

# Epidemiologija, dijagnostika i liječenje izvanbolničkih pneumonija

---

Zobel, Alisa

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:217995>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Alisa Zobel**

**Epidemiologija, dijagnostika i liječenje  
izvanbolničkih pneumonija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za plućne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Gordane Pavliše, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

AIDS – engl. *acquired immunodeficiency syndrome*

ALP – alkalna fosfataza

ARDS – engl. *acute respiratory distress syndrome*

BMI – engl. *Body Mass Index*

CAP – engl. *community-acquired pneumonia*

CCI – engl. *Charlson Comorbidity Index*

CDC – engl. *Centers for Disease Control and Prevention*

COVID-19 – engl. *coronavirus disease 2019*

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjuterizirana tomografija

CVI – cerebrovaskularni inzult

DKS – diferencijalna krvna slika

DM – lat. *diabetes mellitus*

ECDC – engl. *European Centre for Disease Prevention and Control*

GDS – gornji dišni sustav

GGT – gama-glutamat transferaza

GLIMP – engl. *Global Initiative for MRSA Pneumonia*

GUK – glukoza u krvi

HAP – engl. *hospital-acquired pneumonia*

HIV – engl. *human immunodeficiency virus*

ICS – inhalacijski kortikosteroidi

IDSA/ATS – engl. *Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society*

IL-6 – interleukin-6

IPP – inhibitori protonске pumpe

iv. – intravenski

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KKS – kompletna krvna slika

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

KBB – kronična bubrežna bolest

KVB – kardiovaskularna bolest

LDH – laktat dehidrogenaza

MDR – engl. *multi-drug resistant*

MELD – engl. *Model for End-Stage Liver Disease*

MRSA – engl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

NAFLD – engl. *non-alcoholic fatty liver disease*

NICE – engl. *The National Institute for Health and Care Excellence*

NYHA – engl. *New York Heart Association*

PCR – engl. *polymerase chain reaction*

PCT – prokalcitonin

po. – peroralno

PORT – engl. *Patient Outcomes Research Team*

PSI – engl. *Pneumonia Severity Index*

RSV – respiratorni sincicijski virus

RTG – rendgenogram

SARS-Cov-2 – engl. *severe respiratory distress syndrome coronavirus 2*

SCAP – engl. *severe community-acquired pneumonia*

SE – sedimentacija eritrocita

SP-A – engl. *surfactant protein A*

TIA – engl. *transient ischemic attack*

TLR – engl. *toll-like receptor*

VAP – engl. *ventilator-associated pneumonia*

WHO – engl. *World Health Organization*

# SADRŽAJ

SAŽETAK .....	
SUMMARY .....	
1. UVOD .....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA CAP .....	2
2.1. MIKROBIOLOGIJA CAP .....	2
2.2. FAKTORI RIZIKA .....	6
2.2.1. Dob i spol .....	6
2.2.2. Životne navike .....	6
2.2.3. Socioekonomski i životni uvjeti .....	7
2.2.4. Komorbiditeti .....	8
2.2.5. Ijatrogeni faktori .....	10
2.2.6. Aspiracijska pneumonija .....	11
2.2.7. COVID-19 .....	11
3. DIJAGNOSTIKA .....	12
3.1. ANAMNEZA I FIZIKALNI PREGLED .....	12
3.2. LABORATORIJSKE PRETRAGE .....	14
3.3. RADIOLOŠKE PRETRAGE .....	16
3.4. MIKROBIOLOŠKE PRETRAGE .....	17
3.5. UTVRĐIVANJE TEŽINE BOLESTI I POSTUPKA S BOLESNIKOM .....	19
3.5.1. Indeks težine pneumonije .....	19
3.5.2. CURB-65 I CRB-65 .....	20
3.5.3. Kriteriji Američkog društva za infektivne bolesti i Američkog torakalnog društva .....	21
3.5.4. SMART-COP .....	22
3.5.5. SCAP bodovni sustav .....	22
3.5.6. COVID-19 .....	23
6. LIJEČENJE CAP .....	24
6.1. AMBULANTNO LIJEČENJE .....	24
6.2. BOLNIČKO LIJEČENJE .....	27
6.3. POSEBNI OBLICI PNEUMONIJE .....	30
6.4. ISHODI .....	32
ZAKLJUČAK .....	35
ZAHVALA .....	36

POPIS LITERATURE.....	37
ŽIVOTOPIS.....	50



# SAŽETAK

Naslov: Epidemiologija, dijagnostika i liječenje izvanbolničkih pneumonija

Autor: Alisa Zobel

Izvanbolničke pneumonije sve su one pneumonije koje su stečene u općoj populaciji. Uzrokovane su širokim spektrom mikroorganizama među kojima je i dalje najčešći *Streptococcus pneumoniae*. Sve se veća važnost pridaje i atipičnim uzročnicima, osobito respiratornim virusima. SARS-Cov-2 relativno je novi uzročnik izrazitog globalnog značenja. Starija životna dob, muški spol, nizak socioekonomski status, navike poput pušenja i konzumacije alkohola te komorbidne kronične bolesti imaju značajan učinak na razvoj, tijek i ishode bolesti. Postavljanje dijagnoze sastoji se od uzimanja anamneze koja obavezno mora uključivati epidemiološke podatke i rizične faktore te kliničkog pregleda koji uvelike može potvrditi sumnju na dijagnozu pneumonije. Konačna se dijagnoza postavlja radiološkim metodama, a laboratorijski su parametri izrazito važni za uvid u opće stanje bolesnika i težinu njegove bolesti. Mikrobiološke metode provode se u bolničkim uvjetima ili kada prethodne pretrage ne upućuju na jasnu dijagnozu. Na temelju kliničkog pregleda, laboratorijske i radiološke obrade odlučuje se o načinu zbrinjavanja bolesnika. Razvijeni su sustavi bodovanja u svrhu svrstavanja bolesnika u određenu kategoriju težine bolesti. Bolesnici s lakšim oblicima pneumonije mogu se zbrinuti ambulantno, dok oni s težim oblicima zahtijevaju hospitalizaciju ili prijem u jedinicu intenzivnog liječenja. Temelj liječenja izvanbolničkih pneumonija jest antibiotska terapija koja se započinje empirijski. Odluka o uvođenju određenog antibiotika temelji se na kliničkoj slici, težini bolesti i komorbiditetima bolesnika, trenutnoj epidemiološkoj situaciji te podacima o lokalnoj rezistenciji uzročnika na antibiotike. Ishod bolesti također ovisi o njenoj težini i udruženim kroničnim bolestima, o pravovremeno postavljenoj dijagnozi i ranom uvođenju adekvatne antibiotske terapije. Osim kratkoročnog mortaliteta, pokazalo se da izvanbolničke pneumonije utječu i na dugoročne ishode bolesnika u smislu povećanog morbiditeta i godinama nakon preboljele pneumonije.

Ključne riječi: izvanbolnička pneumonija, faktori rizika, dijagnostika, liječenje

## SUMMARY

Title: Epidemiology, Diagnostics and Treatment of Community-Acquired Pneumonia

Author: Alisa Zobel

Community-acquired pneumonia is pneumonia acquired in the general population. It is caused by a wide variety of microorganisms, the most common of which remains the *Streptococcus pneumoniae*. However, atypical pathogens, particularly respiratory viruses, have also gained significance. SARS-Cov-2 is a relatively recent pathogen of global importance. Advanced age, male sex, low socioeconomic status, lifestyle habits such as smoking and alcohol consumption, and comorbid chronic illnesses all have a significant effect on the development, course and outcomes of the disease. The path towards establishing a diagnosis consists of taking a thorough history, which should include epidemiological information and risk factors, and a physical exam, which can be of great help in confirming or removing suspicion of pneumonia. The diagnosis is confirmed by radiology, and laboratory findings are essential for evaluating the patient's general health, as well as the severity of the disease. Microbiological investigations are performed in the hospital setting or if the results of previous investigations don't support a clear diagnosis. The findings of the physical exam, laboratory workup, and radiology determine the site of care. Different scoring systems have been developed for the purpose of sorting the patient into a certain category of disease severity. Milder cases of community-acquired pneumonia may be managed in the outpatient setting, whereas severe cases require hospitalisation or admission to the intensive care unit. Empirical antibiotics are the mainstay of treatment for community-acquired pneumonia. The choice of antibiotic is guided by clinical presentation, disease severity and the patient's comorbidities, but also by the current epidemiological situation and data on local levels of antimicrobial resistance. Outcomes of the disease depend on its severity and comorbid chronic conditions, but they are also dependent on a timely diagnosis and early introduction of adequate antibiotic therapy. Aside from short-term mortality, studies have shown that community-acquired pneumonia affects long-term outcomes as well, increasing the patients' morbidity for years following recovery.

Key words: community-acquired pneumonia, risk factors, diagnostics, treatment

## 1. UVOD

Pneumonija se definira kao akutna infekcija plućnog parenhima. Ona može biti uzrokovana širokim spektrom mikroorganizama koji shodno tome proizvode razne kliničke slike znatne međusobne razlike u težini simptoma (1). Okruženje u kojem je nastupila infekcija često upućuje i na vrstu mikroorganizama koji je uzrokuju, stoga se pneumonije dijele na izvanbolničke i pneumonije stečene u bolnici (nozokomijalne). Izvanbolničke pneumonije (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP) jesu sve one koje nastupaju izvan okruženja bolnice, u općoj populaciji, dok su nozokomijalne pneumonije one pneumonije koje se razvijaju unutar bolničkog okruženja i dijele se na bolničke (engl. *hospital-acquired pneumonia*, HAP) i pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated pneumonia*, VAP). HAP se definiraju kao one pneumonije koje nastupaju barem 48 sati od primitka u bolnicu, dok se VAP definiraju kao pneumonije koje nastupaju barem 48 sati od endotrahealne intubacije. Termin pneumonija povezana sa zdravstvenom skrbi (eng. *healthcare-associated pneumonia*) odnosio se na pneumonije stečene u ustanovama za zdravstvenu skrb kao što su npr. domovi za starije te je skovan zbog pretpostavke da su ti bolesnici češće zaraženi uzročnicima rezistentnima na antibiotike. Međutim, nove spoznaje dovele su do izbacivanja tog termina i shvaćanja bolesnika koje je on nekad obuhvaćao kao slučajeve izvanbolničke pneumonije (2).

Prema podacima WHO-a za 2019. godinu, infekcije donjeg respiratornog trakta četvrti su po redu uzrok smrti i najsmrtonosnije zarazne bolesti u svijetu te su odgovorne za 2,6 milijuna smrti (3). U svijetu je prisutan trend starenja populacije i povezano s time sve veći značaj kroničnih nezaraznih bolesti u opterećenju zdravlja. Kardiovaskularne bolesti, kronične respiratorne bolesti, maligne bolesti i šećerna bolest neke su od najčešćih kroničnih nezaraznih bolesti današnjice čija se učestalost znatno povećava starenjem. Isto tako, one se često javljaju zajedno u iste osobe što uz fiziološki smanjenu otpornost organizma starenjem dovodi do porasta smrtnosti, unatoč tome što za infektivne bolesti u razvijenim dijelovima svijeta danas postoje vrlo razrađeni sustavi liječenja i prevencije. Sve veću prijetnju globalnome zdravlju predstavlja i rastuća rezistencija mikroorganizama na antibiotike. Također, pandemija COVID-19 od svoga je početka do danas prouzrokovala više od 6,2 milijuna smrti (4).

## 2. EPIDEMIOLOGIJA CAP

Godišnja stopa incidencije CAP u Europi iznosi oko 16 na 10.000 odraslih stanovnika, uz značajne razlike između država. Godišnja stopa incidencije CAP u SAD-u procijenjena je na oko 25 na 10.000 odraslih stanovnika. Stope incidencije rastu s dobi te su više u muškaraca nego u žena. Globalno, najčešći uzročnik CAP jest *Streptococcus pneumoniae* (5,6).

### 2.1. MIKROBIOLOGIJA CAP

Uzročnici CAP brojni su i tradicionalno se dijele na tipične i atipične. Ova je podjela povjesnog podrijetla, utemeljena na opažanju da se pneumonije atipičnih uzročnika prezentiraju drugačije od onoga što se shvaćalo klasičnom kliničkom slikom, a ti patogeni usto nisu bili detektabilni standardnim metodama (7). Kategorija tipičnih uzročnika CAP obuhvaća mikroorganizme kao što su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, aerobne Gram negativne i anaerobne mikroorganizme, dok se u atipične uzročnike ubrajaju *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* te razni respiratorni virusi kao što su influenza, parainfluenza, respiratorni sincicijski virus (RSV) i rinovirusi (1). U Hrvatskoj se kao atipični uzročnici CAP često susreću i *Chlamydia psittaci*, uzročnik psitakoze, kao i *Coxiella burnetii*, uzročnik Q-groznice. Obje se bolesti ubrajaju u zoonoze, odnosno bolesti koje se sa životinja prenose na čovjeka (8). Učestalost pojave svih navedenih uzročnika u općoj populaciji u znatnoj mjeri ovisi o dobi i komorbiditetima zaraženih, o dobu godine u kojem se bolest javlja, kao i o težini prezentacije bolesti (5,9–11).

Važno je napomenuti da identifikacija uzročnika pneumonije nije presudna za postavljanje dijagnoze. Naprotiv, kod znatnog dijela klinički postavljenih dijagnoza pneumonije nije moguće utvrditi uzročnika. Musher i sur. objavili su istraživanje na odraslim hospitaliziranim bolesnicima u kojemu su pokazali da je uzročnik pneumonije identificiran tek u 45% slučajeva (9). Jain i sur. objavili su slično istraživanje u kojemu je uzročnik potvrđen u samo 38% slučajeva (5). Istraživanje koje su proveli Holter i sur. uspjelo je potvrditi uzročnika u čak 63% bolesnika, a 52% slučajeva mikrobiološki je identificirano prilikom istraživanja koje su objavili Bjarnason i sur. (10,11). Razlozi neuspješnosti identifikacije uzročnika brojni su, a najvažnijima se smatraju nemogućnost da se od bolesnika uzme adekvatan uzorak za pretragu s obzirom da se najčešće radi o sputumu, a zatim i nedovoljna senzitivnost testova.

*Streptococcus pneumoniae* najčešće je identificiran uzročnik te se smatra najčešćim uzročnikom CAP općenito. Povjesno je on uzrokovao čak do 95% CAP, međutim, od 2000. nadalje prati se smanjenje njegove učestalosti kao uzročnika, znatno izraženije u SAD-u nego u Europi. Taj se pad primarno pripisuje implementaciji obaveznog programa procjepljivanja djece anti-pneumokoknim cjevivom (7). Studija Jain i sur. u SAD-u potvrdila je *Streptococcus pneumoniae* kao uzročnika samo u 5% slučajeva, dok su ga Bjarnason i sur. u Reykjaviku iste godine potvrdili u 20% slučajeva. Pritom su naveli da na Islandu u to vrijeme nije još postojao nacionalni program cijepljenja protiv pneumokoka. Međutim, Holter i sur. u Norveškoj uspjeli su identificirati pneumokoka u čak 30% slučajeva uz istodobno postojanje programa cijepljenja protiv pneumokoka u toj zemlji. Pretpostavlja se kako veliku ulogu u različitosti rezultata ima kvaliteta uzoraka dobivenih za analizu (5,10,11)

*Haemophilus influenzae* smatra se drugim najčešćim bakterijskim uzročnikom CAP. Najčešće se javlja u bolesnika starije životne dobi s prisutnim komorbiditetima te uzrokuje kliničku sliku sličnu pneumokoknoj pneumoniji, ali je bolest obično blažeg tijeka (12). Slično vrijedi i za CAP koju uzrokuje *Moraxella catarrhalis* (13).

*Mycoplasma pneumoniae* pokazala se kao čest uzročnik CAP, čineći 5-15% svih slučajeva. Ova se infekcija najčešće javlja u mlađih ljudi, od starije školske do mlađe odrasle dobi. Ona se karakteristično javlja u epidemijskim valovima svakih nekoliko godina te pokazuje visoku pojavnosti unutar obitelji, odnosno bliskih kontakta (10,11).

*Legionella pneumophila* atipičan je uzročnik odgovoran za oko 3-10% slučajeva CAP te je povezan s težim oblikom pneumonije karakteristične kliničke slike. Ta se infekcija javlja sporadično, češće u putnika, ili kao epidemija najčešće u toplijem dijelu godine. Vezana je uz rezervoare i izvore vode te se prenosi inhalacijom kontaminiranog aerosola (14,15).

*Staphylococcus aureus* relativno je rijedak uzročnik CAP; čini tek oko 2% slučajeva. Često se povezuje sa sekundarnom pneumonijom nakon infekcije virusom influenze, iako je zapravo najčešći uzročnik sekundarne pneumonije *Streptococcus pneumoniae*. Poseban problem predstavljaju infekcije uzrokovane MRSA koje čine manje od 1% svih slučajeva CAP, ali uz teže oblike bolesti koje izazivaju ujedno su rezistentne na standardne oblike antibiotskog liječenja. MRSA pneumonija češće je povezana s masivnom hemoptizom i plućnim kavitacijama (16). *Pseudomonas aeruginosa* infekcija češća je u ljudi s kroničnim respiratornim bolestima i u imunokompromitiranih. Od kroničnih respiratornih bolesti kao predisponirajuća stanja osobito se izdvajaju bronhiektazije i kronična opstruktivna plućna bolesti (KOPB) teškog stupnja. Infekcije

koje uzrokuje *P. aeruginosa* posebno su zabrinjavajuće jer taj uzročnik pokazuje rezistenciju na standardnu antibiotsku terapiju CAP, a osobito je velik problem tzv. *multi-drug resistant* (MDR) *P. aeruginosa* (17). Infekcija anaerobnim bakterijama javlja se kod aspiracijske pneumonije (18).

Respiratorni virusi skupina su uzročnika za koju se također ispostavilo da je odgovorna za velik udio CAP, čak 20-30%. Učestalost njihove identifikacije porasla je zajedno s razvojem i sve većom dostupnosti tehnologije lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR). Najčešći virusni uzročnik CAP jest virus influenze, a osim njega česti su i rinovirusi. S obzirom da većinu respiratornih virusa odlikuje sezonska raspodjela, učestalost pojedinih tipova virusa u velikoj mjeri ovisi o godišnjem dobu, pri čemu se poglavito javljaju zimi ili u proljeće. Respiratorni virusi često budu identificirani i u koinfekciji s bakterijama, osobito sa *Streptococcus pneumoniae* (5,10,11).

RSV čest je patogen u pedijatrijskoj populaciji, u kojoj je glavni uzročnik bronhiolitisa dojenačke dobi. Međutim, i u odraslih on je značajan uzročnik CAP, osobito u starijoj životnoj dobi. Pokazuje izrazitu pojavnost u hladnijim dijelovima godine. Najčešća manifestacija RSV infekcije u odraslih jest bolest slična influenzi, no u određenom broju slučajeva ona progredira i u pneumoniju. RSV pneumonija najčešće zahvaća populaciju starijih od 65 godina, a znatno su joj podložniji bolesnici s pridruženim komorbiditetima, prvenstveno kardiovaskularnim i kroničnim respiratornim bolestima, šećernom bolesti i imunosuprimirani. Pokazalo se kako RSV infekcija ima veći negativan učinak na dugoročne ishode u starijoj populaciji od influenze. (19)

COVID-19 bolest je uzrokovana teškim akutnim respiratornim distress sindromom koronavirusom 2 (engl. *severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2*, SARS-Cov-2). Prvi se put pojavila krajem 2019. u Kini i ubrzo je poprimila razmjere pandemije. Infekcija SARS-Cov-2 uzrokuje širok spektar kliničkih slika, od asimptomatskih oblika ili blage bolesti gornjeg respiratornog sustava do najtežih oblika s razvojem ARDS-a i smrtnim ishodom (20). Virus je podložan mutacijama te su se stoga u tijeku pandemije razvili brojni sojevi, a trenutačno je globalno najučestaliji soj Omicron, odnosno njegova subvarijanta XBB.1.5, koji ima nešto blažu kliničku sliku i bolje ishode (21,22). SARS-Cov-2 također se može javiti u koinfekciji s ostalim respiratornim virusima, ali i bakterijama (23).

Velik dio uzročnika pneumonije čine mikroorganizmi koji koloniziraju gornji respiratorni trakt. *Staphylococcus aureus* kolonizira vestibulum nosa zdravih pojedinaca i pretpostavlja se da je čak do 30% svjetske populacije nositelj tog mikroorganizma (24). Najčešći uzročnik bakterijske pneumonije, *Streptococcus pneumoniae*, može se naći u nazofarinksu zdravih pojedinaca i

smatra se da je ta kolonizacija zapravo preduvjet za infekciju. Kolonizacija obično započinje u prvim mjesecima života i doseže maksimum učestalosti u djece dobi 1-2 godine. Nakon uvođenja 13-valentnog pneumokoknog cjepiva došlo je do smanjenja učestalosti kolonizacije nazofarinksa u djece (25). Smanjenje učestalosti pneumokoknih bolesti pripisuje se i preventivnim mjerama suzbijanja pušenja. Osim što pušenje negativno utječe na sluznicu dišnog sustava i posljedično na mehanizme prirodene imunosti, studije na miševima pokazale su kako cigaretni dim potiče kolonizaciju nazofarinksa pneumokokom kao i njegovu transmisiju s jednog domaćina na drugog. Također, postoje dokazi da sastojci dima cigareta potiču i formaciju biofilma od strane tog mikroorganizma (26–29). *Haemophilus influenzae* još je jedan relativno čest uzročnik pneumonije koji također kolonizira nazofarinks i pokazalo se da su on i *Streptococcus pneumoniae* u međusobno kompetitivnom odnosu. Naime, smanjenjem kolonizacije pneumokokom nakon procjepljivanja djece povećala se učestalost kolonizacije *H. influenzae* (30). *Moraxella catarrhalis* također obitava u nazofarinksu. U nekim dijelovima svijeta čak je i najčešći kolonizator nazofarinksa u djece (31).

Bakterije koje koloniziraju respiratorni trakt mogu uzrokovati infekciju ako dođe do poremećaja mehanizama obrane domaćina, npr. prilikom narušenja integriteta sluznice respiratornog trakta ili pada općeg imuniteta domaćina, ili pak prilikom ekspozicije osobito virulentnom mikroorganizmu (32). Pritom je važno napomenuti da svaki mikroorganizam koji uzrokuje pneumoniju ne uzrokuje kliničku sliku koja bi bila karakteristična samo za njega. To navodi na pretpostavku da je za kliničku sliku pneumonije uvelike odgovoran odgovor domaćina na infekciju, značajno više nego faktori virulencije pojedinih mikroorganizama (33). Prethodna virusna infekcija pluća, primjerice virusom influenze, osobito je važan faktor koji smanjuje sposobnost obrane. To se objašnjava proinflamatornim učinkom virusa, njegovim poticanjem stvaranja sluzi, inhibicijom mukocilijarnog klirensa i oštećenjem epitelne barijere (34).

Sve je više dokaza u prilog činjenici kako pluća nisu sterilan medij, već posjeduju vlastiti mikrobiom koji je donekle sličan flori usne šupljine i sastoji se od mješavine Gram pozitivnih i Gram negativnih mikroorganizama kao što su *Prevotella*, *Veillonella* i *Streptococcus*. Pretpostavlja se da su glavni putevi kojima ti mikroorganizmi dopijevaju u pluća mikroaspiracija tijekom sna i direktno širenje preko površine sluznice. Time se objašnjava njihova sličnost s florom usne šupljine. Usto, zrak koji se udiše sadrži suspendirane mikroorganizme. Ravnoteža mikrobioma pluća održava se procesima migracije mikroorganizama, njihove eliminacije i reprodukcije te u znatnoj mjeri ovisi o lokalnim uvjetima u respiratornom traktu kao što su vlažnost, temperatura, pH, cjelovitost epitela i sl. Pretpostavlja se da je u pozadini brojnih patoloških stanja

u respiratornoj medicini, uključujući i pneumoniju, upravo neravnoteža flore respiratornog trakta, odnosno prerastanje jedne vrste mikroorganizama i smanjena sposobnost mehanizama obrane domaćina da odgovore na taj događaj. Upravo se tim mehanizmom objašnjava zašto virusne infekcije pluća predisponiraju bakterijskim superinfekcijama (35–37).

## 2.2. FAKTORI RIZIKA

### 2.2.1. Dob i spol

Dobro je poznato kako se incidencija CAP, kao i učestalost teških oblika bolesti te smrtnost povećavaju sa starenjem, osobito u dobnoj skupini iznad 65 godina (38). Važan faktor koji povećava osjetljivost starijih osoba prema infekciji i razvoju bolesti jest imunosenescencija, odnosno fiziološki proces starenja imunskog sustava organizma i posljedično smanjenje njegove sposobnosti da se odupre infekciji. Osim toga, u starijoj dobi često su prisutni multipli komorbiditeti, malnutricija i sarkopenija. Sindrom krhkosti pojava je karakteristična za stariju životnu dob, a podrazumijeva smanjenje kapaciteta održavanja homeostaze i povećanu osjetljivost organizma na štetne podražaje iz okoliša (39).

Muškarci imaju veću incidenciju CAP od žena. Ta je razlika prisutna u svim dijelovima svijeta i dodatno raste s dobi te biva najizraženija iznad 65 godina starosti. Također, opaženo je i da muškarci imaju veću stopu hospitalizacije kao i veću stopu smrtnosti. Razlozi za to ujedino su biološki i kulturološki. Muškarci u odnosu na žene imaju veću učestalost komorbiditeta koji ih čine podložnijim razvitku CAP, izuzev demencije, zatajenja srca i reumatoloških bolesti koje su češće u žena. Muškarci su također izloženiji štetnim tvarima na radnome mjestu. Studije na životinjama upućuju i na mogućnost postojanja razlike u aktivaciji i modulaciji odgovora prirodene imunosti u muškaraca i žena. Prema toj teoriji postoji razlika u ekspresiji X-vezanih gena za toll-like receptore (TLR) u muškaraca i žena uvjetovana postojanjem dva X kromosoma u ženskome kariotipu koji se nasumično inaktiviraju. Iz istog razloga u žena postoji veća razina aktivacije NF- $\kappa$ B signalnog puta, a pojedine studije upućuju na različite varijante proteina surfaktanta A (SP-A) između spolova. Shodno svemu tome, pretpostavlja se da u muškaraca nastupa neadekvatan, odnosno štetan upalni odgovor na respiratorne infekcije. Međutim, dokazi za tu teoriju još nisu potpuni (40).

### 2.2.2. Životne navike

Pušenje je povezano s povećanim rizikom od razvoja svih respiratornih bolesti, uključujući i CAP, te s povećanim rizikom od hospitalizacije i negativnih ishoda uslijed razvoja CAP. Spojevi



sadržani u cigaretnom dimu potiču stvaranje slobodnih radikala, inhibiraju aktivnost antioksidansa i potiču aktivnost proteaza te djeluju proinflamatorno. To sve zajedno potiče oštećenje plućnoga tkiva te ga čini podložnijim infekciji, uz istodobnu inhibiciju mukocilijarnog mehanizma kojim respiratorni sustav eliminira mikroorganizme. Povećani rizik od respiratornih bolesti vrijedi i za aktivne i pasivne, kao i za sadašnje i bivše pušače (41,42).

Sustavni pregled i meta-analiza Simou i sur. pokazao je da konzumacija alkohola u većim količinama povećava rizik od razvoja CAP za 83% u odnosu na one koji alkohol ne konzumiraju uopće ili to čine u malim količinama. Pokazalo se i da rizik od CAP raste 8% za svakih 10-20 g alkohola konzumiranih dnevno. Pretpostavlja se da bi mehanizam u pozadini tog učinka mogao biti sedativni učinak alkohola koji povećava mogućnost aspiracije. Velike količine alkohola imaju imunomodulatorni učinak na alveolarne makrofage, što povećava podložnost pluća infekciji. Isto tako, konzumacija velikih količina alkohola povećava i sklonost malnutriciji (43).

Malnutricija ovisno o različitim definicijama podrazumijeva hipoalbuminemiju, hipoproteinemiju, snižen BMI ili loš nutritivni status. Ona je osobito značajan faktor rizika u starijih osoba. Nastaje uslijed kognitivnih poremećaja, gubitka apetita i tjelesne težine u sklopu komorbiditeta, gubitka sposobnosti samostalnog hranjenja ili malapsorpcije te poremećaja metabolizma. Povezana je s povećanim rizikom od razvoja CAP kao i s lošijim ishodima bolesti. Osobito se negativnim faktorom smatra razina albumina ispod 3,5 mg/dL (44,45). Nasuprot tome, kod pretilosti, odnosno BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>, dokazana je paradoksalno smanjena smrtnost u odnosu na bolesnike normalnog BMI, unatoč povećanoj učestalosti CAP u pretilih bolesnika (46).

Loša oralna higijena također je povezana s povećanim rizikom od razvoja CAP u svim dobnim skupinama. Rizični faktor predstavlja i navika starijih osoba da ne vade zubne proteze tijekom noći. Ta je povezanost očuvana bez obzira na komorbiditete te se pretpostavlja da disbalans flore usne šupljine i s njime povezana upala povećavaju podložnost razvoju pneumonije (47,48).

### 2.2.3. Socioekonomski i životni uvjeti

Nizak socioekonomski status povećava rizik od CAP i razvoja težih oblika bolesti te stopu dugoročnog mortaliteta u periodu nakon hospitalizacije. Pretpostavlja se da su u pozadini veća učestalost rizičnog ponašanja, stres i s njime povezana oslabljena imunost, manja dostupnost zdravstvene skrbi i lošiji uvjeti života kao što su prevelika napučenost i zagađenje okoliša (49). Zagađenost zraka u okolišu sama za sebe povećava rizik od CAP (50). Osim toga, pokazalo se da uvjeti stanovanja kao što su život u skućenom prostoru s više od 10 ljudi te suživot s većim brojem djece također povećavaju rizik od razvoja CAP u odraslih (51,52).

#### 2.2.4. Komorbiditeti

KOPB jest kronična progresivna respiratorna bolest karakterizirana opstrukcijom prolaska zraka kroz dišne puteve i kroničnim poteškoćama disanja. Prema podacima WHO-a treći je po redu uzrok smrti u svijetu i bio je odgovoran za 3,23 milijuna smrti u 2019. godini (53). Brojne su studije pokazale kako prisutnost KOPB-a znatno povećava rizik od razvoja CAP: istraživanje de Miguel-Dieza i sur. procijenilo je da bolesnici s KOPB-om imaju 4 puta veću incidenciju CAP od ostatka populacije, dok je istraživanje Bordona i sur. procijenilo da je taj rizik čak 18 puta veći. Bordon i sur. također su pronašli da je incidencija hospitalizacije zbog CAP znatno veća u bolesnika s KOPB-om, osobito u dobnoj skupini starijih od 65 godina, te da će otprilike 1 u 10 bolesnika s KOPB-om godišnje biti hospitalizirano zbog CAP. KOPB jest kronična upalna bolest, a već je spomenuto kako oštećenje sluznice respiratornog trakta kroničnom upalom predisponira razvoju pneumonije. Isto tako, gore navedena disbioza mikrobioma pluća koja je prisutna kod svih kroničnih plućnih bolesti, uključujući i KOPB, i koja se smatra preduvjetom za razvoj pneumonije mogla bi biti odgovorna za tu razliku. Od vanjskih čimbenika, pretpostavlja se da riziku od CAP također pridonose i veća učestalost pušenja u populaciji bolesnika s KOPB-om te upotreba inhalacijskih kortikosteroida. Međutim, pokazalo se da se intrahospitalna smrtnost i smrtnost nakon 30 dana značajno ne razlikuju u zdravih bolesnika i onih s KOPB-om. Jednim dijelom to se može objasniti energičnijim pružanjem terapije bolesnicima s KOPB-om (54,55). Bolesnici s KOPB-om koji su stariji, pothranjeni i pate od težeg oblika KOPB-a s većim stupnjem opstrukcije i češćim egzacerbacijama imaju veći rizik od razvoja CAP (56). Iz sličnih razloga rizik od razvoja CAP povećan je i kod bolesnika s astmom, osobito kada je riječ o pneumokoknoj pneumoniji. Astmatičari imaju nešto veću učestalost kolonizacije nazofarinksa sa *Streptococcus pneumoniae* (57). U skupini kroničnih plućnih bolesnika bolesnici s KOPB-om imaju daleko najveći rizik od CAP, 4 puta veći od prosjeka, dok je u astmatičara taj rizik dvostruko veći (41).

Prethodne respiratorne infekcije u osobnoj anamnezi, osobito virusne, također predisponiraju razvoju CAP. Uloga respiratornih virusa u patogenezi pneumonije nije još sasvim razjašnjena, odnosno nije razgraničeno u kojoj mjeri oni sudjeluju kao samostalni uzročnici, a koliko je riječ o koinfekciji s bakterijama. Međutim, jasno je da virusne infekcije respiratornog trakta uzrokuju upalu i oštećenje sluznice, potiču stvaranje sluzi i oslabljuju mehanizam mukocilijarnog klirensa. Najčešća virusna infekcija odgovorna za sekundarnu bakterijsku pneumoniju jest infekcija virusom influenze (58).

Kardiovaskularne bolesti (KVB) važan su nezavisan rizični faktor za razvoj CAP. Bolesnici s komorbidnim KVB također imaju i veću učestalost hospitalizacije zbog CAP te lošije ishode: dulji

boravak u bolnici, veću učestalost prijema u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), veći mortalitet. Osobito loše ishode imaju bolesnici sa srčanim zatajenjem uslijed bolesti zalistaka ili atrijske fibrilacije, srčani bolesnici s udruženom šećernom bolešću te oni koji prije nastupa srčane dekompenzacije nisu uzimali nikakve lijekove. Pokazalo se kako bolesnici sa srčanim zatajenjem NYHA klase III i IV koji u redovitoj terapiji uzimaju diuretike Henleove petlje također imaju lošije ishode od bolesnika sa srčanim zatajenjem blaže kategorije koji u kroničnoj terapiji uzimaju samo tiazidske diuretike (59,60). Sustavni pregled literature Torresa i sur. pronašao je kako bolesnici s KVB imaju 3,3 puta veći rizik od CAP i 9,9 puta veći rizik od invazivne pneumokokalne bolesti, a da rizik dodatno raste s dobi i težinom KVB (41). Šećerna bolest (engl. *diabetes mellitus*, DM) definirana je kao zaseban rizični faktor za razvoj CAP, a također je povezana i s većom učestalošću ostalih komorbiditeta koji također utječu na rizik od CAP kao što su pušenje, kardiovaskularne bolesti, bubrežne bolesti, KOPB (61). Kronične jetrene bolesti također utječu na rizik od CAP i tijek bolesti. Bolesnici s cirozom jetre alkoholnog ili virusnog podrijetla imaju veći mortalitet i veći rizik od teškog oblika pneumonije. Taj rizik dobro korelira s MELD (engl. *Model for End-Stage Liver Disease*) bodovnim sustavom. Pri tome MELD zbroj > 20 upućuje na visok rizik od teškog oblika pneumonije (62). Bolesnici s nealkoholnom masnom bolesti jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) također imaju viši mortalitet od prosjeka, kao i veći rizik od razvoja sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS) (63). Kronična bubrežna bolest (KBB) ima veliki utjecaj na razvoj i ishode CAP. Istraživanje Chou i sur. pokazalo je kako bolesnici s KBB imaju 2 puta veći rizik od razvoja CAP u odnosu na opću populaciju te veću učestalost hospitalizacije i teških oblika bolesti (64). Cavallazzi i sur. navode u svome istraživanju kako su KOPB i srčano zatajenje dva najznačajnija rizična faktora za prijem bolesnika s CAP u JIL (65).

Sve je veća i prevalencija imunokompromitirajućih stanja u općoj populaciji. Di Pasquale i sur. objavili su sekundarnu analizu multicentrične opservacijske GLIMP (engl. *Global Initiative for MRSA Pneumonia*) studije gdje su pronašli da prevalencija imunokompromitiranih bolesnika među svim slučajevima CAP iznosi gotovo 18%, odnosno 1 u 5 bolesnika s CAP. Pritom postoje znatne razlike između kontinenata i država. Stanja koja su definirana kao imunokompromitirajuća uključivala su sindrom stečene imunodeficijencije (engl. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS), aplastičnu anemiju, aspleniju, hematološke maligne bolesti, kemoterapiju, neutropeniju, prisutnost karcinoma, kroničnu upotrebu kortikosteroida ili bioloških lijekova te transplantaciju pluća. Kao najčešće imunokompromitirajuće rizične faktore koji dovode do CAP definirali su kroničnu sustavnu primjenu kortikosteroida, hematološke maligne bolesti i primjenu kemoterapije. Oboljeli od malignih bolesti imaju znatno veću incidenciju CAP od ostatka populacije, ali ona varira ovisno o vrsti maligne bolesti. Istraživanje Schmedta i sur. uspoređivalo je incidenciju CAP u

bolesnika s karcinomima gastrointestinalnog sustava, urinarnog trakta i bubrega, karcinomom dojke i hematološkim malignitetima. Pokazalo se kako je učestalost CAP najveća u bolesnika s karcinomom pluća, pri čemu je incidencija CAP u toj skupini čak 21 puta veća od ostatka populacije, dok je kod ostalih vrsta malignih bolesti incidencija bila povećana od 4,3 puta za hematološke bolesti do 1,7 puta za karcinom dojke. Što se specifičnih patogena tiče, dokazana je povezanost između AIDS-a i fungalnih i mikobakterijskih infekcija. Hematološke bolesti povezane su s fungalnim i virusnim infekcijama osim influenze. Dakle, pokazalo se kako standardna empirijska terapija CAP neće biti učinkovita u tim skupinama bolesnika (66,67).

Neurološke bolesti, osobito cerebrovaskularni inzult, znatno povećavaju rizik za razvoj CAP i loše ishode. Cerebrovaskularni inzult (CVI) često dovodi do disfagije koja povećava rizik od aspiracije. Usto, period poslije inzulta povezan je sa stanjem imunosupresije uzrokovanim simpatičkom aktivacijom u CNS-u što također dovodi do povećane podložnosti CAP (68). Rizik od CAP također je viši u psihijatrijskih bolesnika, osobito onih koji boluju od demencije i shizofrenije. Pretpostavlja se da su u podlozi rizična ponašanja koja često prate mentalne bolesti, manja dostupnost zdravstvene skrbi takvim bolesnicima te posljedice kronične upotrebe psihijatrijskih lijekova. Demencija znatno povećava rizik i od aspiracijske pneumonije (69,70).

#### 2.2.5. Ijatrogeni faktori

Opioidni analgetici povezani su s povećanim rizikom od razvoja CAP, pri čemu više doze opioida jačeg djelovanja nose i veći rizik, a osobito velik rizik nose opioidi s imunosupresivnim djelovanjem kao što su morfij i fentanil (71,72).

Upotreba inhibitora protonske pumpe (IPP) također je povezana s rizikom od CAP. Sustavni pregled i meta-analiza Lamberta i sur. utvrdila je 1,5 puta veći rizik od razvoja CAP u bolesnika koji su ambulantno liječeni s IPP. Predloženi patofiziološki mehanizmi za tu povezanost jesu alteracija mikrobioma crijeva od strane IPP i mikroaspiracija takve promijenjene flore u respiratorni trakt te prisutnost protonskih pumpi u gornjem i donjem respiratornom traktu na koje IPP također imaju učinak. Pokazalo se kako je incidencija CAP najveća u prvim mjesecima uzimanja IPP, što ide u prilog teoriji da akutni disbalans pH i mikrobioma respiratornog i gastrointestinalnog sustava imaju ulogu u patogenezi CAP posljedično uzimanju IPP (73).

Psihijatrijski lijekovi također povećavaju rizik od razvoja CAP, osobito antipsihotici te benzodiazepini i benzodiazepinima slični lijekovi. Tipični antipsihotici uzrokuju ekstrapiramidalne nuspojave, od kojih je tardivna diskinezija povezana s najvećim rizikom od razvoja pneumonije, osobito aspiracijske pneumonije. Sedativno i antikolinergično djelovanje (npr. kserostomija)

atipičnih antipsihotika također povećava rizik od CAP. Sedacija jest mehanizam u podlozi i štetnog djelovanja benzodiazepina. To je osobito izraženo u starijih ljudi, koji su zbog promjena u farmakodinamici povezanih sa starenjem podložniji njihovom učinku. Nije potvrđena povezanost između djelovanja antiepileptika i antidepresiva i povećanog rizika od CAP (74,69).

Za razliku od sustavne primjene kortikosteroida, povezanost između inhalacijskih kortikosteroida (ICS) i rizika od CAP nešto je kontroverznija. Sustavni pregled i meta-analiza Chena i sur. utvrdio je da ICS povećavaju rizik od CAP u bolesnika s KOPB-om neovisno o tipu ICS i o duljini primjene, a ovisno o dozi i težini KOPB-a. Pri tome više doze ICS i teži oblik KOPB-a nose veći rizik od razvoja CAP (75). Međutim, ista povezanost nije dokazana i kod uporabe ICS u bolesnika s astmom (76,77).

#### 2.2.6. Aspiracijska pneumonija

Rizični faktori za aspiracijsku pneumoniju mogu se podijeliti u nekoliko skupina. Prvu skupinu čine poremećaji gutanja, odnosno disfagija opstruktivnog ili neurološkog tipa. Drugu skupinu čine poremećaji svijesti čiji uzroci mogu biti npr. CVI, ozljede glave, alkohol, lijekovi, anestetici ili sedativi. Treću skupinu čini povratak želučanog sadržaja u sklopu npr. gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) ili prehrane na nazogastričnu sondu, a posljednju skupinu čine poremećaji refleksa kašlja. S obzirom na sve navedeno, aspiracijska pneumonija najčešće se javlja u starijoj populaciji (78). Istraživanje Manabea i sur. koje je uključilo bolesnike starije od 65 godina u ustanovama za gerijatrijsku skrb pokazalo je da su najvažniji rizični faktori za aspiracijsku pneumoniju muški spol, dnevna primjena oksigenoterapije, nutritivna potpora, prisutnost urinarnog katetera, smanjena sposobnost gutanja tijekom posljednja 3 mjeseca, akutna infektivna bolest praćena vrućicom, dehidracija i demencija (79).

#### 2.2.7. COVID-19

Rizični faktori za razvoj težih oblika COVID-19 slični su kao i za ostale vrste CAP: dob iznad 60 godina, kardiovaskularne bolesti, osobito arterijska hipertenzija i srčano zatajenje, šećerna bolest, kronične respiratorne bolesti, osobito KOPB i intersticijske bolesti pluća, kronične bolesti jetre i bubrega, maligne bolesti i imunosupresivna stanja, CVI i demencija. Pretilost je značajan rizični čimbenik za težak oblik COVID-19, osobito u populaciji mlađih od 50 godina (80). Trudnice također imaju povećani rizik od teških oblika COVID-19, prvenstveno kod infekcije delta varijantom virusa (81). Manja podložnost COVID-19 infekciji opažena je u astmatičara i pušača (82). Međutim, pušenje je također povezano i s većim mortalitetom ako infekcija nastupi (83).

### 3. DIJAGNOSTIKA

#### 3.1. ANAMNEZA I FIZIKALNI PREGLED

Sumnja na CAP postavlja se na temelju akutnog nastupa respiratornih simptoma i kliničkih znakova te općeg infektivnog sindroma. Respiratorni simptomi najčešće uključuju novonastali kašalj koji može biti produktivan s gnojnim ili sukrvavim, "hrđavim" sputumom, a zatim i dispneju. Za dijagnozu je značajan abnormalan fizikalni nalaz na plućima koji može podrazumijevati pojačan pektoralni fremitus, egofoniju, skraćeni perkutorni zvuk ili muklinu nad plućima te auskultatorno bronhalno disanje, hropce i/ili krepitacije. Opći infektivni sindrom najčešće podrazumijeva povišenu tjelesnu temperaturu iznad 37,7°C. Također može biti prisutna pleuritična bol u prsima. Važno je spomenuti da u bolesnika starije životne dobi ne mora biti prisutan niti jedan od gore navedenih simptoma niti znakova. Glavni ili jedini prezentirajući simptom može biti konfuzija, odnosno poremećen mentalni status. Ostali vitalni znakovi također mogu biti poremećeni. Najčešće je riječ o tahipneji, odnosno frekvenciji disanja iznad 20 udisaja/min, tahikardiji, odnosno frekvenciji srca iznad 100/min, te smanjenoj saturaciji kisikom, SpO<sub>2</sub> ispod 95%. Osim navedenih simptoma i znakova, prisutnost komorbiditeta u anamnezi također povećava vjerojatnost da se radi o CAP. Međutim, niti jedan od tih podataka nije specifičan za dijagnozu pneumonije (84).

Svi gore navedeni simptomi i znakovi odgovaraju kliničkoj slici tipične pneumonije, odnosno klasične bakterijske pneumonije čiji je najčešći uzročnik *Streptococcus pneumoniae*. Danas sve veći udio slučajeva CAP čine atipični uzročnici koji su, kao što je već navedeno, to ime dobili zato što se klinička slika koju prouzrokuju razlikuje od klasične. CAP uzrokovana s *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* češće se javlja u mladim, inače zdravih osoba uz visoku pojavnost unutar obitelji. Najčešća klinička prezentacija jest suhi kašalj subakutnog do kroničnog tijeka uz dobro opće stanje bolesnika te izostanak znatnijeg auskultatornog nalaza na plućima. *Mycoplasma pneumoniae* također može uzrokovati razne ekstrapulmonalne poremećaje kao što su meningoencefalitis, aseptički meningitis, poliradikulitis i Guillain-Barreov sindrom, miokarditis i perikarditis, autoimunosna hemolitička anemija, artritis, glomerulonefritis, jetrena disfunkcija te dermatološke manifestacije kao što su *erythema multiforme* i Stevens-Johnsonov sindrom. Svi navedeni poremećaji mogu se katkad javiti i u odsutnosti respiratornih simptoma (85).

Legionarska bolest, oblik infekcije bakterijom *Legionella pneumophila*, uzrokuje pneumoniju teške kliničke slike povezanu s izloženosti vodenom aerosolu. Njoj su osobito predisponirani pušači, alkoholičari, imunosuprimirani te nedavni putnici u strane zemlje. Karakteriziraju je simptomi slični tipičnoj pneumoniji izrazito akutnoga tijeka, ali za razliku od tipične bakterijske pneumonije često uzrokuje gastrointestinalne poremećaje kao što su mučnina, povraćanje i proljev, neurološke simptome u vidu konfuzije te poremećaje funkcije jetre i bubrega (86).

Psitakoza i Q groznica bolesti su uzrokovane infekcijom uzročnicima *Chlamydia psittaci* odnosno *Coxiella burnetii*. Obje su zoonoze, tj. bolesti prenesene na čovjeka sa životinje, pri čemu je riječ o pticama kod psitakoze i domaćim životinjama kod Q-groznice. Obje infekcije uzrokuju atipičnu pneumoniju karakteriziranu suhim kašljem, dispnejom i auskultatornim nalazom krepitacija uz visoku tjelesnu temperaturu i izražene opće simptome te ekstrapulmonalne pojave kao što su hepatitis i endokarditis kod Q-groznice (87,88).

Respiratorni virusi, od kojih je najčešći uzročnik pneumonije virus influenze, zahvaćaju pretežito starije osobe i djecu te pokazuju pojavnost u obliku sezonski ovisnih epidemija. Npr. infekcija virusom influenze i koronavirusima javlja se zimi, a rinovirusima u proljeće. Klinička prezentacija virusom uzrokovane pneumonije najčešće uključuje suhi kašalj, dispneju, povišenu tjelesnu temperaturu, opće simptome kao što su mialgije, artralgijske i znojenje, te zvižduke i krepitacije u auskultatornom nalazu pluća. U anamnezi razvoju pneumonije obično prethodi respiratorni infekt s kataralnim i općim simptomima, odnosno znatno izraženiji opći simptomi kod influenze (89).

RSV infekcija u odraslih najčešće zahvaća osobe starije od 65 godina s pridruženim komorbiditetima, osobito hipertenzijom, dijabetesom i kroničnim respiratornim bolestima. Uzrokuje bolest sličnu influenzi, ali s nešto većom učestalosti kataralnih simptoma, osobito rinoreje, a manjom učestalosti općih simptoma. Najčešći su prezentirajući simptomi RSV pneumonije dispneja i produktivni kašalj. U auskultatornom nalazu također su česti zvižduci (90).

COVID-19 zapravo je sustavna bolest čija je jedna od komplikacija razvoj pneumonije. Slično kao i kod influenze, u kliničkoj slici COVID-19 dominiraju opći simptomi, najčešće povišena tjelesna temperatura, glavobolja, umor i mialgije te rjeđe mučnina i proljev. Od respiratornih simptoma najčešći su suhi kašalj te simptomi gornjeg dišnog sustava (GDS) kao što su kongestija i curenje nosa i kihanje, a glavni simptom koji upućuje na razvoj pneumonije jest dispneja. Trenutačno najraširenija varijanta Omicron češće uzrokuje simptome GDS, grlobolju i promuklost. Patognomoničan simptom ranijih oblika COVID-19 bio je gubitak njuha, a kojeg varijanta Omicron znatno rjeđe uzrokuje (20,91).

Međutim, unatoč svemu navedenom, dijagnoza pneumonije ne može se temeljiti samo na anamnezi i kliničkoj slici. Vugt i sur. uspoređivali su vjerodostojnost kliničke dijagnoze pneumonije u odnosu na radiološku te su pokazali kako pozitivna prediktivna vrijednost kliničke dijagnoze pneumonije iznosi samo 57%. Klinička je dijagnoza, međutim, imala visoku negativnu prediktivnu vrijednost od čak 96% (92). Slično istraživanje Moorea i sur. pokazalo je pozitivnu prediktivnu vrijednost kliničke dijagnoze pneumonije od 67%, pri čemu su se najpouzdanijim kliničkim pokazateljima pokazali povišena tjelesna temperatura, auskultacijski nalaz krepitacija na plućima, tahikardija iznad 100/min te saturacija kisikom manja od 95% (93). Na temelju kliničke slike u većini se slučajeva pneumonije ne može sa sigurnošću razlučiti niti koji je patogen uzrokovao bolest. Istraživanje Teepea i sur. pokazalo je kako je pozitivna prediktivna vrijednost kliničke procjene u potvrđivanju bakterijske etiologije pneumonije samo 11%, dok je negativna prediktivna vrijednost iznosila 99% (94).

### 3.2. LABORATORIJSKE PRETRAGE

Pri postavljenoj sumnji na CAP preporuča se odrediti sljedeće laboratorijske parametre: KKS uz posebno obraćanje pažnje na broj leukocita te DKS, zatim GUK, upalne parametre koji uključuju CRP, SE i PCT, elektrolitni status te još osnovne nalaze funkcije bubrega, odnosno ureju i kreatinin, i jetre, odnosno aminotransferaze, GGT i ALP. Navedeni nalazi daju podatke o kliničkom stanju bolesnika, težini bolesti i prisutnosti komorbiditeta (95).

KKS najčešće pokazuje leukocitozu sa skretanjem ulijevo. Izražena leukocitoza iznad  $16 \times 10^9/L$ , osobito ako je praćena neutrofilijom, ukazuje na bakterijsku etiologiju. Leukopenija  $< 4 \times 10^9/L$  ili trombocitopenija  $< 100 \times 10^9/L$  povezane su s lošijom prognozom (96,97). Infekcija atipičnim uzročnicima CAP praćena je blago eleviranim ili čak normalnim vrijednostima leukocita, izuzev infekcije *Legionella pneumophila*, kod koje laboratorijske vrijednosti nalikuju onima u infekciji tipičnim bakterijskim uzročnicima. *Legionella pneumophila* infekcija često izaziva poremećaje elektrolita u vidu hiponatrijemije, porast jetrenih enzima i porast razine ureje i kreatinina (98). COVID-19 pak najčešće izaziva leukocitozu s limfopenijom i smanjenim brojem eozinofila. Smatra se da značajna i perzistentna leukocitoza, limfopenija i eozinopenija u COVID-19 bolesnika imaju loše prognostičko značenje. U biokemijskoj se slici često nalazi povišenje aminotransferaza, ureje i kreatinina, LDH i D-dimera (80).



CRP jest protein akutne faze kojeg sintetizira jetra u odgovoru na djelovanje proupalnih citokina. Vrijednost mu počinje rasti 4-6 sati nakon početka upale te se udvostručuje otprilike svakih 8 sati i dostiže vrhunac nakon 36-50 sati (99). Brojne su studije istraživale učinkovitost CRP-a u definiranju dijagnoze i etiologije pneumonije. Istraživanje Stolz i sur. pokazalo je kako CRP vrijednosti ispod 50 mg/L upućuju da bakterijska etiologija CAP nije vjerojatna uz senzitivnost 94%, specifičnost 72%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 56% i negativnu prediktivnu vrijednost 97%. Vrijednosti iznad 100 mg/L upućivale su na vjerojatnost bakterijske etiologije sa senzitivnosti 84%, specifičnosti 92%, pozitivnom prediktivnom vrijednosti od 80% i negativnom prediktivnom vrijednosti 94% (96). Istraživanje Ruiz-Gonzaleza i sur. pokazalo je kako vrijednosti CRP-a u hospitaliziranih bolesnika veće od 200 mg/L upućuju da je dijagnoza CAP vjerojatna uz senzitivnost 44,8% i specifičnost 95,6%. Vrijednosti ispod 75 mg/L upućivale su da dijagnoza CAP nije vjerojatna, a vrijednosti između tih krajnosti nisu pokazale znatniju prediktivnu vrijednost (100). Istraživanje Teepa i sur. pokazalo je kako kombinacija kliničkih simptoma koji upućuju na bakterijsku etiologiju pneumonije zajedno s vrijednostima CRP-a iznad 30 mg/L ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 25%, a negativnu od 99% za dijagnozu bakterijske pneumonije (94). CRP, međutim, može biti povišen i u malignim bolestima i bolestima vezivnog tkiva (99).

Trenutačne hrvatske smjernice za dijagnostiku i terapiju CAP iz 2017. navode kako vrijednosti CRP-a ispod 10 mg/L gotovo sigurno isključuju pneumoniju, vrijednosti iznad 100 mg/L upućuju na lakše oblike pneumonije uzrokovane atipičnim uzročnicima ili virusima, a vrijednosti iznad 200 mg/L upućuju na srednje teške i teške oblike bakterijske pneumonije (95). Smjernice britanskog Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) iz 2014. navode kako antibiotsku terapiju treba izbjegavati ako su vrijednosti CRP ispod 20 mg/L, a obavezno uključiti pri vrijednostima iznad 100 mg/L (101). CRP vrijednosti često su izrazito povišene i imaju prognostičko značenje pri infekciji SARS-Cov-2 (80).

Prokalcitonin (PCT) jest prekursor kalcitonina kojeg proizvode C-stanice štitnjače i u zdravih je pojedinaca nemjerljivo nizak, a razina mu raste pod utjecajem proupalnih citokina. Počinje rasti za oko 2-3 sata i vrhunac dostiže za 6 sati. Interferon- $\gamma$ , citokin koji se oslobađa prilikom virusne infekcije, smanjuje njegovo otpuštanje i stoga bi njegove razine u virusnoj pneumoniji trebale biti niske (99). Istraživanje Selfa i sur. pokazalo je kako su razine PCT najviše u tipičnoj bakterijskoj pneumoniji, nešto niže kod atipičnih infekcija, izuzev *Legionella pneumophila* infekcije, a najniže u virusnoj pneumoniji. Pronašli su kako je razina PCT od 0,1 ng/mL mogla identificirati bakterijsku etiologiju sa senzitivnosti 80,9% i specifičnosti 51,6% te da su bolesnici s PCT 10 ng/mL imali 4 puta veću vjerojatnost bakterijske etiologije CAP od bolesnika s razinom PCT < 0,5 ng/mL.

Međutim naglasili su kako niti jedna izmjerena vrijednost PCT nije sa sigurnošću mogla razlučiti bakterijsku od viralne pneumonije (102). Vrijednosti PCT u COVID-19 bolesnika obično su normalne, ali rastu pri razvoju težeg oblika bolesti (80). Također je važno spomenuti kako razina PCT može biti lažno povišena u npr. ARDS-u, sepsi, pri opeklinama, kirurškoj traumi, kardiogenom šoku itd (99).

Smjernice Američkog društva za zarazne bolesti i Američkog torakalnog društva (engl. *Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society*, IDSA/ATS) iz 2019. navode kako PCT nije dovoljno senzitivan niti specifičan kako bi vodio odluku o uvođenju antibiotske terapije, a trenutačne hrvatske smjernice tvrde da nema značajno veću dijagnostičku važnost od CRP-a (95,103). Međutim, pokazalo se da on ima važnost pri procjeni težine CAP i odlučivanju o trajanju antibiotske terapije (104,105).

### 3.3. RADIOLOŠKE PRETRAGE

Radiološku potvrdu kliničke sumnje na CAP u svrhu postavljanja dijagnoze preporučuju i najnovije američke IDSA/ATS smjernice iz 2019., britanske NICE smjernice iz 2014., kao i trenutačne hrvatske smjernice (95,101,103). Radiogram (RTG) prsnog koša u anteroposteriornoj i laterolateralnoj projekciji u većini je slučajeva dovoljan za potvrđivanje dijagnoze CAP. Pneumonija na RTG-u najčešće se javlja u nekoliko osnovnih radioloških uzoraka. Alveolarna ili lobarna pneumonija jest uzorak u kojem predominiraju konsolidati. Ona upućuje na tipičnu bakterijsku etiologiju, osobito na infekciju *Streptococcus pneumoniae*. Bronhopneumonija podrazumijeva uzorak peribronhalnih nodula ili konsolidata te češće upućuje na *Haemophilus influenzae* infekciju ili aspiraciju kao uzročnike pneumonije. Intersticijska pneumonija karakterizirana je intersticijskim nakupljanjem upalnoga infiltrata, a upućuje na atipične uzročnike kao što su virusi, *Mycoplasma pneumoniae* ili *Legionella pneumophila*. Na kraju, postoje još i kavitacije koje nastalju raspadom tkiva, a upućuju na anaerobne infekcije ili tuberkulozu. Aspiracijska pneumonija često pokazuje izgled gravitacijski ovisne bronhopneumonije, odnosno nakupljanje infiltrata u nižim dijelovima pluća. COVID-19 pneumonija na RTG može se vidjeti najčešće kao konsolidacije ili promjene tipa zrnatog stakla, češće bilateralno u donjim plućnim poljima. Uza sve navedeno, treba naglasiti kako RTG snimka, iako s velikom sigurnošću potvrđuje dijagnozu CAP, sama po sebi ne upućuje s dovoljnom sigurnosti na njenu etiologiju.

Kompjuterizirana tomografija (CT) najpreciznija je radiološka metoda za dijagnostiku pneumonije, međutim indikacije su za njegovu primjenu ograničene. One uključuju sumnju na komplikacije kao što su plućni apsces, negativan nalaz RTG uz kliničku sumnju na pneumoniju, pneumoniju koja je rezistentna na terapiju ili pneumoniju u imunokompromitiranih, osobito suspektnu infekciju *Pneumocystis jirovecii*. Upotreba CT-a u dijagnostici pneumonije ne preferira se zbog visoke doze zračenja, visoke cijene u odnosu na RTG i kompliciranosti primjene u bolesnika koji leže (106,107).

Sve je više dokaza o koristi ultrazvuka (UZV) kao metode za potvrdu dijagnoze pneumonije. Sistemski pregledi i meta-analize Chaveza i sur. te Longa i sur. procijenili su senzitivnost UZV na 88-95%, a specifičnost 86-97% u usporedbi s RTG i CT-om. UZV je brža i jednostavnija dijagnostička metoda od obje prethodno navedene te se može koristiti i u trudnica, u hitnih slučajeva ili ležećih bolesnika u intenzivnoj njezi (108,109). Glavni je njegov nedostatak što je to subjektivna metoda čija preciznost uvelike ovisi o iskustvu i vještini operatera (110).

### 3.4. MIKROBIOLOŠKE PRETRAGE

Mikrobiološka obrada ne provodi se rutinski u svih bolesnika u kojih je postavljena dijagnoza CAP. Trenutačke IDSA/ATS, NICE i hrvatske smjernice ujednačeno navode kako mikrobiološka obrada prije započinjanja terapije nije nužna kod lakih oblika CAP kod kojih se provodi ambulantno liječenje. Mikrobiološka obrada preporučuje se kod hospitaliziranih bolesnika i kod bolesnika u kojih na temelju anamneze ili kliničke slike postoji sumnja na infekciju mikroorganizmima rezistentnim na standardnu antibiotsku terapiju kao što su MRSA ili *Pseudomonas aeruginosa* (95,101,103).

Uzimanje hemokultura preporučuje se samo u bolesnika s teškim oblikom CAP te u bolesnika s izraženim komorbiditetima, imunokompromitiranih bolesnika i prilikom sumnje na infekciju mikroorganizmima rezistentnim na antibiotike. Razlog za takav pristup jest što hemokulture daju pozitivne rezultate u manje od 10% slučajeva (95,103). Mikrobiološka analiza sputuma nije korisna u svih bolesnika s CAP, između ostalog i zato što bolesnici teško uspijevaju dati adekvatan uzorak za analizu. Adekvatnim se uzorkom smatra onaj koji u vidnom polju malog povećanja mikroskopa sadrži više od 25 neutrofila i manje od 10 epitelnih stanica. Sistemski pregled i meta-analiza Ogawe i sur. pokazao je kako je kultura sputuma uspješno identificirala uzročnika u 36% bolesnika s bakterijskom pneumonijom, odnosno 73% onih koji su uspjeli

producirati adekvatan uzorak. Senzitivnost i specifičnost iznosile su oko 70% odnosno 90% ovisno o uzročniku (111).

Testiranje antigena *Legionella pneumophila* ili *Streptococcus pneumoniae* u urinu također se preporučuje samo u hospitaliziranih bolesnika s teškim oblicima pneumonije ili ako postoji epidemiološki opravdana sumnja na infekciju *Legionella pneumophila* (95,103). Prednost obaju testova jest to što su brzi i neinvazivni. Test urinarnog antigena *Streptococcus pneumoniae* ima senzitivnost oko 80% i specifičnost oko 90%. On se danas ipak ne provodi rutinski stoga što postoje proturječni dokazi o tome pridonosi li testiranje uistinu boljem ishodu bolesnika. Test na *Legionella pneumophila* antigen u urinu ima senzitivnost oko 75%, a specifičnost 99%. On otkriva samo serotip 1 tog uzročnika, no taj je serotip daleko najčešći uzročnik legionarske bolesti u SAD-u i Europi. Prema IDSA/ATS smjernicama *Legionella pneumophila* također se rutinski ne otkriva u urinu bolesnika, no u Europi to predstavlja dio standardne prakse (112).

S razvojem PCR tehnologije ona nalazi sve veću uporabu u kliničkoj praksi. PCR se koristi za dijagnostiku atipičnih uzročnika bakterijske pneumonije i respiratornih virusa na uzorcima nazofaringealnog brisa, sputuma ili aspirata bronha. PCR testiranje na respiratorne viruse provodi se samo u hospitaliziranih bolesnika, međutim potreban je oprez pri interpretaciji rezultata s obzirom da još uvijek nije jasno u kojoj mjeri respiratorni virusi sudjeluju u patogenezi CAP kao uzročnici, a koliko je riječ o koinfekciji. S obzirom na to, na skupoću i zahtjevnost PCR-a kao dijagnostičke metode, kao i na činjenicu da su virusne pneumonije vrlo često blage samolimitirajuće bolesti, trenutačne hrvatske i IDSA/ATS smjernice preporučuju PCR samo za dijagnostiku infekcije influenzom unutar sezone epidemije te za dijagnostiku COVID-19 (95,103). Osim toga, PCR brisa nosa može se koristiti za utvrđivanje CAP uzrokovane MRSA, pri čemu ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost (113). WHO smjernice trenutačno preporučuju PCR testiranje brisa nazofarinksa kao prvu liniju za dijagnostiku SARS-Cov-2 infekcije, dok se antigensko testiranje preporučuje za samotestiranje (114).

Serološko testiranje može se koristiti za utvrđivanje atipičnih uzročnika pneumonije, međutim ne rabi se u svakodnevnoj praksi zato što rezultati postanu dostupni tek za 2-3 tjedna od njezina uzimanja. Serologija je stoga korisna uglavnom samo za epidemiološka istraživanja. Invazivne dijagnostičke metode kao što su bronhoskopija s bronhoalveolarnom lavažom, transbronhalna i transtorakalna aspiracijska biopsija koriste se u hospitaliziranih bolesnika, kod dijagnostike pneumonija rezistentnih na sve oblike terapije ili u imunokompromitiranih bolesnika (95).

### 3.5. UTVRĐIVANJE TEŽINE BOLESTI I POSTUPKA S BOLESNIKOM

#### 3.5.1. Indeks težine pneumonije

Indeks težine pneumonije (eng. *Pneumonia Severity Index*, PSI) sastavljen je na temelju velike studije izrađene na PORT kohorti (engl. *Prognostic Outcomes and Research Team*) koju su 1997. objavili Fine i sur. u svrhu izrade prognostičkog modela za predviđanje mortaliteta imunokompetentnih bolesnika s CAP. Ovaj bodovni sustav procjenjuje težinu bolesti na temelju dobi, spola, komorbiditeta, kliničkih znakova i laboratorijskih nalaza. Način bodovanja prikazan je u Tablici 1.

Tablica 1. Indeks težine pneumonije (115)

Rizični faktori	Broj bodova
Dob	Broj godina = broj bodova
Ženski spol	- 10
Smještaj u domu	+ 10
Komorbiditeti	
Aktivna maligna bolest	+ 30
Kronična jetrena bolest	+ 20
Srčano zatajenje	+ 10
Cerebrovaskularna bolest	+ 10
Kronična bubrežna bolest	+ 10
Klinički znakovi	
Poremećen mentalni status	+ 20
Respiratorna frekvencija > 30/min	+ 20
Sistolički tlak < 90 mmHg	+ 20
Tjelesna temperatura > 40°C ili < 35°C	+ 15
Srčana frekvencija > 125/min	+ 10
Laboratorijski nalazi	
Arterijski pH < 7,35	+ 30
Ureja > 11,0 mmol/L	+ 20
Natrij < 130 mmol/L	+ 20
Glukoza > 14,0 mmol/L	+ 10
Hematokrit < 30%	+ 10

pO <sub>2</sub> < 60 mmHg ili SpO <sub>2</sub> < 90%	+ 10
Pleuralni izljev	+ 10

Na temelju broja bodova bolesnici se stratificiraju u pet rizičnih skupina. Skupinu I čine bolesnici s < 50 bodova, a skupinu II bolesnici s 51-70 bodova i obje se te skupine mogu liječiti ambulantno. Skupinu III čine bolesnici sa 71-90 bodova koji zahtijevaju kratkotrajnu hospitalizaciju ili promatranje u dnevnoj bolnici. Skupinu IV čine bolesnici sa 91-130 bodova kojima je nužna hospitalizacija na bolničkom odjelu, a skupinu V bolesnici s preko 131 bodova kod kojih treba razmotriti prijem u JIL (115). Brojne su studije pokazale učinkovitost i sigurnost uporabe PSI te dokazale kako ona u praksi dovodi do smanjenja hospitalizacije bolesnika bez negativnih učinaka na njihovo zadovoljstvo uslugom, stope rehospitalizacije i mortaliteta (116,117). Njegovu uporabu preporučuju najnovije IDSA/ATS smjernice, kao i trenutačne hrvatske smjernice (95,103).

Glavni nedostatak PSI kao alata jest njegova relativna kompleksnost, kao i činjenica da ne uzima u obzir određene kontraindikacije za ambulantno liječenje bolesnika klasificiranih kao skupina I ili II. U tu skupinu pripadaju stupor ili koma, odnosno mentalni poremećaji do te razine da se bolesnik ne može sam brinuti o sebi, tvrdokorno povraćanje ili drugi uzrok nepodnošenja oralne terapije, slabost, neuromuskularni poremećaji ili drugi razlog koji bi onemogućio samostalan boravak kod kuće. Također, kontraindikacije ambulantnom liječenju jesu prisutnost drugih teških komorbiditeta koji nisu uključeni u PSI ljestvicu, zatim arterijska hipoksemija, odnosno velika odstupanja vitalnih znakova ili laboratorijskih nalaza od normale, te multilobarni infiltrati na RTG. Naravno, hospitalizaciju zahtijevaju i svi bolesnici kojima je potrebna oksigenoterapija ili antibiotska terapija ili pak nastavak kortikosteroidne terapije (118).

### 3.5.2. CURB-65 I CRB-65

CURB-65 jednostavniji je alat za procjenu težine CAP koji se često koristi u općoj praksi i hitnoj medicini. Ovaj je bodovni sustav dizajniran na temelju velike studije Lima i sur. kojoj je cilj bio sastaviti prognostički model za CAP. Naziv potječe od engleskog akronima: C – konfuzija (engl. *confusion*), U – ureja > 7 mmol/L (engl. *urea*), R – respiratorna frekvencija > 30/min (engl. *respiratory rate*), B – sistolički tlak < 90 mmHg ili dijastolički < 60 mmHg (engl. *blood pressure*), 65 – dob iznad 65 godina. Svaki od navedenih indikatora nosi jedan bod. 0 ili 1 bod znači da je bolesnik dobar kandidat za ambulantno liječenje, 2 boda da je kandidat za hospitalizaciju, 3 boda znače da je hospitalizacija nužna, a 4 i 5 bodova da je bolesnik kandidat za prijem u JIL. Modificirana varijanta CRB-65 upućuje na hospitalizaciju ako uz dob iznad 65 godina postoji bilo koji navedeni čimbenik rizika, osim ureje u krvi koja je radi jednostavnosti izbačena.

CURB-65 rezultat dobro korelira s vrijednostima PSI, a znatno je jednostavniji (119). Glavni nedostatak CURB-65 jest što u obzir ne uzima i komorbiditete. Trenutačne hrvatske i britanske NICE smjernice preporučuju uporabu CURB-65, međutim najnovije IDSA/ATS smjernice daju prednost uporabi PSI (95,101,103). Sustavni pregled i meta-analiza Chalmersa i sur. navodi kako su sva tri bodovna sustava, i PSI i CURB-65 i CRB-65, jednako vrijedna u procjeni rizika lošeg ishoda CAP (120).

### 3.5.3. Kriteriji Američkog društva za infektivne bolesti i Američkog torakalnog društva

Posebni kriteriji razvijeni su za definiranje teškog oblika pneumonije s nužnosti prijema u JIL. Američko društvo za infektivne bolesti i Američko torakalno društvo (IDSA/ATS) donijeli su u svojim smjernicama iz 2007. godine kriterije za tešku CAP (engl. *severe community-acquired pneumonia*, SCAP) koja zahtijeva prijem u JIL. Ti su kriteriji prikazani u Tablici 2.

Tablica 2. Kriteriji IDSA/ATS za tešku CAP (121)

Veliki kriteriji	Mali kriteriji
Respiratorna insuficijencija koja zahtijeva mehaničku ventilaciju	Respiratorna frekvencija > 30/min
Septički šok koji zahtijeva uporabu vazopresora	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250
	Multilobarni infiltrati
	Poremećen mentalni status (konfuzija, dezorijentacija)
	Ureja u krvi > 7 mmol/L
	Leukopenija, L < 4 x 10 <sup>9</sup> /L
	Trombocitopenija, T < 100 x 10 <sup>9</sup> /L
	Hipotermija, temp. < 36°C
	Hipotenzija koja iziskuje agresivnu nadoknadu volumena

Najmanje jedan veliki ili tri mala kriterija potrebni su za definiciju teškog oblika pneumonije. Uslijedilo je nekoliko studija koje su potvrdile učinkovitost ovih kriterija. Prema rezultatima tih studija senzitivnost ovog bodovnog sustava iznosi 70-80%, a specifičnost 80-90% (122–125). Uporabu ovih kriterija podržavaju i najnovije IDSA/ATS smjernice kao i trenutačne hrvatske smjernice (95,103). NICE smjernice ipak preporučuju uporabu CURB-65 (126).

### 3.5.4. SMART-COP

SMART-COP jest alat za procjenu potrebe za vazopresorima i mehaničkom ventilacijom u teških oblika CAP kojeg su razvili Charles i sur. u studiji objavljenoj 2008. Kao i CURB-65, taj je bodovni sustav također akronim kriterija koje uzima u obzir. Njegove su sastavnice prikazane u Tablici 3.

Tablica 3. SMART-COP bodovni sustav (127)

Rizični faktori	Broj bodova
S – sistolički tlak < 90 mmHg (engl. <i>systolic blood pressure</i> )	2
M – multilobarno zasjenjenje na RTG (engl. <i>multilobar infiltrates</i> )	1
A – vrijednost albumina < 3,5 g/dL (engl. <i>albumin levels</i> )	1
R – respiratorna frekvencija > 25/min za mlađe od 50 godina ili > 30/min za starije od 50 godina (engl. <i>respiratory rate</i> )	1
T – tahikardija > 125/min (engl. <i>tachycardia</i> )	1
C – konfuzija (engl. <i>confusion</i> )	1
O – hipoksija, odnosno PaO <sub>2</sub> < 70 mmHg ili SpO <sub>2</sub> < 93% ili PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 333 za mlađe od 50 godina ili PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg, SpO <sub>2</sub> < 90% ili PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 za starije od 50 godina (engl. <i>hypoxia</i> )	2
P – arterijski pH < 7,35 (engl. <i>arterial pH</i> )	2

Rezultat 0-2 boda znači da je bolesnik niskorizičan za prijem u JIL, 3-4 boda znače da je rizik umjeren (1 u 8 bolesnika bit će primljeno u JIL), 5-6 znače visok rizik (1 u 3), a 7 bodova vrlo visok rizik (2 od 3 bolesnika) za prijem u JIL. Varijanta prikladna za uporabu u općoj praksi jest SMRT-CO, u kojoj su izbačeni vrijednost albumina, pH i PaO<sub>2</sub> (127). Međutim, najnovije američke smjernice daju prednost IDSA/ATS bodovnom sustavu stoga što postoje oprečni dokazi o tome je li SMART-COP podjednako pouzdan u procjeni težine CAP. Trenutačne hrvatske smjernice također preporučuju samo IDSA/ATS (95,103).

### 3.5.5. SCAP bodovni sustav

SCAP bodovni sustav razvili su España i sur. u svome istraživanju objavljenom 2006. u svrhu procjene rizika za SCAP. Kriteriji koji čine taj bodovni sustav prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4. SCAP bodovni sustav (128)



Rizični faktor	Broj bodova
Arterijski pH < 7,30	13
Sistolički tlak < 90 mmHg	11
Respiratorna frekvencija > 30/min	9
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250	6
Ureja u krvi > 30 mg/dL	5
Poremećen mentalni status	5
Dob 80 i više godina	5
Multilobarno zasjenjenje na RTG	5

Ovisno o broju bodova razlikuje se 5 rizičnih skupina. Zbroj od 0 bodova predstavlja rizik 0,27-3,43% za negativan ishod. On uključuje razvoj septičkog šoka, potrebu za mehaničkom ventilacijom ili intrahospitalnu smrt. 1-9 bodova predstavlja rizik 0,66-3,25%, 10-19 bodova rizik 9,23-11,24%, 20-29 bodova rizik 36,62-41,82% i zbroj bodova 30 i više predstavlja rizik od 50%. Bolesnik sa zbrojem bodova većim od 10 smatra se slučajem teškog oblika CAP (128). Španja i sur. proveli su validacijsku studiju kojom su dokazali kako je SCAP bodovni sustav učinkovitiji od PSI i CURB-65 u procjeni potrebe za prijemom u JIL (129). Međutim, upotreba SCAP bodovnog sustava ne spominje se niti u najnovijim IDSA/ATS, NICE niti trenutačnim hrvatskim smjernicama.

### 3.5.6. COVID-19

Prema trenutačnoj WHO klasifikaciji, COVID-19 slučajevi dijele se na blage, umjereno teške, teške i kritične u skladu s kriterijima prikazanim u Tablici 5.

Tablica 5. Bodovni sustav za procjenu težine COVID-19 (114)

blagi COVID-19	svi simptomatski bolesnici bez dokazane hipoksije ili viralne pneumonije
umjereno teški COVID-19	klinički znakovi koji odgovaraju blagoj ili srednje teškoj pneumoniji, SpO <sub>2</sub> na sobnom zraku > 90% bez tendencije daljnjeg pada
teški COVID-19	pneumonija uz tahipneju > 30/min, respiratornu insuficijenciju, SpO <sub>2</sub> < 90%
kritični COVID-19	ARDS, sepsa, septički šok, tromboembolijski događaji

Ovisno o težini kliničke slike, odlučuje se između ambulantne simptomatske terapije, hospitalizacije ili prijema u JIL (114). Osim toga, pokazalo se kako se svi gore navedeni bodovni sustavi mogu koristiti u procjeni težine COVID-19 pneumonije, ali i kako nisu dovoljno precizni u procjeni mortaliteta u JIL (130,131).

## 6. LIJEČENJE CAP

Pri započinjanju liječenja bolesnika s kliničkom sumnjom na CAP liječnik se vodi sljedećim postupcima: 1) potvrđenom dijagnozom CAP na temelju dijagnostičke obrade koja u ambulantnom okružju uključuje laboratorijske nalaze i RTG potvrdu, a u bolničkom okružju također i mikrobiološku obradu; 2) procijenjenom težinom bolesti na temelju bodovnih sustava; 3) najvjerojatnijim uzročnikom CAP s obzirom na kliničku sliku, RTG izgled pneumonije, epidemiološke podatke te komorbiditete i čimbenike rizika prisutne u bolesnikovoj anamnezi; 4) racionalnim izborom najdjelotvornijeg antibiotika. Kao što je već navedeno, kliničko prosuđivanje etiologije CAP nije sasvim pouzdano, a u više od polovice slučajeva uzročnik nikada ne biva niti prepoznat, stoga se liječenje najčešće započinje empirijski (95,103).

### 6.1. AMBULANTNO LIJEČENJE

Kandidati za ambulantno liječenje jesu oni bolesnici s iznosom CURB-65 0 ili 1, odnosno skupine I i II prema PSI. Pri odluci o mogućnosti ambulantnog liječenja potrebno je procijeniti i socijalne elemente kao što uvjeti u kojima bolesnik živi, je li bolesnik u mogućnosti uzimati peroralne antibiotike, je li u stanju razumjeti date upute te živi li u prikladnim uvjetima, odnosno ima li kod kuće osiguranu adekvatnu skrb. Trenutačne hrvatske smjernice iz 2017. za liječenje ambulantnih bolesnika prikazane su u Tablici 6.

Tablica 6. Smjernice za antibiotsko liječenje ambulantnih bolesnika s CAP (95)

	1. linija	alternativna terapija
<b>tipična pneumonija</b>	<i>amoksisicilin</i> 3 x 500-1000 mg po. 7-10 dana	<i>koamoksiklav</i> 2 x 1 g po. <i>cefuroksim-aksetil</i> 2 x 500 mg po. <i>cefpodoksim</i> 2 x 200 mg po. respiratorni kinoloni: <i>levofloksacin</i> 1 x 500 mg po. ili <i>moksifloksacin</i> 1 x 400 mg po.
<b>atipična pneumonija</b>	<i>azitromicin</i> 1 x 500 mg po. 3 dana	<i>klaritromicin</i> 2 x 500 mg po. 10 dana <i>doksiciklin</i> 2 x 100 mg po. 10 dana

Izbor antibiotika temelji se na prisutnosti komorbiditeta, epidemioloških podataka o rezistenciji na beta-laktame te prisutnosti alergije na beta-laktame u bolesnika. Prvi izbor za bolesnike bez komorbiditeta s elementima bolesti karakterističnim za tipičnu pneumoniju bit će amoksicilin, dok se za bolesnike opterećene komorbiditetima smatra kako imaju povećani rizik od infekcije rezistentnim sojevima *Streptococcus pneumoniae* ili *Haemophilus influenzae* te se stoga njima u prvoj liniji ordinira koamoksiklav.

Rizični faktori za infekciju rezistentnim mikroorganizmima uključuju dob iznad 65 godina, posjet bolnici u zadnjih mjesec dana, liječenje drugim antibioticima unutar prethodna 3 mjeseca, alkoholizam, teške kronične bolesti, imunokompromitiranost, smještaj u gerijatrskim ustanovama i domovima za starije osobe te kontakt s djecom koja polaze vrtić ili drugu ustanovu. Rezistencija pneumokoka na penicilinske antibiotike u Hrvatskoj nije pretjerano visoka: prema smjernicama 30% sojeva umjereno je rezistentno, a samo 2% visokorezistentno. Podaci Europskog centra za sprečavanje i kontrolu bolesti (engl. *European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*) iz 2019. ukazuju na još manju vrijednost, oko 20%. Rezistencija *H. influenzae* procjenjuje se na oko 17%. Svi ti podaci opravdavaju uporabu penicilinskih antibiotika, odnosno amoksicilina, u prvoj liniji terapije. Kako bi se osigurala djelotvornost amoksicilina na umjereno rezistentne sojeve, preporuča se njegova primjena u višim dozama, a to je 3 x 1000 mg dnevno. Makrolidi se više ne koriste u terapiji tipične pneumonije jer se stopa rezistencije pneumokoka procjenjuje na 37% prema smjernicama, odnosno 30% prema podacima ECDC-a iz 2019.

Ako bolesnik u anamnezi ima blažu alergijsku reakciju na penicilin, umjesto amoksicilina ponudit će mu se cefalosporinski antibiotici, a ako je doživio anafilaktičku reakciju na penicilin prelazi se na respiratorne fluorokinolone.

Liječenje antibioticima preporučuje se započeti unutar 4 sata od postavljanja dijagnoze. Ono traje minimalno 5 dana, odnosno onoliko dugo koliko je potrebno da bolesnik 48 sati bude afebrilan i bez kliničkih znakova pneumonije. Ako za 72 sata ne dođe do poboljšanja simptoma, što prvenstveno podrazumijeva normalizaciju tjelesne temperature i stabilizaciju vitalnih znakova, pretpostavlja se da se radi o atipičnoj pneumoniji te se u terapiju uvode azitromicin ili doksiciklin. Ako je liječenje neuspješno ili se klinička slika bolesnika pogoršava, bolesnik biva premješten na hospitalno liječenje (95,132). Najnovije IDSA/ATS smjernice iz 2019. godine za ambulantno liječenje CAP preporučuju antibiotski režim koji je prikazan u Tablici 7.

Tablica 7. IDSA/ATS smjernice za ambulantno liječenje CAP (103)

	<b>1. linija</b>	<b>alternativna terapija</b>
<b>bez komorbiditeta</b>	<i>amoksicilin</i> 3 x 1000 mg po.	<i>doksiciklin</i> 2 x 100 mg po. ili <i>azitromicin</i> 1 x 500 mg 1. dan, a potom 1 x 250 mg po. ili <i>klaritromicin</i> 2 x 500 mg po. ili produljenog otpuštanja 1 x 1 g
<b>prisutnost komorbiditeta (kronična srčana, plućna, jetrena ili bubrežna bolest, DM, alkoholizam, maligne bolesti, asplenija)</b>	<i>koamoksiklav</i> 500/125 mg 2 x dnevno po. ili 875/125 mg 2 x dnevno po. ili 2000/125 mg 2 x dnevno po. ili <i>cefpodoksim</i> 2 x 200 mg po. ili <i>cefuroksim</i> 2 x 500 mg po. PLUS <i>azitromicin</i> 1 x 500 mg po. 1. dan, zatim 1 x 250 mg po. ili <i>klaritromicin</i> 2 x 500 mg po. ili produljenog otpuštanja 1 x 1 g po. ili <i>doksiciklin</i> 2 x 100 mg po.	monoterapija respiratornim fluorokinolonima: <i>levofloksacin</i> 1 x 750 mg po. <i>moksifloksacin</i> 1 x 400 mg po. <i>gemifloksacin</i> 1 x 320 mg po.

Preporuke su da provođenje antibiotske terapije ne bude kraće od 5 dana, odnosno da terapiju treba davati sve dok se bolesnikovi klinički znakovi ne normaliziraju i ustabile. Liječenje makrolidima u monoterapiji također se ne preporučuje niti u IDSA/ATS smjernicama stoga što se rezistencija pneumokoka u SAD-u procjenjuje na preko 30% (103). Rezistencija na penicilinske antibiotike prema izvještaju Centra za kontrolu bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) iz 2019. značajno je niža, manje od 1 u 100.000 infekcija, što opravdava izbor amoksicilina kao prve linije terapije (133). Britanske NICE smjernice iz 2019. za ambulantno liječenje CAP preporučuju terapijski režim prikazan u Tablici 8.

Tablica 8. NICE smjernice za ambulantno liječenje CAP (126)

<b>1. linija</b>	<b>alternativna terapija – ako je bolesnik alergičan na penicilin ili postoji sumnja na atipične uzročnike</b>
<i>amoksicilin</i> 3 x 500 mg po. 5 dana	<i>doksiciklin</i> 1 x 200 mg po. 1. dan, zatim 1 x 100 mg po. do ukupno 5 dana trajanja terapije <i>klaritromicin</i> 2 x 500 mg po. 5 dana <i>eritromicin</i> (prednost kod trudnica) 4 x 500 mg po. 5 dana

Makrolidi se preporučuju kao monoterapija prema NICE smjernicama stoga što se stopa rezistencije pneumokoka na makrolide u Ujedinjenom Kraljevstvu procjenjuje na tek 5% (134). Međutim, azitromicin je izbačen iz preporuka zbog svog dugog poluvijeka života i posljedičnog straha od razvoja antimikrobne rezistencije. Uporaba fluorokinolona ne preporučuje se osim u slučajevima najtežih infekcija zbog prijavljenih slučajeva teških nuspojava poput tendonitisa te drugih muskuloskeletnih i neuroloških poremećaja. Kao i drugdje, preporučuje se što ranije započinjanje antibiotske terapije, idealno unutar 4 sata od postavljanja dijagnoze, te njeno provođenje barem kroz 5 dana, odnosno dulje ako se bolesnikovo stanje nije normaliziralo (126).

## 6.2. BOLNIČKO LIJEČENJE

Kandidati za hospitalizaciju jesu oni bolesnici čiji je CURB-65 zbroj bodova 2 ili više, odnosno skupine III i IV po PSI. Bolesnici s CURB-65 zbrojem 4 i 5 ili oni skupine V po PSI smatraju se slučajevima teškog oblika pneumonije (SCAP) i imaju indikaciju za prijem u JIL. Hospitalizaciju zahtijevaju i bolesnici u kojih su prisutne ranije navedene kontraindikacije za ambulantno liječenje. Trenutačne hrvatske smjernice za terapiju hospitaliziranih bolesnika i bolesnika u JIL-u preporučuju antibiotski režim prikazan u Tablici 9.

Tablica 9. Hrvatske smjernice za terapiju hospitaliziranih bolesnika s CAP

	1. linija	alternativna terapija
<b>bolničko liječenje (umjerena CAP)</b>	<i>koamoksiklav</i> 3 x 1,2 g iv. 7-10 dana +/- <i>azitromicin</i> 1 x 500 mg iv. 5-7 dana	<i>penicilin G</i> 4 x 2.000.000 i.j. iv. ili <i>ceftriakson</i> 1 x 2 g iv. ili <i>levofloksacin</i> 1-2 x 500 mg iv. ili <i>moksifloksacin</i> 1 x 400 mg iv.
<b>liječenje u JIL (teška CAP)</b>	<i>koamoksiklav</i> 3 x 1,2 g iv. 10-14 dana + <i>azitromicin</i> 1 x 500 mg iv. 5-7 dana	<i>ceftriakson</i> 1 x 2 g iv. + <i>azitromicin</i> 1 x 500 mg iv. ili <i>levofloksacin</i> 1-2 x 500 mg iv. ili <i>moksifloksacin</i> 1 x 400 mg iv.

Prema hrvatskim smjernicama kombinirana terapija beta-laktamom i makrolidom učinkovitija je od monoterapije beta-laktamom te jednako učinkovita kao monoterapija fluorokinolonima u srednje teških i teških oblika pneumonije. Ta se učinkovitost pripisuje antiinflamatornom i imunomodulatornom djelovanju makrolida i fluorokinolona.

Hospitalno liječenje CAP započinje se parenteralno, a čim se bolesnikovo stanje stabilizira prelazi se na peroralnu terapiju istim antibiotikom ili antibiotikom iz iste skupine. Ovaj tzv. *switch therapy* pristup znatno skraćuje vrijeme hospitalizacije jer se bolesnik nakon prelaska na peroralnu terapiju u pravilu može otpustiti iz bolnice. U oko 2/3 bolesnika to je moguće nakon 48-72 sata od početka terapije. Kriteriji za prelazak na peroralnu terapiju isti su kao za prestanak terapije u ambulantnom liječenju: normalizacija tjelesne temperature, prisutnost eukardije, eupneje i normotenzije te  $SpO_2 > 90\%$  ili  $PaO_2 > 60$  mmHg, a uključuju još i uredan mentalni status te mogućnost peroralnog uzimanja terapije. Međutim, takav prelazak na peroralnu terapiju većinom se ne dostiže kod bolesnika u JIL-u te parenteralna terapija kod njih često traje 2-3 tjedna.

Poseban problem predstavlja pneumonija uslijed infekcije uzročnikom *Pseudomonas aeruginosa*. Taj se mikroorganizam ne stječe često izvan bolnice, ali podložni su mu bolesnici s komorbiditetima kao što su teški oblik KOPB-a i ostale kronične plućne bolesti, osobito ako su prethodno bili hospitalizirani. Budući da je rezistentan na brojne antibiotike, često dovodi do neuspjeha terapije i hospitalizacije. Prilikom opravdane sumnje ili dokazane infekcije tim uzročnikom potrebno je provesti liječenje antipseudomonasnim antibioticima. Hrvatske smjernice preporučuju kombinaciju antipseudomonasnih beta-laktama kao što su piperacilin-tazobaktam 3 x 4,5 g iv. ili cefepim 3 x 1-2 g iv. s ciprofloksacinom 2 x 400 mg iv. ili karbapenemom (imipenem, meropenem 3 x 1 g iv.) do ukupnog trajanja 10-14 dana. *S. aureus* u Hrvatskoj nije čest uzročnik CAP, međutim ako bude mikrobiološki potvrđen preporučuje se intravenska upotreba antistafilokoknih penicilina kao što su kloksacilin i flukloksacilin 4 x 2,0 g ili alternativno cefazolina, klindamicina ili vankomicina. Izvanbolničko stjecanje MRSA pneumonije u nas dosad nije zabilježeno (17,95). Preporuka liječenja hospitaliziranih bolesnika prema IDSA/ATS smjernicama navedena je u Tablici 10.

Tablica 10: Preporuka bolničkog liječenja CAP prema IDSA/ATS smjernicama (103)

	<b>1. linija</b>	<b>alternativna terapija</b>
<b>umjerena CAP</b>	<i>ampicilin-sulbaktam</i> 4 x 1,5-3 g ili <i>cefotaksim</i> 3 x 1-2 g ili <i>ceftriakson</i> 1 x 1-2 g ili <i>ceftarolin</i> 2 x 600 mg + <i>azitromicin</i> 1 x 500 mg ili <i>klaritromicin</i> 2 x 500 mg	monoterapija respiratornim fluorokinolonom: <i>levofloksacin</i> 1 x 750 mg ili <i>moksifloksacin</i> 1 x 400 mg
<b>teška CAP</b>	<i>ampicilin-sulbaktam</i> 4 x 1,5-3 g ili <i>cefotaksim</i> 3 x 1-2 g ili	<i>ampicilin-sulbaktam</i> 4 x 1,5.3 g ili <i>cefotaksim</i> 3 x 1-2 g ili <i>ceftriakson</i> 1 x

	<i>ceftriakson</i> 1 x 1-2 g ili <i>ceftarolin</i> 2 x 600 mg + <i>azitromicin</i> 1 x 500 mg ili <i>klaritromicin</i> 2 x 500 mg	1-2 g ili <i>ceftarolin</i> 2 x 600 mg + <i>levofloksacin</i> 1 x 750 mg ili <i>moksifloksacin</i> 1 x 400 mg
--	---	---

Prva linija bolničkog liječenja CAP i ovdje je kombinacija beta-laktama s makrolidima, a alternativu predstavljaju respiratorni flurokinoloni. IDSA/ATS smjernice također navode dokaze da je kombinirana terapija učinkovitija od monoterapije beta-laktamima zbog dodatnih učinaka makrolida i fluorokinolona. Prijelaz na peroralnu terapiju jednak je kao i prema hrvatskim smjernicama. Međutim, i pri hospitalnom liječenju CAP IDSA/ATS smjernice zalažu se za 5 dana trajanja terapije, odnosno do stabilizacije bolesnikova stanja, osim iznimno u slučajevima infekcije rjeđim patogenima ili teških infekcija kao što su endokarditis, meningitis i sl.

Pristup prema infekciji uzročnikom *Pseudomonas aeruginosa* također pokazuje sličnosti s hrvatskim smjernicama. Empirijska terapija uključuje piperacilin-tazobaktam 4 x 4,5 g, cefepim 3 x 2 g, aztreonam 3 x 2 g, meropenem 3 x 1 g ili imipenem 4 x 500 mg. Ta se terapija nadodaje standardnom pristupu za hospitalne pneumonije i to isključivo onda kada postoji opravdana sumnja na *P. aeruginosa* infekciju na temelju lokalnih epidemioloških podataka i bolesnikove anamneze, osobito ako ona sadrži prijašnju hospitalizaciju ili parenteralnu antibiotsku terapiju u zadnjih 90 dana. Također, preporučuje se uzimanje sputuma i hemokultura za mikrobiološku analizu u takvih bolesnika te deeskalacija antipseudomonasne terapije nakon 48 sati ako se kulture pokažu negativnima, a bolesnik se klinički oporavlja. Razrađen je i pristup CAP uslijed MRSA infekcije. Empirijska terapija uključuje vankomicin 15 mg/kg svakih 12 sati ili linezolid 2 x 600 mg, a kao i *P. aeruginosa* započinje se na temelju epidemioloških podataka i deeskalira ako se mikrobiološki rezultati pokažu negativnima. Brzi MRSA test iz brisa nosa ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost, osobito u umjerenim oblicima CAP, ali ako je pozitivan i dalje je nužno učiniti mikrobiološku obradu nakon započete terapije (103). Najnovije NICE smjernice iz 2019. za liječenje hospitaliziranih bolesnika predlažu terapijski režim prikazan u Tablici 11.

Tablica 11. NICE smjernice za liječenje hospitaliziranih bolesnika s CAP (126)

	<b>1. linija</b>	<b>alternativna terapija</b>
<b>umjerena CAP</b>	<i>amoksisicilin</i> 3 x 500 mg 5 dana + <i>klaritromicin</i> 2 x 500 mg 5 dana ili <i>eritromicin</i> 4 x 500 mg 5 dana	<i>doksiciklin</i> 200 mg 1. dan, zatim 100 mg 4 dana <i>klaritromicin</i> 2 x 500 mg 5 dana

<b>teška CAP</b>	<i>koamoksiklav</i> 3 x 500/125 mg ili 3 x 1,2 g iv. 5 dana + <i>klaritromicin</i> 2 x 500 mg po. ili iv. 5 dana ili <i>eritromicin</i> 4 x 500 mg po. 5 dana	<i>levofloksacin</i> 2 x 500 mg po. ili iv. 5 dana
----------------------	---	---

NICE smjernice daju prednost makrolidima nad beta-laktamskim antibioticima zbog niske razine rezistencije na makrolide u Ujedinjenom Kraljevstvu. Također, preporučuju peroralno davanje terapije svim bolesnicima koji su sposobni uzimati je na taj način te prelazak s iv. na peroralnu terapiju unutar 48 sati ako bolesnikovo stanje to dopušta. Trajanje antibiotske terapije, kao i u američkim smjericama, ograničuje se na 5 dana ili do kliničke stabilizacije bolesnika (126).

Simptomatska terapija bolesnika hospitaliziranih zbog CAP uključuje nadzor nad vitalnim parametrima, liječenje komorbiditeta, oksigenoterapiju i antikoagulantnu terapiju po potrebi, toaletu dišnih puteva te kontrolu ravnoteže tekućine i elektrolita. Primjena kortikosteroida kontroverzna je: pojedine su studije dokazale njihov učinak na smanjenje mortaliteta, međutim nije do kraja definiran terapijski režim niti skupine bolesnika koje bi imale najviše koristi u odnosu na nuspojave. Trenutačne smjernice ne preporučuju njihovu upotrebu (95,103,135).

### 6.3. POSEBNI OBLICI PNEUMONIJE

U slučajevima aspiracijske pneumonije uvijek postoji sumnja na infekciju anaerobnim mikroorganizmima ili mješovitu infekciju aerobima i anaerobima. Hrvatske smjernice preporučuju intravensku primjenu koamoksiklava 3 x 1,2 g +/- klindamicin 3 x 900 mg ili alternativno monoterapiju moksifloksacinom 1 x 400 mg ili metronidazolom 3 x 500 mg. Trajanje terapije prema preporukama iznosi minimalno 10 dana, često 2-3 tjedna (95). IDSA/ATS smjernice, s druge strane, ne preporučuju dodatak antibiotika koji pokriva anerobe u rutinskom liječenju aspiracijske pneumonije. Njega preporučuju primijeniti samo u slučajevima plućnog apscesa ili empijema. Kao razlog navode da je glavni patogenetski mehanizam nastanka pneumonije općenito aspiracija sadržaja iz usta pa stoga nije za očekivati da bi se uzročnici aspiracijske pneumonije razlikovali od uzročnika CAP općenito. Također, uz upotrebu antibiotika koji djeluju na anaerobe veže se veća učestalost *C. difficile* infekcije koja čini sve veći problem u hospitaliziranih bolesnika (103).



Prema hrvatskim smjernicama, testiranje infekcije *Legionella pneumophila* dio je standardne obrade bolničkih pacijenata. Ako je test pozitivan, provodi se ciljana terapija odgovarajućim antibiotikom koji djeluje na tog uzročnika, respiratornim fluorkinolonom ili azitromicinom, pri čemu se prednost daje respiratornim fluorokinolonima. Trajanje terapije prema preporukama ne bi trebalo biti dulje od 10 dana (95). IDSA/ATS smjernice ne preporučuju rutinsko testiranje na urinarni antigen *Legionella pneumophila*, osim u slučajevima teškog oblika pneumonije ili kada postoje epidemiološki podaci koji upućuju na mogućnost *Legionella* infekcije (103).

Najčešći uzročnik viralne CAP, kao što je već spomenuto, jest virus influenze. Hrvatske smjernice preporučuju primjenu inhibitora neuraminidaze oseltamavira već pri kliničkoj sumnji na primarnu virusnu pneumoniju, ali samo ako je od početka simptoma prošlo manje od 48 sati jer nakon toga lijek više nije učinkovit. Oseltamavir se primjenjuje u dozi 2 x 75 mg po. kroz 5 dana. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili onih na hemodijalizi preporučuje se intranazalna primjena zanamavira (95). IDSA/ATS smjernice pak preporučuju primjenu oseltamavira bez obzira na duljinu trajanja simptoma, osobito u hospitaliziranih bolesnika, navodeći da postoje studije koje su dokazale njegovu učinkovitost i prilikom primjene unutar 5 dana od početka simptoma. Međutim, naglašavaju kako je ipak optimalno uključiti lijek unutar prvih 48 sati. Također, preporučuje se započinjanje standardne antibiotske terapije za CAP u bolesnika s influenza pneumonijom zbog visoke učestalosti sekundarnih pneumonija (103).

Terapija COVID-19 pneumonije uključuje simptomatske i suportivne mjere. One podrazumijevaju oksigenoterapiju ako bolesnikov SpO<sub>2</sub> padne ispod 94% ili mehaničku ventilaciju u teškim oblicima, primjenu kortikosteroida i antikoagulantne mjere, uz specifičnu antiviralnu terapiju unutar pet do sedam dana od nastupa simptoma (136). Remdesivir jest inhibitor RNA polimeraze ovisne o viralnoj RNA čija se uporaba preporučuje u prvih 7 dana od početka COVID-19 simptoma kod imunokompromitiranih, necijepljenih ili nepotpuno cijepljenih bolesnika te u bolesnika s rizičnim faktorima za teške oblike bolesti (137). Pokazalo se da terapija remdesivirom poboljšava tijek bolesti, ubrzava oporavak i smanjuje mortalitet (138). Kombinacija nirmatrelvira i ritonavira novorazvijena je terapija COVID-19 čija se upotreba preporučuje unutar prvih 5 dana od početka simptoma (139). Pokazala se vrlo učinkovitom u sprječavanju teških oblika COVID-19 i smanjenju smrtnosti, osobito u populaciji starijih bolesnika s komorbiditetima (140). Od ostale terapije koriste se antagonisti IL-6 te monoklonska protutijela (136).

## 6.4. ISHODI

Uspjehom liječenja smatra se normalizacija tjelesne temperature i kliničkih znakova uz djelomičnu ili potpunu regresiju infiltrata na RTG unutar 48-72, najdulje 96 sati od početka antibiotske terapije. Hrvatske smjernice preporučuju kontrolu razine CRP-a 3-4 tjedna nakon početka liječenja ako je nastalo kliničko poboljšanje. Ne preporučuje se kontrolni RTG u inače zdravih bolesnika mlađih od 50 godina s dobrim kliničkim odgovorom. Međutim, u svih starijih bolesnika, osobito onih s komorbiditetima, preporučuje se učiniti kontrolni RTG 2-3 tjedna nakon početka terapije u svrhu isključenja predisponirajućih faktora za CAP, prvenstveno karcinoma bronha. IDSA/ATS smjernice, s druge strane, preporučuju kontrolni RTG isključivo u trenutačnih ili bivših pušača.

Neuspjehom terapije smatra se izostanak kliničkog poboljšanja bolesnika najkasnije 96 sati od početka terapije. U ovoj skupini razlikuju se bolesnici s primarnim neuspjehom liječenja, progresivnom pneumonijom, odnosno kliničkim pogoršanjem s razvojem ARDS-a i/ili sepse, te bolesnici sa spororegredirajućom pneumonijom. Uzroci neuspjeha liječenja mogu biti kriva dijagnoza ili pogrešna terapija uslijed infekcije rijetkim i rezistentnim uzročnicima kao što su npr. *P. aeruginosa* rezistentan na antibiotike, tuberkuloza, histoplazmoza, nokardioza itd. Infekcija može biti nedostupna djelovanju antibiotika zbog npr. opstrukcije tumorom ili gnojne komplikacije (plućni apsces, empijem). Na kraju, oporavak može komplicirati razvoj novih ili pogoršanje postojećih komorbiditeta. U takvih bolesnika potrebno je, ovisno o stabilnosti njihova stanja, promijeniti terapiju i provesti širu dijagnostičku obradu (141,95,103).

Prema nedavno provedenom sistematskom pregledu literature Ferreira-Coimbre i sur., CAP u SAD-u uzrokuje oko 102.000 smrti godišnje sa stopom mortaliteta 13% nakon 1 mjeseca, 23,4% nakon 6 mjeseci i 30,6% nakon 1 godine. Mortalitet kao ishod CAP većinom se opaža u hospitaliziranih bolesnika, 6-20%, iako ta stopa znatno varira ovisno o karakteristikama bolesnika i težini bolesti. Smrtnost ambulantnih bolesnika iznosi tek oko 1%. Oko 1/9 bolesnika s CAP bit će primljeno u JIL uslijed razvoja ARDS-a, sepse ili septičkog šoka. Njihov je mortalitet visok, čak do 50%. Zadnjih godina bilježi se porast incidencije SCAP, ali ujedino i pad smrtnosti u JIL (142). Recentno istraživanje Theilackera i sur. pokazalo je da stopa mortaliteta CAP u Njemačkoj iznosi 18,5% intrahospitalno, 22,9% nakon 1 mjeseca i 44,5% nakon 1 godine, s time da su sve te stope dvostruko više u osoba starijih od 60 godina. Udio hospitalizacija kreće se od 17% za mlađe od 60 godina do 52% iznad 60 godina starosti (143). Istraživanje Euricha i sur. pratilo je 10-godišnje ishode bolesnika hospitaliziranih zbog CAP te su pronašli da su ti bolesnici imali 50% veći mortalitet od prosjeka, uz veću učestalost hospitalizacija i prijema u hitnu službu (144).

Praćenje smjernica pokazalo se jednim od najboljih načina za poboljšanje prognoze CAP. Brojne su studije pokazale kako provođenje terapije u skladu sa smjernicama skraćuje boravak bolesnika u bolnici, smanjuje učestalost komplikacija te reducira intrahospitalni mortalitet (145,146). Važan faktor koji utječe na preživljenje jest i vrijeme uvođenja antibiotske terapije. Započinjanje antibiotske terapije u prva 4 do najkasnije prvih 8 sati od početka simptoma znatno reducira mortalitet, čak do 43% (147). Dakako, učestalost negativnih ishoda uvelike ovisi i o težini bolesti. Prema PSI bodovnoj skali, mortalitet skupine I iznosi 0,1%, skupine II 0,6%, skupine III 0,9%, skupine IV 9,3%, a skupine V čak 27% (115). Prema CURB-65 sustavu, za skupinu bolesnika s 0-1 bodova utvrđen je mortalitet kroz 30 dana od 1,5%, za skupinu s 2 boda 9,2%, a za skupinu s 3 boda i više 22% (119). Prema istraživanju Ferrera i sur., 1-mjesečni mortalitet bolesnika koji su razvili SCAP definiran prema IDSA/ATS kriterijima bio je 22%. Pritom su oni koji su zadovoljavali samo male kriterije imali mortalitet znatno manji (16%) od onih koji su zadovoljavali barem jedan veliki kriterij (29%) (148). Od ostalih markera težine bolesti i prognoze, povišene razine PCT na početku bolesti te njihov kontinuirani rast unatoč terapiji upućuju na lošije ishode i povećani mortalitet (149,150). Razina GUK > 11,1 mmol/L povezana je s učestalijim prijemom u JIL, potrebom za mehaničkom ventilacijom te većim 1-mjesečnim mortalitetom bez obzira jesu li bolesnici prethodno imali dijagnozu DM (151). Također, hipovitaminemija D povezana je s većim 1-mjesečnim mortalitetom (152).

Bolesnici starije životne dobi s komorbiditetima osobito su podložni razvoju komplikacija i posljedično lošijim ishodima: neuspjehu liječenja, duljem boravku u bolnici te smrti. Dob iznad 50 godina, KOPB i druge kronične plućne bolesti, KVB i osobito kronično srčano zatajenje te DM najčešći su komorbiditeti koji značajno povećavaju rizik od razvoja sepse, ARDS-a te kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta. Bolesnici s KOPB-om imaju veću incidenciju hospitalizacije i težih oblika bolesti, ali im je kratkoročni mortalitet redovito podjednak onomu opće populacije stoga što se kod njih energičnije pristupa terapiji. S druge strane, dugoročni mortalitet je znatno povećan u bolesnika s KOPB-om, osobito uz također prisutnu KVB. Pušači također imaju 5 puta veći mortalitet u prvih mjesec dana u odnosu na nepušače. DM jest vrlo važan rizični faktor za razvoj bakterijemije i sepse zbog imunodeficijencije koja je intrinzična toj bolesti. KVB značajno povećava rizik od razvoja SCAP te kardiovaskularnih komplikacija pneumonije kao što su aritmije, infarkt miokarda, srčano popuštanje i tromboembolijski incidenti, a povećava i kratkoročni i dugoročni mortalitet. Također, sama CAP može precipitirati pogoršanje drugih kroničnih bolesti, što utječe na dugoročni mortalitet takvih bolesnika (41,153).

Osim navedenih bolesti, znatan utjecaj na kratkoročni mortalitet pokazali su i renalno zatajenje, jetrena bolest, maligne bolesti te demencija i neurološki poremećaji, osobito posljedice CVI. Charlsonin indeks komorbiditeta (engl. *Charlson Comorbidity Index*, CCI), bodovna ljestvica koju je 1987. sastavila dr. Mary Charlson i odonda je nekoliko puta ažurirana, predviđa 10-godišnji mortalitet u bolesnika s komorbiditetima, a istraživanje Nguyena i sur. iz 2019. dokazalo je i njegovu učinkovitost u procjeni kratkoročnog, intrahospitalnog mortaliteta. Stanja i komorbiditeti koje CCI uzima u obzir jesu dob iznad 50 godina, infarkt miokarda u anamnezi, kronično srčano zatajenje, periferna arterijska bolest (PVB), cerebrovaskularni inzult ili tranzitorna ishemijska ataka u anamnezi, demencija, KOPB, sistemske bolesti vezivnog tkiva, peptički ulkus u anamnezi, kronična bolest jetre, DM, hemiplegija, umjerena do teška bubrežna bolest, solidni tumori, leukemije i limfomi te AIDS. Nguyen i sur. pokazali su kako svaki bod u CCI povećava rizik od intrahospitalne smrti za 28% (154). Istraživanje Chena i sur. pokazalo je da, osim svih gore navedenih komorbiditeta, izrazito važan utjecaj na kratkoročni i dugoročni mortalitet ima i malnutricija, osobito razine albumina ispod 3,5 g/dL (44). Osim utjecaja komorbiditeta, pokazalo da se smrtnost od CAP povećava i istodobnom infekcijom bakterijama i virusima (155).

Nekoliko je studija dokazalo povećanu učestalost kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika hospitaliziranih zbog CAP. To su u prvom redu zatajenje srca, atrijska fibrilacija, infarkt miokarda i CVI, a podložniji su im bolesnici starije životne dobi s prethodnim bolestima srca te oni s težim oblikom bolesti. Rizik od kardiovaskularnih incidenata bio je najveći u prvih 30 dana nakon početka bolesti, 4 puta veći nego u općoj populaciji i, iako je s vremenom blago padao, ostao je i dalje 1,5 puta veći tijekom narednih godina. Mortalitet u prvih mjesec dana bio je 4 puta veći kod bolesnika koji su doživjeli kardiovaskularne komplikacije nego kod onih koji te komplikacije nisu imali. Također, pokazalo se da 10-godišnji rizik od razvoja srčanoga zatajenja u bolesnika koji su prebolili CAP iznosi 12%. Sve to ukazuje na činjenicu da pneumonija predstavlja važan čimbenik kardiovaskularnog rizika (156–158).

80% bolesnika s COVID-19 razvit će blagu bolest, 14% razvit će teški oblik COVID-19, a samo 6% kritični oblik. Međutim, mortalitet kritičnog oblika COVID-19 iznosi 49%. Danas se ukupni mortalitet COVID-19 procjenjuje na oko 0,5-1%, ovisno o dobnoj skupini. Rizik od teškog oblika COVID-19 veći je u starijoj životnoj dobi i uz prisutnost komorbiditeta. Poseban oblik negativnog ishoda kod COVID-19 jest tzv. "dugačak COVID" (engl. *long COVID*) kod kojeg simptomi i znakovi bolest perzistiraju dulje od 2 mjeseca. Najčešće se radi o dispneji, umoru, gubitku njuha i okusa te kognitivnim i psihijatrijskim poremećajima (136,159).

## ZAKLJUČAK

Izvanbolničke pneumonije česte su zarazne bolesti i važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u cijelome svijetu. U današnjem društvu prisutan je sve veći trend starenja populacije. Kronične nezarazne bolesti, osobito kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest i maligne bolesti zahvaćaju sve veći udio populacije, a razvojem terapijskih metoda produljuje se preživljenje tih bolesnika. S obzirom na sve navedeno, za očekivati je da se učestalost izvanbolničkih pneumonija neće smanjivati te da će one i dalje zauzimati ovako važno mjesto u opterećenju zdravstvenog sustava. Antibiotička terapija od svog otkrića do danas ostala je glavna metoda liječenja pneumonija. Njena nesmotrena upotreba u prošlosti dovela je do razvoja rezistencije mikroorganizama koja postaje sve veći problem u zdravstvu i danas. Također, pojava SARS-CoV-2 2019. godine ukazala je na uvijek prisutnu mogućnost pojave novih patogena koji uzrokuju pneumoniju. S obzirom da je sve veći udio globalne populacije podložan razvoju težih oblika pneumonije koji zahtijevaju hospitalizaciju, a rezistencija bolničkih patogena na antibiotike u stalnome je porastu, potrebno je i dalje razvijati sofisticirane alate za razlučivanje bolesnika kojima je hospitalizacija uistinu nužna od onih kod kojih će biti dostatno ambulantno liječenje. U borbi protiv izvanbolničkih pneumonija izrazito je važna prevencija. Cjepiva protiv pneumokoka i protiv gripe pokazala su veliku učinkovitost u sprječavanju i ublažavanju tijeka bolesti, a cjepivo protiv SARS-CoV-2 bilo je glavno oružje za suzbijanje pandemije. Također, potrebna su daljnja istraživanja i ulaganja u svrhu prevencije odnosno kontrole kroničnih nezaraznih bolesti, koje su uz stariju životnu dob glavni predisponirajući faktor za razvoj infekcija.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Gordani Pavliši, dr. med. na izuzetnoj pristupačnosti i dragocjenim savjetima, kao i na strpljenju u odgovaranju na sva moja pitanja.

Veliko hvala mojim roditeljima na beskonačnoj podršci koju su mi pružili, kao i mojim prijateljima na svim šalama i riječima ohrabrenja.

## POPIS LITERATURE

1. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, urednici. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th izd. Sv. 1. New York: McGraw Hill; 2018. 908–910 str.
2. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-Associated Pneumonia Does Not Accurately Identify Potentially Resistant Pathogens: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 01. veljača 2014.;58(3):330–9.
3. The top 10 causes of death [Internet]. [citirano 13. travanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. World Health Organization. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/356584>
5. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, i ostali. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 30. srpanj 2015.;373(5):415–27.
6. Antoni Torres, Willy E Peetermans, Giovanni Viegi, Francesco Blasi. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 01. studeni 2013.;68(11):1057.
7. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clin Infect Dis.* 30. listopad 2017.;65(10):1736–44.
8. Kuzman I. Pneumonije: uzročnici i dijagnostika. *Medicus.* 2005.;14(1):71–82.
9. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: Results of a one-year study. *J Infect.* 01. srpanj 2013.;67(1):11–8.
10. Holter JC, Müller F, Bjørang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, i ostali. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis.* 15. veljača 2015.;15(1):64.
11. Bjarnason A, Westin J, Lindh M, Andersson LM, Kristinsson KG, Löve A, i ostali. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis.* 01. veljača 2018.;5(2):ofy010.
12. Shoar S, Centeno FH, Musher DM. Clinical Features and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia Caused by *Haemophilus influenzae*. *Open Forum Infect Dis.* 01. travanj 2021.;8(4):ofaa622.
13. Hirai J, Kinjo T, Koga T, Haranaga S, Motonaga E, Fujita J. Clinical characteristics of community-acquired pneumonia due to *Moraxella catarrhalis* in adults: a retrospective single-centre study. *BMC Infect Dis.* 10. studeni 2020.;20(1):821.

14. Viasus D, Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Verdaguer R, Manresa F, Dorca J, i ostali. Community-Acquired Legionella pneumophila Pneumonia: A Single-Center Experience With 214 Hospitalized Sporadic Cases Over 15 Years. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2013.;92(1). Dostupno na: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2013/01000/Community\\_Acquired\\_Legionella\\_pneumophila.6.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2013/01000/Community_Acquired_Legionella_pneumophila.6.aspx)
15. Cassell K, Gacek P, Warren JL, Raymond PA, Cartter M, Weinberger DM. Association Between Sporadic Legionellosis and River Systems in Connecticut. *J Infect Dis.* 04. siječanj 2018.;217(2):179–87.
16. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, i ostali. Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis.* 01. kolovoz 2016.;63(3):300–9.
17. Restrepo MI, Babu BL, Reyes LF, Chalmers JD, Soni NJ, Sibila O, i ostali. Burden and risk factors for Pseudomonas aeruginosa community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J.* 01. kolovoz 2018.;52(2).
18. Yoshimatsu Y, Melgaard D, Westergren A, Skrubbeltrang C, Smithard DG. The diagnosis of aspiration pneumonia in older persons: a systematic review. *Eur Geriatr Med.* 2022.;13(5):1071–80.
19. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, Solano Z, Slezak J, Luo Y, i ostali. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. *Clin Infect Dis.* 02. srpanj 2019.;69(2):197–203.
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, i ostali. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2020.;395(10229):1054–62.
21. CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citirano 26. travanj 2023.]. Dostupno na: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
22. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, i ostali. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet Lond Engl.* 29. siječanj 2022.;399(10323):437–46.
23. Krumbein H, Kümmel LS, Fragkou PC, Thölken C, Hünenbein BL, Reiter R, i ostali. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 01. siječanj 2023.;33(1):e2365.
24. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev.* srpanj 2015.;28(3):603–61.
25. Løvlie A, Vestrheim DF, Aaberge IS, Steens A. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13. *BMC Infect Dis.* 10. siječanj 2020.;20:29.
26. Feldman C, Anderson R. Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *J Infect.* 01. rujan 2013.;67(3):169–84.



27. Shen P, Morissette MC, Vanderstocken G, Gao Y, Hassan M, Roos A, i ostali. Cigarette Smoke Attenuates the Nasal Host Response to *Streptococcus pneumoniae* and Predisposes to Invasive Pneumococcal Disease in Mice. *Infect Immun*. 22. travanj 2016.;84(5):1536–47.
28. Murakami D, Kono M, Nanushaj D, Kaneko F, Zangari T, Muragaki Y, i ostali. Exposure to Cigarette Smoke Enhances Pneumococcal Transmission Among Littermates in an Infant Mouse Model. *Front Cell Infect Microbiol*. 31. ožujak 2021.;11:651495.
29. Mutepe ND, Cockeran R, Steel HC, Theron AJ, Mitchell TJ, Feldman C, i ostali. Effects of cigarette smoke condensate on pneumococcal biofilm formation and pneumolysin. *Eur Respir J*. 01. veljača 2013.;41(2):392–5.
30. Devine VT, Jefferies JM, Clarke SC, Faust SN. Nasopharyngeal Bacterial Carriage in the Conjugate Vaccine Era with a Focus on Pneumococci. *J Immunol Res*. 2015.;2015:1–8.
31. Pan H, Cui B, Huang Y, Yang J, Ba-Thein W. Nasal carriage of common bacterial pathogens among healthy kindergarten children in Chaoshan region, southern China: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 30. rujan 2016.;16(1):161.
32. Siegel SJ, Weiser JN. Mechanisms of Bacterial Colonization of the Respiratory Tract. *Annu Rev Microbiol*. 2015.;69:425–44.
33. Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative Physiology of Pneumonia. *Physiol Rev*. srpanj 2018.;98(3):1417–64.
34. Groud JA, Rich HE, Alcorn JF. Host-Pathogen Interactions in Gram-Positive Bacterial Pneumonia. *Clin Microbiol Rev*. 29. svibanj 2019.;32(3):e00107-18.
35. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The Role of the Bacterial Microbiome in Lung Disease. *Expert Rev Respir Med*. lipanj 2013.;7(3):245–57.
36. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an Ecology of the Lung: New Conceptual Models of Pulmonary Microbiology and Pneumonia Pathogenesis. *Lancet Respir Med*. ožujak 2014.;2(3):238–46.
37. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol*. 10. veljača 2016.;78:481–504.
38. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, i ostali. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 13. studeni 2017.;65(11):1806–12.
39. Cillóniz C, Dominedò C, Pericàs JM, Rodríguez-Hurtado D, Torres A. Community-acquired pneumonia in critically ill very old patients: a growing problem. *Eur Respir Rev*. 19. veljača 2020.;29(155):190126.
40. Corica B, Tartaglia F, D'Amico T, Romiti GF, Cangemi R. Sex and gender differences in community-acquired pneumonia. *Intern Emerg Med*. 2022.;17(6):1575–88.

41. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. listopad 2015.;70(10):984–9.
42. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health*. svibanj 2018.;15(5):1033.
43. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 22. kolovoz 2018.;8(8):e022344.
44. Chen B, Liu W, Chen Y, She Q, Li M, Zhao H, i ostali. Effect of Poor Nutritional Status and Comorbidities on the Occurrence and Outcome of Pneumonia in Elderly Adults. *Front Med*. 12. listopad 2021.;8:719530.
45. Viasus D, Pérez-Vergara V, Carratalà J. Effect of Undernutrition and Obesity on Clinical Outcomes in Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Nutrients*. 07. kolovoz 2022.;14(15):3235.
46. Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. *BMC Med*. 10. travanj 2014.;12:61.
47. Son M, Jo S, Lee JS, Lee DH. Association between oral health and incidence of pneumonia: a population-based cohort study from Korea. *Sci Rep*. 12. lipanj 2020.;10:9576.
48. Iinuma T, Arai Y, Abe Y, Takayama M, Fukumoto M, Fukui Y, i ostali. Denture Wearing during Sleep Doubles the Risk of Pneumonia in the Very Elderly. *J Dent Res*. ožujak 2015.;94(3 Suppl):28S-36S.
49. Wiemken TL, Carrico RM, Furmanek SP, Guinn BE, Mattingly WA, Peyrani P, i ostali. Socioeconomic Position and the Incidence, Severity, and Clinical Outcomes of Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Public Health Rep*. 31. ožujak 2020.;135(3):364–71.
50. Smit LAM. The air we breathe: understanding the impact of the environment on pneumonia. *Pneumonia*. 01. veljača 2022.;14:2.
51. SCHNOOR M, KLANTE T, BECKMANN M, ROBRA BP, WELTE T, RASPE H, i ostali. Risk factors for community-acquired pneumonia in German adults: the impact of children in the household. *Epidemiol Infect*. studeni 2007.;135(8):1389–97.
52. Hammond A, Halliday A, Thornton HV, Hay AD. Predisposing factors to acquisition of acute respiratory tract infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 14. prosinac 2021.;21(1):1254.
53. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. [citirano 14. travanj 2023.]. Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

54. de Miguel-Diez J, Lopez-Herranz M, Hernandez-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Perez-Farinos N, Wärnberg J, i ostali. Community-Acquired Pneumonia among Patients with COPD in Spain from 2016 to 2019. Cohort Study Assessing Sex Differences in the Incidence and Outcomes Using Hospital Discharge Data. *J Clin Med*. 23. listopad 2021.;10(21):4889.
55. Bordon J, Slomka M, Gupta R, Furmanek S, Cavallazzi R, Sethi S, i ostali. Hospitalization due to community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, epidemiology and outcomes. *Clin Microbiol Infect*. veljača 2020.;26(2):220–6.
56. Williams NP, Coombs NA, Johnson MJ, Josephs LK, Rigge LA, Staples KJ, i ostali. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 17. siječanj 2017.;12:313–22.
57. Zaidi SR, Blakey JD. Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to upper airway bacteria. *Respirology*. 2019.;24(5):423–30.
58. Tatarelli P, Magnasco L, Borghesi ML, Russo C, Marra A, Mirabella M, i ostali. Prevalence and clinical impact of Viral Respiratory tract infections in patients hospitalized for Community-Acquired Pneumonia: the VIRCAP study. *Intern Emerg Med*. 2020.;15(4):645–54.
59. Thomsen RW, Kasatpibal N, Riis A, Nørgaard M, Sørensen HT. The Impact of Pre-existing Heart Failure on Pneumonia Prognosis: Population-based Cohort Study. *J Gen Intern Med*. rujan 2008.;23(9):1407–13.
60. Mor A, Thomsen RW, Ulrichsen SP, Sørensen HT. Chronic heart failure and risk of hospitalization with pneumonia: A population-based study. *Eur J Intern Med*. 01. lipanj 2013.;24(4):349–53.
61. Arias Fernández L, Pardo Seco J, Cebey-López M, Gil Prieto R, Rivero-Calle I, Martinon-Torres F, i ostali. Differences between diabetic and non-diabetic patients with community-acquired pneumonia in primary care in Spain. *BMC Infect Dis*. 15. studeni 2019.;19:973.
62. Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, i ostali. Community-Acquired Pneumonia in Patients With Liver Cirrhosis: Clinical Features, Outcomes, and Usefulness of Severity Scores. *Medicine (Baltimore)*. ožujak 2011.;90(2):110.
63. Gjurašin B, Jeličić M, Kutleša M, Papić N. The Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Severe Community-Acquired Pneumonia Outcomes. *Life*. 23. prosinac 2022.;13(1):36.
64. Chou CY, Wang SM, Liang CC, Chang CT, Liu JH, Wang IK, i ostali. Risk of Pneumonia Among Patients With Chronic Kidney Disease in Outpatient and Inpatient Settings. *Medicine (Baltimore)*. 12. prosinac 2014.;93(27):e174.
65. Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, Beavin LA, Wunderink RG, Niederman MS, i ostali. The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States. *Chest*. rujan 2020.;158(3):1008–16.

66. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, i ostali. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 01. svibanj 2019.;68(9):1482–93.
67. Schmedt N, Heuer OD, Häckl D, Sato R, Theilacker C. Burden of community-acquired pneumonia, predisposing factors and health-care related costs in patients with cancer. *BMC Health Serv Res*. 14. siječanj 2019.;19:30.
68. Banda KJ, Chu H, Kang XL, Liu D, Pien LC, Jen HJ, i ostali. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis. *BMC Geriatr*. 13. svibanj 2022.;22:420.
69. Han J, Shen M, Wan Q, Lv Z, Xiao L, Wang G. Risk factors for community-acquired pneumonia among inpatients with mental disorders in a tertiary general hospital. *Front Psychiatry*. 22. srpanj 2022.;13:941198.
70. Järvinen H, Tolppanen AM, Hartikainen S. Risk factors of pneumonia in persons with and without Alzheimer's disease: a matched cohort study. *BMC Geriatr*. 10. travanj 2023.;23:227.
71. Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, Stein CM, Greevy RA, Mitchel EF, i ostali. Opioid analgesic use and risk of invasive pneumococcal diseases: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 20. ožujak 2018.;168(6):396–404.
72. Edelman EJ, Gordon KS, Crothers K, Akgün K, Bryant KJ, Becker WC, i ostali. Association of Prescribed Opioids With Increased Risk of Community-Acquired Pneumonia Among Patients With and Without HIV. *JAMA Intern Med*. ožujak 2019.;179(3):297–304.
73. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 04. lipanj 2015.;10(6):e0128004.
74. Rajamaki B, Hartikainen S, Tolppanen AM. Psychotropic Drug-Associated Pneumonia in Older Adults. *Drugs Aging*. 2020.;37(4):241–61.
75. Chen H, Sun J, Huang Q, Liu Y, Yuan M, Ma C, i ostali. Inhaled Corticosteroids and the Pneumonia Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 29. lipanj 2021.;12:691621.
76. Htun ZM, Aldawudi I, Katwal PC, Jirjees S, Khan S. Inhaled Corticosteroids as an Associated Risk Factor for Asthmatic Pneumonia: A Literature Review. *Cureus*. 12(6):e8717.
77. Lee YJ, Park YB. Inhaled corticosteroids is not associated with the risk of pneumonia in asthma. *Tuberc Respir Dis [Internet]*. 23. ožujak 2023. [citirano 16. travanj 2023.]; Dostupno na: <http://e-trd.org/journal/view.php?doi=10.4046/trd.2022.0147>
78. Niederman MS, Cilloniz C. Aspiration pneumonia. *Rev Esp Quimioter*. 2022.;35(Suppl 1):73–7.

79. Manabe T, Teramoto S, Tamiya N, Okochi J, Hizawa N. Risk Factors for Aspiration Pneumonia in Older Adults. *PLoS ONE*. 07. listopad 2015.;10(10):e0140060.
80. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, i ostali. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021.;76(2):428–55.
81. Mamun MMA, Khan MR. COVID-19 Delta Variant-of-Concern: A Real Concern for Pregnant Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol*. 15. studeni 2021.;12:778911.
82. Green I, Merzon E, Vinker S, Golan-Cohen A, Magen E. COVID-19 Susceptibility in Bronchial Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. veljača 2021.;9(2):684-692.e1.
83. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 21. kolovoz 2021.;21:855.
84. Ebell MH, Chupp H, Cai X, Bentivegna M, Kearney M. Accuracy of Signs and Symptoms for the Diagnosis of Community-acquired Pneumonia: A Meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2020.;27(7):541–53.
85. Saraya T. *Mycoplasma pneumoniae* infection: Basics. *J Gen Fam Med*. 17. travanj 2017.;18(3):118–25.
86. Wingfield T, Rowell S, Peel A, Puli D, Guleri A, Sharma R. Legionella pneumonia cases over a five-year period: a descriptive, retrospective study of outcomes in a UK district hospital. *Clin Med*. travanj 2013.;13(2):152–9.
87. Kong CY, Zhu J, Lu JJ, Xu ZH. Clinical characteristics of Chlamydia psittaci pneumonia. *Chin Med J (Engl)*. 02. veljača 2021.;134(3):353.
88. Epelboin L, Mahamat A, Bonifay T, Demar M, Abboud P, Walter G, i ostali. Q Fever as a Cause of Community-Acquired Pneumonia in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. kolovoz 2022.;107(2):407–15.
89. Cavallazzi R, Ramirez JA. Influenza and Viral Pneumonia. *Clin Chest Med*. prosinac 2018.;39(4):703–21.
90. Bahabri I, Abdulaal A, Alanazi T, Alenazy S, Alrumih Y, Alqahtani R, i ostali. Characteristics, Management, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia due to Respiratory Syncytial Virus: A Retrospective Study. *Pulm Med*. 06. ožujak 2023.;2023:4310418.
91. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, i ostali. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet Lond Engl*. 23. travanj 2022.;399(10335):1618–24.
92. Vugt SF van, Verheij TJM, Jong PA de, Butler CC, Hood K, Coenen S, i ostali. Diagnosing pneumonia in patients with acute cough: clinical judgment compared to chest radiography. *Eur Respir J*. 01. listopad 2013.;42(4):1076–82.

93. Moore M, Stuart B, Little P, Smith S, Thompson MJ, Knox K, i ostali. Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. *Eur Respir J.* 23. studeni 2017.;50(5):1700434.
94. Teepe J, Broekhuizen BDL, Loens K, Lammens C, Ieven M, Goossens H, i ostali. Predicting the presence of bacterial pathogens in the airways of primary care patients with acute cough. *CMAJ Can Med Assoc J.* 16. siječanj 2017.;189(2):E50–5.
95. Kuzman I, Rakušić N, Čivljak R, Puljiz I, Kutleša M, Topić A, i ostali. SMJERNICE ZA LIJEČENJE PNEUMONIJA IZ OPĆE POPULACIJE U ODRASLIH. *Liječnički Vjesn.* 23. listopad 2017.;139(7–8):0–0.
96. Gencay MM. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly.* 15. srpanj 2006.;136(2728):434–434.
97. Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J.* 01. ožujak 2014.;43(3):842–51.
98. Yu Y, Fei A. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia. *Biosci Trends.* 2016.;10(1):7–13.
99. Ito A, Ishida T. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med.* svibanj 2020.;8(9):609.
100. Ruiz-González A, Utrillo L, Bielsa S, Falguera M, Porcel JM. The Diagnostic Value of Serum C-Reactive Protein for Identifying Pneumonia in Hospitalized Patients with Acute Respiratory Symptoms. *J Biomark.* 2016.;2016:2198745.
101. 1 Recommendations | Pneumonia in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2014 [citirano 19. travanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/chapter/1-Recommendations>
102. Self WH, Balk RA, Grijalva CG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, i ostali. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15. srpanj 2017.;65(2):183–90.
103. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, i ostali. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 01. listopad 2019.;200(7):e45–67.
104. Akagi T, Nagata N, Miyazaki H, Harada T, Takeda S, Yoshida Y, i ostali. Procalcitonin is not an independent predictor of 30-day mortality, albeit predicts pneumonia severity in patients with pneumonia acquired outside the hospital. *BMC Geriatr.* 07. siječanj 2019.;19:3.
105. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, i ostali. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 12. listopad 2017.;2017(10):CD007498.

106. Nambu A, Ozawa K, Kobayashi N, Tago M. Imaging of community-acquired pneumonia: Roles of imaging examinations, imaging diagnosis of specific pathogens and discrimination from noninfectious diseases. *World J Radiol.* 28. listopad 2014.;6(10):779–93.
107. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, i ostali. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology.* 27. ožujak 2020.;201160.
108. Chavez MA, Shams N, Ellington LE, Naithani N, Gilman RH, Steinhoff MC, i ostali. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2014.;15(1):50.
109. Long L, Zhao HT, Zhang ZY, Wang GY, Zhao HL. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults. *Medicine (Baltimore).* 20. siječanj 2017.;96(3):e5713.
110. Tsou PY, Chen KP, Wang YH, Fische J, Gillon J, Lee CC, i ostali. Diagnostic Accuracy of Lung Ultrasound Performed by Novice Versus Advanced Sonographers for Pneumonia in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2019.;26(9):1074–88.
111. Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, Terasawa T. Sputum Gram Stain for Bacterial Pathogen Diagnosis in Community-acquired Pneumonia: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of Diagnostic Accuracy and Yield. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 01. kolovoz 2020.;71(3):499–513.
112. Kim P, Deshpande A, Rothberg MB. Urinary Antigen Testing for Respiratory Infections: Current Perspectives on Utility and Limitations. *Infect Drug Resist.* 27. travanj 2022.;15:2219–28.
113. Dangerfield B, Chung A, Webb B, Seville MT. Predictive Value of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Swab PCR Assay for MRSA Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* veljača 2014.;58(2):859–64.
114. Clinical management of COVID-19: Living guideline, 13 January 2023 [Internet]. [citirano 27. travanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>
115. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, i ostali. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med.* 23. siječanj 1997.;336(4):243–50.
116. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG, i ostali. Effect of Increasing the Intensity of Implementing Pneumonia Guidelines. *Ann Intern Med.* 20. prosinac 2005.;143(12):881–94.
117. Chalmers JD, Akram AR, Hill AT. Increasing outpatient treatment of mild community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 01. travanj 2011.;37(4):858–64.
118. Labarere J, Stone RA, Scott Obrosky D, Yealy DM, Meehan TP, Auble TE, i ostali. Factors Associated with the Hospitalization of Low-risk Patients with Community-acquired Pneumonia in a Cluster-Randomized Trial. *J Gen Intern Med.* srpanj 2006.;21(7):745–52.

119. Lim W, van der Eerden MM, Laing R, Boersma W, Karalus N, Town G, i ostali. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. svibanj 2003.;58(5):377–82.
120. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, i ostali. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 01. listopad 2010.;65(10):878–83.
121. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, i ostali. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 01. ožujak 2007.;44(Supplement\_2):S27–72.
122. Brown SM, Jones BE, Jephson AR, Dean NC. Validation of the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007 Guidelines for Severe Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Med*. prosinac 2009.;37(12):3010–6.
123. Phua J, See KC, Chan YH, Widjaja LS, Aung NW, Ngerng WJ, i ostali. Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax*. 01. srpanj 2009.;64(7):598–603.
124. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piñer R, i ostali. Severe Community-Acquired Pneumonia: Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Guidelines to Predict an Intensive Care Unit Admission. *Clin Infect Dis*. 15. veljača 2009.;48(4):377–85.
125. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P, Choudhury G, Singanayagam A, Akram AR, i ostali. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Minor Criteria for Intensive Care Unit Admission in Community-Acquired Pneumonia Patients Without Major Criteria or Contraindications to Intensive Care Unit Care. *Clin Infect Dis*. 15. rujan 2011.;53(6):503–11.
126. Recommendations | Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [citirano 23. travanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138/chapter/Recommendations#treatment-for-adults-young-people-and-children>
127. Charles PGP, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, i ostali. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. kolovoz 2008.;47(3):375–84.
128. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, i ostali. Development and Validation of a Clinical Prediction Rule for Severe Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 01. prosinac 2006.;174(11):1249–56.
129. Yandiola PPE, Capelastegui A, Quintana J, Diez R, Gorordo I, Bilbao A, i ostali. Prospective Comparison of Severity Scores for Predicting Clinically Relevant Outcomes for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *CHEST*. 01. lipanj 2009.;135(6):1572–9.



130. Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, i ostali. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J.* 10. rujanj 2020.;56(3):2002113.
131. Artero A, Madrazo M, Fernández-Garcés M, Muiño Miguez A, González García A, Crestelo Vieitez A, i ostali. Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *J Gen Intern Med.* svibanj 2021.;36(5):1338–45.
132. Country summaries-AER-EARS-Net 202019.pdf [Internet]. [citirano 23. travanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Country%20summaries-AER-EARS-Net%20202019.pdf>
133. Pneumococcal Disease and Antibiotic Resistance | CDC [Internet]. 2023 [citirano 23. travanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/drug-resistance.html>
134. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2019 [Internet]. 2020 [citirano 23. travanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019>
135. Harris LK, Crannage AJ. Corticosteroids in Community-Acquired Pneumonia: A Review of Current Literature. *J Pharm Technol JPT Off Publ Assoc Pharm Tech.* lipanj 2021.;37(3):152–60.
136. Mølhave M, Agergaard J, Wejse C. Clinical Management of COVID-19 Patients – An Update. *Semin Nucl Med.* siječanj 2022.;52(1):4–10.
137. Remdesivir [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citirano 30. travanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/remdesivir/>
138. Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2022.;50(1):27–41.
139. Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citirano 30. travanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid/>
140. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, i ostali. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 02. lipanj 2022.;ciac443.
141. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, i ostali. Antimicrobial Treatment Failures in Patients with Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* srpanj 2000.;162(1):154–60.
142. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther.* 2020.;37(4):1302–18.

143. Theilacker C, Sprenger R, Leverkus F, Walker J, Häckl D, von Eiff C, i ostali. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. PLoS ONE. 15. lipanj 2021.;16(6):e0253118.
144. Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Ten-Year Mortality after Community-acquired Pneumonia. A Prospective Cohort. Am J Respir Crit Care Med. rujan 2015.;192(5):597–604.
145. Dambrava PG, Torres A, Vallès X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroja G, i ostali. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. Eur Respir J. 01. listopad 2008.;32(4):892–901.
146. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-Concordant Therapy and Reduced Mortality and Length of Stay in Adults With Community-Acquired Pneumonia: Playing by the Rules. Arch Intern Med. 12. rujan 2009.;169(16):1525–31.
147. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. JAMA. 09. veljača 2016.;315(6):593–602.
148. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, Gabarrus A, Ranzani OT, Polverino E, i ostali. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. PLoS ONE. 25. siječanj 2018.;13(1):e0191721.
149. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 01. ožujak 2006.;32(3):469–72.
150. McCluskey SM, Schuetz P, Abers MS, Bearnot B, Morales ME, Hoffman D, i ostali. Serial Procalcitonin as a Predictor of Bacteremia and Need for Intensive Care Unit Care in Adults With Pneumonia, Including Those With Highest Severity: A Prospective Cohort Study. Open Forum Infect Dis. 04. siječanj 2017.;4(1):ofw238.
151. Zeng W, Huang X, Luo W, Chen M. Association of admission blood glucose level and clinical outcomes in elderly community-acquired pneumonia patients with or without diabetes. Clin Respir J. 24. srpanj 2022.;16(8):562–71.
152. Kim HJ, Jang JG, Hong KS, Park JK, Choi EY. Relationship between serum vitamin D concentrations and clinical outcome of community-acquired pneumonia. Int J Tuberc Lung Dis. 01. lipanj 2015.;19(6):729–34.
153. Gong L, He D, Huang D, Wu Z, Shi Y, Liang Z. Clinical profile analysis and nomogram for predicting in-hospital mortality among elderly severe community-acquired pneumonia patients with comorbid cardiovascular disease: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med. 13. kolovoz 2022.;22:312.
154. Nguyen MTN, Saito N, Wagatsuma Y. The effect of comorbidities for the prognosis of community-acquired pneumonia: an epidemiologic study using a hospital surveillance in Japan. BMC Res Notes. 19. prosinac 2019.;12:817.

155. Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 01. lipanj 2016.;25(140):178–88.
156. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CCH, i ostali. Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 20. siječanj 2015.;313(3):264–74.
157. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, i ostali. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 01. lipanj 2017.;64(11):1486–93.
158. Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up. *The BMJ.* 13. veljača 2017.;356:j413.
159. Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, Safarpour A, Lunz Trujillo K, Simonson MD, i ostali. Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. *JAMA Netw Open.* 27. listopad 2022.;5(10):e2238804.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29. siječnja 1998. u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje završila sam u Osnovnoj školi Popovača, a srednjoškolsko u Srednjoj školi Tina Ujevića u Kutini. Medicinski fakultet upisala sam 2016. godine. Tijekom svog fakultetskog obrazovanja bila sam aktivna članica Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC), u čijem sam sklopu obnašala dužnosti asistenta, a potom i lokalnog dužnosnika za znanstvene razmjene. Dobitnica sam dekanove nagrade za najboljeg studenta za akademsku godinu 2019./2020. Tijekom posljednje godine studiranja bila sam demonstrator na kolegiju Klinička propedeutika za hrvatske i engleske studije.