

# Klinička i laboratorijska obilježja intersticijskih upala pluća liječenih na Klinici za infektologiju KBC-a Split 2014. i 2015. godine

---

**Vlak, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:218919>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-05**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Vlak**

**KLINIČKA I LABORATORIJSKA OBILJEŽJA INTERSTICIJSKIH UPALA PLUĆA  
LIJEČENIH NA KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KBC-a SPLIT 2014. I 2015.  
GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Dragan Ledina**

**U Splitu, srpanj 2016.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Vlak**

**KLINIČKA I LABORATORIJSKA OBILJEŽJA INTERSTICIJSKIH UPALA PLUĆA  
LIJEČENIH NA KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KBC-a SPLIT 2014. I 2015.  
GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Dragan Ledina**

**U Splitu, srpanj 2016.**

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Draganu Ledini na pomoći i mentorstvu pri prelasku mog posljednjeg koraka u predivnom razdoblju mojih fakultetskih dana.*

*Najviše želim zahvaliti mojim roditeljima bez kojih sve ovo ne bi bilo moguće. Njima posvećujem ovaj rad.*

*Hvala i mojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene te mojoj jednoj i najdražoj Zvonki.*

## Sadržaj:

1. UVOD .....	1
1.1. Povijesni osvrt .....	2
1.2. Intersticijska (atipična) pneumonija .....	3
1.3. Epidemiologija.....	3
1.4. Etiologija .....	6
1.5. Patogeneza .....	8
1.6. Klinička slika .....	11
1.7. Dijagnostika.....	15
1.8. Liječenje .....	19
1.9. Prevencija .....	21
2. CILJ RADA.....	23
3. MATERIJAL I METODE.....	25
3.1. Ustroj istraživanja.....	26
3.2. Subjekti istraživanja .....	26
3.3. Mjesto istraživanja.....	26
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	26
4. REZULTATI.....	27
4.1. Demografske karakteristike ispitanika .....	28
4.2. Komorbiditeti ispitanika .....	31
4.3. Uzročnici intersticijskih upala pluća .....	33
4.4. Klinički simptomi intersticijskih upala pluća .....	35
4.5. Laboratorijski parametri intersticijskih upala pluća .....	36
4.6. Intersticijske upale pluća su češće u osoba koje imaju kontakt s ruralnim područjima i u onih osoba s prethodno stečenim komorbiditetima? .....	38
4.7. Liječenje intersticijskih upala pluća .....	40
4.8. Procjena duljine trajanja liječenja intersticijskih upala pluća .....	43
5. RASPRAVA.....	46

6. ZAKLJUČCI.....	50
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	53
8. SAŽETAK.....	58
9. SUMMARY .....	61
10. ŽIVOTOPIS .....	64

## **1. UVOD**

## 1.1. Povijesni osvrt

Upale pluća (pneumonije) su upalne bolesti uzrokovane infekcijom plućnog parenhima i intersticijskog prostora, tijekom kojeg dolazi do eksudacije upalnih stanica i do posljedične konsolidacije plućnog parenhima. Postoji više klasifikacija ovih bolesti, tako da u literaturi postoje podjele prema etiologiji (po vrsti uzročnika), po kronologiji (akutna i kronična), po topografiji (lobarna, lobularna, intersticijska) po patologiji (alveolarna i intersticijska), po epidemiologiji (primarna, sekundarna, oportunistička) te po kliničkoj slici (tipična, atipična)(1). Sve do četrdesetih godina 20. stoljeća, vjerovalo se da su bakterije jedini uzročnici upala plućnog parenhima, jer se o drugim mikroorganizmima vrlo malo znalo. Tada su pneumonije imale tipičan i težak tijek bolesti i lako su se dijagnosticirale. No, ubrzo nakon otkrića sulfonamida, a zatim i penicilina, zapaženo je da ovi lijekovi ne djeluju na neke oblike pneumonija. Zbog toga su takve pneumonije tada nazvane atipičnim, za razliku od tipičnih, koje su se uspješno liječile navedenom medikamentnom terapijom. Prema kliničkim klasifikacijskim kriterijima, atipičnim pneumonijama su se smatrale one uzrokovane virusima, mikoplazmom, rikacijama i klamidijama, a klinički su se očitovala blagim simptomima i suhim kašljem, bez ispljuvka, za razliku od tipičnih pneumonija (1). Prema topografskoj klasifikaciji, ove pneumonije spadaju u intersticijske pneumonije, koje uključuju upale unutarstaničnim patogenima – virusima, mikoplazmama i klamidijama. Naziv takve upale pluća potječe od činjenice da su upalni infiltrati locirani u intersticijskim plućnim prostorima, pa se nekada nazivaju i pneumonitisima (1). Zahvaljujući istodobno i mogućnosti češće radiološke dijagnostike (rendgensko slikanje pluća), koja je obogaćena i novijim dijagnostičkim metodama, tada počinje razlikovanje atipičnih (intersticijskih) od tipičnih (bakterijskih) upala pluća (2,3). Radiološki nalaz, kod takvih bolesti se značajno razlikuje od uobičajenog nalaza bakterijske pneumonije, tako da promjene na sumacijskim snimkama torakalnih organa započinju infiltracijom intersticija (linearni i retikularni uzorak), koji brzo migrira i na radiogramima se dugo prati (2). Reimann je prvi 1938. godine opisao bolesnika s kliničkom slikom pneumonije, koja je bila atipična. Kliničko upoznavanje atipičnih pneumonija pospješila su i otkrića nekih novih bolesti, praćenih upalom pluća i prepoznavanjem njihovih uzročnika (3). 1935. godine je otkrivena Q-groznica, 1962. godine *Mycoplasma pneumoniae*, a nakon pojave epidemije legionarske bolesti u Philadelphiji 1976. godine, već je 1977. godine izoliran njen uzročnik, *Legionella pneumophila*. Među poznatim uzročnicima pneumonija, koje se danas često susreću u svakodnevnoj praksi, vrlo važan



uzročnik atipičnih pneumonija je i *Chlamydia pneumoniae*, prvi put prepoznata kao respiratorni patogen 1986.godine, a klasificirana 1989. godine (3,4).

## **1.2. Intersticijska (atipična) pneumonija**

Pneumonija je izraz, koji označava akutnu upalu plućnog parenhima, a uzrokovana je brojnim i raznolikim mikroorganizmima. Kao što je rečeno, naziv „intersticijska“ potječe od upalnog infiltrata, kojeg nalazimo u intersticijskim prostorima, a obilježje „atipična“ se odnosi na kliničku sliku pneumonije, koja se bitno razlikuje od bakterijske, odnosno tipične pneumonije te na razliku s obzirom na uzročnika bolesti (1,3,4). Izraz „atipična pneumonija“ je u početku korišten za virusom uzrokovane pneumonije, koje su se klinički i radiološki bitno razlikovale od bakterijskih (tipičnih) pneumonije (1). Proteklih desetljeća naziv „atipične pneumonije“ označavao je infekciju donjeg respiratornog trakta uzrokovanu specifičnim respiratornih patogenom (npr. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psitaci* i dr.) (3). Atipične, intersticijske, pneumonije moguće je klinički klasificirati kao one koje se prenose putem određenih životinjskih vrsta i one čiji nastanak nije povezan s tim načinom prijenosa (1,3,4).

Prva skupina navedenih pneumonija obuhvaća psitakozu i Q-groznicu, a u drugu skupinu spadaju atipične pneumonije uzrokovane *Mycoplasma*, *Legionella* i *Chlamydia pneumoniae*. Obje skupine se razlikuju od bakterijskih, tipičnih, pneumonija i po istovremenom zahvaćanju ostalih organskih sustava, uz karakterističan nalaz na plućima (5).

## **1.3. Epidemiologija**

Učestalost (incidencija) pneumonija i njihovih uzročnika u općoj populaciji ovisi o brojnim čimbenicima: podneblju, sezoni, epidemiološkim prilikama, dobnoj strukturi promatrane populacijske skupine i mogućnostima etiološke dijagnostike. Stvarnu je incidenciju vrlo teško utvrditi. Pneumonija je nerijetko blaga bolest, pa mnogi bolesnici i ne zatraže liječničku pomoć ili se pneumonija ne otkrije prilikom liječničkog pregleda i nigdje se ne registrira. Više od tri četvrtine bolesnika s korektno postavljenom kliničkom dijagnozom pneumonije liječi se ambulantno, na empirijskoj osnovi. Dakle, bez točno utvrđene etiologije. To je i razlog zbog kojeg je još teže utvrditi incidenciju pojedinih uzročnika (3).

Prosječna je godišnja incidencija pneumonija u općoj populaciji se kreće od 1,0 do 1.5%. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u nas se godišnje registrira između 50.000 i 60.000 pneumonija (3,7). Učestalost pneumonija najviše ovisi o životnoj dobi. Pneumonija je u populaciji starijih ljudi vrlo česta i osobito teška bolest, a nerijetko je i smrtonosna. Godišnja je incidencija pneumonija 5 do 10/1.000 u mlađih od 65 godina, a u starijih 25 do 44/1.000. Stopa smrtnosti je u mlađih 1 do 5%, a u starijih ljudi čak 20 do 30% (3,7). Danas je opće prihvaćeno mišljenje i nepodijeljeno iskustvo da je među pneumonijama iz opće populacije najmanje 50% atipičnih (intersticijskih) pneumonija (3), a neke studije govore i o većoj učestalosti od 60 do 65% (8,9). Ta se tvrdnja, u prvom redu, odnosi na pneumonije, koje ne zahtijevaju hospitalizaciju, nego se liječe ambulantno, odnosno češće se pojavljuju u mlađim dobnim skupinama.

Različite studije pokazuju i različitu učestalost uzročnika atipičnih pneumonija. Tako je *Mycoplasma pneumoniae* najvažniji uzročnik atipičnih pneumonija, s učestalošću od 20-30% u sveukupnom broju pneumonija iz opće populacije, poglavito u osoba mlađih od 25 godina(3,7). Velike se epidemije ovih bolesti pojavljuju u dosta pravilnim vremenskim razmacima od 4 do 6 godina. Najčešće počinju neopaženo, u jesen, razvijaju se postupno i traju više mjeseci, obično sve do proljeća i imaju sezonska obilježja (7).

U epidemijama najčešće obolijevaju školska djeca i mlađe odrasle osobe. Udio *Mycoplasma pneumoniae* u ukupnom broju pneumonija je različit, a najviše ovisi o dobnoj skupini promatrane populacijske skupine. Stopa se inače kreće od 10% do veoma visokih 50% među vojnicima i studentima na sveučilištima. Iako *Mycoplasma pneumoniae* nije visoko kontagiozan uzročnik, istraživanja upućuju na vrlo visok postotak inficiranih, ali se klinički simptomi bolesti zapažaju samo u manjeg broja inficiranih. Smatra se da samo 5 do 10% inficiranih osoba oboli od pneumonije, iako je pneumonija najvažnija bolest koju uzrokuje mikoplazma (7,10). Rizik za obolijevanje je mali za djecu do pet godina, a vrlo visok u dobnoj skupini od 5 do 20 godina. Rizik je nešto manji među odraslim osobama, a malen, iako bolest nije isključena, u ljudi starijih od 50 godina (7). Dijagnosticira se u 2 do 20% hospitaliziranih bolesnika, ovisno o promatranoj populacijskoj skupini i epidemijskom pojavljivanju ovog uzročnika.

Kao drugi najčešći uzročnik atipičnih (intersticijskih) pneumonija, u literaturi i različitim studijama, navodi se *Chlamydia pneumoniae* s učestalošću od 10-15% među

uzročnicima pneumonija u općoj populaciji, uz dokazan njen porast pojavljivanja prethodnih godina (9,12). *Chlamydia pneumoniae* vrlo je proširena u svim populacijama i od svih klamidija najčešće uzrokuje bolest u ljudi. U tropskim krajevima je utvrđena viša prevalencija protutijela nego li u razvijenim zemljama na sjeveru. Više od 50% odraslih u SAD-u i u drugim državama ima protutijela klase IgG. Prisutnost tih protutijela upućuje na vrlo česte supkliničke infekcije, klinički preboljene bolesti ili reinfekcije. U predškolske djece nizak je postotak nositelja protutijela, koji se naglo povećava u školskoj dobi te i dalje postupno raste u zreloj životnoj dobi. Serokonverzija najčešće nastupa između 7 i 15 godina (3,7). Od 50 do 70% odraslih osoba posjeduje protutijela, a u starijoj životnoj dobi do 80% muškaraca i 70% žena imaju specifična protutijela na *Chlamydia pneumoniae*. To znači da je gotovo svaki čovjek bio u kontaktu sa specifičnim uzročnikom tijekom svog života. Protutijela se češće otkrivaju u muškaraca, nego li u žena (7).

*Legionella pneumophila* danas je vrlo važan uzročnik pneumonija iz opće populacije s učestalošću od 5-15%. Redovito se pojavljuje sporadično ili epidemijski, a pokazuje različitu učestalost u pojedinim dijelovima svijeta (3,12). Legionele se lako održavaju i razmnožavaju u vodi i vlažnom tlu. Mali je broj legionela u prirodnim vodenim sustavima, ali u velikom broju koloniziraju različite vodoopskrbne sustave, koji su danas postali sastavni dio našeg životnog okoliša (vodovodi, rezervoari, tornjevi, uređaju za zagrijavanje, hlađenje i isparavanje vode i ovlaživanje zraka). Kada su uvjeti u tim sustavima povoljni za rast i razmnožavanje, legionele se namnože toliko da vodeni aerosol postane infektivan za ljude. Tome osobito pogoduje dulji zastoj vode u cirkulaciji, hidranti i slijepi završetci cijevi, temperatura vode od 20 do 40° C, korozija cijevi uz stvaranje mulja i odgovarajuća mikroflora. Glavni su izvor infekcije sustavi za zagrijavanje vode (3). Sporadični slučajevi oboljenja su brojniji od epidemijskih, ali se puno teže otkrivaju. Za legionarsku bolest je karakteristično izrazito sezonsko pojavljivanje. Većina se epidemija i sporadičnih slučajeva pojavljuje u toplijem dijelu godine, najčešće u kolovozu i rujnu. Od legionarske bolesti oboljevaju sve dobne skupine, djeca vrlo rijetko, a učestalije oboljevaju stariji ljudi, posebno oni s kroničnim bolestima pluća, srčanim i bubrežnim bolestima. Ugrožena skupina bolesnika su imuno-kompromitirani bolesnici i bolesnici nakon transplantacije organa, poglavito bubrega. Bolest je tri puta češća u muškaraca nego li u žena, a u rizične čimbenike među tim bolesnicima ubrajaju se alkoholizam, pušenje i starija životna dob.

*Coxiella burnetii* također je jedan od uzročnika atipične pneumonije, koja ujedno dovodi i do pojave Q-groznice - najčešće zoonoze u svijetu, što se očituje visokom tjelesnom temperaturom, jakim glavoboljom, bolovima u mišićima i općom slabošću. Prenosi se na čovjeka poglavito aerosolom u kontaktu s ovcama i drugim domaćim životinjama. Njena je učestalost, kao uzročnika atipičnih pneumonija, u općoj populaciji razmjerno niska (3-5%), ali se zato u određenim stočarskim krajevima povećava. Studije koje su rađene u takvom podneblju dokazuju je kao najčešćeg uzročnika pneumonije (13). Pojavljuje se sporadično, ali i u manjim ili većim epidemijama. U nas su, kao izvor infekcije, najvažnije ovce, a potom koze i goveda. Bolest se najčešće pojavljuje potkraj zime i u proljeće, za vrijeme janjenja ovaca, pa ima izrazito sezonski karakter. U prošlosti je Q-groznica u nas bila učestalija, a danas je ipak rjeđa, zbog modernijeg načina života (7).

Respiratorni virusi također mogu biti uzročnici atipičnih pneumonija i njihova učestalost iznosi 5-20% od sveukupnog broja uzročnika iz opće populacije (3).

#### **1.4. Etiologija**

*Mycoplasma pneumoniae* najvažniji je uzročnik atipičnih, intersticijskih, upala pluća. Mikoplazme su najmanji do sad poznati mikroorganizmi, koji se razmnožavaju samostalno, bez žive stanice. Od drugih se bakterija razlikuju po tome što nemaju stabilnu staničnu stjenku, pa je *Mycoplasma pneumoniae*, kao i ostale mikoplazme pleomorfni prokariotski mikroorganizam. Stanica je obavijena samo troslojnom citoplazmatskom membranom, koja je građena od lipida i proteina. Živi u sluznicama, adherirajući na epitelne stanice uz koje je čvrsto priljubljena. Sićušna je (veličina 125-250nm) i sadržava DNK i RNK. Proizvodi vodikov peroksid, uzrokuje beta-hemolizu eritrocita, razgrađuje glukozu, ksilozu, manozu, maltozu i dekstrin te pokazuje fenomen hemadsorpcije. Osjetljiva je na tetracikline, makrolide i soli zlata, a otporna na penicilin i druge beta-laktamske antibiotike. Raste na umjetnim podlogama obogaćenim kolesterolom i ekstraktom kvasca, pilećem embriju i u staničnoj kulturi. Može rasti u aerobnim i anaerobnim uvjetima, a rast pospješuje povećana koncentracija ugljičnog dioksida. U vanjskoj sredini brzo ugiba. Formira vrlo male kolonije koje urastaju u agar, a razmnožava se poglavito binarnom diobom (3,14).

*Chlamydia pneumoniae* vrlo je važan uzročnik respiratornih infekcija, poglavito pneumonija, po čemu je i dobila ime. Jedinu prirodni domaćin joj je čovjek. Klamidije se

moгу smatrati gram-negativnim bakterijama, kojima nedostaju mehanizmi za stvaranje energije. One su obligatni unutar-stanični paraziti. Vanjska stanična stjenka odgovara staničnoj stjenci gram-negativnih bakterija. Sadrži relativno velik udio lipida, rigidna je, ali ne sadrži tipičan bakterijski peptidoglikan. Klamidije posjeduju penicilin-vežuće proteine, pa je sinteza njihove stanične stjenke inhibirana penicilinima i ostalim lijekovima, koji onda onemogućuju transpeptidaciju bakterijskog peptidoglikana. U elementarnim i retikularnim tjelešcima nalaze se DNK i RNK. Retikularna tjelešca sadrže oko četiri puta više RNK, dok elementarna tjelešca sadrže podjednake količine DNK i RNK. Klamidije moraju živjeti unutar stanica, jer ne mogu sintetizirati ATP kojeg im osigurava stanica domaćin. Rastu u kulturama različitih eukariotskih staničnih linija. *Chlamydia pneumoniae* se može uzgojiti u embrionalnom kokošjem jajetu, uglavnom u žumančanoj vrećici. Ova vrsta *Chlamydia* stvara okrugle, homogene uklopine u citoplazmi, koje ne sadrže glikogen i obično je otporna na sulfonamide. Dokazan je samo jedan serovar. Genetska povezanost izolata *Chlamydia pneumoniae* je veća od 95% (14).

*Legionella pneumophila* je pleomorfna, aerobna, zahtjevna, gram-negativna bakterija, smještena intracelularno. Ovisno o uvjetima rasta i vanjskoj sredini poprima različite oblike, od malih kokobacila ili tankih štapića do izduženih filamentoznih tvorevina. Po Gramu se boji negativno, ali se vrlo teško uočava u kliničkim uzorcima. Budući da je unutarstanični mikroorganizam, legionela nema staničnu stjenku, iz čega proistječu njena najvažnija patogenetska i klinička obilježja te otpornost prema beta-laktamskim antibioticima. Antigenska specifičnost *Legionelle pneumophila* određena je kompleksnom antigenom strukturom. Poznato je najmanje 16 seroskupina *Legionelle pneumophila*, seroskupina 1 je uzrokovala epidemiju legionarske bolesti 1976.godine i još uvijek je najčešća serogrupa izolirana u ljudi. *Legionella pneumophila* je katalaza i oksidaza pozitivna, hidrolizira hipurat što je razlikuje od drugih vrsta. Vrlo je zahtjevna bakterija za uzgoj, raste sporo i samo na specifičnim hranilištima obogaćenim hemoglobinom s dodatkom željeza i aminokiseline L-cistein. Kolonije se najčešće uočavaju nakon inkubacije od 3 dana. Najbolje uspijeva na agaru s puferiranim drvenim ugljenom i ekstraktom kvasnica, koji je obogaćen L-cisteinom i solima željeza (3,14).

Rod *Coxiella* ima samo jednu vrstu – *Coxiella burnetii*, a uključen je u porodicu *Rickettsiaceae*. *Coxiella burnetii* je mali obligatni unutarstanični parazit sa stijenkom sličnom gram-negativnim bakterijama. Međutim, ne boji se po Gramu, ali se boji po Gimenezu.

Uzročnik je Q-groznice, otporna je na isušivanje, toplinu i sunčevu svjetlost i može preživjeti mjesecima u sasušenom mlijeku, vuni, vodi, prašini ili fecesu poprimajući odlike spora.. Raste samo u citoplazmatskim vakuolama. Od ostalih rikecija razlikuje se po strukturi DNK, antigenskim varijacijama, visokoj otpornosti na fizikalne i kemijske agense, osjetljivosti na antibiotike i načinu prijenosa. Prenosi se bez posredovanja vektora - udisanje kontaminiranog aerosola, ne uzrokuje osip karakterističan za druge rikecioze i za razliku od drugih rikecija, ne stvara aglutinine protiv sojeva Proteus X (negativna Weil – Felixova reakcija). Vrlo je patogena za čovjeka, pa bolest može uzrokovati i samo jedna jedina udahnuta rikecija (3,14).

### **1.5. Patogeneza**

Uzročnici atipičnih pneumonija dospijevaju u pluća inhalacijom inficiranog aerosola. Presudnu ulogu u nastanku i težini pneumonije imaju obrambeni mehanizmi domaćina, a tek potom biološke karakteristike uzročnika. Čovjek s oslabljenom općom ili specifičnom obranom može oboljeti od upale pluća uzrokovane i slabije, odnosno uvjetno patogenim mikroorganizmom. U ljudi s normalnim obrambenim mehanizmima i jače patogeni uzročnici rjeđe izazivaju upalu pluća. Unatoč tome što je dišni sustav najotvoreniji organski sustav i u stalnoj i izravnoj komunikaciji s okolišem, pneumonija je ipak rijetka bolest. To možemo objasniti brojnim čimbenicima, prvenstveno zahvaljujući brojnim lokalnim i općim obrambenim mehanizmima: filtracija i vlaženje zraka, refleks kašlja, mukocilijarni transport, fagocitoza, stanična i humoralna imunost i traheobronhalna sekrecija) (1,6). Različiti su uzroci, koji oslabljuju obranu i postaju poticajni čimbenici infekcije. Među najvažnijima su: aspiracija, prethodna virusna infekcija, duhanski dim, onečišćenja zraka, kronične plućne i druge bolesti, alkoholizam, hipoksija, acidoza, imunosupresivni lijekovi i drugo (6). Pneumonija se može pojaviti i u posve zdravih ljudi, ali prvenstveno od nje obolijevaju osobe slabije opće kondicije, s predisponirajućim patološkim stanjima i neučinkovitim mehanizmima plućne obrane (7).

*Mycoplasma pneumoniae* je primarno patogena za dišni sustav. U respiratornom sekretu nalazi se 2 do 8 dana prije pojave kliničkih znakova bolesti. Koncentracija se progresivno povisuje u inkubacijskom razdoblju i najviša je pri pojavi same bolesti. I nakon ozdravljenja mikoplazma dugo obitava u respiratornom sustavu, nekoliko tjedana, pa i do tri mjeseca. Ima posebnu sklonost uzrokovanja upalnih promjena u donjem dišnom sustavu. Prvi i odlučujući korak u patogenezi je adherencija mikoplazme na površinske epitelne stanice.

Ona se ostvaruje preko posebno strukturirane terminalne tvorbe mikoplazme, a za nju je odgovoran površinski protein adhezin (P1 i P30) (15). *Mycoplasma pneumoniae* ostaje na površini stanice čvrsto prijanjajući uz nju zahvaljujući vodikovom peroksidu, koji je njen metabolički produkt. Nakon adherencije ulazi u stanicu i dovodi do postupne inhibicije enzima, poglavito stanične katalaze. Posljedica toga je zaustavljanje staničnih funkcija, što dovodi do deskvamacije i destrukcije epitelnih stanica (16). Oštećenje stanica površinskog epitela dovodi do ciliostaze i disfunkcije mukocilijarnog aparata. *Mycoplasma pneumoniae* je nespecifični poliklonski aktivator limfocita B, a uzrokuje i stimulaciju limfocita T, pojavu protutijela na vlastita tkiva organizma, stvaranje cirkulirajućih imunokompleksa te promjenu imunskog odgovora domaćina u tijeku infekcije (15,16). *Mycoplasma pneumoniae* ima posebno naglašenu sklonost prema donjem dijelu dišnog sustava, gdje uzrokuje destrukciju epitela. Uz edem alveolarne stjenke, karakteristični intersticijski infiltrati nalaze se peribronhalno i peribronhiolarno, a sastoje se pretežito od limfocita i plazma-stanica (3,17).

*Chlamydia pneumoniae* prenosi se kapljičnim putem i izravnim dodiranjem ili infektivnim aerosolom, preko sluznica dišnog sustava, a jedini prirodni domaćin joj je čovjek. Inkubacijsko razdoblje iznosi prosječno tri tjedna. Posjeduje specifičan tropizam za epitel respiratornog sustava, u kojem se razmnožava i uništava zaražene stanice putem procesa lize stanica. Ulaskom bakterija u tijelo čovjeka dolazi do aktivacije, prvo specifičnog, a zatim i nespecifičnog mehanizma obrane i otpornosti te razvoja lokalnog upalnog odgovora (18). U mladih, prethodno zdravih osoba pneumonija uzrokovana *Chlamydia pneumoniae* je uzročnik, u pravilu, blage bolesti bez komplikacija. Za razliku od toga, u osoba starije životne dobi pneumonija je teška, nerijetko i smrtonosna bolest (19). Klamidije imaju za rod specifičan lipopolisaharid (LPS), antigen sličan grubom LPS-u u nekih salmonela. LPS je vjerojatno važan u patogenezi klamidijske infekcije, jer inducira TNF-alfa i druge proinflammatorne citokine i dovodi do ožiljavanja i fibroze. Djelovanje klamidijskog LPS-a znatno je slabije od onoga što ga imaju gonokok ili salmonela, a to može objasniti prevalenciju asimptomatske infekcije (18). Sekretorni sustav tipa III može pridonijeti patogenosti. On je karakterističan za gram-negativne mikroorganizme i aktivira se kontaktom površine s eukariotskom stanicom domaćina. To dovodi do ubacivanja proteina koji prekidaju putove prijenosa signala utječući na imunski odgovor (3).

*Legionella pneumophila* ulazi u pluća inhalacijom ili aspiracijom, a postoji i mogućnost hematogenog širenja iz nekog drugog mjesta infekcije. Kolonizacija nazofarinksa

još nije dokazana, što upućuje na izravni prijenos uzročnika iz vanjske vodene sredine u pluća. Mikroorganizmi koji dospiju u gornji dio dišnog sustava najčešće bivaju odstranjeni mukocilijarnim transportnim sustavom (14). To potvrđuje povezanost legionarske bolesti s pušenjem, alkoholizmom i kroničnim plućnim bolestima – stanjima s oštećenom funkcijom mukocilijarnog sustava. Ovu barijeru legionele savladavaju adherencijom, pomoću fimbrija na epitelne stanice. Alveolarni makrofazi, kao osnovna obrana od mikroorganizama u alveolama, fagocitiraju legionele. Fagocitoza i unutarstanični rast i razmnožavanje legionela ključni su čimbenici u njihovoj patogenezi (20). Horwitz je opisao fagocitozu legionela kao lančani niz, u kojemu ih makrofazi okružuju pseudopodijima, ingestiraju i uvlače u membranom okružene, specijalizirane fagosome u kojima one onda žive i razmnožavaju se. Replikacija se zbiva unutar stanice, dok ona ne rupturira, a zatim novooslobođene bakterije bivaju ponovno fagocitirane i ciklus ingestije, razmnožavanja i oslobađanja iz stanice se nastavlja. Makrofazi inficirani legionelama luče citokine, koji zajedno s drugim posrednicima upale privlače polimorfonuklearne leukocite i monocite iz krvnog opticaja na mjesto infekcije. Pri tome dolazi do transformacije monocita u makrofage, koji također sudjeluju u fagocitozi legionela. Smatra se da interferon, produciran od strane aktivirani T limfocita, ima ključnu ulogu u aktivaciji makrofaga i odupiranju infekciji ne samo ograničavajući rast bakterije već i ubijanjem nje same (21). Oštećenje tkiva uvjetovano je produkcijom citokina i upalnim odgovorom, više nego li izravnim djelovanjem samih bakterija. Pri tome je interleukin-1 najvažniji citokin, koji je odgovoran za vrlo visoku temperaturu u sklopu legionarske bolesti. Ostali čimbenici virulencije su proteaze s cito-toksičnom aktivnošću i destruktivnim oštećenjem tkiva i endotoksin (3).

*Coxiella burnetii* dolazi u pluća prvenstveno udisanjem kontaminiranog aerosola, gdje se umnožava u alveolarnim makrofazima, u koje ulazi pasivnim putem pomoću aktin ovisne fagocitoze. Veže se za fagocite, koristeći  $\alpha V\beta 3$  integrin kao glavni receptor. Smatra se da je sposobnost korištenja  $\alpha V\beta 3$  odgovorna za invaziju, koja bi mogla biti povezana s mehanizmom izbjegavanja upalnog odgovora (22,23). Zatim slijedi prodor u krv i hematogeno širenje u razne organe i tkiva. Upravo zbog toga je bolest praćena burnim općim simptomima i zahvaćenošću različitih organskih sustava, a atipična je pneumonija najčešća klinička pojava. Uzročnik se osim u plućima može naći u krvi, pleuralnom izljevu, likvoru, perikardu, endokardu, jetrima, slezeni, te bubregu (jer se izlučuje mokraćom). U žena se rikacije nalaze i u posteljici i mlijeku (3).



## 1.6. Klinička slika

Atipične pneumonije, u pravilu, imaju manje buran nastup od bakterijskih, jer se klinička slika razvija postupno. Tjelesna temperatura naraste i do vrlo visokih vrijednosti, ali je izuzetno rijetko praćena tresavicom, a relativna je bradikardija čast nalaz. Kliničkom slikom, uz temperaturu, prevladavaju opći simptomi (6,3,7). Sukladno načelima internističke propedeutike, kao i one specifične za respiracijske bolesti, kod bolesnika nalazimo specifične i nespecifične simptome te karakteristične rezultate kliničkog pregleda (24). Često je glavobolja vodeći znak bolesti. Redovito su prisutni i bol u mišićima i zglobovima, umor, opća slabost, gubitak teka, a rjeđe mučnina, povraćanje, i proljev. Opći su simptomi posebno istaknuti u nekim atipičnim pneumonijama (Q-groznica i legionarska bolest), u kojima, pri tome, često posve izostaju simptomi vezani uz dišni sustav. Rijetko se pojavljuju probadanja u prsima, zaduha i pleuralni izljev. Kašalj se obično zapaža tek nakon 3 do 6 dana, a u nekih se bolesnika on uopće ne pojavljuje (1,6,7). Kašalj je suh i nadražajan, bez mogućnosti iskašljavanja. No, *Mycoplasma pneumoniae* i virusima uzrokovane upale pluća često su praćeni kataralnim simptomima gornjeg dijela dišnog sustava, za razliku od Q-groznice i legionarske bolesti (6,7). Karakterističan je nerazmjer između normalnog ili malog auskultacijskog nalaza i rendgenski jasno izraženog pneumatičnog infiltrata (24,2). I auskultacijski i perkusijski nalaz često su uredni, poglavito na početku bolesti. Kasnije se, obično uz pojavu kašlja, mogu registrirati fine kreptacije i visokofrekventni šumovi pri kraju udisaja i lagano skraćenje plućnog zvuka (24,7).

Atipične su pneumonije, poglavito, primarne bolesti. Tijek bolesti je blaži nego u bakterijskih pneumonija, prognoza je dobra, a komplikacije rijetke (1,2,7). Katkada nastaje pleuralni izljev i sekundarna bakterijska superinfekcija. Također se registriraju i kliničke manifestacije izvan respiratornog sustava, nastale na imunološkoj osnovi (hemolitička anemija, hepatitis, mioperikarditis, artritis, meningoencefalitis i drugi neurološki simptomi) (6,7).

Pneumonija uzrokovana *Mycoplasma pneumoniae* u početku se očituje samo općim simptomima: vrućicom, glavoboljom i općom slabošću. Nakon nekoliko dana pojavljuju se i znakovi, koji upućuju na zahvaćenost dišnog sustava: hunjavica, grlobolja, suhi kašalj, katkada i promuklost te bol u prsima. Tjelesna temperatura obično iznosi 38,5 do 39,5 °C, ali može biti i vrlo visoka (17). Uobičajena je pojava zimice, dok je tresavica izuzetno rijetka pojava. Glavobolja je konstantan simptom u starije djece i odraslih, a česte su mijalgije i

artralgije (3). Suhi, nadražajni kašalj obično se pojavljuje nakon 2 do 6 dana od početka bolesti, koji trajanjem bolesti, u drugom tjednu postaje produktivan s oskudnim mukopurulentnim iskašljajem. I drugi respiratorni simptomi, kao grlobolja, hunjavica, promuklost i uhobolja pojavljuju se zajedno s kašljem, a češći su u djece, nego li u odraslih (3,7). Katkad je prisutna i supsternalna bol zbog popratnog traheitisa, dok se pleuralna bol pojavljuje rijetko (6). Mučnina, povraćanje i proljev mogu pridonositi težini kliničke slike. U tijeku pneumonije često se registrira faringitis, a rjeđe povećanje limfnih čvorova na vratu, konjunktivitis, otitis, bulozni miringitis ili osipi te druge promjene na koži i sluznicama (kao npr. Stevens-Johansonov sindrom) (4,10). Auskultacijski nalaz na plućima ovisi o opsežnosti upalnog procesa te o trajanju bolesti (2,24). U početku se otkrivaju znaci difuznog bronhitisa, a razvojem bolesti i fenomen karakterističan za upalu pluća: hropci na ograničenom području i čujne krepitacije (24). U većine bolesnika je prvih nekoliko dana auskultacijski nalaz posve uredan. Klinički tijek, trajanje i težina bolesti različiti su, ali u pravilu nastupa potpuno ozdravljenje i pneumonija se najčešće ne manifestira kao teška bolest. Samo ponekad, pri opsežnoj zahvaćenosti plućnog parenhima, viđaju se dispneja i cijanoza. Smrtni slučajevi su rijetkost. Novija istraživanja pokazuju da oštećenje respiratornih funkcija može zaostati i nekoliko godina nakon infekcije, a relapsi bolesti mogu se pojaviti u 10% bolesnika (7). Takva stanja obično se otkrivaju tek rendgenskim nalazom u drugo ili trećem tjednu bolesti (2,7).

*Chlamydia pneumoniae* uzrokuje u prvom redu akutne respiratorne infekcije, među kojima je upala pluća najvažnija bolest (7). Većina infekcija protječe asimptomatski ili supklinički s vrlo blagim simptomima, a smatra se da se samo u 10% inficiranih osoba razvije i pneumonija. Klinička prezentacija uvelike ovisi o dobi inficirane osobe. U mladih, prije toga zdravih osoba, pneumonija je blaga bolest bez komplikacija. U starijih je osoba incidencija pneumonije viša, za razliku od pneumonija uzrokovanih mikoplazmama. U njih je riječ o teškoj bolesti, koja je često i pogibeljna (19). Razlog tome su i ranije nabrojane poticajna kronična stanja, ali čini se i teži tijek bolesti pri reinfekciji, nego li prilikom primo-infekcije (25). Pneumonija uzrokovana *Chlamydiom pneumoniae* nema karakterističnih kliničkih, rendgenskih ili laboratorijskih specifičnosti, pa se kao takva ne može klinički prepoznati. Najvažniji simptomi su povišena tjelesna temperatura, kašalj i grlobolja. Faringitis, kao čest simptom, može biti samostalna bolest ili popratna pojava pri upali pluća, isto kao i bronhitis i otitis (3,7). No neki su pokazatelji ipak indikativni za ovu pneumoniju : postupni početak i

nastanak simptoma, prethodna ili istodobna nazočnost kataralnih simptoma, posebice faringitisa s grloboljom. U nekih se bolesnika registrira i bifazičan tijek bolesti. Obično nakon smirivanja upalnih simptoma u vezi s gornjim djelom dišnog sustava, kroz 2 do 3 tjedna uslijedi teži oblik bolesti s bronhitisom ili pneumonijom (19). Zabilježena je i dugotrajna prisutnost simptoma, posebno višetjedni kašalj i dugo rekovalescentno razdoblje. Također je registrirana perzistentna infekcija, unatoč odgovarajućem liječenju i kliničkom izlječenju. Auskultacijski nalaz pluća može otkrivati različite fenomene, bez indikativnog značenja (6,24). U bolesnika s pneumonijom opisane su različite komplikacije: artritis, meningoencefalitis, miokarditis, perikarditis i endokarditis, hepatitis, nodozni eritem i drugo. U više kliničkih istraživanja zapažena je pojava astme nakon akutne respiratorne infekcije uzrokovane *Chlamydia pneumoniae* (18). Ovu povezanost drugi autori dovode u pitanje, ustanovivši sličnu povezanost i s nekim drugim uzročnicima akutnih respiratornih infekcija (npr. *Mycoplasma pneumoniae*, RSV, adenovirusi, virusi influenze A i B) (7).

*Legionella pneumophila* uzrokuje dva klinička oblika bolesti: pneumoniju, koja se naziva legionarskom bolešću i kratkotrajnu febrilnu bolest bez upale pluća, pontijačnu vrućicu. Legioneloze su multi-sistemne bolesti pa se uz pneumoniju često nalaze simptomi i znakovi zahvaćenosti i drugih organskih sustava (3). Pneumonija je osnovna bolest i čini više od 95% svih legioneloza. Klinički se očituje različitom težinom i pojavnosću, od blagih oblika, do vrlo teških pneumonija s visokom stopom smrtnosti (7). Morfološki, kao intersticijska, bronhopneumonija ili s lobarnom konsolidacijom, vrlo često s obostranim infiltratima (1). U prosjeku je teža od ostalih atipičnih pneumonija, pa čak i od pneumokokne pneumonije. Inkubacija iznosi 2 do 10 dana, a bolest izbija vrlo naglo. Prvi je simptom povišena tjelesna temperatura, koja je najčešće vrlo visoka, nerijetko i iznad 41 °C, a praćena je zimicom i tresavicom (7). Jače su izraženi i drugi opći simptomi, kao vrlo jaka glavobolja, mijalgije i artralgie, opća slabost, mučnina i povraćanje, a izostaju kataralni simptomi gornjeg dijela dišnog sustava (3). U početku bolesnik ne kašlje, a nakon 2 do 5 dana pojavljuje se suhi nadražajni kašalj. U prvoj fazi bolesti slični gripoznom stanju, teško se prepoznaje i lako se zamjenjuje s nizom sličnih bolesti. Pojavom kašlja registriraju se i drugi respiratorni simptomi, kao što je pleuralna bol, dispneja i tahipneja, a podražajni kašalj postupno postaje produktivan. Kliničku sliku bolesti često pogoršavaju proljev i povraćanje, koji se često pojavljuju u sklopu bolesti. Katkada se registriraju simptomi zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava, kardiovaskularnog sustava, jetara i bubrega (4). U sklopu bolesti

moгу se pojaviti i brojne komplikacije, a najčešća je i najteža akutna respiratorna insuficijencija. Mortalitet je u prošlosti bio visok, iznosio je i preko 20% u pojedinim epidemijama. Danas je prognoza bolesti puno bolja zahvaljujući napretku te iskustvu u dijagnosticiranju i liječenju bolesti. Smrtnost iznosi oko 5% u bolesnika iz opće populacije, a do 15% u imunokompromitiranih osoba i u bolesnika, koji su pneumoniju stekli u bolnici (7).

Inkubacijsko razdoblje u Q - groznici nije strogo određeno, ali je relativno dugo. Najčešće iznosi 2 do 3 tjedna, a registrirana je inkubacija od samo 4 do 5 dana, pa sve do 40 dana. Bolest u pravilu nastupa vrlo naglo (3,14). Tjelesna temperatura je obično visoka, često i viša od 40° C, a katkada je praćena i tresavicom. Opći su simptomi vrlo naglašeni jer se uz umor i opći algični sindrom pojavljuju i mijalgije te jaka glavobolja (7). Glavobolja može biti jako žestoka i označavati vodeći simptom. Katkada je praćena fotofobijom, meningizmom i somnolencijom. Otprilike četvrtina bolesnika ima proljev, odnosno povraćanje. Obično nema kataralnih simptoma, koji upućuju na zahvaćenost gornjeg dijela respiratornog trakta (26,27). Različita klinička očitovanja u Q-groznici i težina same bolesti zato ovise o različitim čimbenicima : o virulenciji uzročnika, infektivnoj dozi, antigenskim karakteristikama rikecije, ali čini se i o uvjetima okoliša, klimatskim i drugim ekološkim značajkama određene sredine. U Hrvatskoj je Q-groznicu poglavito poznata kao atipična pneumonija i s njom se poistovjećuje, a izuzetno rijetko se dijagnosticira kao febrilna bolest bez pneumonije. Otprilike polovica bolesnika s Q-groznicom uz opće simptome razviju i atipičnu pneumoniju. Prema različitim kliničkim izvješćima i istraživanjima iz pojedinih zemalja, pneumonija je u Q-groznici vrlo različito zastupljena, ponekad sa samo nekoliko postotaka, pa sve do 95% (13). U bolesnika s pneumonijom, uz vrućicu i druge navedene opće simptome, obično se nakon 5 do 7 dana pojavljuje suhi nadražajni kašalj. Kašalj ponekad izostaje, a gotovo nikad nije produktivan. Samo se ponekad pojavljuje pleuralna bol odnosno probadanje u prsima. Češće se registrira hepatosplenomegalija ili meningizam, ali je likvorski nalaz redovito uredan (26,27). Iako se osip, karakterističan za druge rikecioze, ne pojavljuje, u nekih se bolesnika zapaža nježni eritem ili kratkotrajni makulopapulozni osip (3). Fizikalni nalaz na plućima nije dojmljiv. Registrira se obično 4 do 5 dana nakon početka bolesti, a to su najčešće fini, krepitirajući hropčići ili pooštreno vezikularno disanje (24). U nekih je bolesnika auskultacijski nalaz na plućima posve uredan kroz cijelo vrijeme trajanja bolesti. U većine je bolesnika pneumonija ipak blaže naravi, ali se susreću i vrlo teški oblici s dugim trajanjem vrućice (26). Q-groznicu većinom završava potpunim ozdravljenjem, spontano ili uz liječenje

antibioticima. Danas je smrtnost manja od 1%. Preboljenjem bolesti stječe se dugotrajna, najčešće i doživotna imunost (7).

### **1.7. Dijagnostika**

Dijagnostički slijed kod atipičnih pneumonija mora biti logičan i razborit, uključujući jednostavne postupke, a potom komplicirane, respektirajući potrebno vrijeme za dobivanje rezultata, specifičnost i osjetljivost metode, moguće komplikacije za bolesnika, opremljenost laboratorija i naravno cijenu same pretrage. Potrebno je uvijek kombinirati nekoliko metoda, a nalaze kritički prosuđivati. Dijagnostički redoslijed za pneumonije obuhvaća ove postupke: klinička procjena (epidemiološki podaci, anamneza, klinički status, posebno fizikalni nalaz pluća) (6,24), rendgenska obrada (2,28,29) i laboratorijska, mikrobiološka dijagnostika (6,30). Klinička je metoda indikativna, upućuje na vjerojatnost postojanja pneumonije (2,3,7,24). Rendgenska je dijagnostika afirmativna metoda (2,28,29), a laboratorijska definitivna, etiološka (6,30). Osobito su velike poteškoće oko utvrđivanja etiologije, zbog mnoštva različitih uzročnika. Budući da simptomi i klinički oblici pneumonije mogu biti vrlo slični i kada su izazvani različitim uzročnicima, a da pojedini uzročnik može izazvati različite kliničke oblike, etiološko bi načelo bilo nužno u dijagnosticiranju i liječenju pneumonije. Samo je etiološka dijagnoza pneumonije pouzdana i svrhovita, poglavito zbog učinkovitog i racionalnog antimikrobnog liječenja, ali i točnije prognoze, planiranja vrste i količine pretrage te praćenja epidemiološke situacije. S obzirom na brojne poteškoće i nedostatke na putu do konačne, etiološke dijagnoze, većina pneumonija se liječi bez dokazanog uzročnika. Etiologija se u konačnici utvrđuje samo u malog broja bolesnika, prvenstveno u hospitaliziranih bolesnika s težom kliničkom slikom (7).

Za potvrdu kliničke dijagnoze pneumonije uvijek je potrebno načiniti i rendgensku sliku pluća (2,6). Ona daje ključni odgovor u infekcijama donjeg dijela dišnog sustava, odnosno potvrđuje ili isključuje pneumoniju. Rendgensku sliku pluća uvijek treba interpretirati u sklopu kliničke slike i anamnestičkih podataka. Rendgenske značajke, nažalost, ne daju dovoljno specifičnosti o uzročnicima pneumonije. Ipak, neke rendgenske odlike mogu biti vrlo karakteristične i indikativne te upućivati na uzročnika bolesti. Rendgensku sliku pluća treba ponoviti nakon kliničkog izlječenja pneumonije te ako se pojavi neka komplikacija ili neuspjeh liječenja. Tako se prate tijek i dinamika bolesti te se registriraju rendgenske odlike pneumonije (regresija, progresija, recidiv, komplikacije, migracija infiltrata itd.) (2). Intersticijska se pneumonija prikazuje kao nježni, mrežoliki ili

mrljasti, neoštro ograničeni infiltrat segmentalnog ili lobarnog opsega (1,2,6). Upalni je infiltrat u međualveolarnim i u drugim intersticijskim prostorima, a nerijetko on pokazuje peribronhalnu i peribronhiolarnu distribuciju (1,2,6). „Intersticijska“ je pneumonija rendgenski izraz koji je poprimio i kliničku važnost u diferencijaciji bakterijskih u odnosu na atipične pneumonije, jer se uzročnici atipičnih pneumonija poglavito prezentiraju intersticijskim tipom upalne reakcije (2). U takvim pneumonijama postoji nerazmjer između velikog radiološkog nalaza i malog, ili posve normalnog auskultacijskog nalaza. Intersticijski je pneumonični uzorak napose karakterističan za mikoplazmu, kada se u 20% oboljelih pojavljuje i mali pleuralni izljev, ali i za klamidije, Q-groznicu i virusne pneumonije (17). Pneumonija uzrokovana *Chlamydom pneumoniae* nema radioloških specifičnosti. On pokazuje različite infiltrate, a pleuralni se izljev malo kada registrira (3,7). Rendgenska slika pluća u sklopu Q-groznice otkriva intersticijske infiltrate nešto intenzivnije gustoće i oštrije ograničenosti nego li u drugim atipičnim pneumonijama. Infiltrati su nerijetko i multipli, obično su lokalizirani bazalno ili u periferiji plućnog parenhima. Rijetko se registriraju pleuralni izljev i hilusna adenopatija (3,7). U početku i legionarska bolest ima intersticijski tip radiološkog nalaza, ali se ubrzo pojavljuje i alveolarna komponenta. Plućne su promjene kod legioneloze progresivne i s vrlo brzom dinamikom, pa u težim oblicima bolesti ili u neadekvatno liječenih bolesnika otkrivaju se opsežni homogeni multifokalni infiltrati. Pleuralni izljev se registrira u 30%, a bilateralne promjene u 50% bolesnika (7). Osim rendgenske obrade ponekad se u dijagnostici pneumonija, posebno u imuno-kompromitiranih i u bolesnika s AIDS-om primjenjuje i ultrazvuk te kompjuterizirana tomografija i scintigrafija (3,7,14,31). Ovim se metodama mogu otkriti i bolje diferencirati intersticijski upalni procesi. Ultrazvuk je dobra metoda i za otkrivanje te praćenje pri aspiraciji lokaliziranih pleuralnih izljeva i razlikovanje empijema od plućnog apscesa (2). Scintigrafija radioaktivnim galijem, indijem ili tehnecijem također se primjenjuje gotovo isključivo u imunodeficijentnih bolesnika, a bolje od drugih metoda može otkriti i definirati intersticijske infiltrate (7).

Od temeljnih laboratorijskih nalaza, za dijagnozu pneumonija i razvrstavanje na bakterijske i atipične, najvažniji je broj leukocita s diferencijalnom krvnom slikom, zatim brzina sedimentacija eritrocita (SE) i C-reaktivni protein (CRP), a određenu važnost imaju još neki laboratorijski pokazatelji akutne faze upale (3,6,7). Broj leukocita i brzina sedimentacije eritrocita najosnovnije su rutinske laboratorijske pretrage koje se primjenjuju (3,7). U

bakterijskim pneumonijama, a poglavito u primarnoj pneumokoknoj, redovito se registrira leukocitoza, nerijetko i više od 20 000, sa znatnom neutrofilijom i skretanjem u lijevo. U atipičnim je pneumonijama broj leukocita najčešće normalan ili je čak i snižen, a rijetko je pojavljuju nezreli oblici neutrofila. No, legionella pneumophila redovito je praćena leukocitozom s neutrofilijom (3,7). Intersticijske pneumonije izazvane Mycoplasma pneumoniae pokazuju leukocitozu u četvrtine bolesnika, a virusi, klamidije i rikecije izuzetno rijetko prezentiraju tijekom dijagnostičke obrade (3,6,7). Sedimentacija eritrocita također je jednostavna, rutinska pretraga koja se redovito izvodi, ali u diferenciranju pneumonija nema veće značenje, kako se prije smatralo. U bakterijskim pneumonijama je SE ubrzana, ali ne na samom početku bolesti (6). U atipičnim pneumonijama u početku nije ubrzana, ali se s trajanjem upalnog procesa ipak ubrzava, najčešće u drugom tjednu bolesti. Vrijednost SE treba promatrati u funkciji vremena, odnosno u duljini trajanja kliničkih simptoma. U novije vrijeme zapažena je važna uloga CRP-a u mogućnosti razlikovanja bakterijskih i virusnih infekcija. CRP je nespecifični, brzi reaktant akutne faze upale. U serumu zdravih osoba nalazi se u niskoj koncentraciji (do 5 mg/L), koja pokazuje trend vrlo brzog rasta nakon upale ili drugog oštećenja tkiva. U bolesnika s pneumonijom CRP postiže visoku koncentraciju već za 6 do 12 sati od početka upalnog procesa, za razliku od SE, a isto se tako vrijednost brzo smanjuje pri ispravnom liječenju. Zato je CRP značajno bolji pokazatelj akutne faze upale, pa se i upotrebljava u razvrstavanju pneumonija. U bakterijskim upalama pluća on pokazuje mnogo veću koncentraciju nego li u virusnim, iako je u teškim virusnim infekcijama također utvrđena visoka koncentracija. Granična vrijednost za razvrstavanje bakterijskih i atipičnih pneumonija jest vrijednost od 80 do 100 mg/L. No, u atipičnim pneumonijama s velikim rasponom uzročnika, CRP kao i ostali reaktanti akutne upalne faze, može pokazivati vrlo visoke koncentracije. Niska vrijednost CRP-a s velikom sigurnošću isključuje bakterijsku pneumoniju, a visoku vrijednost imaju i neke atipične pneumonije (npr. Q-groznica). Ostali laboratorijski parametri, koji imaju određenu važnost u kliničkoj diferencijalnoj dijagnozi pneumonija su: aminotrasferaze (AST,ALT), laktat dehidrogenaza (LDH), gama-glutamilttransferaza (GGT) i kreatin fosfokinaza (CPK) (3,7,14). Aminotrasferaze su povišene 2 do 5 puta iznad normalne vrijednosti u mnogim atipičnim pneumonijama, češće u bolesnika s psitakozom i Q-groznicom, a rjeđe u pneumonijama koje uzrokuje mikoplazma. Ovi su nalazi redovito patološki i u legionarskoj bolesti u kojoj su često povišene i vrijednosti mliječne dehidrogenaze (LDH) i kreatin-fosfokinaze (CPK). Povišena koncentracija LDH pronađena je i u pneumonijama koje uzrokuju klamidije (7).

U svakodnevnom kliničkom radu, kao najkorisnija dijagnostička metoda za etiološku dijagnozu atipičnih pneumonija u odraslih, primjenjuje se poglavito serološka dijagnostika, a ostale pretrage se koriste samo u posebnim prilikama. Moguća je izolacija gotovo svih uzročnih mikroorganizama, ali zbog činjenice da je komplicirana, dugotrajna i skupa pretraga, s kliničkog stajališta vrlo je nepraktična (7). Danas su razvijene i brze metode detekcije i bakterijskih i ostalih uzročnika i njihovih antigena, ali su i one uglavnom još uvijek nepristupačne za rutinsku kliničku primjenu (7,14). Osim bakterija, postoji mogućnost i za izravno dokazivanje brojnih drugih uzročnika pneumonija (virusi, mikoplazme, klamidije, rikecije) (32). Najpogodnija i najuspješnija metoda je kultivacija iz ispirka nazofarinksa i iskašljaja, ali je moguće koristiti i druge uzorke iz tjelesnih tekućina (serum, pleuralni izljev, mokraća). Postupak izolacije i tipizacije relativno je dugotrajan, kompliciran i izvediv samo u specijaliziranim laboratorijima. Kultivacija uspijeva samo na specijalnim hranilištima, a za većinu uzročnika potrebna je kultura tkiva ili pileći embrij. Problem predstavlja i transport materijala koji mora biti vrlo brz ili uz duboko zamrzavanje. Postupak je uspješan jedino ukoliko se uzorci prikupe na početku bolesti te ukoliko budu ispravno prikupljeni (32). *Mycoplasma pneumoniae* može se izolirati iz iskašljaja i obriska ždrijela, ali se to rijetko primjenjuje, jer je rast mikoplazme vrlo spor i dugotrajan postupak. Serologija se smatra zlatnim standardom za dijagnosticiranje akutnih respiratornih infekcija uzrokovanih *Mycoplasma pneumoniae* (10,17). Osim toga, mikoplazma može i više mjeseci nakon infekcije obitavati u ždrijelu tako da izolacija ne mora značiti dokaz aktalne bolesti. Izolacija nekih uzročnika (*Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*) znači i potencijalnu opasnost od inficiranja laboratorijskog osoblja i u kliničkom se radu uopće ne prakticira (26). Ni u dijagnostici legionarske bolesti izolacija nema veće praktično značenje. *Chlamydia pneumoniae* također se teško kultivira, a u kulturi tkiva i pilećem embriju može se identificirati monoklonskim protutijelima ili metodom imunofluorescencije. Za rutinsku dijagnostiku uzročnika atipičnih pneumonija, koji se teško kultiviraju, primjenjuju se serološke metode (4,30). Dijagnoza se temelji na porastu titra specifičnih protutijela u parnim uzorcima seruma, koje treba uzeti na početku bolesti te nakon 2 do 3 tjedna. Utvrđivanjem najmanje četverostrukog porasta titra protutijela može se dijagnosticirati stvarni uzročnik. Ta je dijagnostička metoda uvijek retrospektivna i služi za potvrdu kliničke dijagnoze. U praksi se primjenjuju brojne serološke metode: najčešće reakcija vezanja komplementa (RVK), neizravna imunofluorescencija (IFT) i ELISA-tehnika (6,30). Novije metode otkrivaju protutijela klase IgM i IgG te daju pouzdanije nalaze jer imaju visoku specifičnost i



osjetljivost. Tako je moguće i na osnovu testiranja samo jednog uzorka seruma, ukoliko postoji visok titar protutijela IgM, postaviti vjerojatnu etiološku dijagnozu. Zbog brojnih poteškoća u izolaciji uzročnika serološka se dijagnostika široko primjenjuje u kliničkom radu (4,30,32). Zato se neki uzročni dijagnosticiraju samo ovom metodom (mikoplazme, klamidija, rikecije), a najčešće i legionele, virusi i *Chlamydia pneumoniae*. RVK je najjednostavnija metoda i najčešće se primjenjuje, iako joj osjetljivost nije visoka. Posebno je nepouzdana u dijagnosticiranju virusnih pneumonija u djece, gdje se preporučuju suvremenije tehnike. *Chlamydia pneumoniae* i legionele također se uspješno dokazuju samo IFT-om i ELISA-tehnikom (30). Zbog sve većih potreba za brzom dijagnostikom uzročnika, u posljednje vrijeme se razvila i u kliničkoj praksi počela primjenjivati tzv. brza etiološka dijagnostika. Izravno iz bolesničkog materijala, najbolje ispirka nazofarinksa, ali i obriska ždrijela, iskašljaja, pleuralnog izljeva, seruma ili mokraće, monoklonskim protutijelima i modernim imunološkim tehnikama, kao što su ELISA, izravna imunofluorescencija (DFT), radioimunoesej (RIA), otkrivaju se antigeni pojedinih uzročnika (14). DFT je već u rutinskoj uporabi s vrlo dobrim rezultatima u dijagnostici respiratornih virusa, legionela i klamidija (14). ELISA i RIA-tehnika primjenjuju se s visokom specifičnošću za detekciju antigena legionele u mokraći (14). Tako se može dijagnosticirati samo *Legionella pneumophila*, serotip 1 (33). Iako ove metode nisu apsolutno točne, jer mogu dati i lažno pozitivne i lažno negative nalaze, veoma su korisne i u velikoj su prednosti pred drugim metodama, zbog brzine dobivanja rezultata u samo nekoliko sati. U kliničkoj praksi još uvijek nemaju širu primjenu zbog visoke cijene i mogućnosti izvođenja samo u specijaliziranim laboratorijima (7). Najnovija tehnika brze, a potpuno točne identifikacije uzročnika na osnovi detekcije njegovih nukleinskih kiselina, PCR (lančana reakcija polimeraze) također se koristi u kliničkoj primjeni i ima brojne prednosti poput brzine, veće osjetljivosti i specifičnosti (14). Ipak postoje i određeni nedostaci poput mogućnosti kontaminacije i poteškoće u interpretaciji nalaza: bolest ili kolonizacija (30).

## **1.8. Liječenje**

U liječenju pneumonija najčešće se koristi kombinacija antibiotika i simptomatskog liječenja. Pneumonije se liječe različitim antibioticima, a često i kombinacijom antibiotika, što proizlazi iz njihove etiologije, ali i drugih značajki i pojedinih uzročnika i samog bolesnika. Uzročnici atipičnih pneumonija su smješteni intracelularno ili su uz stanicu usko priljubljeni

organizmi (mikoplazme) te na njih ne djeluju beta-laktamski antibiotici jer ne sadrže staničnu stjenku (6,34,35).

Većina uzročnika atipičnih pneumonija je osjetljiva na iste antibiotike (osim virusa), iako su svi biološki i mikrobiološki različiti. Na njih djeluju antibiotici iz skupine tetraciklina i makrolida te su oni ujedno i najučinkovitiji (3,7,14,34). Oni sprječavaju sintezu nukleinskih kiselina. Inicijalno liječenje se provodi na empirijskoj osnovi: nakon kliničkog razvrstavanja, sljedeći etiološko načelo. Od tetraciklina, danas se gotovo isključivo koristi doksiciklin, najčešće 2 X 100 mg kroz 10 dana. Tetraciklini se ne smiju ordinirati djeci mlađoj od 10 godina (6,7). Od antibiotika iz skupine makrolida najčešće se upotrebljavaju azitromicin i klaritromicin (36,37). U liječenju atipičnih pneumonija djelotvorni su i drugi makrolidi (linkomicin, midekamicin), zatim oksitetraciklini te kloramfenikol i rifampicin, ali se danas vrlo rijetko upotrebljavaju (38). Novi kinoloni također pokazuju djelotvornost prema unutarstaničnim uzročnicima pneumonija, ali se ne smiju primjenjivati u liječenju djece i trudnica (3,7,14,36,39). Pri adekvatnom izboru ili kombiniranoj primjeni antibiotika u liječenju pneumonije kliničko poboljšanje najčešće uslijedi već unutar 48 do 72 sata od početka liječenja (40). Ono se ponajprije očituje normalizacijom povišene tjelesne temperature. U prethodno zdravih osoba poboljšanje će nastupiti značajno ranije, nego li u starijih bolesnika i u onih s poticajnim kroničnim bolestima (6,7). Ako kroz to vrijeme ne dođe do kliničkog poboljšanja ili čak nastupi pogoršanje bolesti, treba tražiti razloge za to. Oni mogu biti uvjetovani stanjem i čimbenicima vezanim za bolesnika, mikroorganizam, lijek i liječničko umijeće. Tada se mora pod hitno revidirati cijeli dijagnostički i terapijski postupak te je, sukladno tome, nužno odabrati novu terapiju (13).

Osim antimikrobnog liječenja, u zbrinjavanju pneumonija, izuzetno su važni njega bolesnika i simptomatsko liječenje. Njega bolesnika, osim općih načela, obuhvaća i posebno usmjerene postupke za olakšavanje disanja i iskašljavanja (ležaj s podignutim uzglavljem, higijena usne šupljine i dišnih putova, aspiracija sekreta, drenažni položaj, češće promjene položaja u nepokretnih bolesnika). Simptomatsko je liječenje usmjereno na otklanjanje ili ublažavanje pojedinih simptoma. Veoma su važne dobra rehidracija bolesnika i antipiretičko djelovanje. Bolesnicima s izrazito visokom tjelesnom temperaturom potrebna je parenteralna nadoknada tekućine uz praćenje i korekciju elektrolita i acido-baznog statusa. Također se mora obratiti pozornost i na liječenje ostalih poticajnih stanja i kroničnih bolesti, koje se kod takvih bolesnika, u pravilu, značajno pogoršavaju (6). Suhi se kašalj suzbija antitusivima

(kodein, folkodin), a kad je on produktivan, iskašljavanje se pospješuje mukolitikima i bronhodilatatorima (acetilcistein, aminofilin). Pleuralna se bol, kao i glavobolja te bol u mišićima i zglobovima ublažava čistim analgeticima ili nesteroidnim antireumaticima. U bolesnika s izraženom hipoksijom treba primijeniti liječenje kisikom uz monitoring vitalnih funkcija i praćenje arterijskih plinova. Ukoliko se razvije, akutna respiratorna insuficijencija zahtjeva endotrahealnu intubaciju i umjetnu respiraciju (7).

Pneumonije uzrokovane mikoplazmom i klamidijom te Q-groznicu liječe se 10 do 14 dana tetraciklinima, eritromicinom ili fluorokinolonima, a legionarska bolest i do tri tjedna (41). Uvođenjem azitromicina u kliničku praksu, liječenje atipičnih pneumonija skraćeno je na samo tri dana (37,38). Danas se velika većina pneumonija liječi ambulantno peroralnom primjenom antibiotika. U većine hospitaliziranih bolesnika, nakon parenteralne primjene prvih nekoliko dana liječenja, prelazi se na peroralnu primjenu lijeka. Pri donošenju te odluke valja respektirati neke ograničavajuće čimbenike vezane uz bolesnika i osobine lijeka. Bolesnik treba biti u mogućnosti uzimati lijek na usta bez neželjenih djelovanja (38). Za antibiotike je važno znati koji od njih nakon peroralne primjene postiže odgovarajuće koncentracije u serumu i tkivima. Utvrđeno je da za neke antibiotike ordinirane peroralno nema velike razlike u usporedbi s parenteralnom primjenom (doksiciklin, kloramfenikol, kombinacija trimetoprim-sulfametoksazol ivećina kinolona) (7). Kod drugih se na peroralnu primjenu može prijeći tek nakon što su parenteralnom aplikacijom postignute visoke koncentracije lijeka. Zato se kod takvih lijekova tek nakon 3 do 4 dana, odnosno, kada se bolesnikovo stanje stabilizira, parenteralno liječenje može zamijeniti peroralnim. To je obično povezano i s normalizacijom tjelesne temperature, pa peroralno liječenje antibiotikom u tih bolesnika treba potom nastaviti kroz 3 do 6 dana (7).

## **1.9. Prevencija**

Prepoznavajući važnost naprijed opisanih stanja i zdravstvenih problema koje sa sobom nose, kako s kliničkog, tako i s javnozdravstvenog stajališta, možemo reći da su danas još uvijek skromne mogućnosti i opće prevencije i specifičnog profilaktičkog djelovanja u suzbijanju atipičnih (intersticijskih) pneumonija (3,5,7). To se odnosi i na opće mjere, koje su planirane i provođene od strane države i organizacije zdravstvene zaštite pučanstva, kao i na djelovanje pojedinca na očuvanje svog vlastitog zdravlja. Zato se godinama, unatoč

civilizacijskom napretku te značajnom napretku medicine i znanosti ne smanjuje udio pneumonija u morbiditetu i mortalitetu. Ipak, prevalencija atipičnih pneumonija se može smanjiti reduciranjem poticajnih čimbenika za nastanak i razvoj pneumonije od strane domaćina i okoliša. Tu se ubrajaju sve mjere za zaštitu čovjekova okoliša i poticanje zdravijeg stila života: smanjenje onečišćenog zraka, borba protiv pušenja, sprječavanje alkoholizma, bolji uvjeti za rad i stanovanje, otkrivanje i liječenje poticajnih kroničnih bolesti i stanja itd. (42). U sprječavanju nastanka i razvoja pneumonije postoje i opće mjere usmjerene na izbjegavanje pojedinih prepoznatih uzročnika. Smanjujući dodir s ovcama, kozama i drugim domaćim životinjama, može se smanjiti izloženost Q-groznici, a nadzorom nad uvozom i prodajom ptica izloženost psitakozi. U prevenciji legionarske bolesti osobito su važni čimbenici pravilno tehničko održavanje i kontrola vodoopskrbnih sustava velikih objekata. Smanjenje broja hospitalno stečenih pneumonija zahtjeva stalne i kompleksne tehničke, higijenske i medicinske postupke, posebno u jedinicama intenzivne skrbi i u kirurškim odjelima zdravstvenih ustanova. Jedan od specifičnih načina zaštite je cijepljenje, koje je danas moguće samo za neke uzročnike pri čemu se cijepe samo ugrožene ili najizloženije populacijske skupine i pojedinci (7).

## **2. CILJ RADA**

1. Utvrditi najčešćeg uzročnika intersticijskih upala pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.
2. Utvrditi duljinu trajanja liječenja bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.
3. Utvrditi dobnu i spolnu raspodjelu bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.
4. Utvrditi najčešće komorbiditete u bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.
5. Utvrditi najčešće primjenjivani antibiotik u liječenju bolesnika oboljelih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.
6. Utvrditi najčešći klinički simptom u bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.
7. Utvrditi postoji li povezanost između pojavnosti intersticijske upale pluća i kontakta s ruralnim područjima te postojanja prethodno stečenih komorbiditeta u bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.
8. Utvrditi postoji li povezanost između povišenja vrijednosti upalnih laboratorijskih parametara i porasta vrijednosti aminotransferaza u bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Studija je strukturirana kao retrospektivno istraživanje.

### **3.2. Subjekti istraživanja**

Studija uključuje 110 bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2015. godine. Kriterij uključivanja je postavljena i potvrđena otpusna dijagnoza intersticijske upale pluća.

### **3.3. Mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Klinici za infektologiju KBC-a Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti ispitanika liječenih u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2015. godine. Prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, tjelesnu težinu, mjesto stanovanja, prethodne bolesti (komorbiditete), prethodne hospitalizacije, epidemiološku anamnezu, kliničke simptome bolesti (kašalj, glavobolja, mialgija, artralgija, bol u prsima, povraćanje i proljev), laboratorijske parametre (broj leukocita, skretanje u lijevo, sedimentacija, CRP, enzime: AST, ALT, GGT i LDH, bilirubin, kreatinin, urea i elektroliti – natrij i kalij), rezultate serološke obrade uzoraka, duljina trajanja terapije i odgovarajući antibiotik.

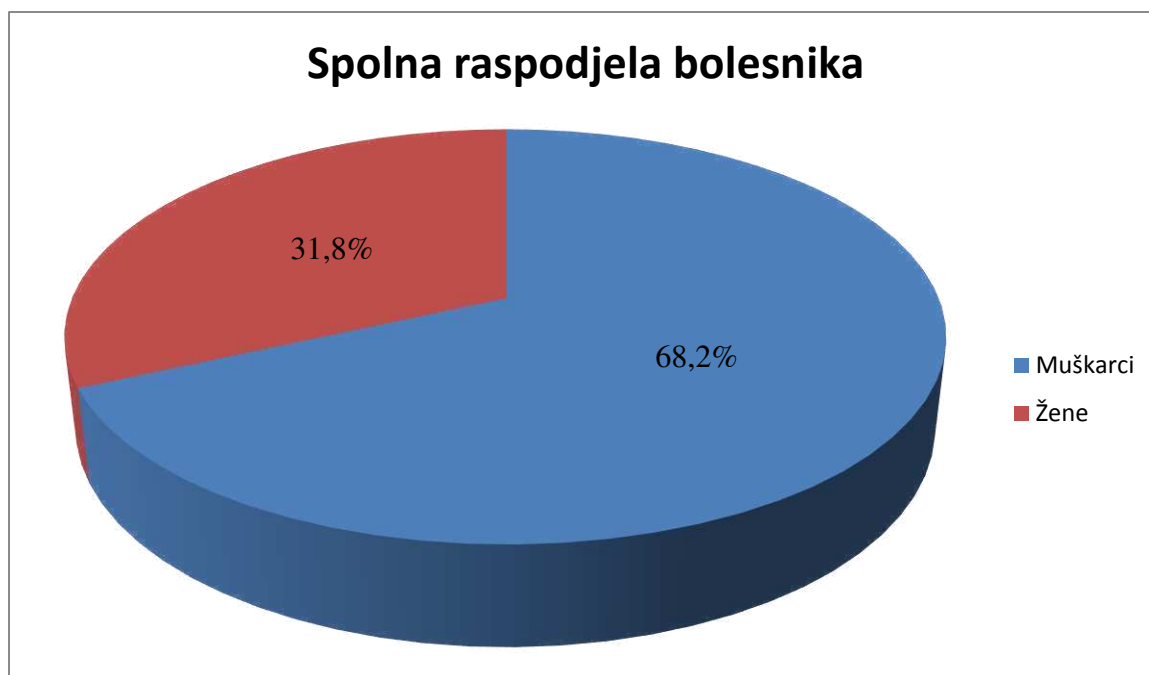
Kao priprema za statističku analizu, svi su podatci uneseni u Office Excel program za Windows u kojem su napravljene tablice za daljnju statističku obradu. Korišten je statistički paket IBM SPSS Statistics v.22. Za obradu podataka korišten je  $\chi^2$  (chi-square) test za nezavisne uzorke i Fisherov egzaktni test. Rezultati su prikazani tablicama i grafički te su interpretirani na razini značajnosti  $P < 0,05$ .



#### **4. REZULTATI**

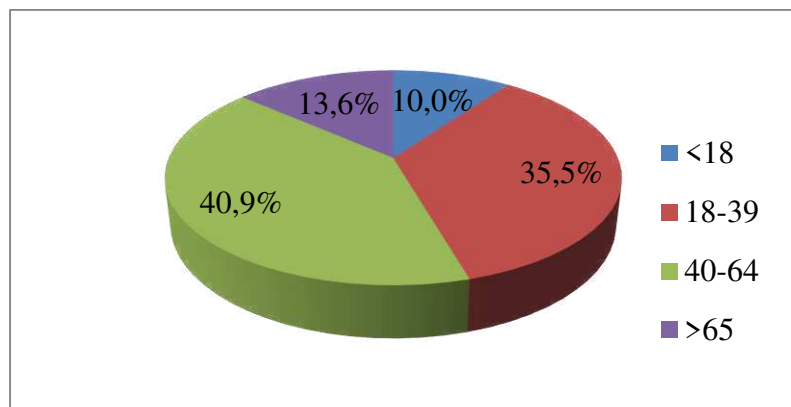
#### 4.1. Demografske karakteristike ispitanika

Ukupan broj oboljelih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine iznosio je 110, a od toga 35 žena (31,8%) i 75 muškaraca (68,2%) (Slika 1).



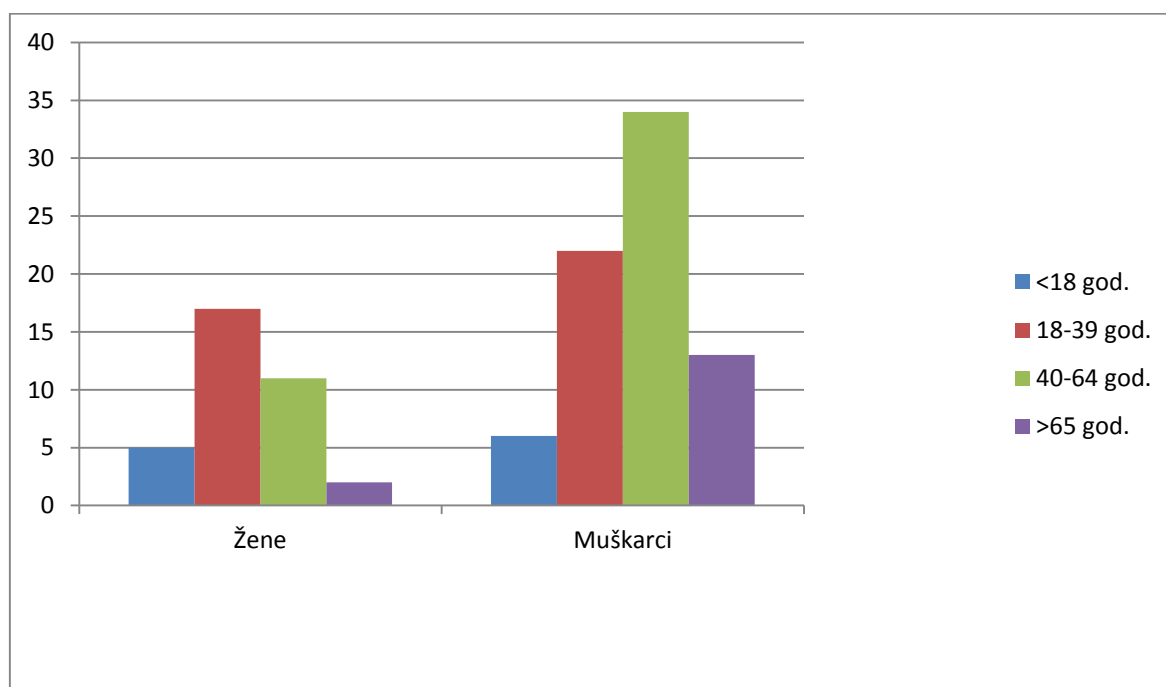
**Slika 1.** Prikaz spolne raspodjele bolesnika liječenih od intersticijskih upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine

U Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine muškarci su 2,14 puta češće bolnički liječeni od intersticijske upale pluća ( $\chi^2$  test homogenosti  $p < 0.001$ ).



**Slika 2.** Prikaz dobne raspodjele bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine

Obzirom na dobne skupine ispitanika, u dobi mlađoj od 18 god. je bilo 11 (10%) bolesnika, u skupini od 18-39 god. 39 (35,4%) bolesnika, a u skupini od 40-64 god. 45 (40,9%) bolesnika te u dobi većoj od 65 god. 15 (13,6%) bolesnika (Slika 2).



**Slika 3.** Prikaz dobne i spolne raspodjele bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine

Nakon što je utvrđena dobna i spolna raspodjela bolesnika oboljelih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine (Slika 3),

proveden je Pearson  $\chi^2$  test, kako bi se testiralo postoji li statistički značajna razlika između ta dva obilježja.

Za utvrđivanje razlike između učestalosti i zastupljenosti spolova (muškarci : žene) prema praćenoj dobnoj kategoriji (<18, 18-39, 40-64, 65+ god.), testirana je nulta hipoteza, koja kaže kako nema razlike učestalosti oboljelih, prema spolu i dobnoj zastupljenosti.

**Tablica 1.** Kontigencijska tablica sa opaženim i očekivanim frekvencijama za spol po dobnim kategorijama

Dob (godine)		Spol		
		M	Ž	Ukupno
<18	Broj	6	5	11
	Očekivana frekvencija	7,5	3,5	11,0
	% od ukupno	5,5%	4,5%	10,0%
18-39	Broj	22	17	39
	Očekivana frekvencija	26,6	12,4	39,0
	% od ukupno	20,0%	15,5%	35,5%
40-64	Broj	34	11	45
	Očekivana frekvencija	30,7	14,3	45,0
	% od ukupno	30,9%	10,0%	40,9%
>65	Broj	13	2	15
	Očekivana frekvencija	10,2	4,8	15
	% od ukupno	11,8%	1,8%	13,6%
Ukupno	Zbroj	75	35	110
	Očekivani zbroj	75,0	35,0	110,0
	% od ukupno	68,2%	31,8%	100,0%

Zbog malenih frekvencija poduzoraka pojedinih kategorija manjih od 5, proveden je Fisherov egzaktni test. S obzirom na p-vrijednost koja iznosi 0.074, za zadanu značajnost od 5% ne odbacuje se hipoteza o nezavisnosti obilježja spola i dobi, pa se zaključuje da njihov odnos nije nezavisan. Iz kontingencijske tablice primjećuje se kako su muškarci ti koji češće obolijevaju od intersticijskih upala pluća i najčešće su srednje starosne kategorije (Tablica 1).

#### **4.2. Komorbiditeti ispitanika**

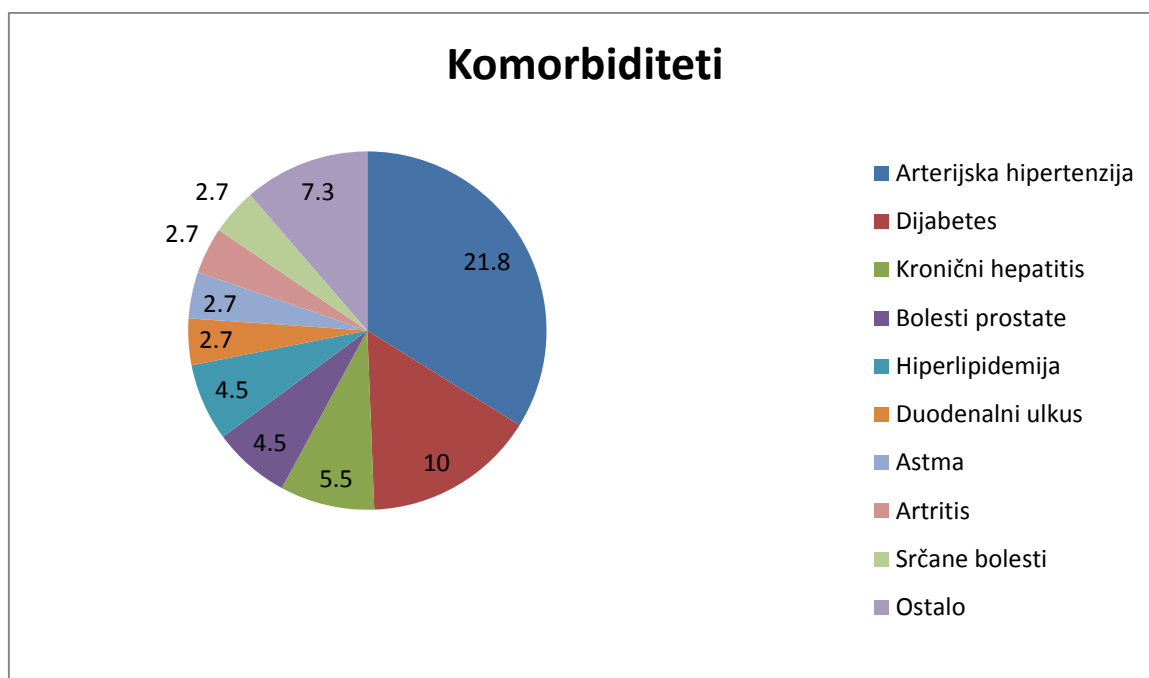
Od ukupnog broja bolesnika, njih 48 (43,6%) je imalo zabilježen neki od komorbiditeta, koje smo podijelili u određene skupine: dijabetes mellitus, arterijska hipertenzija, kronični hepatitis, hiperlipidemija, duodenalni ulkus, astma, artritis, bolesti prostate, ostale srčane bolesti (dugotrajni srčani bolesnici) i ostale.

U skupinu ostalih komorbiditeta (KOPB, celijakija, epilepsija, intravenski ovisnik, gastritis, splenektomija i psorijaza) su uvršteni oni koji su zabilježeni u manje od 3 bolesnika, u odnosu na sveukupni broj bolesnika.

Ako je kod bolesnika zabilježen više od jednog komorbiditeta, svaki je pojedinačno pribrojen u svoju kategoriju.

Prvo smo pojedinačno utvrdili frekvenciju pojavljivanja za svaki od navedenih komorbiditeta. Najčešći komorbiditet pridružen bolesnicima oboljelima od intersticijske upale pluća, koji su liječeni u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine, je bila arterijska hipertenzija. Ona je zabilježena u 24 bolesnika (21,8%).

11 (10%) bolesnika je bolovalo od dijabetesa, 6 (5,5%) od kroničnog hepatitisa, 5 (4,5%) od bolesti prostate, 5 (4,5%) ih je imalo hiperlipidemiju, 4 (3,6%) duodenalni ulkus, 3 (2,7%) je bolovalo od astme, 3 (2,7%) od artritisa, 3 (2,7%) od ostalih srčanih bolesti, a kod 8 (7,3%) su zabilježeni ostali komorbiditeti (Slika 4, Tablica 2).



**Slika 4.** Prikaz raspodjele komorbiditeta kod bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine

**Tablica 2.** Prikaz učestalosti pridruženih komorbiditeta kod bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine

Komorbiditet	Učestalost
Arterijska hipertenzija	21,8%
Dijabetes	10,0%
Kronični hepatitis	5,5%
Bolesti prostate	4,5%
Hiperlipidemija	4,5%
Duodenalni ulkus	2,8%
Astma	2,8%
Artritis	2,8%
Srčane bolesti	2,8%
Ostalo	7,3%

$\chi^2$  testom homogenosti testirano je da li su komorbiditeti jednako distribuirani.

Vrijednost  $\chi^2$  testa homogenosti iznosi 52.907, a p-vrijednost je 0.00 te je dokazano da postoji statistički značajna razlika u distribuciji komorbiditeta među pacijentima.

#### 4.3. Uzročnici intersticijskih upala pluća

U našem istraživanju na uzorku od 110 bolesnika koji su liječeni od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine uzročnici bolesti su podijeljeni u 5 kategorija (Tablica 3) : 1. *Mycoplasma pneumoniae*, 2. *Chlamydia pneumoniae*, 3. *Legionella pneumophila*, 4. *Coxiella burnetii* i 5. Nepoznato.

Utvrđivanje uzročnika je provedeno na temelju serološkog ispitivanja uzoraka te su zaključci izvedeni iz četverostrukog porasta titra IgM i IgG protutijela. Kategorija nepoznato označava da niti jedan od četiri prethodna uzročnika nije potvrđen serološkim ispitivanjem te da se radi o nekom drugom, nama nepoznatom i/ili nedokazanom uzročniku bolesti. S obzirom da je u određenog broja bolesnika utvrđena pojavnost većeg broja uzročnika takvi su bolesnici u statističkoj obradi uzročnika intersticijskih upala pluća bili uvršteni veći broj puta. Npr. ako su kod osobe dokazana 2 uzročnika bolesti oba su dobila svoju vrijednost prilikom obrade.

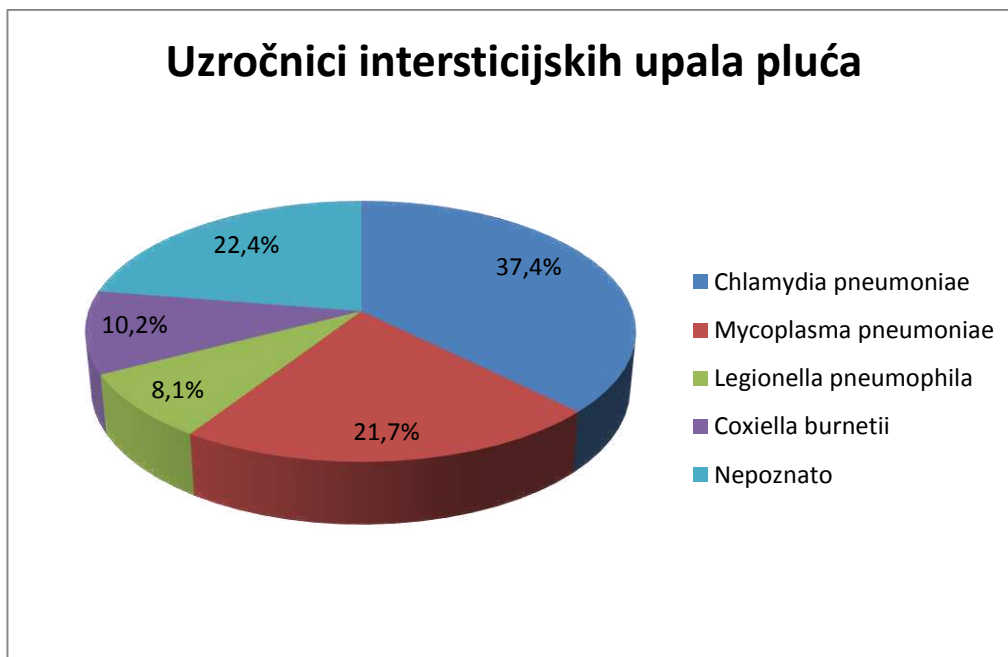
**Tablica 3.** Učestalost uzročnika intersticijskih upala pluća u bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine uz pridružene rezultate statističkog test

Uzročnik	Frekvencija	Postotak
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	55	37,4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	32	21,8%
<i>Coxiella burnetii</i>	15	10,2%
<i>Legionella pneumophila</i>	12	8,2%
Ostalo	33	22,4%

$\chi^2$  test, vrijednost testne statistike 40.313,  $P < 0.001$

Istraživanje je dokazalo da je na našem uzorku od 110 bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine, najčešći poznati izolirani uzročnik sa 37,4% bila *Chlamydia pneumoniae*. U 21,8% slučajeva izolirana je *Mycoplasma pneumoniae*, 10,2% *Coxiella burnetii*, 8,2% *Legionella pneumophila*, a u 22,4% slučajeva uzročnik je ostao nepoznat (Slika 5).





**Slika 5.** Raspodjela uzročnika intersticijskih upala pluća s obzirom na učestalost među bolesnicima liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine

Da bi se dokazalo da li se u našem uzorku neki od uzročnika pojavljuje češće od drugih proveden je  $\chi^2$  test homogenosti za navedene uzročnike.

Za svaku odabranu razinu značajnosti alfa odbacuje se nulta hipoteza homogenosti raspodjele uzročnika. Iz dobivenih rezultata zaključuje se da se neki uzročnici pojavljuju češće od drugih, a u našem uzorku to je bila Chlamydia pneumoniae.

#### 4.4. Klinički simptomi intersticijskih upala pluća

U našem istraživanju koje je provedeno na uzorku od 110 bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine, u svrhu istraživanja kliničke slike i simptoma, u obzir su uzeti sljedeći simptomi: kašalj, glavobolja, artralgijska i mialgijska bol u prsima, povraćanje i proljev (Tablica 4).

Prilikom prikupljanja podataka ograničili smo se na „postojanje“ odnosno „nepostojanje“ određenog simptoma kod bolesnika (DA/NE).

Za svaki od navedenih simptoma (varijabli) posebno je proveden  $\chi^2$  test homogenosti.

U našem uzorku je kašalj najučestaliji simptom sa učestalošću od 79,1%, zatim mialgija i artralgija sa 43,6%, a potom glavobolja sa učestalošću 38,2%.

Bol u prsima je bila zastupljena u 17,3% bolesnika, povraćanje u 12,3% i proljev s najmanjom učestalošću od 4,5%.

P-vrijednost  $\chi^2$  testa homogenosti je iznosila više od 0,05 samo u slučaju simptoma mialgije i artralgije te ona iznosi 0,182, za razliku od svih ostalih simptoma gdje je njena vrijednost manja od 0.05.

Time je pokazana značajnost za svaki od navedenih simptoma osim u slučaju mialgije i artralgije.

S obzirom na p-vrijednost manju od 0,05 odbacuje se nulta hipoteza o jednakoj distribuiranosti obilježja (jednaka frekvencija pojavljivanja / jednaka frekvencija ne pojavljivanja).

Prisutnost kašlja je najznačajniji simptom u sklopu intersticijske upale pluća, glavobolja kao simptom pokazuje sigurnu sumnju na pojavu bolesti.

**Tablica 4.** Prikaz učestalosti i frekvencije kliničkih simptoma te p-vrijednosti testa homogenosti u bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine

Simptom	Frekvencija	Postotak
Kašalj	87	79,1%
Mialgija i artralgija	48	43,6%
Glavobolja	42	38,2%
Bol u prsima	19	17,3%
Povraćanje	14	12,3%
Proljev	5	4,5%

#### 4.5. Laboratorijski parametri intersticijskih upala pluća

Na uzorku od 110 bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine, prikupljeni su i analizirani sljedeći laboratorijski parametri : C-reaktivni protein (CRP), brzina sedimentacije eritrocita (SE), vrijednosti aminotransferaza: AST i ALT .

Svi bolesnici obuhvaćeni ovim istraživanjem su imali povišenu barem jednu vrijednost upalnih parametara (CRP ili SE), a dvoje je moralo biti izostavljeno iz sveukupnog izračuna, jer su kod njih nedostajali podaci o upalnim parametrima.

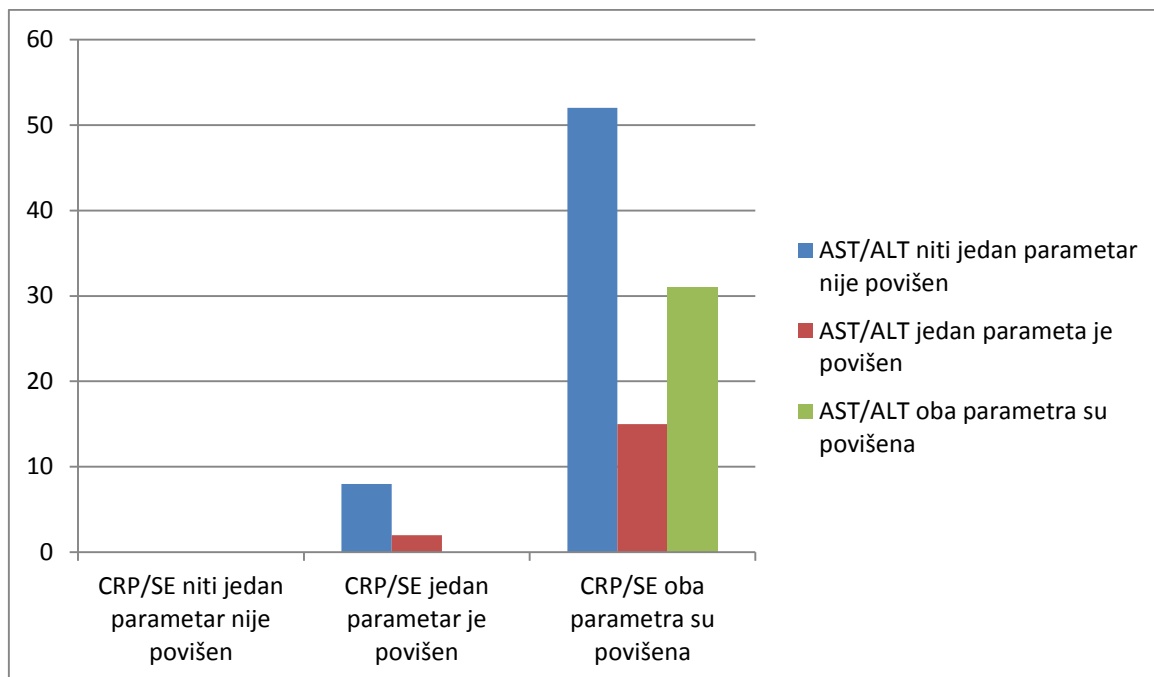
Zato je sveukupni broj obrađenih bolesnika u ovoj kategoriji iznosio 108.

10 bolesnika (9,25%) je imalo povišenu samo jednu vrijednost upalnih parametara (ili CRP ili SE), a njih 98 (90,74%) je imalo povišene obje vrijednosti upalnih parametara (CRP i SE).

U prvoj skupini od 10 bolesnika, njih 8 (80%) nije imalo povišene vrijednosti aminotransferaza (AST i ALT), dvoje (20%) je imalo povišenu samo jednu vrijednost aminotransferaza (AST ili ALT), a niti jedan bolesnik (0%) nije imao obje vrijednosti aminotransferaza povišene (AST i ALT) (Slika 6).

U drugoj skupini bolesnika od njih 98, 52 bolesnika (53,1%) nisu imali povišene vrijednosti aminotransferaza (ALT i AST), 15 (15,3%) ih je imalo povišenu samo jednu vrijednost (AST ili ALT), a 31 bolesnik (31,6%) je imao povišene obje vrijednosti aminotransferaza (AST i ALT) (Slika 6).

S obzirom na postavljenu hipotezu istraživanja, da uz povišene upalne parametre (CRP i SE) najčešće dolazi do povišenja aminotransferaza (AST i ALT) prvo su konstruirane dvije nove varijable te je zatim izvršen  $\chi^2$  test nezavisnosti obilježja.



**Slika 6.** Usporedba bolesnika s obzirom na povišene laboratorijske vrijednosti upalnih parametara (CRP i SE) nasuprot vrijednostima jetrenih aminotransferaza (AST i ALT)

Vrijednost Fisherovog egzaktnog testa je iznosila 5,022, a p-vrijednost je iznosila 0.056 odnosno više od 0.05 te nije moguće odbaciti nultu hipotezu, kojom se testira nezavisnost obilježja, iz čega proizlazi da su obilježja nezavisna odnosno ne možemo se tvrditi kako povećanje jedne varijable dovodi do povećanja druge i obrnuto.

#### **4.6. Intersticijske upale pluća su češće u osoba koje imaju kontakt s ruralnim područjima i u onih osoba s prethodno stečenim komorbiditetima?**

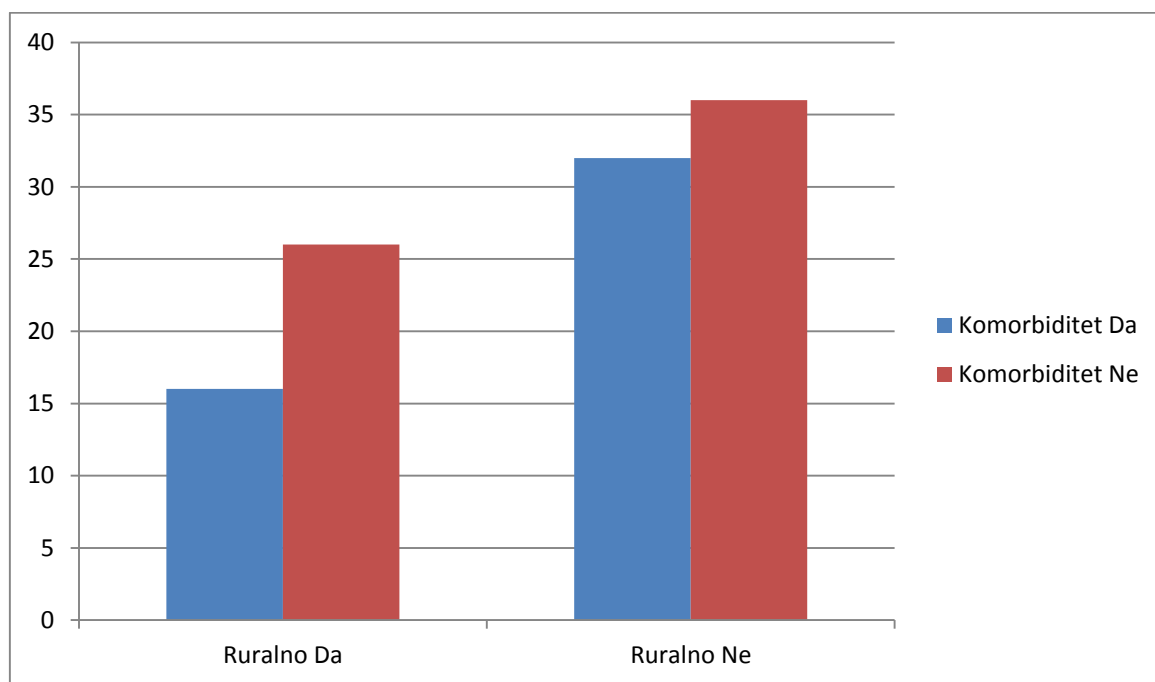
Praćenih 110 bolesnika liječenih od intersticijske pneumonije u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine, na temelju mjesta stanovanja i epidemiološke anamneze bilo je podijeljeno u dvije kategorije: postojanje kontakta i / ili život u ruralnoj sredini te život u gradu bez kontakta sa ruralnim područjem (Tablica 5).

Kod 42 bolesnika (38,2%) je zabilježen značajan kontakt s ruralnim područjem i / ili svakodnevni život u ruralnom području, a kod preostalih 68 bolesnika (61,8%) taj kontakt nije postojao te je riječ o stanovnicima gradskih područja (Tablica 5, Slika 7).

U ulomku 4.6 smo iznijeli i objasnili rezultate vezano za statističku obradu komorbiditeta u naših bolesnika te ih sada samo grupno klasificiramo s obzirom na to imaju li komorbiditete ili ne.

**Tablica 5.** Prikaz učestalosti komorbiditeta i kontakta i/ili svakodnevnog života u ruralnom području u skupini bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine

	DA(%)	NE(%)
Ruralno područje	42(38.2%)	68(61.8%)
Komorbiditeti	48(43.6%)	62(56.4%)



**Slika 7.** Usporedba bolesnika s obzirom na postojanje nekog od komorbiditeta te život odnosno kontakt s ruralnim područjem.

Za ova dva obilježja također je proveden  $\chi^2$  test nezavisnosti želeći utvrditi da li su ta dva obilježja nezavisna jedno o drugom (Tablica 6).

**Tablica 6.** Kontingencijska tablica kontakt i/ili život u ruralnom području i postojanje komorbiditeta kod bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine

			Komorbiditeti		
			Da	Ne	Ukupno
Ruralno	Da	Frekvencija	16	26	42
		Očekivana	22,9	19,1	42,0
		frekvencija			
	Ne	Frekvencija	32	36	68
		Očekivana	37,1	30,9	68,0
		frekvencija			
Ukupno	Frekvencija	48	62	110	
	Očekivana	60,0	50,0	110,0	
	frekvencija				

P-vrijednost  $\chi^2$  testa nezavisnosti iznosi 0.72, pa se na razini značajnosti od 5% ne odbacuje nulta hipoteza o nezavisnosti obilježja.

Nema razlike među navedenim obilježjima i ona su nezavisna te se ne može tvrditi da prisustvo / odsustvo nekog od obilježja doprinosi povećanom riziku o obolijevanja od intersticijske upale pluća.

#### 4.7. Liječenje intersticijskih upala pluća

Skupina od 110 bolesnika s intersticijskom upalom pluća, koja je obuhvaćena ovim istraživanjem, liječena je sa 4 skupine antibiotika na Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine. Korišteni antibiotici su podijeljeni u 4 skupine: tetraciklini (doksiciklin), makrolidi (azitromicin), fluorokinoloni (moxifloxacin i ciprofloxiacin) i skupina ostalih antibiotika (klindamicin i kloksacilin) ovisno o pripadnosti pojedinoj skupini (Slika 8). Manji broj bolesnika, njih 7, je bio liječen s više antibiotika (2 ili

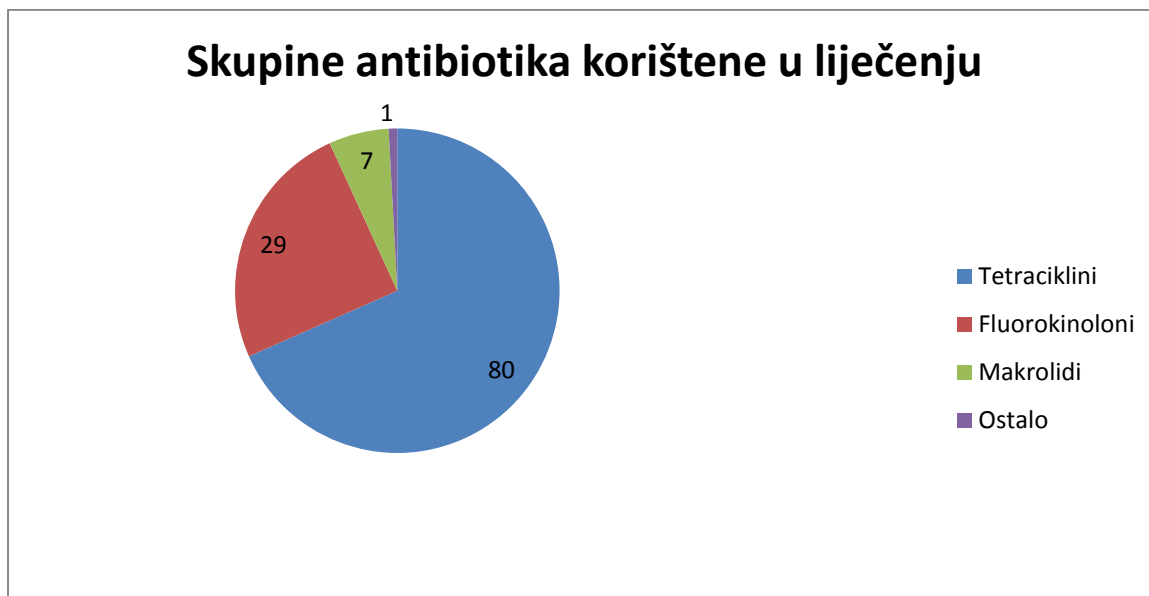
više) iz navedenih skupina te je svaki od korištenih antibiotika uvršten pojedinačno u svoju skupinu.

Najveći broj bolesnika, njih 80 (72,7%), iz našeg uzorka bio je liječen doksiciklinom, antibiotikom iz tetraciklinske skupine (Tablica 7, Slika 8). Od preostalih ispitanika, 29 bolesnika (26,3%) liječeno je s antibioticima iz fluorokinolonske skupine, njih 27 (24,5%) moxifloxacinom, a ciprofloxiacinom je liječeno njih 2 (1,8%). Azitromicinom, antibiotikom iz skupine makrolida liječeno je 7 (6,4%) bolesnika (Tablica 7, Slika 8), dok je samo 1 bolesnik (0,9%) liječen kombinacijom antibiotika klindamicinom i kloksacilinom (Tablica 7).

**Tablica 7.** Prikaz skupina antibiotika koji su korišteni u liječenju bolesnika oboljelih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.

Terapija	Frekvencija	Postotak
Tetraciklini	80	68,3%
Fluorokinoloni	29	24,8%
Makrolidi	7	6,0%
Ostalo	1	0,9%
Ukupno	117	100,0%

S obzirom da je samo jedan bolesnik primao terapiju, koja ne spada u jednu od velikih grupa lijekova (klindamicin plus kloksacilin), od sada pa nadalje promatramo samo one bolesnike, koji su liječeni antibiotikom iz skupine tetraciklina, flouorokinolona ili makrolida.



**Slika 8.** Raspodjela korištenih skupina antibiotika u bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.

U svrhu testiranja hipoteze o tome da li postoji statistički značajna razlika između propisanih lijekova za liječenje intersticijske upale pluća u našem istraživanju, provodimo  $\chi^2$  test homogenosti (Tablica 8).



**Tablica 8.** Opažena i očekivana frekvencija pojavnosti korištenja određene skupine antibiotika u bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.

Antibiotici		
Tetraciklini	Frekvencija	80
	Očekivana frekvencija	38,7
	% od ukupno	72,7%
Fluorokinoloni	Frekvencija	29
	Očekivana frekvencija	38,7
	% od ukupno	26,4%
Makrolidi	Frekvencija	7
	Očekivana frekvencija	38,7
	% od ukupno	6,4%
Ukupno	Frekvencija	110
	Očekivana frekvencija	110
	% od ukupno	100,0%

Vrijednost  $\chi^2$  testa iznosila je 72,534, p-vrijednost <0.001, pa se za zadanu razinu značajnosti od 5% odbacuje nulta hipoteza o jednakoj zastupljenosti lijekova iz tri kategorije (Tablica 8). Možemo zaključiti kako je najčešće primjenjivan lijek upravo onaj iz tetraciklinske skupine.

#### 4.8. Procjena duljine trajanja liječenja intersticijskih upala pluća

Prosječna duljina trajanja liječenja u bolesnika liječenih zbog intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split je iznosila 9 dana (Tablica 9). Maksimalan broj dana provedenih u Klinici za infektologiju KBC-a Split u uzorku od 110 bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća je iznosio 20, a minimalan broj dana liječenja je iznosio 2.

**Tablica 9.** Prikaz prosječne duljine trajanja liječenja, mediana te minimalnog i maksimalnog broja dana liječenja kod bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine

Medijan	9,0
Minimalni broj dana	2
Maksimalni broj dana	20

Za procjenu očekivanog vremena trajanja liječenja bolesti prvo su ispitane distribucije samog trajanja bolesti te je u tu svrhu proveden Kolmogorov-Smirnov test za testiranje normalnosti (Tablica 10). Dobiveni rezultat p-vrijednosti iznosi 0.001 te se iz navedenog rezultata zaključuje kako trajanje bolesti nije normalno distribuirano (odbacuje se nulta hipoteza o normalnoj distribuciji trajanja liječenja bolesti).

U zaključku možemo tvrditi kako je očekivano trajanje liječenja bolesti upravo medijan , pa je prosječna duljina trajanja liječenja kod bolesnika liječenih zbog intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split iznosila 9 dana (Tablica 9).

**Tablica 10.** Kolmogorov-Smirnov test za normalnost

Vrijednost testne statistike	0.119
Stupnjevi slobode	110
P-vrijednost	0.001

**Tablica 11.** Percentilne vrijednosti vezane uz duljinu trajanja liječenja bolesnika u Klinici za infektologiju KBC-a Split oboljelih od intersticijske upale pluća u razdoblju od 2014. do 2015. godine

%	25	50	75
broj dana	7	9	10

Percentilne vrijednosti pokazuju da je 25% bolesnika bilo hospitalizirano manje od 7 dana, 50% bolesnika manje od 9 dana, a 75% bolesnika je bilo hospitalizirano manje od 10 dana (Tablica 11).



Naše istraživanje provedeno na 110 bolesnika liječenih od intersticijske pneumonije u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine, pokazalo je da muškarci 2,14 puta češće obolijevaju od intersticijske upale pluća, što se u većini slučajeva poklapa s drugim istraživanjima koja također dokazuju češće obolijevanje muškog spola 1,5 do 2,9 puta (42,43,45). U našem uzorku zastupljenost osoba muškog spola iznosila je 68,2%, a u sličnim je istraživanjima, koja su analizirala bolesnike oboljele od atipične pneumonije, udio muškaraca iznosio 63% odnosno 74% što se poklapa sa našim podacima(42,43,45). Najveći broj bolesnika bio je srednje životne dobi raspona od 40. do 64. godine, njih 40,9 %, a čak 76,4% bolesnika nalazi se u proširenoj skupini od 18. do 64. godine života. Bolesnici mlađi od 18 i stariji od 65 godina su skupine bolesnika koje rjeđe obolijevaju od intersticijskih upala pluća. Većina studija također pokazuje da je većina bolesnika srednje životne dobi, a sami rasponi godina ovise o podjelama autora unutar različitih studija (7,42,43,45). Da bi se dokazalo ima li u našoj studiji razlike u obolijevanju između muškaraca i žena s obzirom na dobnu kategoriju (<18, 18-39, 40-64, >65 god.) testirana je nulta hipoteza koja tvrdi kako nema razlike u učestalosti obolijevanja prema spolu i dobi, ali se nije uspjelo dokazati da postoji statistički značajna razlika za ovaj podatak između obilježja spola prema dobnoj kategoriji.

Najčešći uzročnik intersticijskih pneumonija dokazan među bolesnicima u našem istraživanju bila je *Chlamydia pneumoniae* s 37,4% učestalosti. Većina istraživanja i podaci iz literature navode da je najčešći uzročnik atipičnih pneumonija *Mycoplasma pneumoniae*, koja po našem istraživanju zauzima tek drugo mjesto po učestalosti sa 21,8% (7,912,43,45), ali istraživanje provedeno u sjevernom Izraelu potvrđuje *Chlamydia pneumoniae* kao najčešćeg uzročnika atipičnih pneumonija na tom području (44). U 22,4% slučajeva uzročnik nije utvrđen, ostao je nepoznat, a u 10,2% slučajeva bilo je riječ o *Coxiella burnetii* (44). Najmanja učestalost od 8,2% potvrđena je kod *Legionelle pneumophila*. Podaci različitih istraživanja o najčešćem uzročniku atipičnih pneumonija najviše se razlikuju s obzirom na podneblje u kojem su provedena te se s vremenom mijenjaju. Tako je jedno istraživanje provedeno na području sjeverne Španjolske u razdoblju od 1.travnja 2006. do lipnja 2007. godine kao najčešće uzročnika atipične pneumonije navodi *Coxiella burnetii* (13).

Od ukupnog broja praćenih 110 bolesnika liječenih od intersticijske pneumonije na Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine, kod njih 48 (43,6%%) zabilježen je neki od komorbiditeta. U sličnim studijama, koje su analizirale

bolesnike oboljele od intersticijske upale pluća, dokazana je manja učestalost komorbiditeta od 9,7% i 26,6% (43,45). Razlika u prikazanoj većoj učestalosti komorbiditeta, najvjerojatnije proizlazi iz činjenice da su bolesnici u našem istraživanju prosječno stariji od onih iz drugih studija. Najveći broj bolesnika iz naše studije se nalazi u dobnom rasponu od 40. do 64. godine života (40,9%) uz 13,6% bolesnika starijih od 65. godine života, a prosječna životna dob među bolesnicima u sličnim istraživanjima iznosio je 46, 42,1 i 24,6 godina (43,45). Najčešći komorbiditet među našim bolesnicima bila je arterijska hipertenzija, s učestalošću od 21,8% , odnosno zabilježena je kod 24 bolesnika. Statističkom obradom nismo dokazali da prisustvo određenog komorbiditeta povećava rizik od obolijevanja od intersticijske upale pluća. Postojanje arterijske hipertenzije, kao najčešćeg komorbiditeta u našoj skupini ispitanika, ne iznenađuje s obzirom na činjenicu da je riječ o jednoj od najraširenijih bolesti modernog doba. Drugi po učestalosti komorbiditeta bio je dijabetes, koji je zabilježen u 11 bolesnika (10%), što također objašnjavamo današnjom povećanom učestalošću dijabetesa u populaciji te dobnom strukturom naših ispitanika te ne nalazimo poveznicu između ovog stanja i same praćene bolesti. Ostali komorbiditeti (kronični hepatitis, bolesti prostate, duodenalni ulkus, astma, artritis, itd.) zabilježeni su sporadično, tek u nekolicine bolesnika i nisu bili značajni za nastanak i/ili razvoj same bolesti.

Klinička obilježja bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine se po učestalosti i pojavnosti podudaraju s drugim istraživanjima (43,45). Najčešći simptom bila je povišena tjelesna temperatura, koja je zabilježena u gotovo svih bolesnika (95,5%). Kašalj je zabilježen u 87 bolesnika (79,1%), glavobolja u 42 bolesnika (38,2%) , mialgija i artralgija u njih 48 (43,6%), bol u prsima u 19 bolesnika (17,3%), povraćanje u njih 14 (12,3%), a proljev u samo 5 bolesnika (4,5%). U usporedbi s drugim sličnim istraživanjima, istraživanje provedeno u Zagrebu, u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u trogodišnjem razdoblju od 1998. do 2000. godine, pokazuje sličnosti i podudaranje sa našim rezultatima o pojavnosti kliničkih simptoma u bolesnika liječenih od atipične pneumonije (43). Istraživanje provedeno u Općoj sveučilišnoj bolnici u Elcheu, Španjolska, u dva jednaka razdoblja od godine dana (15. 10. 1999.-14.10.2000. i 15.10.2000.-14.10.2001.) pokazuje nižu učestalost povišene tjelesne temperature (61,7%), višu učestalost proljeva (12,8%) te slične, gotovo jednake, učestalosti glavobolje i boli u prsima (45). Od laboratorijskih parametara, bilježeni su i analizirani upalni parametri C-reaktivni protein (CRP) i brzina sedimentacija eritrocita (SE) te

vrijednosti jetrenih enzima-aminotransferaza (ALT i AST). Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine. U prvoj se nalazilo 10 bolesnika (9,3%) koji su imali povišenu vrijednost samo jednog upalnog parametara (ili CRP ili SE), a u drugoj skupini nalazilo se njih 98 (90,7%), koji su imali obje vrijednosti upalnih parametara povišene (CRP i SE). U prvoj skupini od 10 bolesnika, njih 8 (80%) nije imalo povišene vrijednosti aminotransferaza (AST i ALT), dvoje bolesnika (20%) je imalo samo jednu vrijednost aminotransferaza povišenu (AST ili ALT), a niti jedan bolesnik (0%) nije imao obje vrijednosti aminotransferaza povišene (AST i ALT). U drugoj skupini bolesnika, od njih 98, 52 (53,1%) nije imalo povišene vrijednosti aminotransferaza (ALT i AST), 15 (15,3%) ih je imalo povišenu samo jednu vrijednost (AST ili ALT), a 31 bolesnik (31,6%) je imao povišene obje vrijednosti aminotransferaza (AST i ALT). Vrijednosti laboratorijskih parametara u naših bolesnika većinom se podudaraju s vrijednostima iz sličnih i istraživanja i literature, koja također navode povišenje upalnih parametara i vrijednosti aminotransferaza kod bolesnika oboljelih od intersticijske upale pluća. Vrijednosti upalnih parametara bile su visoke u velikog broja bolesnika, za razliku od vrijednosti aminotransferaza u sličnim provedenim istraživanjima u Zagrebu i Španjolskoj. Naime, njihov rast je učestaliji i izraženiji i podudara se s našim podacima te nas to sve dovodi do istih zaključaka i saznanja o laboratorijskoj slici bolesti (7,25,43,45).

Najčešća primjenjivana terapija među 110 hospitaliziranih bolesnika u liječenju intersticijske pneumonije bio je antibiotik iz tetraciklinske skupine doksiciklin. Čak 72,7% bolesnika je u sklopu svoje terapije, kao jedini lijek ili u kombinaciji s drugim lijekovima, primao doksiciklin. On predstavlja najčešće korištenu terapiju među oboljelima liječenim u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine. Druga najčešća primjenjivana skupina lijekova, među našim ispitanicima u našem istraživanju, bili su antibiotici iz fluorokinolonske skupine: moxifloxacin (24,5%) i ciprofloxiacin (1,8%). Azitromicinom, antibiotikom iz skupine makrolida liječeno je 7 (6,4%) bolesnika, a samo jedan bolesnik (0,9%) je liječen kombinacijom antibiotika klindamicinom i kloksacilinom. Navedene skupine lijekova u brojnim istraživanjima su označene kao najučinkovitije i prvi izbor u borbi protiv atipičnih uzročnika pneumonija (34). Istraživanja također potvrđuju smanjenje smrtnosti i manje ekonomske izdatke liječenja ukoliko se koristi preporučena antibiotska terapija protiv atipičnih uzročnika pneumonije (46). Prosječna duljina trajanja liječenja kod naših bolesnika je iznosila 9 dana. Najmanji broj dana liječenja iznosi 2 dana, a najdulje liječenje je trajalo 20 dana.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. Najčešći uzročnik intersticijskih upala pluća u skupini od 110 bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. god bila je *Chlamydia pneumoniae* (37,4%). Na drugom mjestu po učestalosti je *Mycoplasma pneumoniae* (21,8%), zatim *Coxiella burnetii* (10,2%) i *Legionella pneumophila* (8,2%). U 22,4% slučajeva uzročnik je ostao nepoznat odnosno nedokazan.

2. Prosječna duljina trajanja liječenja, kod bolesnika liječenih zbog intersticijske upale pluća na Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine, je iznosila 9 dana. Maksimalan broj dana provedenih na Klinici za infektologiju KBC-a Split je iznosio 20, a minimalan broj dana liječenja je iznosio 2.

3. Ukupan broj oboljelih od intersticijske upala pluća u praćenom razdoblju, prema bolničkoj dokumentaciji, iznosio je 110 bolesnika. Od toga je bilo 35 žena (31,8%) i 75 muškaraca (68,2%). U Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine muškarci su 2,14 puta češće bolnički liječeni zbog intersticijske upale pluća. S obzirom na zastupljenost dobnih skupina, u dobi mlađoj od 18 godina je bilo 11 (10%) bolesnika, u skupini od 18-39 godina 39 (35,5%) bolesnika, u skupini od 40-64 godina 45 (40,9%) bolesnika te u dobi većoj od 65 godina 15 (13,6%) bolesnika.

4. Najčešći komorbiditet pridružen oboljelima od intersticijske upale pluća, koji su liječeni u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine, je bila arterijska hipertenzija. Ona je zabilježena u 24 bolesnika (21,8%). 11 bolesnika (10%) je bolovalo od dijabetesa, njih 6 (5,5%) od kroničnog hepatitisa, 5 bolesnika (4,5%) od bolesti prostate, 5 (4,5%) ih je imalo hiperlipidemiju, 4 bolesnika (3,6%) duodenalni ulkus, 3 bolesnika (2,8%) je bolovalo od astme, 3 bolesnika (2,8%) od artritisa, 3 (2,8%) od ostalih srčanih bolesti, a kod 8 (7,3%) su zabilježeni i ostali komorbiditeti (KOPB, celijakija, epilepsija, intravenski ovisnik, gastritis, splenektomija i psorijaza).

5. Najčešća korištena skupina lijekova u liječenju bolesnika oboljelih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine bili su tetraciklinski antibiotici (doksiciklin) sa 69% učestalosti. U 25% bolesnika korištena je skupina lijekova florokinolonskih antibiotika (moxifloxiacin i ciprofloxacina), a u 6% bolesnika su korišteni lijekovi iz antibiotske skupine makrolida (azitromicin).

6. Najčešći klinički simptom među bolesnicima liječenim od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine je kašalj sa učestalošću od 79,1%, zatim mialgija i artralgija sa 43,6%, a potom glavobolja sa učestalošću 38,2%. Bol u prsima je bila zastupljena u 17,3% bolesnika, povraćanje 12,7% i proljev s najmanjom učestalošću od 4,5%.

7. P-vrijednost  $\chi^2$  testa nezavisnosti iznosi 0.72 te nije dokazana povezanost između postojanja od prije stečenih komorbiditeta i kontakta/života u ruralnim područjima s razvojem intersticijske upale pluća kod bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.

8. Nakon provođenja  $\chi^2$  testa nezavisnosti obilježja te dobivenih vrijednosti Fisherovog egzaktnog testa (5,022) i P-vrijednost  $>0,05$  (0,056) dolazimo do zaključka da su testirana obilježja nezavisna te da povišenje vrijednosti laboratorijskih upalnih parametara (CRP i SE) ne dovodi do povećanja vrijednosti aminotransferaza u bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.

## **7. LITERARURA**

1. Križanac Š, Nola M. Bolesti dišnog sustava. U : Damjanov I, Jukić S, Nola M, ur. Patologije. Zagreb : Medicinska naklada 2011; 465-467.
2. Ivanovi-Herceg Z. Torakalni organi. U: Hebrang A, Lovrenčić M. Radiologija. Zagreb : Medicinska naklada 2001; 63-122.
3. Begovac J, Božinović D, Lisić D, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija. 1.izd. Zagreb : Profil 2006; 167-652.
4. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur Respir J 2004; 24(1) : 171-181.
5. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. Clin Microbiol Infect 2006; 12(suppl 3) : 12-24.
6. Peroš-Golubičić T, Tekavec-Trkanjec J. Bolesti plućnog intersticina. U : Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. ur. Interna medicina. Zagreb : Ljevak 2008; 680- 682.
7. Kuzman I. Pneumonije, uzročnici, dijagnostika liječenje. 1. izd. Zagreb : Medicinska naklada 1999: 6-131.
8. Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. results of a population-based active surveillance study in Ohio. The community-based Incidence Study Group. Arch Intern Med 1997; 157:1709-1718.
9. Zubairi AB, Zafar A, Salahuddin N, Haque AS, Waheed S, Khan JA. Atypical pathogens causing community-acquired pneumonia in adults. J Park Med Assoc 2012; 62(7): 653-656.
10. Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of Mycoplasma pneumoniae infections. FEMS Microbiol Rev 2008; 32(6): 956-973.
11. Yu Y, Fei A. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia. Biosci Trends 2016; 10(1): 7-13.
12. Bochud PY, Moser F, Erard P. et al. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study. Medicine 2001; 80(2): 75-87.

13. Capelastegui A, Espana PP, Bilbao A. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in population based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC infect Dis* 2012;12:12-134.
14. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA eds. *Medical Microbiology*. 26<sup>th</sup> edit. New York : McGraw-Hill 2013 : 305-369.
15. Chaudhry R, Ghosh A, Chandolia A. Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae*: An update. *Indian J Med Microbiol* 2016; 34(1) : 7-16.
16. Saraya T. The history of *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol* 2016; 7(364) : 1-6.
17. Parrot GL, Kinjo T, Fujita J. A compendium for *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol* 2016; 7(513) : 1-16.
18. Jama-Kmiecik A, Frej-Madrzak M, Sarowska J, Choroszy-Krol I. Selected aspects of *Chlamydia pneumoniae* infections ?? *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015 May 11;69:612-23. doi: 10.5604/17322693.1152102.
19. Borel N, Leonard C, Slade J, Schoborg RV. Chlamidial antibiotic resistance and treatment failure in veterinary and human medicine. *Curr Clin Microbiol Rep* 2016; 3:10-18.
20. Newton HJ, Ang DK, van Driel IR, Hartland EL. Molecular pathogenesis of infections caused by *Legionella pneumophila*. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(2): 274-298.
21. Friedman H, Yamamoto Y, Klein TW. *Legionella pneumophila* pathogenesis and immunity. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13(4): 273-279.
22. van Schaik EJ, Chen C, Martens K, weber MM, Samuel JE. Molecular pathogenesis of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11(8): 561-573.
23. Raj Gangoliya S, Kumar S, Imteyaz Alam S, Devi DG, Guchhait P. First molecular evidence of *Coxiella burnetii* in patients with atypical pneumonia. *India. J Med Microbiol* 2016; 65(3): 255-256.
24. Cvitanović S. Propedeutika respiracijskih bolesti. U : Hozo I. I sur. *Internistička propedeutika s vještinama komuniciranja u kliničkoj medicine*. Split : Hrvatsko gastroenterološko društvo-ogranak Split 2013; 104-138.

25. Sopena N, Pedro-Botet ML, Sabria M, Garcia-Pares D, Reynaga E, Garcia-Nunez M. Comparative study of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* or *Chlamydia pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(5): 330-334.
26. Marrie TJ. *Coxiella burnetii* pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21(4): 713-719.
27. Marrie TJ. *Coxiella burnetii* (Q fever) pneumonia. *Clin Infect Dis* 1995; 21(suppl3): 253-264.
28. Tanaka N, Emoto T, Suda H, Matsumoto T, Matsunaga N. Community-acquired pneumonia : a correlative study between chest radiographic and HRCT findings. *Jpn J Radiol* 2015; 33(6): 317-328.
29. Ozuno NT, Akamatsu H, Takahashi H, Fujii N, Yoshida S. Quantitative diagnosis of connective tissue disease-associated interstitial pneumonia using thoracic computed tomography images. *Clin Rheumatol* 2015; 34(12) : 2113-2118.
30. Herrera M, Aguilar YA, Rueda ZV, Muskus C, Velez LA. Comparison of serological methods with PCR-based methods for the diagnosis of community-acquired pneumonia caused by atypical bacteria. *J Negat Results Biomed* 2016; 15 : 3.
31. Qin Q, Shen KL. Community-acquired pneumonia and its complications. *Indian J Pediatr* 2015; 82(8): 745-751.
32. Tang YW. Molecular diagnosis of atypical pneumonia. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24(12): 1308-1313.
33. Tronel H, Hartemann P. Overview of diagnostic and detection methods for legionellosis and *Legionella* spp. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48(6): 653-656.
34. Roig J, Casal J, Gispert P, Gea E. Antibiotic therapy of community-acquired pneumonia (CAP) caused by atypical agents. *Med Mal Infect* 2006; 36(11-12): 680-689.
35. Bartlett JG. Is activity against “atypical” pathogens necessary in treatment protocols for community-acquired pneumonia ? Issues with combination therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47(suppl3): 232-236.
36. Cao B, Qu JX, Yin YD, Eldere JV. Overview of antimicrobial options for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: focus on macrolide resistance. *Clin Respir J* 2015; 14.

37. Thompson AM, Thomas SE, Schafers SJ et al. The role of azithromycin in healthcare-associated pneumonia treatment. *J Clin Pharm Ther* 2015; doi 10.1111/jcpt.12319.
38. Trapani D, Bonzi M, GrAM. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *Intern Emerg Med* 2015; 10(7): 861-863.
39. Dunbar LM, Khashab MM, Khan JB, Zadeikis N, Xiang JX, Tennenberg AM. Efficacy of 750 mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(4): 555-563.
40. Gattarello S. What is new in antibiotic therapy in community-acquired pneumonia? An evidence-based approach focusing on combined therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17(10): 501.
41. Cosentini R, Tarsia P, Blasi F, Roma E, Allegra L. Community-acquired pneumonia : role of atypical organisms. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56(6): 527-534.
42. Dorairaj A, Kopula SS, Kumar K. Atypical pneumonia – screening in a Tertiary Care Centre. *J Clin Diagn res* 2015; 9(11): 18-20.
43. Puljiz I, Kuzman I, Dakovic-Rode O, Schonwald N, Mise B. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae pneumonia: Comparison of clinical, epidemiological characteristics and laboratory profiles. *Epidemiol Infect.* 2006 Jun; 134(3): 548-555.
44. Shibli F, Chazan B, Nitzan O, Flatau E, Edelstein H, Blondheim O, Raz R, Colodner R. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in northern Israel. *Isr Med Assoc J.* 2010 Aug; 12(8):477-82
45. Masia M, Gutierrez F, Padilla S, Soldan B, Mirete C, Shum C, Hernandez I, Royo G, Martin-Hidalgo A. Clinical characterisation of pneumonia caused atypical pathogens combining classic and novel predictors. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Feb; 13(2): 153-61
46. Ye X, Ma J, Hu B, Gao X, He L, Shen W, Weng L, Cai L, Huang Y, Hu Z, Xu J, Zhao L, Huang M, Cui X, Tu C. Improvement in clinical and economic outcomes with empiric antibiotic therapy covering atypical pathogens for community-acquired pneumonia patients: a multicenter cohort study. *Int J Infect Dis.* 2015 Nov; 40:102-7

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Odrediti klinička i laboratorijska obilježja intersticijske upale pluća, povezanost dobi i spola sa pojavom atipične pneumonije, utvrditi najčešćeg uzročnika intersticijske upale pluća, odrediti duljinu trajanja liječenja i terapiju koja je korištena u liječenju bolesnika oboljelih od intersticijske upale pluća, jesu li i koji su komorbiditeti povezani sa pojavom intersticijske upale pluća te postoji li povezanost između boravka i/ili života u ruralnim područjima i pojave bolesti u bolesnika liječenih u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine.

**Ustroj istraživanja:** Retrospektivno istraživanje.

**Mjesto istraživanja:** Klinika za infektologiju KBC-a Split.

**Materijal i metode:** U istraživanje je uključeno 110 bolesnika liječenih zbog intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC Split u razdoblju od 2014. do 2015. godine. Kriterij uključanja je bila otpusna dijagnoza intersticijske upale pluća. Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti ispitanika.

**Rezultati:** Ukupan broj oboljelih od intersticijske upale pluća u promatranom razdoblju iznosio je 110, a od toga 35 žena (31,8%) i 75 muškaraca (68,2%) te su muškarci 2,14 puta češće bolnički liječeni od intersticijske upale pluća. Najveći broj bolesnika je bio u dobnoj skupini od 40-64 god. (40,9%). Od 110 bolesnika liječenih od intersticijske upale pluća, njih 48 (43,6%) je imalo zabilježen neki od komorbiditeta: arterijska hipertenzija je zabilježena u 24 bolesnika (21,8%). 11 bolesnika (10%) je bolovalo od dijabetesa, 6 (5,5%) od kroničnog hepatitisa, 5 (4,5%) od bolesti prostate, 5 (4,5%) ih je imalo hiperlipidemiju, 4 (3,6%) duodenalni ulkus, 3 (2,7%) je bolovalo od astme, 3 (2,7%) od artritisa, 3 (2,7%) od ostalih srčanih bolesti, a kod 8 (7,3%) su zabilježeni ostali komorbiditeti. Najčešći poznati izolirani uzročnik u ispitanika je bila *Chlamydia pneumoniae* – 37,4%. U 21,8% slučajeva izolirana je *Mycoplasma pneumoniae*, u 10,2% *Coxiella burnetii*, u 8,2% *Legionella pneumophila*, a u 22,4% slučajeva uzročnik je ostao nepoznat. Kašalj je bio najučestaliji simptom u oboljelih, s učestalošću od 79,1%. Ostale simptome čine mialgija i artralgija (43,6%) , glavobolja (38,2%), bol u prsima (17,3%) , povraćanje (12,7%) i proljev (4,5%). Kod praćenja laboratorijskih parametara, 10 bolesnika (9,3%) je imalo povišenu samo jednu vrijednosti pokazatelja upalne aktivnosti (ili CRP ili SE), a njih 98 (90,7%) je imalo obje vrijednosti povišene (CRP i SE). U prvoj skupini od 10 bolesnika 8 (80%) ih nije imalo povišene vrijednosti aminotransferaza (AST i ALT), 2 (20%) su imala samo jednu vrijednost

aminotransferaza povišenu (AST ili ALT), a niti jedan bolesnik (0%) nije imao obje vrijednosti aminotransferaza povišene (AST i ALT). U drugoj skupini bolesnika od njih 98, čak 52 bolesnika (53,1%) nisu imala povišene vrijednosti aminotransferaza (ALT i AST), 15 (15,3%) ih je imalo povišenu samo jednu vrijednost (AST ili ALT), a 31 (31,6%) je imao povišene obje vrijednosti aminotransferaza (AST i ALT). Od 110 bolesnika, kod njih 42 (38,2%) je zabilježen značajan kontakt s ruralnim područjem i/ili svakodnevni život u ruralnom području, a kod preostalih 68 (61,8%) taj kontakt nije postojao te je riječ o stanovnicima gradskih područja. Kod 48 bolesnika (43,6%) je zabilježen neki od komorbiditeta, a kod njih 62 (56,4%) nije zabilježen niti jedan. Nema razlike među navedenim obilježjima i ona su nezavisna te ne možemo tvrditi da prisustvo/odsustvo nekog od obilježja doprinosi povećanom riziku o obolijevanja od intersticijske upale pluća. Najveći broj bolesnika iz našeg uzorka bio je liječen doksiciklinom, antibiotikom iz tetraciklinske skupine - njih 80 (72,7%). Od ostalih, njih 29 (26,3%) je liječeno antibioticima iz fluorokinolonske skupine : moxifloxacinom njih 27 (24,5%), a ciprofloxiacinom njih 2 (1,8%). Azitromicinom, antibiotikom iz skupine makrolida liječeno je 7 (6,4%) bolesnika. Samo jedan bolesnik (0,9%) je liječen sa kombinacijom antibiotika klindamicinom i kloksacilinom. Prosječna duljina trajanja hospitalizacije kod bolesnika liječenih zbog intersticijske upale pluća u Klinici za infektologiju KBC-a Split je iznosila 9 dana, u rasponu od 2 do 20 dana.

**Zaključci:** Među praćenim ispitanicima, u promatranom razdoblju, bilo je značajno više muškaraca, nego žena (75 : 35). Najčešći uzročnik intersticijskih upala pluća u istraživanoj skupini bila je *Chlamydia pneumoniae* (37,4%). Najčešći komorbiditet kod oboljelih je bila arterijska hipertenzija, koja je zabilježena u 24 pacijenta (21,8%). Najčešća korištena skupina lijekova u liječenju naših bolesnika bili su tetraciklinski antibiotici (doksiciklin) sa 69%. Prosječna duljina trajanja hospitalizacije praćenih bolesnika je iznosila 9 dana, u rasponu od 2 do 20 dana.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Clinical and laboratory characteristics of atypical pneumonia treated at the Department of Infectious Disease of Clinical Hospital Center Split in 2014. and 2015.

**Objectives:** To determine clinical and laboratory characteristics of atypical pneumonia, correlation between age and sex with the appearance of atypical pneumonia, to determine the most frequent causes of atypical pneumonia, determine the duration of a treatment and a therapy used in the treatment of patients with atypical pneumonia, determine connection between comorbidities and living or residence in rural areas with the appearance of atypical pneumonia in patients treated the Department of Infectious Disease of Clinical Hospital Center Split in 2014. and 2015.

**Patients and Methodes:** A retrospective study included 110 patients treated for atypical pneumonia at the Department of Infectious Disease from 2014. to 2015. Inclusion criteria was discharge diagnosis of atypical pneumonia. The data (gender, age, ethiology, clinical symptoms, laboratory results, treatment and the outcome) were collected from patient's medical history.

**Results:** The total number of patients treated for atypical pneumonia from 2014. to 2015. was 110, including 35 women (31,8%) and 75 men (68,2%). The majority of patients was in the age group of 40-64 years old (40,9%). 48 patients (43,6%) had some of comorbidity and the most common was arterial hypertension (21,8%). The most common known isolated cause of atypical pneumonia was Chlamydia pneumoniae (37,4%). In 21,8% of cases Mycoplasma pneumoniae was isolated among the patients, in 10,2% of the cases it was Coxiella burnetii and the others were Legionella pneumophila with 8,2% and 22,4% of unknown cause of disease. Cough was the most common symptom in our group of patients and the others were: myalgia and arthralgia (43,6%), headache (38,2%), chest pain (17,3%), vomiting (12,3%) and diarrhea (4,5%). In laboratory findings 10 patients (9,3%) had elevated only one indicator of inflammatory activity (CRP or SE), of which only 2 patients (20%) had a value of aminotransferase increased (AST or ALT) and none (0%) of the patients from that group had both increased values of aminotransferase (AST and ALT). 98 patients (90,7%) had both increased values (CRP and SE), of which 52 patients (53,1%) had elevated aminotransferases (ALT and AST), 15 (15,3%) had increased only one value (AST or ALT), and 31 (31,6%) had elevated both aminotransferases (AST and ALT). Among 110 patients, 42 of them (38,2%) have been living or having contact with the rural area while the remaining 68 of them (61,8%)

were residents of urban area. As we have already stated 48 (43,6%) of them had some of the comorbidity and 62 (56,4%) of them had none. Now that we have compared these two characteristics (comorbidity and living in the rural or urban-city area) and concluded that there was no difference between them and that they were independent, we can not claim that the presence or absence of one of them increases the risk of atypical pneumonia. The majority of patients in our sample were treated with doxycycline, an antibiotic from tetracycline group – 80 of them (72,7%). Others, 29 (26,3%) of them, were treated with moxifloxacin (27 of them-24,5%) and ciprofloxacin (2 of them 1,8%), antibiotic from fluoroquinolone group. Azithromycin, a macrolide antibiotic was used for treatment of 7 (6,4%) patients. Only one patient (0,9%) was treated with the combination of antibiotics clindamycin and cloxacilin. The average length of a hospital treatment was 9 days in the range from 2 to 20 days.

**Conclusion:** Among the monitored patients treated for atypical pneumonia at the Department of Infectious Disease of Clinical Hospital Center Split from 2014. to 2015. there were significantly more men than women (75:35). The most common cause of atypical pneumonia was *Chlamydia pneumoniae* (37,4%). The most common comorbidity in our group of patients was arterial hypertension (21,8%). The most common therapy prescribed to our group of patients were tetracycline antibiotics (doxycycline) with 69%. The average length of a hospital treatment was 9 days in the range from 2 to 20 days.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

Ime i prezime: Ivan Vlak

Datum i mjesto rođenja: 01.05.1992, Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Tršćanska 43, 21000 Split

E-adresa: ivst.05@hotmail.com

**Obrazovanje:**

1998. – 2006. Osnovna škola „Bol“, Split

2006. – 2010. V. gimnazija Vladimir Nazor, Split

2010. – 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

**Strani jezici:**

Engleski jezik: aktivno znanje

Talijanski jezik: osnovno znanje