

Pneumonije: uzročnici i dijagnostika

Pneumonias: Pathogens and Diagnostics

Ilija Kuzman

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

Sažetak Pnevmonija je najteža upalna bolest u dišnome sustavu. Uzrokovana je brojnim i različitim mikroorganizmima, a pojavljuje se u svim dobnim skupinama i u osoba s različitim kroničnim bolestima i oštećenjima imunostava. Zato se pnevmonija očituje različitim simptomima i kliničkim oblicima pojavnosti i težine bolesti. Pnevmonija je mnogo češća i teža, nerijetko i smrtonosna bolest u starijih ljudi. Od pnevmonije umire više ljudi nego od bilo koje druge infektivne bolesti. Više od 90% svih smrti od pnevmonije pripada populaciji starijih ljudi.

Najvažniji uzročnici pnevmonija iz opće populacije jesu: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, zatim *Haemophilus influenzae* te respiratorni virusi, a u našoj populaciji i *Chlamydomphila psittaci* (psitakoza) i *Coxiella burnetii* (Q-grozница). Nužno je kliničko razvrstavanje ovih pnevmonija na bakterijske i atipične, koje je u osnovi etiološko, s praktičnog stajališta vrlo važno, jer svrstava pnevmoniju u jednu od dvije osnovne skupine koje zahtijevaju različito liječenje. Zastupljenost pojedinih uzročnika bitno je različita u djece i u odraslih. Bolničke (hospitalne) pnevmonije vrlo su česte i teške, nerijetko i pogibeljne bolesti, a poglavito ih uzrokuju višestruko rezistentne gram-negativne enterobakterije i *S. aureus*. Pnevmonije u bolesnika s oslabljenom imunošću danas se izdvajaju u posebnu skupinu, a pored uobičajenih, česti su im uzročnici i oportunistički (uvjetno patogeni) mikroorganizmi.

Dijagnostika i liječenje pnevmonija, unatoč stalnom napretku, i danas su praćeni brojnim kontroverzama. Danas se uglavnom primjenjuje PORT score (Fine i sur.) kojim se procjenjuje težina bolesti i potreba za hospitalizacijom, odnosno načinom liječenja. No, etiološka dijagnostika pnevmonija vrlo je zahtjevnja, kompleksna i komplicirana te se etiološka dijagnoza malokad postavlja prije početka liječenja. Dijagnostički slijed mora biti logičan i razborit, uključujući jednostavne postupke, a potom komplicirane. Zato se i danas, a tako će biti i u budućnosti, većina pnevmonija započinje liječiti bez dokazana uzročnika.

Ključne riječi: pnevmonija; iz opće populacije, bolnička, uzročnici, dijagnostičke metode

Summary Pneumonia is the most serious respiratory inflammatory disease. It is caused by various microorganisms and affects all age groups and chronic and immunocompromised patients. Therefore, it has many symptoms, clinical forms and degrees of severity. The incidence and severity of pneumonia are higher in the elderly, where it is not rarely fatal. Pneumonia causes more deaths than any other infective disease. More than 90% of all deaths caused by pneumonia are recorded in the elderly.

The main etiological agents responsible for pneumonia in the general population include: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, and respiratory viruses. In our population, they also include *Chlamydomphila psittaci* (psittacosis) and *Coxiella burnetii* (Q fever). The clinical division into bacterial and atypical pneumonias, which is basically the etiological division, is very important since the classification of pneumonia determines further treatment. This is supported by our long-time experience. There is a significant difference in the prevalence of certain pathogens between children and adults. Hospital pneumonias are frequently reported and they are often very severe and not rarely fatal diseases mainly caused by resistant gram-negative enterobacteria and *S. aureus*. Pneumonias in immunocompromised patients belong to a special group. In addition to common pathogens, they are often caused by opportunistic (conditionally pathogen) microorganisms.

Despite continuous progress, diagnosis and treatment of pneumonia are accompanied with a number of controversies. Nowadays, the PORT score (Fine et al.) is mainly used to assess the severity of the disease and the need for hospitalisation, i.e. the method of treatment. However, the etiological diagnosis of pneumonia is very demanding, complex and complicated so is rarely made prior to the beginning of treatment. Diagnostics should be logical and rational, include simple procedures followed by those more complicated. Therefore, the treatment of most pneumonias starts, and will probably continue to start, before the identification of pathogens.

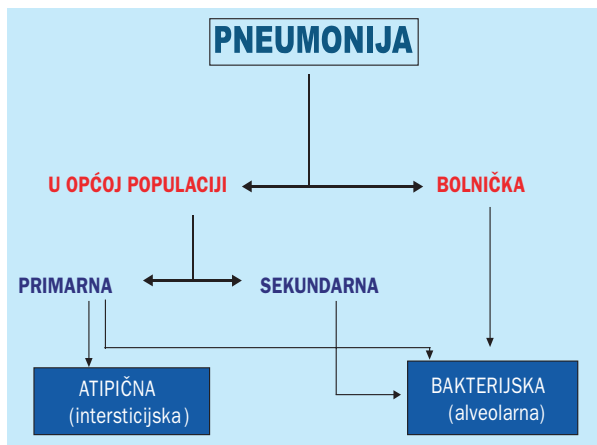
Key words: pneumonia, community acquired, hospital acquired, pathogens, diagnostic methods

Kliničko razvrstavanje pneumonija

Pneumonijom se označava akutna upala plućnog parenhima koja je uzrokovana brojnim i raznovrsnim mikroorganizmima. Zato postoji više vrsta različitih pneumonija. Neke su uobičajene i redovito se pojavljuju, druge samo u posebnim prilikama, a neke izuzetno rijetko (1, 2). Osim uzročnika, presudnu važnost za pojavljivanje, razvoj, tijek i ishod pneumonije imaju opća i specifična otpornost organizma, odnosno poticajni čimbenici nastanka (kronične bolesti).

Pneumonija je klinički karakterizirana pojavom simptoma i znakova akutne upale donjeg dišnog sustava, kao što su povišena temperatura, kašalj, zaduha i probadanje u prsištu. Znakovi tipični za lokalizaciju upalnoga procesa otkrivaju se kliničkim pregledom, a potvrđuju rendgenskom slikom pluća. Upalni infiltrat nastaje u alveolama (alveolarna, bakterijska pneumonija) ili u intersticijskim prostorima (intersticijska, atipična pneumonija) (2).

Primarna pneumonija je upala pluća u zdrave osobe, bez poznatih ili novootkrivenih poticajnih čimbenika za nastanak bolesti. Izlječenjem pneumonije osoba postaje zdrava. Sekundarna pneumonija pojavljuje se u bolesnika s poznatim ili novootkrivenim poticajnim čimbenicima, najčešće kroničnim bolestima pluća i srca. Izlječenjem pneumonije ostaje osnovna bolest, odnosno poticajni čimbenik, pa se u tih ljudi može očekivati ponovna pojava upale pluća (slika 1) (1, 2).



Slika 1. Kliničko razvrstavanje pneumonija prema mjestu i razlogu nastanka

Atipične su pneumonije gotovo uvijek primarne, pojavljuju se u općoj populaciji, u prethodno zdravih mladih ljudi i djece, rijetko se kompliciraju i zato rjeđe hospitaliziraju od bakterijskih pneumonija. Osim karakteristične dobne raspodjele, za većinu su uzročnika atipičnih pneumonija važne i sezonska raspodjela i sklonost epidemijskom pojavljivanju (slika 2), za razliku od bakterijskih uzročnika (2-4).

Zbog mnoštva uzročnika i njihove različitosti, potrebno je kliničku dijagnozu pneumonije upotpuniti dokazom

uzročnika, budući da jedan uzročnik može prouzročiti različite kliničke oblike, odnosno različiti mikroorganizmi istovjetnu ili sličnu kliničku pojavnost pneumonije. No, zbog mnoštva uzročnika, mukotrpan je, dugačak i vrlo skup postupak koji prethodi točnoj etiološkoj dijagnozi pneumonije. Ona gotovo nikada nije poznata na početku bolesti, pri postavljanju kliničke dijagnoze, kada treba započeti antimikrobno liječenje (1, 2).

Uzročnici pneumonija

Uzročnici pneumonija su brojni i raznovrsni mikroorganizmi iz različitih skupina mikrobiološke klasifikacije. No, najčešće su upale pluća uzrokovane bakterijama, a u male djece i virusima, ali su vrlo važni uzročnici i posebne bakterijske vrste: *Mycoplasma pneumoniae* te klamidije i rikecija - *Coxiella burnetii* (1, 2, 4-6).

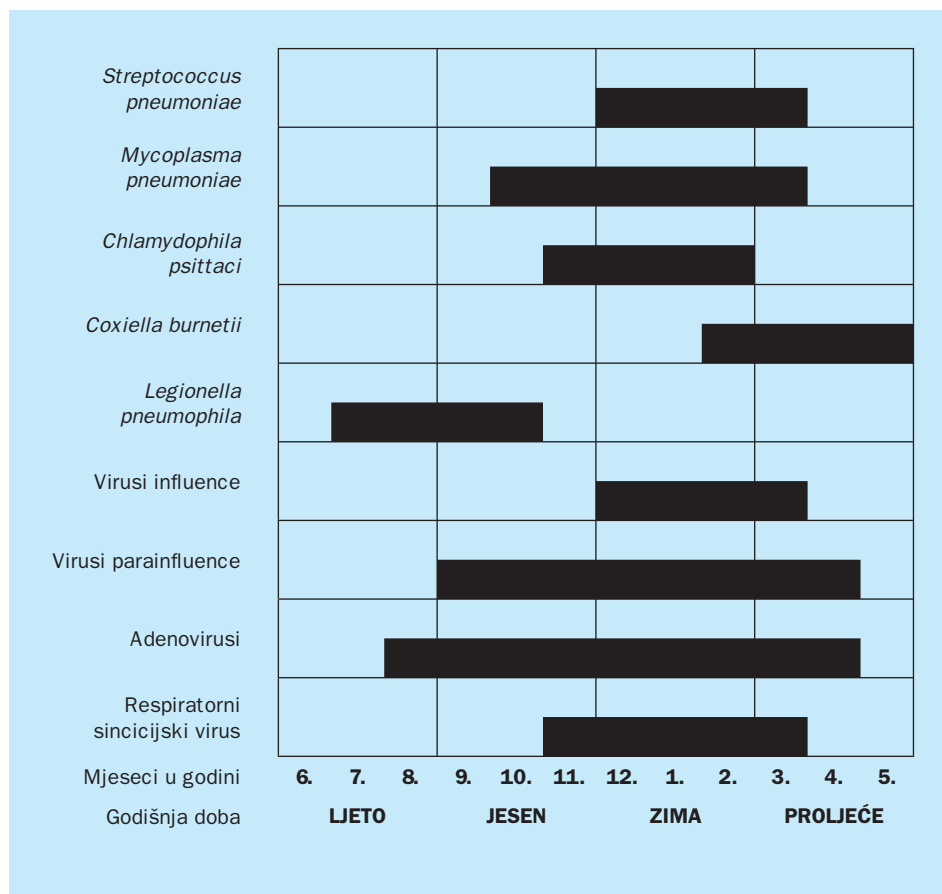
Upalne promjene u plućnom parenhimu, doduše, uzrokuju i mikobakterije, gljive, aktinomicete, protozoi i helminti, ali ove bolesti imaju svoje kliničke i epidemiološke specifičnosti i nisu obuhvaćene kliničkim pojmom akutne pneumonije. Osim toga, sličnu kliničku sliku bolesti, a i rendgenski nalaz, mogu uzrokovati i neki imunosni, metabolički, fizikalni i kemijski čimbenici. Tada se govori o plućnim infiltratima ili o pneumonitisima (1).

Streptococcus pneumoniae (pneumokok) najvažniji je bakterijski uzročnik, odgovoran za 80 do 95% svih bakterijskih pneumonija iz opće populacije. Ostali, mnogo rjeđi bakterijski uzročnici jesu *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* te anaerobne bakterije. Gram-negativne enterobakterije, kao *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.* i druge, uzrokuju pneumonije u osoba s oslabljenom otpornošću i drugim kroničnim bolestima, poglavito za vrijeme hospitalizacije u jedinicama intenzivne skrbi (1, 2, 4-8).

U bolničkim uvjetima stečene (hospitalne) pneumonije redovito su, dakle, bakterijske etiologije. Glavni su im uzročnici gram-negativne, na antibiotike višestruko rezistentne bakterije i *Staphylococcus aureus* (također vrlo često meticilin-rezistentan, MRSA), zatim legionele i anaerobne bakterije. Anaerobne bakterije, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* i druge, same ili kao miješane infekcije s aerobnim bakterijama, uzročnici su aspiracijskih i teških nekrotizirajućih pneumonija, uglavnom u predisponiranih bolesnika u hospitalnim uvjetima nastanka (1, 6).

No, i druge bakterije (*Francisella tularensis*, *Neisseria meningitidis*, *Brucella spp.*, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* i neke druge) izuzetno rijetko, samo u posebnim epidemiološkim prilikama također mogu biti uzročnici pneumonija (1).

Mycoplasma pneumoniae najčešći je uzročnik atipičnih pneumonija, široko je rasprostranjena u



Slika 2. Karakteristična sezonska raspodjela nekih uzročnika pneumonija u nas

cijelom svijetu i redovito se pojavljuje u većim ili manjim epidemijama, ali i sporadično, pretežno u starije djece i mlađih odraslih. *M. pneumoniae* je najčešći uzročnik upala pluća u školske djece, odnosno sve do 25. godine života. *Chlamydophila pneumoniae* i *Legionella pneumophila* uzrokuju pneumonije u svim dobnim skupinama, ali ipak češće u odraslih i u starijih ljudi (1, 4, 6, 8).

U nas se redovito susreću još dva uzročnika pneumonija, *Chlamydophila psittaci*, uzročnik psitakoze i *Coxiella burnetii*, uzročnik Q-groznice. Obje se bolesti ubrajaju u zoonoze jer se prva prenosi sa ptica, a druga s ovaca i drugih domaćih životinja na ljude. No, danas je poznato da višu incidenciju i udio u atipičnim pneumonijama od psitakoze ima novootkrivena *Chlamydophila pneumoniae* (2, 3).

Respiratorni virusi su česti uzročnici pneumonija u djece, posebno u one mlađe od pet godina. Najčešće se susreće respiratorni sincicijski virus (RSV), osobito u dojenčadi i male djece, a adenovirusi u starije djece i mlađih odraslih osoba. Iako se virusne pneumonije rijetko pojavljuju u odraslih, za vrijeme epidemije influence A registrira se više oboljelih. Pregled i učestalost najvažnijih uzročnika bakterijskih i atipičnih pneumonija u nas prikazuje tablica 1 (7).

Danas se u dugačkom pregledu uzročnika pneumonija navode i hantavirusi, koji u nas uzrokuju hemoragijsku vrućicu s bubrežnim sindromom (HVBS), a u Sjevernoj Americi vrlo tešku, nerijetko i smrtonosnu bolest – hantavirusni plućni sindrom (HPS) (1).

Za većinu uzročnika pneumonija, osim sezonske, karakteristična je i dozna distribucija. Tako je posve

Tablica 1. Prosječna učestalost uzročnika pneumonija u općoj populaciji

Uzročnik	Učestalost (%)
BAKTERIJSKE PNEUMONIJE	<50
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15-30
<i>Haemophilus influenzae</i>	5-15
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1-10
ATIPIČNE PNEUMONIJE	>50
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	20-30
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	10-15
<i>Legionella pneumophila</i>	5-15
Respiratorni virusi	5-20
<i>Chlamydophila psittaci</i>	3-5
<i>Coxiella burnetii</i>	3-5

Tablica 2. Najčešći uzročnici pneumonija u djece

Dob djeteta	Najčešći uzročnici
Novorođenačka dob	Betahemolitički streptokok, skupina B <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Escherichia coli</i> i druge gram-negativne enterobakterije <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Dojenačka dob; prvih šest mjeseci	RSV i drugi respiratorni virusi <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Dojenačka dob; 7-12 mjeseci	RSV i drugi respiratorni virusi <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Predškolska dob	Respiratorni virusi (parainfluenca, adenovirusi) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (nakon 5. godine) <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
Školska dob	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (rijetko nakon 8. godine) Respiratorni virusi (adenovirusi, parainfluenca)

Tablica 3. Najčešći uzročnici pneumonija u bolesnika s oslabljenom imunošću

Bakterije	Virusi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Gram-negativne enterobakterije <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella spp.</i>	Citomegalovirus Herpes simpleks Varicella-zoster Adenovirusi
Mikobakterije	Gljive
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>
Paraziti	
<i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Toxoplasma gondii</i>	

Tablica 4. Najvažniji uzročnici bolničkih pneumonija

Uzročnik	Učestalost (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,9
<i>Klebsiella spp.</i>	11,6
<i>Enterobacter spp.</i>	9,4
<i>Escherichia coli</i>	6,4
<i>Serratia marcescens</i>	5,8
<i>Proteus spp.</i>	4,2

različita učestalost i distribucija uzročnika u djece i u odraslih. Dapače, vrlo je različita i u pojedinim dječjim dobnim skupinama (tablica 2) (1, 7, 9, 10).

U bolesnika s oslabljenom imunošću, pored uobičajenih uzročnika, pneumonije uzrokuju i brojni uvjetno patogeni, odnosno oportunistički mikroorganizmi, od kojih zdravi ljudi ne obolijevaju (tablica 3) (1, 11). Uzročnici su bolničkih pneumonija uglavnom gram-negativne enterobakterije i zlatni stafilocok, dakle sasvim drukčiji uzročnici od onih u općoj populaciji i u imunokompromitiranih bolesnika (tablica 4) (12, 13).

Podjela pneumonija

Danas se smatra da je etiološka podjela pneumonija jedina točna i u praksi prihvatljiva. No, u nemogućnosti postavljanja točne etiološke dijagnoze, zbog praktičnosti pristupa, nastojimo kritičkom sintezom epidemioloških, kliničkih, radioloških i temeljnih laboratorijskih nalaza prepoznati ili pretpostaviti vjerojatnog uzročnika pneumonije i tako provesti optimalno liječenje (tablica 5) (1, 2, 14, 15).

Najvažnija pitanja koja daju neke odgovore u tom slijedu te upućuju na vrstu pneumonije, a katkad i na uzročni mikroorganizam jesu:

- Gdje se bolesnik razbolio (u bolnici ili izvan nje)?
- Je li riječ o primarnoj ili sekundarnoj pneumoniji?
- Kakva je aktualna epidemiološka situacija?
- Je li pneumonija bakterijska ili atipična?

Ovakvim se kliničkim pristupom približavamo etiološkoj dijagnozi, izdvajajući najvjerojatnije uzročnike, a poznavajući njihovu narav i osjetljivost prema antibioticima, može se odrediti učinkovito liječenje. Važnost mjesta gdje je pneumonija stečena i razloga koji su pogodovali njezinu nastanku očituje se u iskustvenim spoznajama o najčešćim uzročnicima u toj sredini i njihovoj antimikrobnoj osjetljivosti te o težini simptoma bolesti. Te se značajke bitno razlikuju za pneumonije nastale u općoj populaciji od onih stečenih u bolničkoj sredini (1, 2, 9, 10). Slijedeći ovakav pristup, pneumonije se danas dijele u tri osnovne skupine:

1. Pneumonije iz opće populacije (engleski: *community-acquired pneumonia*)
2. Bolničke (hospitalne, nozokomijalne) pneumonije
3. Pneumonije u bolesnika s oslabljenom imunošću

Tablica 5. Povezanost uzročnika pneumonija s nekim kliničkim i epidemiološkim pokazateljima

Stanje / Epidemiološka situacija	Vjerojatni uzročnici
Kronična opstruktivna plućna bolest (povećan rizik od nastanka pneumonije i komplikacija)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Alkoholizam, epilepsija, disfagija, poremećaj svijesti (povećan rizik od aspiracijske pneumonije)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Anaerobne bakterije
Cistična fibroza	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Prethodna virusna infekcija	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Dodir sa pticama	<i>Chlamydophila psittaci</i>
Dodir s ovcama	<i>Coxiella burnetii</i>
Putovanje, boravak u hotelima	<i>Legionella pneumophila</i>
Trajanje epidemije influence (moguća visoka smrtnost u starijih osoba)	Influenza A, a sekundarno bakterijski uzročnici (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>)
Epidemijska pojava u mladih	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Smetenost, cerebelarna ataksija	<i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Proljev	<i>Legionella pneumophila</i>
Osip, Stevens-Johnsonov sindrom	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Pneumonije iz opće populacije

U ovu skupinu pripadaju sve pneumonije nastale izvan bolnice, izuzimajući upale pluća u imunokompromitiranih bolesnika. U engleskoj se literaturi redovito upotrebljava naziv *community-acquired pneumonia*, a u nas se još rabe nazivi domicilna i izvanbolnička pneumonija.

Uzročnici pneumonija iz opće populacije dobro su osjetljivi na veći broj antibiotika, bolest je mnogo lakša od bolničkih pneumonija, komplikacije su rjeđe, a smrtnost im iznosi 2 do 5%, dok je u razdoblju prije uporabe antibiotika bila oko 25%. Više od polovice pneumonija iz opće populacije su atipične (intersticijske), poglavito primarne, a bakterijske su (alveolarne) i primarne i sekundarne (2, 4, 8).

Kudikamo najvažniji uzročnik bakterijskih pneumonija iz opće populacije jest *Streptococcus pneumoniae* koji je odgovoran za više od 85% tih pneumonija, a zastupljen je u svim dobnim skupinama. Drugi je po važnosti *Haemophilus influenzae* te *Moraxella catarrhalis*, uzročnici pneumonija u djece i u starijih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću. Ostale bakterije izuzetno rijetko uzrokuju pneumonije u bolesnika iz opće populacije.

Tablica 6. Udio pneumokoknih pneumonija u hospitaliziranih bolesnika iz opće populacije

Autor, godina	Država	Broj bolesnika	Pneumokok (%)
Fiala, 1969.	SAD	192	83
Fekety, 1971.	SAD	100	62
Sullivan, 1972.	SAD	282	62
Dorff, 1973.	SAD	148	53
White, 1981.	Velika Britanija	107	12
Klimek, 1983.	SAD	204	36
Berntsson, 1986.*	Švedska	54	9
Woodhead, 1987.	Velika Britanija	236	36
Kerttula, 1987.	Finska	162	26
Mohamed, 1987.	Saudijska Arabija	112	21
Levy, 1988.	Francuska	116	26
Ausina, 1988.	Španjolska	207	39
Holmberg, 1990.	Švedska	418	33
Fang, 1990.	SAD	359	15
Kuzman, 1994.	Hrvatska	1.153	10

*Ambulantno liječeni bolesnici

Tablica 6 zorno ilustrira da se u kliničkim istraživanjima nakon godine 1970. postupno smanjuje udio pneumokoknih pneumonija u općoj populaciji te se sada zadržava na oko 30%, ili je čak i manji, a najviše ovisi o promatranoj populacijskoj skupini (7). To je posljedica otkrića novih uzročnika (respiratorni virusi, legionele, *Chlamydophila pneumoniae*) i usavršavanja dijagnostičkih postupaka za dokazivanje atipičnih uzročnika.

Atipične su pneumonije češće u djece i mladih odraslih, uglavnom su primarne, rijetko se kompliciraju i rjeđe hospitaliziraju od bakterijskih. Najvažniji im je uzročnik *Mycoplasma pneumoniae*, zatim respiratorni virusi, klamidije i rikecija - *Coxiella burnetii*. *M. pneumoniae* dijagnosticira se u 2 do 30% bolesnika sa pneumonijom, ovisno o promatranoj populacijskoj skupini i epidemijskom pojavljivanju. *Legionella pneumophila* danas je vrlo važan uzročnik pneumonija iz opće populacije, redovito se pojavljuje sporadično i epidemijski, ali pokazuje različitu učestalost u pojedinim dijelovima svijeta (1, 6-9).

U jednom našem kliničkom istraživanju etiologije pneumonija iz opće populacije u 1.153 bolesnika hospitalizirana u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, uzročnik je utvrđen u 542, odnosno 47%, slično kao i u većini drugih kliničkih istraživanja. Prema kliničkom razvrstavanju, atipične pneumonije bile su 2,3 puta zastupljenije od bakterijskih. Mikoplazma je bila najčešće dijagnosticirana, u 180 ili 15,6% bolesnika, odnosno 33,2% od svih dokazanih uzročnika, a pneumokok je dokazan samo u 9,6% pneumonija (7).

Bolničke pneumonije

Po definiciji je bolnička (hospitalna, nozokomijalna) pneumonija svaka upala pluća nastala nakon dva dana boravka u bolnici. Pneumonije stečene u bolnici poglavito su alveolarne, a najčešće su uzrokovane gram-negativnim bakterijama i zlatnim stafilokokom. Uzročnici bolničkih pneumonija najčešće su rezistentni na brojne antibiotike. Bolesnici imaju različite osnovne bolesti, imunosno su kompromitirani, podvrgnuti raznim agresivnim dijagnostičkim i terapijskim zahvatima. Zato su bolničke pneumonije vrlo teške bolesti s brojnim komplikacijama, često pogibeljne (1, 12, 13).

Najčešći su uzročnici bolničkih pneumonija aerobne gram-negativne bakterije sa stopom smrtnosti 20 do 50%, a *Pseudomonas aeruginosa* i do 70%. Među čestim je uzročnicima i *Staphylococcus aureus*, a legionele se okrivljuju za 3 do 10% bolničkih pneumonija. No, i respiratorni virusi, posebno respiratorni sincicijski, influenza A i adenovirusi mogu biti uzročnici bolničkih pneumonija, osobito u djece, čak i s epidemijskim pojavljivanjem (1, 7).

Brojni su poticajni razlozi za nastanak, težinu i komplikacije bolničkih pneumonija. One su najčešće i najteže u jedinicama intenzivne skrbi. Infekcija nastaje aspiracijom ili udisanjem kontaminiranog aerosola i unošenjem uzročnika prilikom brojnih instrumentalnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka (endotrahealna intubacija, traheotomija, umjetna respiracija, endoskopske pretrage, intravenski i urinarni kateteri, kirurški zahvati). Važni su rizični čimbenici za nastanak bolničke pneumonije i visoka životna dob bolesnika, narav i težina osnovne bolesti, prethodna uporaba antibiotika, imunosupresivno liječenje (zračenje, kortikosteroidi, citostatici), duljina hospitalizacije itd.

Pneumonije u bolesnika s oslabljenom imunošću

U stalnom je porastu broj ljudi s oslabljenom prirođenom ili stečenom, odnosno humoralnom i staničnom imunošću. Oni često obolijevaju od različitih infekcija, među kojima je vrlo važna i pneumonija. U njih se pneumonije pojavljuju i izvan bolnice, ali često i kao vrlo teške bolničke infekcije. Zbog brojnosti

i posebnosti uzročnika, složenosti dijagnostičkih postupaka i specifičnosti liječenja ove se pneumonije danas izdvajaju u posebnu skupinu (1).

To su pneumonije u bolesnika s različitim osnovnim bolestima i stanjima imunodeficiencije, primjerice u bolesnika koji boluju od limfoma i leukemije ili drugih zloćudnih bolesti s popratnom kemoterapijom, nakon presadbe organa s provođenjem imunosupresivnog liječenja, u neutropeničnih bolesnika, u bolesnika sa sindromom stečene imunodeficiencije (HIV-infekcija i bolest), u bolesnika na imunosupresivnom liječenju, uključujući i visoke doze kortikosteroida itd. Sve ove skupine bolesnika imaju karakteristične uzročnike pneumonija, osobitosti u kliničkoj slici, težini i komplikacijama pneumonija, dijagnostičkim postupcima te liječenju i prevenciji.

U bolesnika s nedostatnom staničnom imunošću, koja je karakteristična za limfome, stanja nakon presadbe organa i visoke doze kortikosteroida, pneumonije poglavito uzrokuju herpesvirusi (posebno citomegalovirus), pneumocistis, legionele i kriptokok. S druge strane, bolesnici s neutropenijom podložni su upalama pluća koje uzrokuju gram-negativne bakterije, zlatni stafilokok i gljive (kandida, aspergilus). U HIV-pozitivnih bolesnika kudikamo je najčešći uzročnik pneumonije *Pneumocystis jirovecii*, zatim citomegalovirus, *Mycobacterium tuberculosis* i atipične mikobakterije (11).

Zbog brojnosti uzročnika, posebno nebakterijskih koji zahtijevaju specifično liječenje, u bolesnika s oslabljenom imunošću valja postaviti točnu etiološku dijagnozu. Zato se oni odmah na početku bolesti podvrgavaju invazivnim metodama za dobivanje respiratornih sekreta ili plućnog tkiva (bronhoskopija, bronhoalveolarna lavaža, transtrahealna i transtoralna aspiracijska punkcija i otvorena biopsija pluća).

Bakterijske i atipične pneumonije

U svakodnevnoj liječničkoj praksi, i u ambulantnim uvjetima rada i u hospitaliziranih bolesnika, potrebno je razlikovati bakterijske i atipične pneumonije, odnosno odmah pri postavljanju morfološke dijagnoze (rendgenska slika pluća) na osnovi kliničkih parametara razvrstati pneumoniju u jednu od ove dvije osnovne skupine. To je osobito važno zbog učinkovita i racionalna liječenja, jer ove dvije skupine pneumonija zahtijevaju različito antimikrobno liječenje (1, 2, 14, 15).

Iako to razvrstavanje nije sasvim lako i nije uvijek uspješno, naše dugogodišnje iskustvo u dijagnostici i liječenju pneumonija pokazuje da ovo jednostavno, a vrlo praktično, kliničko razvrstavanje pneumonija na bakterijske i atipične treba primjenjivati pri svakodnevnom kliničkom dijagnosticiranju i liječenju pneumonija (2, 3, 14, 15).

U atipičnoj pneumoniji, uz povišenu temperaturu, kliničkom slikom dominiraju opći simptomi. Često je glavobolja jače istaknuta, a redovito su prisutne i boli

u mišićima i zglobovima, umor, opća slabost, gubitak teka, a ponekad mučnina, povraćanje i proljev. U početku bolesti auskultacijski je nalaz pluća uredan, a bolesnici obično nemaju nikakve respiratorne simptome. Nakon nekoliko dana obično se pojavljuje suhi kašalj, kada se i auskultacijski mogu registrirati sitni hropci. Osnovne značajke atipičnih pneumonija prikazuje tablica 7 (16).

Od temeljnih laboratorijskih nalaza, za dijagnozu pneumonija i razvrstavanje na bakterijske i atipične,

Tablica 7. Atipična pneumonija: temeljne značajke

• Poglavitno primarna pneumonija • Bolest školske djece i mladih odraslih ljudi • Epidemijska pojava (<i>M. pneumoniae</i>) • Dominiraju opći simptomi (povišena temperatura, glavobolja, mialgije) • Respiratorni simptomi (poglavitno suhi kašalj) pojavljuju se kasnije • Blagi ili srednje teški klinički oblici bolesti • Dobra prognoza bolesti • Ambulantno liječenje • Empirijski izbor peroralnih antibiotika (makrolidi, tetraciklini, novi kinoloni)

Tablica 8. Kliničke i rendgenske razlike između bakterijskih i atipičnih pneumonija

Kliničko obilježje	Bakterijska pneumonija	Atipična pneumonija
Najčešći uzročnik	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Temperatura	Visoka, često s tresavicom	Visoka, bez tresavice
Kašalj	Produktivan	Suh ili odsutan
Iskašljaj	Gnojan	Nema
Probadanje u prsima	Često	Ne
Kataralni simptomi	Često	Rjeđe
Herpes labialis	Relativno često	Ne
Opći simptomi	Izraženi	Dominiraju kliničkom slikom
Komplikacije	Katkad	Rijetko
Auskultacijski nalaz	Bronhalno disanje, krepitacije, hropci	U početku normalan, kasnije sitni hropci
Perkusijski nalaz	Skraćen plućni zvuk, muklina	Uredan
Rendgenska slika pluća	Homogena, oštro ograničena sjena	Nježna, mrljasta, neoštro ograničena sjena

Tablica 9. Učestalost simptoma i znakova bolesti i statistička značajnost razlike u 305 bakterijskih i 697 atipičnih pneumonija (vlastiti rezultati)

Simptom ili znak bolesti	Bakterijska		Atipična		p
	Broj	%	Broj	%	
Kataralni simptomi	200	65,6	227	32,6	p < 0,0001
Kašalj	263	86,2	596	85,5	p < 0,0001
- produktivan	127	41,6	85	12,2	
- suh, nadražajan	136	44,6	511	73,3	
Glavobolja	208	68,2	596	85,5	p < 0,0001
Mialgije/artralgije	88	28,9	411	59,0	p < 0,0001
Boli u prsima	127	41,6	97	13,9	p < 0,0001
Povraćanje	138	45,3	174	25,0	p < 0,0001
Proljev	26	8,5	58	8,3	p > 0,05

Tablica 10. Laboratorijski nalazi u bakterijskim i atipičnim pneumonijama

Laboratorijski nalaz	Bakterijska pneumonija	Atipična pneumonija
Leukociti	Leukocitoza s neutrofilijom	Normalan broj
Skretanje ulijevo	Često	Malokad
Sedimentacija	Ubrzana, ali ne na početku	Manje ubrzana
CRP	Izrazito povišen	Povišen, ali manje
Aminotransferaze	Normalne	Nerijetko povišene

najvažniji je broj leukocita s diferencijalnom krvnom slikom, zatim sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein (CRP) (3, 17). Kliničke, rendgenske i laboratorijske razlike između bakterijskih i atipičnih pneumonija prikazuju tablice 8, 9 i 10, a karakteristične laboratorijske nalaze za pojedine uzročnike tablica 11 (3, 16).

Teška pneumonija s potrebom intenzivnog liječenja

Oko 10% pneumonija iz opće populacije ima vrlo teške kliničke simptome i tok bolesti pa zahtijeva intenzivno liječenje i skrb, nerijetko i s umjetnom respiracijom. Najčešće ih uzrokuju *S. pneumoniae* i *L. pneumophila* te gram-negativne bakterije, poglavito *K. pneumoniae* u bolesnika s kroničnim poticajnim bolestima, kao što su kronična opstruktivna plućna bolest, alkoholizam i dijabetes. Takve pneumonije imaju česte i teške komplikacije, a smrtnost im je od 20 do čak 50% (1, 18, 19).

Tablica 11. Diferencijalna dijagnoza pneumonija - laboratorijske razlike pojedinih uzročnika

Laboratorijski nalaz	<i>S. pneumoniae</i>	<i>L. pneumophila</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>C. psittaci</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. burnetii</i>	Respiratorni virusi
Leukocitoza	+++	+	0/+	0	0/+	0	0
Skretanje ulijevo	+++	+	0	0	0	0	0
Ubrzana sedimentacija	++	++	0/+	+	0/+	+	0
C-reaktivni protein	izrazito povišen	izrazito povišen	manje povišen	povišen	manje povišen	povišen	normalan
Hepatalna lezija	0	+++	0/+	+	0/+	+	0
Hipoalbuminemija	+	+++	0	0/+	0	0/+	0
Hiponatremija	+	++	0	0	0	0	0
Iskašljaj: • mikroskopski • kultura	bakterije pozitivna	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

Legenda:

+++ = Značajka je vrlo istaknuta ili česta

++ = Značajka je istaknuta, ali nije stalna

+ = Značajka postoji, ali nije česta

0 = Značajka ne postoji

Različita poticajna stanja i kronične bolesti te klinički pokazatelji i neki laboratorijski nalazi, već pri prijmu u bolnicu određuju težak oblik bolesti s komplikacijama i potrebom intenzivnog liječenja te nerijetko i smrtnim ishodom. Neki su od važnijih: visoka životna dob bolesnika, respiratorna frekvencija

viša od 30/min, hipotenzija, poremećaj svijesti, akutno zatajenje bubrega itd. (19-21). Leukopenija je također loš prognostički znak. Ako se pri prijmu u bolnicu registriraju dva od sljedećih triju čimbenika: respiratorna frekvencija >30/min, dijastolički tlak <60 mmHg i urea >8 mmol/L, rizik je od smrti 16 puta viši nego u bolesnika bez tih obilježja. Tablica 12 prikazuje kompletirani popis rizičnih čimbenika za nastanak i razvoj teške pneumonije s komplikacijama.

Tablica 12. Čimbenici rizika za nastanak teške pneumonije s potrebom intenzivnog liječenja

1. Respiratorna frekvencija >30/min
2. Maligne bolesti (neoplazme, leukemija, limfomi)
3. Splenektomirane osobe
4. Poremećaj svijesti
5. Alkoholizam
6. Imunosupresivno liječenje
7. Hipotenzija (dijastolički tlak <60 mmHg)
8. Hipotermija
9. Akutno zatajenje bubrega (urea >8 mmol/L ili kreatinin >150 μmol/L)
10. Leukopenija (<3x10 ⁹ /L) ili leukocitoza (>30x10 ⁹ /L)
11. Parcijalni tlak kisika (pO ₂) <60 mmHg ili parcijalni tlak ugljičnog dioksida (pCO ₂) >48 mmHg
12. Hipoalbuminemija (<30 g/L)
13. Anemija (hemoglobin <9 g/L)
14. Uzročnici: <i>Staphylococcus aureus</i> i gram-negativne bakterije
15. Bakteriemična pneumonija
16. Zahvaćenost više plućnih režnjeva
17. Rendgenski verifikirana veća progresija pneumoničnog infiltrata unutar 48 sati

Dijagnostički postupci

Dijagnostički redoslijed (algoritam) za pneumoniju obuhvaća ove postupke: a) klinička evaluacija (anamneza, klinički status, posebno fizikalni nalaz pluća, epidemiološke osobitosti), b) rendgenska obrada i c) laboratorijska, mikrobiološka dijagnostika. Klinička je metoda indikativna, upućuje na vjerojatnost postojanja pneumonije. Rendgenska je dijagnostika afirmativna morfološka metoda, a laboratorijska definitivna, etiološka.

No, etiološka dijagnostika pneumonija vrlo je zahtjevna, kompleksna i komplicirana. To je posljedica velikog broja različitih uzročnih mikroorganizama, kliconoštva i kolonizacije te teškoća s pribavljanjem odgovarajućih uzoraka za mikrobiološku obradu. Dijagnostički slijed mora biti logičan i razborit, uključujući jednostavne postupke, a potom komplicirane, respektirajući potrebno vrijeme za dobivanje nalaza, specifičnost i osjetljivost metoda, eventualne komplikacije za bolesnika, opremljenost laboratorija i, naravno, cijenu. Potrebno je uvijek kombinirati nekoliko metoda, a nalaze kritički prosuđivati (tablica 13).

Tablica 13. Pneumonija u odraslim 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 disproični 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

Legenda:

+ Pretraga je potrebna

¹ Mikrobiološki se obrađuje samo iskašljaj koji zadovoljava kriterije kakvoće (>25 neutrofila i <10 epitelnih stanica)² KKS*, SE**/CRP***, šećer, urea, elektroliti, hepatogram, ELF****, urin

AB status = Acido-bazni status i plinska analiza

LP = Legionella pneumophila

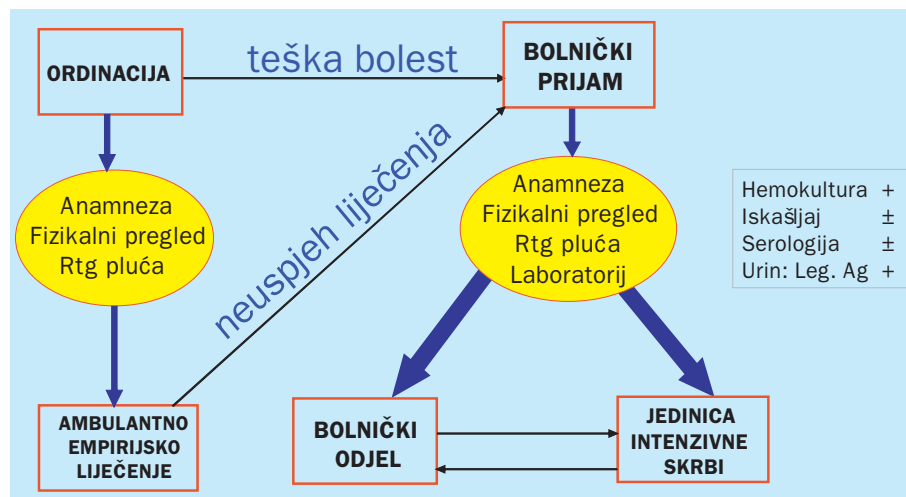
BK = Kochov bacil

*KKS = kompletna krvna slika;

**SE = sedimentacija eritrocita;

***CRP = C-reaktivni protein;

****ELF = elektroforeza



Slika 3. Shematski prikaz kliničkog dijagnosticiranja i zbrinjavanja pneumonije

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 (22), ali su zbog skupoće i visokospecijalizirane opreme i kadrova nedostupne za svakodnevni praktični rad. Vrijednost seroloških pretraga bitno je ograničena njihovom osnovnom značajkom retrospektivne

dijagnostike (3, 23). Zato se i danas, a tako će biti i u budućnosti, većina pneumonija počinje liječiti bez dokazana uzročnika (1, 15).

Slika 3. shematski prikazuje kliničko dijagnosticiranje i razvrstavanje te zbrinjavanje pneumonija (14). Sve ove preporuke proizlaze iz naše prakse, uključujući sve relevantne čimbenike pri svakodnevnom dijagnosticiranju i liječenju pneumonija u nas (14, 15, 23).

Bakteriološka dijagnostika

Bakteriološke pretrage su usmjerene na izravno ili posredno dokazivanje bakterijskih uzročnika pneumonije iz različitih bolesničkih uzoraka. Pretražuju se: iskašljaj i drugi sekreti iz dišnog sustava pribavljeni aspiracijom bronha i invazivnim dijagnostičkim postupcima (bronhoskopija i bronhoalveolarna lavaža, transtrahealna i transtorakalna aspiracijska punkcija, otvorena biopsija pluća), zatim pleuralni izljev i krv bolesnika te obrisici nazofarinksa i ždrijela. Točna i nedvojbeno bakteriološka dijagnoza pneumonije može se postaviti samo izolacijom bakterija iz krvi (hemokultura), pleuralnog izljeva i materijala pribavljenog invazivnim metodama (1, 23, 24).

Osnovna teškoća pri kultivaciji i interpretaciji nalaza iskašljaja jest kontaminacija koja nastaje pri prolazu kroz gornji dio dišnog sustava i usnu šuplinu. Poseban je problem pribavljanje kvalitetnog uzorka, odnosno sekreta iz donjeg dijela dišnog sustava. Kvaliteta se može procijeniti iz omjera neutrofilnih leukocita i stanica pločastog epitela. Dobar je iskašljaj ako pri mikroskopskom pregledu u vidnom polju pod malim povećanjem (x100) sadržava više od 25 neutrofilnih leukocita i manje od 10 stanica pločastog epitela.

Smanjenje broja neutrofila i povećanje broja epitelnih stanica upućuje na kontaminaciju. Uzorak koji ne zadovoljava ovaj kriterij nije pogodan za daljnju obradu, a najčešće i nije riječ o pravom iskašljaju, nego o sekretu iz gornjeg dijela dišnog sustava (1, 23-26).

Bakteriološki pregled iskašljaja uključuje dva postupka, izravni mikroskopski pregled razmaza obojenog po Gramu i kultivaciju. Morfološke značajke bakterija mogu s određenom vjerojatnošću već mikroskopski odrediti uzročnika, ako je prisutan kao dominirajući, daleko najbrojniji.

Osim bronhoskopije ostale se invazivne metode rijetko izvode radi etiološkog dijagnosticiranja pneumonija u općoj populaciji. Indicirane su za dijagnostiku plućnih infiltrata u imunodeficitarnih i u bolesnika s AIDS-om te u bolesnika u kojih prethodni dijagnostički i terapijski postupci nisu dali očekivani rezultat (11, 23-28).

Dokazivanje antigena

Danas se u kliničkoj praksi dijagnoza nekih uzročnika pneumonije temelji na dokazu njihovih antigena u iskašljaju, ali i u tjelesnim tekućinama (serum, pleuralni izljev, likvor, mokraća) vizualizacijom

Tablica 14. Bolesnički uzorci i mikrobiološke metode u dijagnostici pneumonija

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			

Legenda:

AB = Aspirat bronha

BM = Bioptički materijal

DFT = Direktna (izravna)

imunofluorescencija

IFT = Indirektna (neizravna)

imunofluorescencija

SIE = Suprotnosmjerna

imunoelktroforeza

ELISA = Imunoenzimski test

RVK = Reakcija vezanja

komplementa

ID = Imunodifuzija

PPD = Tuberkulinski test

MMT = Moderne molekularne

tehnike (hibridizacija,

lančana reakcija

polimerazom – PCR)

EM = Elektronska

mikroskopija

* U kliničkom radu ova se pretraga ne izvodi

interakcije bakterijskih antigena i odgovarajućih protutijela. 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 dobivanja 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 (tablica 14). Izravno iz bolesničkog materijala, najbolje iz ispirka nazofarinksa, ali i obriska ždrijela, iskašljaja, pleuralnog izljeva, seruma i mokraće, monoklonskim protutijelima i modernim imunološkim tehnikama, kao što su ELISA, izravna imunofluorescencija (DFT) i radioimunoesej (RIA) otkrivaju se antigeni pojedinih uzročnika. No, u kliničkoj praksi još nemaju širu primjenu zbog visoke cijene i mogućnosti izvođenja samo u specijaliziranim laboratorijima (22, 23, 26).

Najnovije molekularne tehnike brze, a potpuno točne identifikacije, na osnovi detekcije strukture nukleinskih kiselina uzročnika, PCR (*polymerase chain reaction*; polimerazna lančana reakcija) i druge već se uvode u kliničku primjenu. Ovim se visokospecifičnim dijagnostičkim testovima iz bolesničkog uzorka danas

vrlo uspješno dijagnosticiraju respiratorni virusi, citomegalovirus, klamidije, legionele, mikoplazma i mikobakterije (22, 26).

Serološka dijagnostika

Točna etiološka dijagnostika atipičnih pneumonija također je vrlo teška i opterećena je brojnim teškoćama tehničke prirode i biološkom naravi pojedinih uzročnika. Načelno, uzročnici se mogu dokazivati izravno, izolacijom i neizravno, utvrđivanjem titra specifičnih protutijela. U svakodnevnome kliničkom radu primjenjuje se samo serološka dijagnostika, a ostale metode samo u posebnim prilikama (23). Inače, moguća je izolacija gotovo svih uzročnih mikroorganizama, ali je komplicirana, dugotrajna i skupa ili opasna (*Coxiella burnetii*), pa zato s kliničkog stajališta vrlo nepraktična. Izolacija je pogodna za dijagnostiku respiratornih virusa iz ispirka ili obriska nazofarinksa. Češće se izvodi u djece jer su u njih virusne pneumonije (RSV) mnogo češće nego u odraslih.

Serološka se dijagnostika temelji na dokazu porasta titra specifičnih protutijela u parnim uzorcima seruma, koje treba uzeti na početku bolesti te nakon 2 do 3 tjedna. Tek utvrđivanjem najmanje četverostrukog porasta titra protutijela može se dijagnosticirati stvarni uzročnik. Ta je dijagnostika, dakle, uvijek retrospektivna i služi za potvrdu kliničke dijagnoze.

Literatura

1. 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.
2. KUZMAN I. Podjela pneumonija. U: Kuzman I. (ur.) Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999; 12-8.
3. KUZMAN I. Diferencijalna dijagnoza. U: Kuzman I. (ur.) Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999; 77-80.
4. MARRIE TJ. Epidemiology of mild pneumonia. Semin Respir Infect 1998; 13:3-7.
5. METLAY JP, KARPOOR WN, FINE MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. JAMA 1997; 278:1440-5.
6. MARRIE JT. Community-acquired pneumonia: Epidemiology, etiology, treatment. Infect Dis Clin North Am 1998; 12:723-40.
7. KUZMAN I. Učestalost pneumonija u općoj populaciji. U: Kuzman I. (ur.) Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999; 19-27.
8. BLASI F. The pathogenesis of community-acquired pneumonia. Eur Respir Rev 2004; 1380-4.
9. TICE AD. Community-acquired pneumonia: Recent insights into an old disease. Infect Med 2003; 20:352-6.
10. 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.
11. CUNHA BA. Pneumonia in the compromised host. Infect Dis Clin North Am 2001; 15:591-612.
12. McEACHERN R, CAMPBELL GD. Hospital-acquired pneumonia. Epidemiology, etiology, and treatment. Infect Dis Clin North Am 1998; 12:761-79.
13. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1711-25.
14. KUZMAN I. Akutne respiratorne infekcije - Dijagnostički i terapijski algoritmi. Glasnik br. 8. Zagreb: Pliva učilište, 2002.
15. KUZMAN I. Liječenje akutnih respiratornih infekcija u svakodnevnoj praksi. Glasnik br. 13. Zagreb: Pliva učilište, 2005.
16. KUZMAN I. Klinika. U: Kuzman I. (ur.) Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999; 46-76.
17. SMITH RP, LYPWORTH BJ, CREE IA i sur. C-reactive protein: A clinical marker in community-acquired pneumonia. Chest 1995; 108:1288-91.
18. NEUHAUS T, EWIG S. Defining severe community-acquired pneumonia. Med Clin North Am 2001; 85:1413-25.
19. COLEY CM, LI YH, MEDSGER AR i sur. Preferences for home vs hospital care among low-risk patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1996; 156:1565-71.
20. METLAY JP, SCHULZ R, Li YH i sur. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1997; 157:1453-9.
21. FINE MJ, AUBLE TE, YEALY DM i sur. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336:243-50.
22. MURDOCH DR. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 36:1162-70.
23. KUZMAN I. Dijagnostički postupci. U: Kuzman I. Pneumonije - uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999; 81-102.
24. MANDELL LA, BARTLETT JG, DOWELL SF, FILE TM, MUSER DM, WHITNEY C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37:1405-33.
25. BARTLETT JG, DOWELL SF, MANDELL LA, FILE TM, MUSER 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.
26. SKERRETT SJ. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20:531-48.
27. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. Br J Hosp Med 1993; 49:346-50.
28. 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.