije. Rendgenska dijagnostika je afirmativna morfološka metoda, a laboratorijska definitivna, etiološka. Ali, etiološka dijagnostika pneumonija vrlo je zahtjevna, kompleksna i komplikovana. To je posljedica velikog broja različitih uzročnih mikroorganizama, kliconoštva i kolonizacije, te teškoća s nabavljanjem odgovarajućih uzoraka za mikrobiološku obradu. Dijagnostički tok mora biti logičan, uključujući jednostavne postupke, a potom komplikovane, poštujući potrebno vrijeme za dobijanje nalaza, specifičnost i osjetljivost metoda, eventualne komplikacije za bolesnika, opremljenost laboratorija i, naravno, cijenu. Potrebno je uvijek kombinovati nekoliko metoda, a nalaze kritički prosuđivati (tabela 4), [17].

Slika 5. Shematski prikaz kliničkog dijagnostifikovanja i zbrinjavanja pneumonija [17].



Brojne su teškoće i nedostaci na putu do konačne etiološke dijagnoze i kada postoje mogućnosti laboratorijske dijagnostičke obrade. Rezultati bakterioloških pretraga raznih uzoraka poznati su tek za nekoliko dana. Danas su, doduše, razvijene i metode za brzo otkrivanje antigena, a i moderne molekularne tehnike, ali su zbog skupoće i visokospecijalizovane opreme i kadrova nedostupne za svakodnevni praktični rad. Vrijednost seroloških pretraga bitno je ograničena njihovom osnovnom karakteristikom retrospektivne dijagnostike. Zato se i danas, a tako će biti i u budućnosti, većina pneumonija počinje liječiti bez dokazana uzročnika [17].

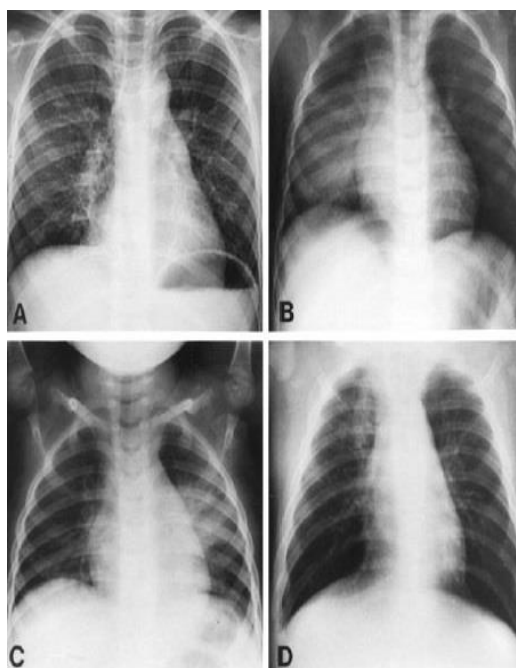
Simptomi i znaci pneumonije su dosta nespecifični i najčešće nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze. Zato otkrivanje pneumoničnog infiltrata Rtg snimkom pluća kod pacijenta sa kliničkom slikom infekcije donjeg dijela disajnog trakta predstavlja zlatni standard za kliničku dijagnozu pneumonije. Rtg snimkom pluća postavlja se konačna klinička dijagnoza pneumonije, utvrđuju se lokalizacija i proširenost infiltrata, otkrivaju se komplikacije (pleuralni izliv, kavitacije, apsces).

Kontrolnim Rtg snimkom prati se regresija ili progresija infiltrata. Obzirom da je nekad infiltrat lokalizovan tako da je na posteroanteriornom (PA) snimku zaklonjen sjenom srca, bilo bi potrebno da se kod svih pokretnih bolesnika napravi i profilna projekcija, tj da se slikaju u dva smjera (posteroanteriorna i profilna projekcija). Rtg nalaz, prema karakteristikama infiltrata, može biti:

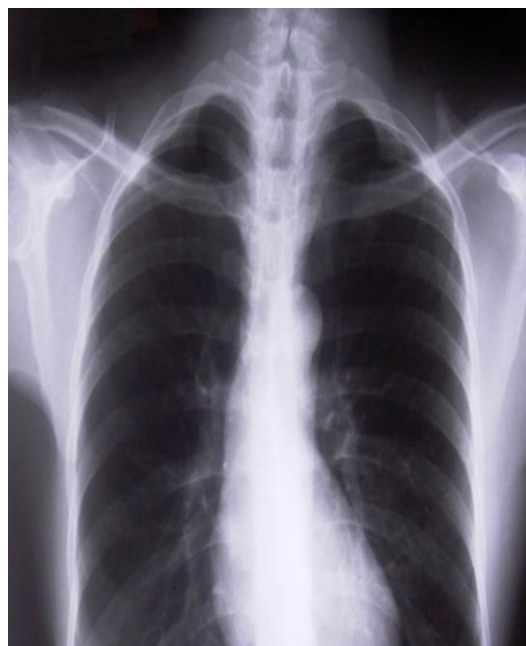
- homogeno zasjenčenje, karakteristično za bakterijsku pneumoniju,
- intersticijski infiltrat (mrljasta neoštro ograničena sjena), karakterističan za atipične uzročnike,

- bronhopneumonični infiltrat (najčešće multifokalan), karakterističan za sekundarne pneumonije,
- kavitacije i raspad tkiva, karakteristični za anaerobne i miješane infekcije
- pleuralne efuzije su češće kod pneumokokne infekcije.

Rendgenski snimak pluća rijetko može da ukaže na uzročnika i razlog nastanka pneumonije, tj. nema etiološki potencijal i ne može sa sigurnošću da razlikuje bakterijsku od virusne (atipične) pneumonije (slika 6 i 7). Ako klinička slika bolesti upućuje na pneumoniju, a Rtg snimak pluća ne otkriva infiltrat, pacijenta treba započeti liječiti kao pneumoniju, a Rtg snimak pluća ponoviti za 24 – 48 časova. To se najčešće viđa kod starijih izrazito dehidriranih bolesnika, a pneumonični infiltrat otkriva se tek nakon odgovarajuće rehidracije.



Slika 6. Rtg prikaz atipične pneumonije.



Slika7. Rtg pneumokokne pneumonije.

4.1. Anamneza

Svakom bolesniku kod koga postoji sumnja da je obolio od pneumonije neophodno je uzeti detaljnu anamnezu, koja obuhvata kliničke simptome i znake, i podatke o životnim okolnostima u kojima se oboljeli nalazio (da li je bio na nekom putovanju, u kontaktu sa oboljelim od respiratorne infekcije, u kontaktu sa životinjama -psitakoza (papagajska groznica). To je rijetka pneumonija uzrokovana bakterijom *Chlamydia psittaci* koja se nalazi uglavnom u pticama kao što su papagaji, golubovi. Ljudi se obično inficiraju udisanjem prašine perja ili otpadaka zaraženih ptica [18].

Veoma je važno ispitati i postojanje kliničkih simptoma vezanih za pneumoniju kao što su: kašalj (da li je kašalj snažniji ujutru, postoji li iskašljavanje krvi, da li je prisutan purulentni sputum), postojanje bola u grudima, preznojavaње tokom noći. Kod atipične pneumonije izazvane mikoplazmom može biti prisutan osip, a kod pneumonije izazvane Legionellom često postoji proliv [19].

4.2. Bakteriološka dijagnostika

Bakteriološke pretrage su usmjerene na direktno ili posredno dokazivanje bakterijskih uzročnika pneumonije iz različitih bolesničkih uzoraka. Pretražuju se: iskašljaj i drugi sekreti iz disajnog sistema pribavljeni aspiracijom bronha i invazivnim dijagnostičkim postupcima (bronhoskopija i bronhoalveolarna lavaža, transtrahealna i transtorakalna aspiraciona punkcija, otvorena biopsija pluća), zatim pleuralni izliv i krv bolesnika, te bris nazofarinksa i ždrijela. Tačna bakteriološka dijagnoza pneumonije može se postaviti samo izolacijom bakterija iz krvi (hemokultura), pleuralnog izliva i materijala pribavljenog invazivnim metodama [18].

Osnovna teškoća pri kultivaciji i interpretaciji nalaza iskašljaja je kontaminacija koja nastaje pri prolazu kroz gornji dio disajnog sistema i usnu šupljinu. Poseban je problem nabavljanje kvalitetnog uzorka, odnosno sekreta iz donjeg dijela disajnog sistema. Kvalitet se može procijeniti iz omjera neutrofilnih leukocita i ćelija pločastog epitela. Dobar je iskašljaj ako pri mikroskopskom pregledu u vidnom polju pod malim povećanjem (x100) sadrži više od 25 neutrofilnih leukocita i manje od 10 ćelija pločastog epitela. *Smanjenje broja neutrofila i povećanje broja epitelnih ćelija upućuje na kontaminaciju.*

Uzorak koji ne zadovoljava ovaj kriterijum nije pogodan za dalju obradu, a najčešće i nije riječ o pravom iskašljaju, nego o sekretu iz gornjeg dijela disajnog sistema [19].

Bakteriološki pregled iskašljaja uključuje dva postupka, direktni mikroskopski pregled razmaza obojenog po Gramu i kultivaciju. Morfološke karakteristike bakterija mogu s određenom vjerovatnoćom već mikroskopski odrediti uzročnika, ako je prisutan kao dominirajući, daleko najbrojniji. Osim bronhoskopije ostale se invazivne metode rijetko izvode radi etiološkog dijagnostifikovanja pneumonija u opštoj populaciji. Indikovane su za dijagnostiku plućnih infiltrata kod imunodeficitarnih i kod bolesnika s AIDS-om, te kod bolesnika kod kojih prethodni dijagnostički i terapijski postupci nisu dali očekivani rezultat [20].

4.3. Dokazivanje antigena

Danas se u kliničkoj praksi dijagnoza nekih uzročnika pneumonije temelji na dokazu njihovih antigena u iskašljaju, ali i u tjelesnim tečnostima (serum, pleuralni izliv, likvor, mokraća) vizualizacijom interakcije bakterijskih antigena i odgovarajućih antitijela. To je vrlo jednostavna i brza metoda, ali nezadovoljavajuće specifičnosti i osjetljivosti. Brzim metodama nije moguće razlikovati kontaminaciju i kolonizaciju respiratornih uzoraka od prave infekcije.

Najveća im je prednost brzina dobijanja rezultata, a nedostatak lažno pozitivni nalazi. Vrlo je uspješna, brza i jednostavna metoda za dokazivanje antigena *L. pneumophila* u mokraći. U najnovije se vrijeme razvijaju i već se u kliničkoj praksi primjenjuju i druge tzv. brze tehnike otkrivanja antigena ili nukleinskih kiselina (tabela 5), [17].

Direktno iz bolesničkog materijala, najbolje iz ispirka nazofarinksa, ali i brisa ždrijela, iskašljaja, pleuralnog izliva, seruma i mokraće, monoklonskim antitijelima i modernim imunološkim tehnikama, kao što su ELISA, direktna imunofluorescencija (DFT) i radioimunoesej (RIA) otkrivaju se antigeni pojedinih uzročnika. Ali, u kliničkoj praksi još nemaju širu primjenu zbog visoke cijene i mogućnosti izvođenja samo u specijalizovanim laboratorijima [17].

Tabela 5. Uzorci i mikrobiološke metode u dijagnostici pneumonija [17].

Uzročnici	Uzorci	Dijagnostički postupci			
		Mikroskopski	Kultura	Serologija	Ostali
Bakterije, aerobne	Iskašljaj, krv, AB, pleuralni izljev, BM	Bojenje po Gramu	+	ELISA, IFT	Dokaz antigena (SIE, ELISA)
Bakterije, anaerobne	AB, pleuralni izljev, krv, BM, sadržaj apscesa	Bojenje po Gramu	+		
Legionele	Iskašljaj, AB, serum, pleuralni izljev, BM	DFT	+	IFT, ELISA	Antigen u mokraći, MMT
Klamidije	Obrisak nazofarinksa, AB, serum, BM	DFT	+	ELISA, IFT, RVK	MMT
Mikoplazma	Iskašljaj, AB, serum, obrisak nazofarinksa		+	ELISA, IFT, RVK	MMT
Rikecija (Q-groznica)	Iskašljaj, AB, serum, pleuralni izljev		+	ELISA, IFT, RVK	
Mikobakterije	Iskašljaj, AB, BM, pleuralni izljev, krv, želučani sadržaj, mokraća	Bojenje po Ziehl-Neelsenu	+		PPD, MMT
Gljive	Iskašljaj, AB, BM, serum	Bojenje eozinom i hematoksilinom	+	SIE, ID	
Virusi	Ispirak nazofarinksa, serum, BM	DFT, EM	+	ELISA, IFT, RVK	
Pneumocistis	AB, BM	Bojenje po Giemsi, toluidinsko plavilo			

Najnovije molekularne tehnike brze, a potpuno tačne identifikacije, na osnovi detekcije strukture nukleinskih kiselina uzročnika, PCR (polimerazna lančana reakcija) i druge već se uvode u kliničku primjenu. Ovim se visokospecifičnim dijagnostičkim testovima iz bolesničkog uzorka danas vrlo uspješno dijagnostifikuju respiratorni virusi, citomegalovirus, hlamidije, legionele, mikoplazma i mikobakterije [18].

4.4. Serološka dijagnostika

Uzročnici se mogu dokazivati direktno, izolacijom i indirektno, utvrđivanjem titra specifičnih antitijela. U svakodnevnom kliničkom radu primjenjuje se samo serološka dijagnostika, a ostale metode samo u posebnim prilikama [17]. Inače, moguća je izolacija gotovo svih uzročnih mikroorganizama, ali je komplikovana, dugotrajna i skupa ili opasna (*Coxiella burnetii*). Izolacija je pogodna za dijagnostiku respiratornih virusa iz ispirka ili brisa nazofarinksa. Češće se izvodi kod djece jer su kod njih virusne pneumonije (RSV) mnogo češće nego kod odraslih. Serološka dijagnostika se bazira na dokazu porasta titra specifičnih antitijela u parnim uzorcima seruma, koje treba uzeti na početku bolesti, te nakon 2 do 3 sedmice. Tek utvrđivanjem najmanje četverostrukog porasta titra antitijela može se dijagnostifikovati stvarni uzročnik. Ta dijagnostika je, dakle, uvijek retrospektivna i služi za potvrdu kliničke dijagnoze [21].

4.5. Fizikalni pregled

Fizikalni pregled se sastoji iz: inspekcije, palpacije, perkusije i auskultacije.

Inspekciju treba usmjeriti na znakove otežano disanja i hipoksemiju, kao što su nemir, cijanoza, korištenje pomocne disjane muskulature, kao i na znakove hronične plućne bolesti kao što su batičasti prsti ili otok oko zglobova.

Inspekcijom se može vidjeti uvlačenje interkostalnih prostora kod težih oblika bolesti i smanjena pokretljivost grudnog koša na mjestu infiltrata. Pacijent je preznojen, blijed, sa vidljivom groznicom. Kod težih oblika pneumonije može doći i do promjene mentalnog statusa (anksioznost, nemir ili konfuzija) [27].

Palpacijom grudnog koša može se naći pojačan pektoralni fremitus nad mjestom infiltrata. Vidi se treperenje zida grudnog koša ako pacijentu kažemo da govori. Konsolidacija pluća je povezana s normalnim ili viskom fremitusom i tupim zvukom pri perkusiji. *Perkusijom grudnog koša* otkriva se perkutorna tmulost kod bolesnika sa tipičnom pneumonijom, dok je kod bolesnika sa atipičnom pneumonijom nalaz uredan. *Auskultacija* je najvažnija metoda fizikalnog pregleda za otkrivanje pneumonije. Kod bolesnika sa tipičnom pneumonijom, postoji pojačan plućni zvuk (ovo disanje ima sve karakteristike normalnog disajnog šuma, samo što je intenzitet jači, glasniji usljed bržeg kretanja vazduha kroz bronhije zdravog dijela pluća), inspiratorni pukoti (kod bolesnika sa lobarnom pneumonijom, u stadijumu tzv hepatizacije, bronhijalno disanje postaje veoma izraženo sa višim tonalitetom. U periodu eksudacije i kasnije u periodu regresije dešava se da bronhijalno disanje nije tako izraženo i da se miješa s normalnim disajnim šumom. Nekada se mogu čuti razni prelazni oblici disajnog šuma, od pooštrenog disajnog šuma s produženim ekspirijumom do izraženog laringotrahealnog huka) ili pleuralno trenje (pleuralno trenje se čuje u inspirijumu i ekspirijumu, ali može povremeno da se izgubi kada se fibrinske naslage pomjere. Najbolje se čuju na mjestu nastanka, posebno pri jačem pritisku stetoskopa na grudni koš i to najviše u bazalnim i bočnim dijelovima pluća. **Na plućnom vrhu se nikad ne čuje jer se pleure u tom dijelu ne pokreću** [18].

4.6. Liječenje

Osnovna pitanja koja se tiču postupaka kod vanbolnički stečenih infekcija donjih disajnih puteva, odnosno pneumonija su:

- Gdje liječiti: ambulantno, hospitalno, u jedinici intenzivne njege,
- Kako liječiti: da li primijeniti antibiotik, koji antibiotik, kako procijeniti odgovor na antibiotik i koja ispitivanja sprovesti ako nema pozitivnog odgovora?

Procjena težine pneumonije bitna je i za donošenje odluke o mjestu liječenja (ambulantno, hospitalno ili u jedinici intenzivne njege). Ova klinička odluka utiče na pravac i intenzitet dijagnostike i terapije, a indirektno i na finansijske troškove. Određivanjem najznačajnijih faktora rizika za ishod liječenja oboljelih od pneumonija, dobija se pravilna i objektivna procjena kliničkog stanja pacijenta pri prijemu u bolnicu, kao i preciznija prognoza toka i ishoda oboljenja. Posljednjih godina, mnoge studije su imale za cilj da identifikuju faktore mortaliteta i razviju pravilo za ishod vanbolnički stečene pneumonije (*Community Acquired Pneumonia-CAP*), koje bi moglo pomoći u donošenju odluke o inicijalnom mjestu liječenja [21].

4.6.1. PSI o CURB-65 skaliranje u procjeni liječenja pneumonija

Na početku terapije veoma je važno da se odluči da li pacijent zahtijeva ambulantno ili bolničko liječenje. To odlučujemo na osnovu dvije skale: Pneumonia Severity Index (PSI) i CURB-65.

4.6.1.1. Pneumonia Severity Index – PSI

Ovo je model predviđanja koji daje bodove na osnovu starosti, komorbiditeta i početne manifestacije. PSI klasa rizika koja direktno korelira sa stopom smrtnosti ima stepene od I do V. Klasa rizika I ima najnižu stopu smrtnosti, dok klasa rizika V ima najvišu stopu smrtnosti. Određivanje PSI klase rizika je proces iz dva koraka. Prvi korak se sastoji iz određivanja da li pacijent spada u kategoriju I. Ovo se određuje isključivo na osnovu istorije bolesti i fizikalnog pregleda. Ako pacijent ima skor 90 i temperatura mu je

>35, ali ≤ 40 onda pacijent pripada kategoriji rizika I i nema potrebe za daljim utvrđivanjem. Ako pacijent ne pripada kategoriji I, sljedeći korak koristi krvne testove (hemijske i ABG) i CXR. Ovi rezultati određuju u koju kategoriju rizika se pacijent smješta (II-V). Koristeći stope smrtnosti, klase rizika I i II se uopšteno mogu tretirati kao pacijenti koji ne zahtijevaju hospitalizaciju, klasa rizika III se može tretirati sa kratkom hospitalizacijom, a klase IV i V zahtijevaju hospitalizaciju. Uzevši u obzir da PSI sistem bodovanja nije formalno potvrđen za HIV-om zaražene pacijente i ne posjeduje specifične promjenljive vezane za infekciju HIV (kao što je broj CD4 T limfocita). Studije koje su koristile PSI sistem kod HIV pacijenata su pokazale svoju korist, posebno kod pacijenata sa visokim brojem CD4 T limfocita. Međutim, do 20% HIV pacijenata ima bakterijske bolesti uprkos niskim PSI rezultatima.

Tabela 6. Procjena težine bolesti prema PSI kriterijumu

Demografski faktori	Poeni
Godine	
Muškarci	Broj godina
Žene	Godine -10
Ljudi u staračkom domu	Godine +10
Prateće bolesti	
Neoplastične bolesti	+30
Bolesti jetre	+20
Kongestivna srčana insuficijencija	+10
Cerebrovaskularne bolesti	+10
Bubrežne bolesti	+10
Fizikalni pregled	
Izmijenjen mentalni status	+20
Frekvencija disanja >30	+20
Sistolni pritisak < 90 mmHg	+20
Temperatura < 35 or > 40 °C	+15
Puls > 125/ min	+10
Laboratorijski i radiografski nalazi	

Arterijski pH < 7.35	+30
Urea > 30 mg/dl	+20
Natrijum < 130 mEq/L	+10
Glukoza > 250 mg/dl	+10
Hematokrit < 30 %	+10
Parcijalni pritisak kiseonika < 60 mmHG	+10
Pleuralni izliv	+10
Ukupni rezultat	

Tabela 7. Način liječenja baziran na PSI skoru

Ukupni skor	Klasa	Način liječenja
Manje od 50 godina, bez komorbiditeta i negativan nalaz na plućima	Klasa 1	Ambulantno
51 – 70 bodova	Klasa 2	Ambulantno
71 – 90	Klasa 3	Dnevni prijem
91 – 130	Klasa 4	Bolnički
> 130	Klasa 5	Jedinica intenzivne njege

4.6.1.2.CURB 65

Curb – 65 kriterijum za procjenu težine bolesti i način skorovanja prikazani su u tabelama 8 i 9.

PARAMETRI	BODOVI
Dezorijentacija	1
Urea preko 7 mmol/l	1
Respiratorna frekvenca $\geq 30/\text{min}$	1
Arterijski krvni pritisak (sistolni ispod 90 mmHg ili dijastolni ispod 60 mmHg)	1
Starost ≥ 65 godina	1

Tabela 8. Procjena težine bolesti prema kriterijumu CURB-65 kriterijumu.

0 ili 1	2	3 – 5
Moguće je kućno liječenje	Razmotriti bolničko liječenje	Bolničko liječenje, a ako je broj bodova 4 i 5 liječenje započeti u jedinici intenzivne njege.

Tabela 9. Procjena težine bolesti prema CURB-65 skoru.

4.6.2. Dodatni kriterijumi za procjenu težine pneumonije u opštoj populaciji

Principi liječenja vanbolničkih pneumonija bazirani su na empirijskom započinjanju terapije, a na osnovu prethodnih saznanja o najvjerojatnijem etiološkom uzročniku infekcije u određenoj kategoriji bolesnika, uslovima pod kojima je infekcija nastala i težini kliničke slike pneumonije. Savremeni vodiči, shodno procjeni težine pneumonija određuju kriterijume za hospitalizaciju, dijagnostičke postupke, dužinu liječenja i primjenu antibiotika. Neophodna karika u liječenju je procena težine pneumonije bazirana na anamnestičkim, demografskim, kliničkim i laboratorijskim parametrima. Parametri za procjenu težine pneumonije koji se analiziraju su: pol, životna dob, postojanje nekog pridruženog oboljenja, procena stanja bolesnika pri objektivnom pregledu (mentalni status, arterijski pritisak, broj respiracija u minutu, srčana frekvencija), procjena laboratorijskih parametara (ureja, glikemija, elektroliti, acidobazni sastav krvi, respiratorni gasovi u arterijskoj krvi i saturacija kiseonikom) i radiografija grudnog koša [22].

Bolesnici sa ukupnim zbirom navedenih bodova < 70 liječe se ambulantno i pripadaju grupama sa niskim rizikom od letalnog ishoda (I, II grupa < od 1%), dok pri zbiru bodova od 71 do 90 (III grupa rizika) postoji dilema ljekara da li je neophodna hospitalizacija. Ukoliko je ukupni zbir bodova od 91 do 130 (IV grupa) procjenjeni rizik iznosi 9%, te je neophodno bolničko lečenje. Bolesnici koji imaju ukupan zbir bodova veći od 130 (V grupa) moraju biti hospitalizovani u jedinicama intenzivne njege kako bi se spriječio visok rizik od smrtnog ishoda koji iznosi oko 30%. Sagledavanje ovih parametara neophodno je prilikom donošenja odluka o hospitalizaciji bolesnika i započinjanja adekvatnog antimikrobnog liječenja, a doprinosi boljem ishodu liječenja [22]. (Tabela 7).

4.6.3. Primjena terapijskih vodiča za liječenje pneumonije u opštoj populaciji

Primjena terapijskih vodiča poštuje principe racionalne antimikrobne terapije, a u cilju optimalnog ishoda liječenja i pomoći ljekaru pri liječenju vanbolnički stečene pneumonije. Pri tome principi racionalne antimikrobne terapije uzimaju u obzir najmanje tri neophodne karike u lancu infekcije: osobine uzročnika infekcije, osobine domaćina i osobine lijeka. Koristimo preporuke evropskih i američkih vodiča: Evropskog respiratornog udruženja (ERS), Britanskog torakalnog udruženja (BTS), Centra za kontrolu bolesti (CDS), Američkog torakalnog udruženje (ATS), Američkog udruženje za infektivne bolesti (IDSA) i Kanadskog udruženje za infektivne bolesti (CIDS), [23].

Danas je od strane svih ekspertskih komiteta za liječenje pneumonija prihvaćen stav da u inicijalnom empirijskom liječenju pneumonija treba primijeniti antibiotik koji djeluje na *S. pneumoniae* i na atipične intracelularne uzročnike. Naravno, uz sve navedene opšte principe liječenja pneumonija, važno je lijek prilagoditi individualnim karakteristikama bolesnika, posebno pri prisustvu alergije ili dodatnih faktora rizika kao što je: dijabetes, srčana ili bubrežna insuficijencija, neoplazme i druga oboljenja [22].

Prema preporukama ERS ambulantno liječenje vanbolničke pneumonije treba započeti jednim od sljedećih lekova: amoksicilin, doksiciklin, makrolidi. Prema preporuci američkih vodiča makrolidi ili doksiciklin su na prvom mjestu ove inicijalne empirijske terapije. Primjena beta-laktamskih antibiotika je zasnovana na baktericidom djelovanju na uzročnike bakterijskih pneumonija, ali oni nemaju efekta na pneumonije izazvane atipičnim intracelularnim mikroorganizmima (atipične pneumonije). Na ove atipične pneumonije izazvane *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* djeluju makrolidi, tetraciklini i hinoloni. Zbog svojih boljih farmakokinetičkih osobina, širim spektrom delovanja, boljom podnošljivošću i jednostavnom primenom, noviji makrolidi (azitromicin i klaritromicin) potiskuju eritromicin, s tim da se azitromicin dugo zadržava na mjestu infekcije, te se primjenjuje kratkotrajno (3–5 dana), [23].

U slučaju neuspješnog liječenja vanbolničke pneumonije, ukoliko postoji sumnja na meticilin rezistentni *S. pneumoniae*, ili alergiju na beta-laktamske antibiotike, savjetuje se primena antipneumokoknih fluorohinolona, levofloksacina i moksifloksacina. Ukoliko se radi o umjereno teškoj vanbolničkoj pneumoniji koja zahtjeva hospitalizaciju prema preporukama CDC, IDSA, CIDS, liječenje se može započeti primjenom fluorohinolona

(levofloksacin, moksifloksacin, gatifloksacin). Ukoliko se radi o teškoj pneumoniji, treba primeniti intravenski beta-laktamski antibiotik (cefalosporin II ili III generacije) u kombinaciji sa makrolidima. Bolesnike koji su hospitalizovani u jedinici intenzivne njege treba lečiti intravenskom primjenom betalaktamskih antibiotika (cefalosporini III generacije) u kombinaciji sa makrolidima ili fluorohinolonima. Ukoliko se sumnja na, ili se tokom hospitalizacije izoluje *Pseudomonas aeruginosa*, tada liječenje započinje antipseudomonasnim beta-laktamskim antibiotikom u kombinaciji sa antipseudomonasnim fluorohinolonima ili sa aminoglikozidima i makrolidima [22].

4.6.4. Simptomatsko liječenje i suporativne mjere

Za sve bolesnike s pneumonijom važne simptomatske mjere su:

- mirovanje (najviše dok je povišena tjelesna temperatura),
- dobra hidracija (uzimanje dovoljne količine tečnosti na usta ili, ako je to nemoguće, primjenom infuzija),
- snižavanje tjelesne temperature,
- smirivanje bola i
- smirivanje kašlja [22].

U liječenju pneumonija osnovni antipiretik i analgetik je paracetamol, a mogu se koristiti i NSAIL (ibuprofen). Kod hospitalizovanih pacijenata provode se i suporativne mjere: praćenje svih vitalnih funkcija (frekvencija disanja, zasićenost arterijske krvi O₂, krvni pritisak, puls, diureza, stanje svijesti), a nepravilnosti se koriguju primjenom O₂ (neinvazivno ili mehaničkom respiracijom), toaletom disajnih puteva, balansiranjem unosa i izlučivanja tečnosti i elektrolita, prevencijom tromboembolije, energičnim liječenjem hroničnih bolesti (dijabetes, HOPB, astma, srčana dekompenzacija, atrijalna fibrilacija, bubrežna insuficijencija). Kortikosteroidi se u pravilu ne koriste u liječenju ovih pneumonija. Pacijente s pneumonijom treba što prije mobilisati i podsticati da ustaju iz kreveta [22].

4.6.5. Liječenje primarne virusne pneumonije

Kod blagih i umjerenih oblika virusnih pneumonija primjenjuju se simptomatski lijekovi: antipiretici i analgetici. Antibiotici nisu potrebni, jer su virusi neosjetljivi. Ukoliko se procijeni da je neophodno, propisuju se antiviroci: amantadine, rimantadin, oseltamivir i zanamivir. Ako je dokazana infekcija sa RSV, bolest se liječi ribavirinom. Kad su uzročnici Herpes simplex virus i Varicella virus daje se aciklovir, a protiv CMV kao uzročnika uvodi se ganciclovir. Teški oblici virusne pneumonije se hospitalizuju, a bolesnicima se daju antivirusni lijekovi, infuzije tečnosti da se spriječi dehidracija, kiseonok i udisanje vlažnog vazduha da se poboljša respiracija. Nema efikasnih lijekova za pneumoniju kad su uzročnici virusi SARS, koronavirusi, adenovirusi, hantavirusi, parainfluenca i H1N1. Primjenjuje se uglavnom suportivna terapija. *Najbolja prevencija pneumonije izazvane influenza virusom je redovna vakcinacija protiv gripa* [23].

Inhibitori neuraminidaze (oseltamivir, zanamivir), ako se primijene u prvih 48 sati od početka simptoma influence, mogu skratiti trajanje bolesti i spriječiti neke komplikacije. Pacijente sa kliničkom dijagnozom primarne virusne pneumonije u sezoni gripe treba liječiti inhibitorom neuraminidaze ne čekajući laboratorijsku potvrdu virusa influence, ako nije prošlo više od 48 časova od početka bolesti. Primjena nakon 48 sati nema opravdanja osim za najteže pacijente u JIL-u (C2). *Oseltamivir* se primjenjuje peroralno (2×75 mg) u trajanju od pet dana. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega i kod dijaliziranih preporučuje se inhalacijska primjena zanamivira. Vrlo je važno što prije, nakon postavljanja kliničke dijagnoze pneumonije, započeti liječenje i antibiotikom, jer se pokazalo da je to jedan od najvažnijih prognostičkih faktora. Liječenje započeto do 4 sata nakon prijema u bolnicu smanjuje smrtnost i dužinu hospitalizacije [23]

4.6.6. Terapija kod vanbolničkih pneumonija kod prethodno zdravih pacijenata

Vanbolničke pneumonije najčešće uzrokuju *S. pneumoniae* (u opštoj populaciji 70 - 80%), *Mycoplasma pneumoniae* 15%, *Chlamydia pneumoniae* 10%, virusi, *Legionella pneumophila*, *H. influenzae*. Posljednjih godina, raste broj pneumonija izazvanih *Mycoplasma pneumoniae*, pa se postotak ambulantno liječenih bolesnika s navedenim uzročnikom povećava i do 37%. Etiologija se djelimično razlikuje i po dobi. Tako je kod

djece od 5 do 14 godina i mlađih odraslih bolesnika do 35 godina u 30 - 60% slučajeva uzročnik *Mycoplasma pneumoniae*, a u ostalih prethodno zdravih pacijenata sa upalom pluća u sličnom procentu uzročnik je *S. pneumoniae*. Kod pacijenata iznad 70 godina *Mycoplasma pneumoniae* je znatno rjeđi uzročnik (2%). Ambulantne pneumonije kod prethodno zdravih pacijenata liječe se, na osnovi pretpostavljenog patogena, benzilpenicilinom, prokain-benzil penicilinom ili amoksicilinom (tabela 10).

Kod preosjetljivosti na *penicilin* primjenjuje se *eritromicin*, s tim da za **eritromicin** postoji više izvještaja o neuspješnosti terapije kod pneumonija izazvanih rezistentnim bakterijama. Terapija pneumokokne pneumonije traje 3 - 5 dana nakon pada temperature na normalnu. U slučaju kliničke slike koja govori za atipičnu pneumoniju mlađe odrasle i dječije dobi uz eventualno pozitivnu epidemiološku anamnezu, treba dati makrolide. Kod odraslih bolesnika može se dati *doksiciklin*, koji je potrebno davati 14 i više dana. *Makrolidi* imaju prednost u slučajevima sumnje na mikoplazmu, a tetraciklini kod suspektne infekcije rikecizom ili psitakozom. Veliki dio vanbolničkih pneumonija kod prethodno zdrave populacije može se liječiti ambulantno, pogotovo ako se radi o atipičnoj pneumoniji koja se rijetko komplikuje. Nažalost, kod određenog broja bolesnika pneumonija se komplikuje, pa se takvi pacijenti moraju hospitalizovati [21].

Tabela10. Doze i trajanje terapije vanbolničke pneumonije kod prethodno zdravih pacijenata [21].

Dijagnoza	Uzročnik	Terapija izbora	Alternativna terapija
Bakterijska pneumonija -bez poticajnih stanja; mlađi od 65 godina	<i>S. pneumoniae</i> , rjeđe ostali uzročnici	Benzilpenicilin* 4 x 2-4 000 000 i.j. iv/im./7-10 dana ili prokainbenzilpenicilin 1 x 1 600 000 i.j. im./7-10 dana ili amoksicilin 3 x 500-1000 mg per os /7-10 dana	Alergija na penicilin: eritromicin 4 x 500mg/ 10-14 dana
Atipična pneumonija	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>C. psittaci</i> , <i>Coxiella burnetti</i>	Eritromicin 4 x 500 mg /14 dana ili azitromicin 1 x 500 mg per os/3 dana	Doksiciklin 2 x 100 mg per os/ 14 dana
Vrlo teška pneumonija (komplikovana bakterijska pneumonija, koja zahtijeva intenzivno bolničko liječenje)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> , G - bakterije	Cefuroksim 3 x 1,5g iv.+ eritromicin 4 x 500 mg, per os ili koamoksiklav 3 x 1,2 g iv + ciprofloksacin 2 x 400 mg iv.	Cefuroksim 3 x 1,5 g iv.+ gentamicin 1 x 240 mg iv. + ciprofloksacin** 2 x 400 mg iv.

* benzilpenicilin nakon normalizacije temperature, treba zamijeniti prokain benzilpenicilinom, eventualno oralnim fenoksimetilpenicilinom

** ciprofloksacin primijeniti u slučaju sumnje na *Legionella*.

Možemo ih prepoznati služeći se rizičnim faktorima donesenim u preporukama Američkog torakalnog društva za postupke u ambulantnim pneumonijama. Od niza rizičnih faktora donosimo jedan dio koji se odnosi na prethodno zdrave pacijente, prilagođen mogućnostima ambulantne dijagnostike kod nas, a to su:

- starost iznad 65 godina,
- hospitalizacija u prethodnih 12 mjeseci,
- promijenjeno stanje svijesti (dezorijentacija, konfuzija),
- hipotermija,
- frekvencija disanja iznad 30/min.,
- krvni pritisak ispod 90/60 mmHg.

Ako nakon 48-72 sata nema pozitivnog kliničkog odgovora, bolesnik se najčešće hospitalizuje, te se primjenjuju cefalosporini II ili III generacije ili aminoglikozidi (gentamicin, amikacin). Dodatkom makrolida (eritromicin, azitromicin) spektar djelovanja proširuje se i na pneumonije izazvane legionelama [21, 22, 23].

4.6.7. Terapija kod vanbolničkih pneumonija kod prethodno bolesnih pacijenata

Kod ambulantnih pacijenata koji boluju od hroničnih bolesti, kao što su HOBP, alkoholizam, dijabetes, hronična bubrežna insuficijencija, srčana dekompenzacija, hronična bolest jetre, imunosupresivna terapija i dr., uzročnici upale pluća donekle se razlikuju. I dalje je najčešći uzročnik *S. pneumoniae* (20-60%), ali su česti i drugi patogeni *H. influenzae* (3-10%), *M. catarrhalis* (1-3%), *M. pneumoniae* (2-30%), te koliformne bakterije (3-10%). Empirijska antibiotska terapija mora obuhvatiti širi spektar te se preporučuju cefalosporini II generacije zajedno sa makrolidima u standardnim dozama [21]. Američko torakalno društvo, osim cefalosporina II generacije, kao alternativnu terapiju navodi kotrimoksazol (sulfametoksazol + trimetoprim), ili beta-laktamski antibiotik sa inhibitorom beta-laktamaze (amoksisilin + klavulanska kiselina, koamoksiklav) sa ili bez makrolida.

Ako pneumonija nastaje poslije virusnih, posebno gripoznih infekcija, treba pretpostaviti posebno mogućnost stafilokokne infekcije. U tom slučaju umjesto cefalosporina II ili III generacije, prednost imaju penicilinaza rezistentni penicilini: flukoksacilin, kloksacilin, oksacilin, a dolaze u obzir i cefalosporini I generacije [22].

4.6.8. Prelazak sa intravenske na oralnu primjenu antibiotika

Danas je prihvaćena praksa da se liječenje pneumonija u bolnici, za razliku od ambulantnog liječenja, započinje parenteralnom primjenom antibiotika, a nakon stabilizacije stanja pacijenta, prelazi se na peroralnu primjenu. Ovakav postupak sekvencijalnog liječenja (engl. *switch therapy*) omogućava bitno skraćivanje hospitalizacije i smanjenje troškova liječenja. Indikatori kliničke stabilnosti pacijenata s pneumonijom:

- normalizacija tjelesne temperature ($\leq 37,5$ C),
- srčana frekvencija $< 100/\text{min}$,
- respiratorna frekvencija $< 24/\text{min}$,
- sistolni pritisak > 90 mmHg,
- saturacija kiseonikom $> 90\%$ ili $pO_2 > 60$ mmHg,
- nepostojanje prepreka u digestivnom traktu,
- normalno psihičko stanje bolesnika [22].

Peroralno liječenje nastavlja se istim antibiotikom ili antibiotikom iz iste grupe. Oko dvije trećine hospitalizovanih pacijenata stekne uslove za prelaz sa intravenske na oralnu primjenu antibiotika već 48 do 96 časova nakon početka liječenja. Odluka se donosi na osnovu kliničkih parametara, a najvažniji su normalizacija tjelesne temperature i stabilizacija vitalnih funkcija. Nakon prelaza na peroralno liječenje većina pacijenata se može otpustiti iz bolnice [22].

4.6.9. Trajanje liječenja pneumonije u opštoj populaciji

Imajući u vidu da je pneumonija akutna, potencijalno teška bolest, potrebno je započeti liječenje antibiotikom odmah po postavljanju dijagnoze, što može predstavljati jedan od prognostičkih parametara. Ukoliko je bolesnik hospitalizovan i liječenje započeto primenom parenteralne antibiotske terapije, po normalizaciji temperature, stabilizaciji vitalnih parametara (stanje svijesti, arterijski pritisak, puls, frekvencija disanja, normalizacija gasne razmjene), prelazi se na peroralnu primjenu antibiotika. Kod većine

bolesnika uslovi za peroralnu terapiju stiču se 24–72 h poslije početka liječenja. Važno je podsetiti na pravilo da poslije 24 ili 48 h treba evaluirati uspjeh terapije. Ukoliko nema početnog odgovora na primenjenu terapiju, ili se kliničko-radiološki nalaz pogoršava, tada terapiju treba korigovati.

Ukupna dužina liječenja vanbolničke pneumonije, sem ukoliko nije u pitanju teška pneumonija ili je došlo do razvoja komplikacija, najčešće traje dve nedelje kada dolazi do normalizacije leukocitoze, pada sedimentacije eritrocita i kliničkog poboljšanja [23].

Tabela 11. Lijekovi koji se koriste u ambulantnom liječenju pneumonija u opštoj populaciji.

Bez komorbiditeta ili rizika za nastanak infekcije sa <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ili MRSA	Amoksisilin ili Doksiciklin ili Makrolidi	Amoksisilin 1000mg/8h Doksiciklin 100mg/12h Azitromicin prvi dan 500mg zatim 250 mg/24h Klaritromicin 500 mg/12 h
Sa komorbiditetima	Kombinovana terapija: amoksiklavom ili cefalosporinima i makrolidima ili doksiciklima ili monoterapija sa fluorohinolonima	Amoksisilin/klavulanska kiselina 500 mg/125 mg/8h, 875 mg/125 mg/12h, 2000 mg/125 mg /12 h ili cefpodoksim 200 mg/12h, cefuroksim 500 mg/12h i azitromicin prvi dan 500mg zatim 250mg/24h Levofloksacin 750 mg/24h moksifloksacin 400 mg/24h gemifloksacin 320 mg/24h

Tabela 12. Lijekovi koji se koriste u terapiji hospitalizovanih pacijenata

Pacijenti sa lakšom kliničkom slikom	Beta laktami i makrolidi ili fluorohinoloni	Ampicilin 1.5-3 g/6h, cefotaksim 1-2 g/8h, ceftriakson 1-2 g/24h i azitromicin 500 mg/24h ili Levofloksacin 750 mg/24 h ili moksifloksacin 400 mg/24h
Pacijenti sa težom kliničkom slikom	Beta laktami i makrolidi ili Beta laktami i fluorohinoloni	Ampicilin 1.5-3 g/6h, cefotaksim 1-2 g/8h, ceftriakson 1-2 g/24h i azitromicin 500 mg/24h ili Ampicilin 1.5-3 g/6h, cefotaksim 1-2 g/8h, ceftriakson 1-2 g/24h i levofloksacin 750 mg/24 h ili moksifloksacin 400 mg/24h

Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od infekcije *Pseudomonas aeruginosa* ili Meticilin rezistentnim stafilokokom preporučuje se empirijska terapija:

- Vankomicin – 15 mg/kg/12h,
- Piperacilin-tazobaktam (4,5 g/6 h),
- Cefepime (2 g / 8 h),
- Aztreonam (2 g / 8 h),
- Meropenem (1 g / 8 h), ili imipenem (500 mg / 6 h).

Po uspostavljanju dijagnoze pneumonije i uvođenju terapije, postavlja se pitanje trajanja dužine terapije. Prema najnovijim smjernicama Američkog torakalnog društva terapija nekomplikovanih pneumonija bi trebala trajati 5 dana, dok se kod prisustva *Pseudomonas aeruginosa* terapija produžava do sedam dana [28, 29].

4.7. Prognoza i komplikacije

Prognoza pneumonije zavisi od mnogih faktora, uključujući starost, komorbiditete i bolničko okruženje (stacionarno ili ambulantno). Pacijenti stariji od 60 godina ili mlađi od 4 godine imaju relativno lošiju prognozu od mladih odraslih. Otpornost na antibiotike, vrlo zabrinjavajuća zbog poboljšanja režima antibiotika, i zarazne bolesti, posebno one poput bakterijske upale pluća, mogu se lako izliječiti. Najčešće komplikacije bakterijske upale pluća su respiratorna insuficijencija, sepsa, multiorganska insuficijencija, koagulopatija i pogoršanje postojećih komorbiditeta. Tri različite komplikacije su metastatske infekcije, apsces pluća i komplikovani pleuralni izliv [24].

Kod zdravih ljudi ishod nakon bakterijske upale pluća je odličan. Međutim, kod ljudi u poodmaklim godinama, plućnim bolestima, imunosupresijom, infekcijom agresivnim gram-negativnim organizmima (*Klebsiella*) i drugim komorbiditetima, ishodi su obično loši. Kada se pneumonija ne liječi, smrtnost prelazi 25%. Pneumonija također može dovesti do opsežnog oštećenja pluća i rezidualnog oštećenja funkcije pluća. Druge prijavljene komplikacije upale pluća koje se javljaju kod 1-5% pacijenata uključuju apsces pluća, empiem i bronhiektazije. Samo liječenje pneumonija je multidisciplinarno. Pored primjene antibiotika, ovim pacijentima je često potrebna fizikalna terapija grudnog koša, konsultacije o ishrani, fizikalna terapija za vraćanje mišićne mase i stomatološka konsultacija. Ključ je edukacija pacijenta o prestanku pušenja i uzdržavanju od alkohola. Dalje, pacijente treba podsticati da uzimaju odgovarajuće vakcine protiv gripe i pneumokoka. Na kraju, važno je edukovati pacijenta o poštovanju antibiotika ako želi potpuno rješavanje zaraznog procesa [13, 14, 15, 16].

4.8. Tretman teških COVID-19 pnemonija

Prema raspoloživim podacima, inkubacija COVID-19 iznosi 2 do 14 dana, s medijanom 5-6 dana. Klinički simptomi se najčešće manifestuju kroz povišenu temperaturu i respiratorne simptome, ponekad opštom slabošću, glavoboljom, gubitkom čula ukusa i mirisa, a rijede i digestivnim simptomima. Teža klinička slika i potreba intenzivnog liječenja češća je u osoba starije životne dobe, kao i u onih osoba koje imaju komorbiditete. [32].

Najčešća prezentacija **teške COVID infekcije** je bilateralna pneumonija sa respiracijskom insuficijencijom. Sistemski oblik infekcije, osim pneumonije, podrazumijeva neurološke simptome, dijarealni sindrom i kardiovaskularne komplikacije. Najčešći simptom bolesti je povišena tjelesna temperatura. Oko 20% bolesnika ima tešku kliničku sliku, od čega oko 6% ima kritičnu bolest.

Ne postoji jedan određen parametar koji bi ukazao u kom pravcu će se bolest razvijati. Kliničko pogoršanje, pogoršanje radiografskog nalaza i produbljivanje hipoksije obično nastaje 7–12 dana od početka bolesti. Klinička slika COVID pneumonija koje se hospitalizuju u jedinicama intenzivne njege (JIN) može biti umjereno teška, teška i vrlo teška – slika kritično oboljelih.

Bolesnici sa umjereno teškom kliničkom slikom mogu se hospitalizovati i u poluintenzivnim njegama (PIN), uz stalni nadzor. Tešku kliničku sliku imaju bolesnici sa izraženom dispnejom, visokom respiracijskom frekvencom i saturacijom O₂ ispod 90%, dok se slika kritično oboljelih karakteriše razvojem ARDS-a, multiorganske disfunkcije ili septičkog šoka [25].

Za bolest COVID 19 u ovom trenutku ne postoji lijek i nijedna od terapijskih opcija nema potvrdu efikasnosti u randomizovanim kliničkim studijama. U odsustvu vakcine, tretman teške COVID pneumonije danas podrazumijeva kombinacije postojećih antivirusnih, imunosupresivnih i imunomodulatornih lijekova, simptomatsko-suporativnu i oksigenoterapiju.

Najznačajnija novina ove verzije je slobodnija upotreba kortikosteroida i upotreba novih antivirusa (**favipiravir**). Loš ishod bolesti uslovljen je jačinom upalnog odgovora, neadekvatnom procjenom težine stanja bolesnika, predugom hipoksijom, zakašnjelom

primjenom mehaničke ventilacije, gojaznošću i nezadovoljavajuće regulisanim komorbiditetima.

Prema najnovijim smjernicama, savjetuje se uvođenje kortikosteroida kod pacijenata koji imaju ARDS srednje i teške kategorije i kod pacijenata koji imaju ARDS i šok u cilju zaustavljanja kliničke i radiografske progresije umjereno teške kliničke slike i izbjegavanja mehaničke ventilacije.

Preporučena doza metilprednizolona je 1–2 mg/kg TT, 3-5 dana [27].



Slika 8. RTG snimak Covid-19 pneumonije

U slučaju septičkog šoka i insuficijencije pojedinih organa, indikovana je, takođe, njihova parenteralna primjena. Porast CRP u COVID infekciji najčešće predstavlja znak izražene aktivnosti bolesti i hiperimunog odgovora, a ređe bakterijske superinfekcije, te je tada indikovano u terapiju uvesti kortikosteroide, prije nego antibiotike. Pored *metilprednizolona*, druga terapijska opcija je *deksametazon* u dozi 6 mg/dan iv. tokom 10 dana, prema različitim vodičima-za bolesnike sa umjereno teškom ili teškom kliničkom slikom [25,28].

Kortikosteroidi (deksametazon) su lijekovi koji smanjuju smrtnost kod teških COVID pneumonija. Tocilizumab, rekombinantno monoklonsko antitijelo – antagonist IL 6 receptora primjenjuje se u teškoj COVID pneumoniji u slučaju kliničke i radiografske progresije i porasta parametara zapaljenja (IL 6, D dimer, feritin). **Tocilizumab** može redukovati rizik od smrti kod bolesnika sa teškom COVID -19 pneumonijom. Od juna

2020. godine *hlorokin* i *hidroksihlorokin* nemaju odobrenje za hitnu upotrebu kod teških COVID infekcija, niti dovode do kliničkog poboljšanja bolesnika sa COVID-om [32, 34].

Tocilizumab je humanizovano monoklonalno antitjelo protiv interleukin-6 receptora. To je lijek koji se prvenstveno koristi za liječenje reumatoidnog artritisa, teške forme RA kod djece, ali iza terapiju "*citokinskog sindroma*". Upravo, ovaj sindrom je ozbiljno stanje koje se javlja kod COVID-19 pacijenata sa teškim oblikom pneumonije i ARDS. Preporučena doza za liječenje ovo sindroma kod COVID-19, koja se primjenjuje u obliku 60-minutne infuzije, iznosi 8 mg/kg u bolesnika TT 30kg ili veće, odnosno 12mg/kg u bolesnika TT manje od 30kg. Može se primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s kortikosteroidima. [32, 34].

Jedna od ključnih stvari u tretmanu teških COVID bolesnika je pravilna procjena trenutka započinjanja neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije. Ukoliko je intubacija neophodna, primjenjuje se protektivna plućna ventilacija, sa izbjegavanjem asinhronije. Veoma važan dio liječenja je i stavljanje bolesnika u položaj potrbuške (*prone position*), kojim se smanjuju neželjena dejstva ventilatora, a omogućava bolji efekat i ventiliranje svih dijelova pluća (prema preporukama SZO kod ARDS-a položaj potrbuške treba primjenjivati 12–16 h/dan). Najkorisnijim modom NIV-a pokazao se CPAP (kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima). High Flow oksigenoterapija (HFO) sveobuhvatno je dala najbolje rezultate jer je šire korištena od NIV, [26, 28, 34].



Slika 9. CT snimak visoke rezolucije koja prikazuje neprozirnost mliječnog stakla na periferiji oba plućna krila kod pacijenta sa COVID-19 (crvene strelice). Susjedno normalno plućno tkivo sa nižim slabljenjem izgleda kao tamnije područje

5. ZAKLJUČAK

Pneumonija stečena u populaciji uzrokuje više smrtnih slučajeva u Evropi od bilo kog drugog pojedinačnog zaraznog agensa. U Evropi pneumonija stečena u populaciji ima stopu obolijevanja od 1,7-11,6 na 1000 ljudi svake godine. Stope pneumonije stečene u populaciji razlikuju se u zavisnosti od zemlje, ali procjenjuje se da je u Evropi zbog ovog stanja godišnje hospitalizovano milion ljudi. Unatoč moćnim antibioticima i primjeni dodatne i potporne terapije, pneumonije predstavljaju terapijski izazov u 21.stoljeću, a bitan faktor tome je pojava sve više i više rezistentni uzročnika.

Inicijalni korak u pravilnom odabiru liječenja jesu procjena težine bolesti i uvođenje empirijske terapije.

Ljekar, a posebno u početku same bolesti, ljekar porodične medicine je najvažniji dio u cilju postavljanja dijagnoze. Ljekar postavlja dijagnozu na osnovu anamneze, kliničke slike, fizikalnog pregleda, laboratorije i rendgenograma. Veliki broj pacijenata na osnovu gore navedni stavki se može liječiti kod porodicnog ljekara, međutim ljekar porodične medicine treba da napravi procjenu težine pacijenta. Ukoliko se utvrdi da je neopodno liječenje na višem nivou, s konsultacijom pulmologa uputit pacijenta na dalje bolničko liječenje koje izvan opsega ljekara porodične medicine.

6. LITERATURA

- [1]. Tešanović G, Stanetić K, Petrović V, Savić S, Porodična medicina. Medicinski fakultet. Banja Luka, 2014.
- [2]. Leung AK, Hon KL, Leong KF, Sergi CM. Measles: a disease often forgotten but not gone. Hong Kong Med J. 2018 : 512-520.
- [3]. Grief SN, Loza JK. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Pneumonia. Prim. Care. 2018 : 485-503.
- [4]. Ashurst JV, Dawson A. StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2018. Pneumonia, Klebsiella.
- [5]. Calik S, Ari A, Bilgir O, Cetintepe T, Yis R, Sonmez U, Tosun S. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Saudi Med J. 2018 : 878-885.
- [6]. Shin EJ, Kim Y, Jeong JY, Jung YM, Lee MH, Chung EH. The changes of prevalence and etiology of pediatric pneumonia from National Emergency Department Information System in Korea, between 2007 and 2014. Korean J Pediatr. 2018;61(9):291-300.
- [7]. Lat I, Daley MJ, Shewale A, Pangrazzi MH, Hammond D, Olsen KM., DEFINE study group and the Discovery Research Network. A Multicenter, Prospective, Observational Study to Determine Predictive Factors for Multidrug-Resistant Pneumonia in Critically Ill Adults: The DEFINE Study. Pharmacotherapy. 2018.
- [8]. Sanjay Sethi, Community-Acquired Pneumonia, University at Buffalo SUNY, Dec 2020. [<https://www.msdmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/pneumonia/community-acquired-pneumonia>](pristupljeno: 10. 05. 2021.).
- [9]. World Health Organization (WHO), WHO Disease and injury country estimates, 2004.
- [10]. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. Robinsove osnove patologije. Prevod osmog izdanja. Data Staus: Beograd; 2010.
- [11]. Søndergaard MJ, Friis MB, Hansen DS, Jørgensen IM. Clinical manifestations in infants and children with Mycoplasma pneumoniae infection. PLoS ONE. 2018;13(4):e0195288.

- [12].Karakuzu Z, Iscimen R, Akalin H, Kelebek Girgin N, Kahveci F, Sinirtas M. Prognostic Risk Factors in Ventilator-Associated Pneumonia. Med. Sci. Monit. 2018.
- [13].Phillips-Houlbracq M, Ricard JD, Foucrier A, Yoder-Himes D, Gaudry S, Bex J, Messika J, Margetis D, Chatel J, Dobrindt U, Denamur E, Roux D. Pathophysiology of Escherichia coli pneumonia: Respective contribution of pathogenicity islands to virulence. Int. J. Med. Microbiol. 2018.
- [14].Franquet T. Imaging of Community-acquired Pneumonia. J Thorac Imaging. 2018: 282-294.
- [15].Ayede AI, Kirolos A, Fowobaje KR, Williams LJ, Bakare AA, Oyewole OB, Olorunfemi OB, Kuna O, Iwuala NT, Oguntoye A, Kusoro SO, Okunlola ME, Qazi SA, Nair H, Falade AG, Campbell H. A prospective validation study in South-West Nigeria on caregiver report of childhood pneumonia and antibiotic treatment using Demographic and Health Survey (DHS) and Multiple Indicator Cluster Survey (MICS) questions. J Glob Health. 2018.
- [16]. Donowitz Gr, Mandell GL. Acute pneumonia. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (ur.) Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6. izd. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone 2005; 819-45.
- [17].Kuzman I. Podjela pneumonija. U: Kuzman I. (ur.) Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999.
- [18].Kuzman I. Diferencijalna dijagnoza. U: Kuzman I. (ur.) Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999.
- [19].Murdoch Dr. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 36:1162-70.
- [20].American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1730-54.
- [21].Bartlett Jg, Dowell Sf, Mandell La, File Tm, Musher Dm, Fine Mj. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31:347-82.
- [22].Godfried Mh. Epidemiology of clinically diagnosed community-acquired pneumonia in the primary care setting: Results from the 1999-2000 respiratory surveillance program. Am J Med 2001; 119(9A):25S- -9S.

- [23]. Stanetić M, Pulmološki priručnik, Banja Luka, Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, 2002.
- [24]. Gwaltney J., The common cold. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2005. p. 747–52.
- [25]. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31(2): 347–82.
- [26]. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37(11): 1405–33.
- [27]. Clinical management of COVID 19, interim guidance 2020, WHO.
- [28]. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvaskular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Critical Care and Resuscitation: Journal of Australasian Academy of Critical Care Medicine.
- [29]. Harisonova načela interne medicine, 15. izdanje, Beograd-Banja Luka, 2004.
- [30]. Bošnjaković P, Stojanov D, Radovanović Z, Petrović S. Praktikum kliničke radiologije: za studente medicine, 3. izmenjeno i dopunjeno izdanje. Beograd: Datastatus; 2016.
- [31]. Chan PD. Praktični parametri u medicini i primarnoj zdravstvenoj zaštiti, Biblioteka Vukova nauka, Paraćin; 2001.
- [32]. Škrbić R, Verhaz A, Kovačević P, Travar M, Kovačević T, Pelemiš M, Vujnović S, Aćimović J, Priručnik za liječenje infekcije izazvanje novim virusom korona, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci; 2020.
- [33]. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. chinaXiv.Preprintposted, 2020. doi:10.12074/202003.00026.