

# Etiopatogeneza, klinička slika, dijagnostika, liječenje i komplikacije streptokokne angine

---

Jaki, Rahela-Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:755803>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Rahela - Marija Jaki

ETIOPATOGENEZA, KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA, LIJEČENJE I  
KOMPLIKACIJE STREPTOKOKNE ANGINE

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Rahela - Marija Jaki

ETIOPATOGENEZA, KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA, LIJEČENJE I  
KOMPLIKACIJE STREPTOKOKNE ANGINE

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ivica Pavić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 29.06.2020. na Katedri za zarazne bolesti, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Đurđica Cekinović Grbeša, dr. med.,
2. doc. dr. sc. Irena Slavuljica, dr. med.,
3. izv. prof. dr. sc. Marina Bubonja Šonje, dr. med.

Rad sadrži 44 stranice, 6 tablica i 26 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

Od srca se zahvaljujem svom mentoru, *prof. dr. sc. Ivici Paviću, dr. med.*, što je unatoč svim epidemiološkim neprilikama pronašao vremena i strpljenja da svojim stručnim savjetima pomogne u izradi ovog diplomskog rada. Isto tako, neizmjereno sam zahvalna što je kao Profesor svojim predavanjima ostvario velik utjecaj na mene kao buduću liječnicu, te mi u potpunosti promijenio pogled na medicinu i studij.

*Karli i Lari, mojim kćerkicama i najvjernijim pratiteljicama,*

*Mojoj Majci, njihovom i mom Anđelu čuvaru.*

*Mom suprugu Nevenu, koji je nesebično podredio našu obitelj mom zvanju i studiranju.*

*I na kraju, posebna zahvala mom Ocu, koji je založio vlastiti život i zvanje vjerujući u mene i  
moj uspjeh, čak i onda kada nisam vjerovala ni sama.*

*Od srca hvala dragom Bogu, cijeloj mojoj velikoj obitelji i prijateljima na nesebičnoj ljubavi i  
podršci,*

*Bez Vas ne bih uspjela!*

## SADRŽAJ

1. Uvod .....	1
2. Svrha rada.....	2
3. Pregled literature na zadanu temu .....	3
3.1. Dijagnostička obrada upale grla .....	3
3.2. Općenito o bakteriji <i>S. pyogenes</i> .....	5
3.3. Epidemiologija .....	6
3.4. Patogeneza.....	7
3.4.1. Čimbenici virulencije .....	7
3.4.1.1. Čimbenici virulencije s antifagocitnim učinkom .....	7
3.4.1.2. Vanstanični čimbenici virulencije.....	9
3.4.1.3. Streptokokni enzimi .....	9
3.4.1.4. Streptokokni egzotoksini .....	10
3.4.1.5. Nastanak i razvoj infekcije.....	11
3.5. Klinička slika.....	13
3.5.1. Klinička slika u djece do 3 godine .....	13
3.5.2. Klinička slika u djece i adolescenata.....	14
3.5.3. Klinička slika u odraslih.....	14
3.6. Dijagnostika .....	15
3.6.1. Odabir testa za dijagnostiku streptokokne angine .....	16
3.6.1.1. Uzimanje uzorka .....	17
3.6.2. Mikrobiološki testovi .....	17
3.6.3. Diferencijalna dijagnostika.....	18
3.6.3.1. Drugi infektivni uzročnici faringitisa.....	18
3.6.3.1.1. Drugi bakterijski uzročnici: .....	19
3.6.3.1.2. Virusni uzročnici grlobolje .....	20
3.6.3.2. Neinfektivni uzročnici faringitisa .....	22
3.7. Liječenje streptokokne angine.....	23
3.7.1. Terapija streptokokne angine penicilinom .....	24
3.7.2. Terapija nepenicilinskim antibioticima (alternativna terapija) .....	26
3.7.3. Simptomatska terapija i oporavak .....	31
3.8. Komplikacije streptokokne angine .....	33

3.8.1.	Negnojne komplikacije .....	33
3.8.2.	Gnojne komplikacije .....	34
4.	Rasprava .....	35
5.	Zaključci.....	37
6.	Sažetak .....	39
7.	Summary .....	40
8.	Literatura .....	41
8.	Životopis.....	44

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

**HSV** (engl. herpes simplex virus) - herpes simpleks virus

**EBV** (engl. Epstein - Barr virus) – Epstein - Barr virus

**CMV** (engl. cytomegalovirus) - citomegalovirus

**HIV** (engl. human immunodeficiency virus) – virus humane imunodeficijencije

**GAS** (engl. group A streptococcus) – streptokoki grupe A

**FBP** (engl. fibronectin binding protein) – protein koji veže fibronektin

**SPE** (engl. streptococcal pyrogenic exotoxin) - streptokokni pirogeni egzotoksini

**SSA** (engl. streptococcal superantigen A) - streptokokni superantigen A

**SMEZ** (engl. streptococcal mitogenic exotoxin Z) - streptokokni mitogeni egzotoksin Z

**SPE** (engl. streptococcal pyrogenic exotoxin) - streptokokni pirogeni egzotoksin

**ASTO** (engl. antistreptolysin O test, ASO) - antistreptolizin O test

**DNAaza** (engl. deoxyribonuclease) – deoksiribonukleaza

**SIC** (engl. streptococcal inhibitor of complement) - streptokokni inhibitor komplemента

**SSTS** (engl. streptococcal toxic-shock syndrome) - streptokokni sindrom toksičnog šoka

**CRP** (engl. C-reactive protein) – C - reaktivni protein

**NSAID** (engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs) - nesteroidni protuupalni lijekovi

**DIK** (engl. disseminated intravascular coagulation) - diseminirana intravaskularna koagulacija

**ISKRA** – interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike



## 1. Uvod

Upale grla jedan su od najčešći razloga dolaska liječniku. Iako u većini slučajeva predstavljaju potpuno benigno, samoograničavajuće stanje, postoje slučajevi kada ih je potrebno liječiti kako bi se spriječio razvoj mnogobrojnih i potencijalno po život opasnih komplikacija. Tako etiološki razlikujemo upale grla uzrokovane virusima, koje ne zahtijevaju daljnju obradu već isključivo simptomatsko liječenje, od onih uzrokovanih bakterijama, od kojih je najčešći uzročnik bakterija *Streptococcus pyogenes*. S obzirom na brojne faktore virulencije, *S. pyogenes* može izazvati velik broj infekcija. Ovdje opisana streptokokna angina, akutno je stanje koje, iako može biti samoograničavajuće, zahtjeva liječenje kako bismo izbjegli komplikacije. S obzirom na dob, takva oboljenja, pa i same komplikacije, najčešća su u dječjoj populaciji, koja je ujedno i najosjetljivija. S obzirom na kliničku sliku, koja se često preklapa s onom virusne etiologije, svaku sumnju na anginu uzrokovanu bakterijom *S. pyogenes*, potrebno je potvrditi mikrobiološkim testiranjem. Kako bismo pri evaluaciji uzročnika, ali i odabiru načina liječenja bili uspješni, važno je poznavati patogenezu, kliničku sliku, kao i metode dijagnostike i liječenja streptokokne angine.

## 2. Svrha rada

Diplomski rad naslova "*Etiopatogeneza, klinička slika, dijagnostika, liječenje i komplikacije streptokokne angine*" odabran je s ciljem isticanja važnosti prepoznavanja i pravodobnog liječenja upale grla uzrokovane bakterijom *S. pyogenes*, te jasnog i strogog distanciranja prema sličnoj bolesti virusne etiologije. Upala grla izrazito je česta sezonska bolest, u većini slučajeva uzrokovana virusom. Stoga je izrazito važno jasno razlikovati upalu grla uzrokovanu bakterijom koja može dovesti do brojnih komplikacija, od virusne bolesti koja ne zahtjeva antibiotsko liječenje. S tim ciljem obrađena je epidemiologija, patogeneza, klinička slika po dobnim skupinama te dijagnostika potrebna za potvrdu uzročnika. Također, radom je obuhvaćeno pravodobno i ispravno liječenje te moguće komplikacije do kojih može doći ako se bolest ne prepozna i ne liječi. Kod dijagnostike, navedene su i dijagnoze koje uz virusnu etiologiju mogu doći u obzir po isključenju streptokoka kao uzročnika. Ova tema odabrana je prvenstveno kako bi se podigla razina svijesti i opreznosti kod propisivanja antibiotika, kao i upozorilo na njihovu čestu zlouporabu kao sredstva osobnog "umirivanja savjesti" popraćenog strahom koji proizlazi iz nesigurnosti i neznanja. Konačno, svrha rada je približiti na koji način i s kojom dozom opreznosti pristupati pacijentu s akutnim faringitisom uzrokovanim piogenim streptokokom i kako ga jasno razgraničiti od pacijenta kojem liječenje, osim simptomatsko, nije potrebno. Također, nakana je da rad služi kao priručnik u liječenju i doziranju antibiotika kod faringitisa uzrokovano piogenim streptokokom.

### 3. Pregled literature na zadanu temu

#### 3.1. Dijagnostička obrada upale grla

Upala grla (faringitis) jedan je od najčešćih razloga dolaska liječniku. Iako upala grla popraćena povišenom tjelesnom temperaturom, simptomima upale gornjeg respiratornog trakta i općim simptomima može biti uznemiravajuća za pacijenta, najčešće predstavlja benignu, samoograničavajuću bolest (1). Tako upale grla dijelimo, po uzročniku, na virusne, koje čine većinu svih upala grla i bakterijske. Najčešći bakterijski uzročnik upravo je bakterija *S. pyogenes* koja će sa svim karakteristikama i tijekom bolesti biti predstavljena u ovom radu. Što se tiče virusnih uzročnika koji se pojavljuju sezonski, daleko najčešći su adenovirusi, zatim slijede rinovirusi, koronavirusi, enterovirusi, influenza A i B virusi, parainfluenca virusi i respiracijski sincicijski virus (2).

Potrebno je imati na umu kako virusi uzrokuju čak 85-90% slučajeva grlobolje. Najčešći put prijenosa upale grla je kapljični, stoga se pri kašljanju i kihanju preporuča usta zakloniti maramicom ili rukavom nadlaktice. Česta dezinfekcija te redovito pranje ruku znatno smanjuje broj oboljelih te predstavlja najbolju zaštitu od zaraze. Od upale grla najčešće oboljevaju djeca (čak 6 - 7 puta godišnje) i mlađi odrasli (2 - 3 puta godišnje) (3).

Kako bismo klinički razlikovali bakterijsku upalu grla od virusne, može nam poslužiti kriterij po Centoru gdje za svaki od sljedećih pozitivnih simptoma dajemo po jedan bod:

- Temperatura viša od 38°C
- Odsustvo kašlja i kataralnih simptoma
- Povećani i bolni cervikalni limfni čvorovi
- Otečene tonzile s eksudatom

S obzirom na zbroj bodova, bolesnike možemo podijeliti u tri skupine. Prvu predstavljaju bolesnici sa 4 boda koji imaju veliku vjerojatnost da su oboljeli od streptokokne grlobolje.

Prije konačne dijagnoze i uvođenja terapije, ipak je potrebno učiniti mikrobiološko testiranje s obzirom da pozitivna prediktivna vrijednost iznosi svega 40 – 60%. Ipak, ako se bolesnik prezentira težom kliničkom slikom, antibiotska terapija može se započeti i prije dokazanog uzročnika, no u slučaju negativnog bakteriološkog nalaza, terapiju je potrebno ukinuti. Težom kliničkom slikom smatra se intenzivna glavobolja, otežano i izrazito bolno gutanje, loše opće stanje te vrućica. Bolesnici sa 2 ili 3 boda spadaju u skupinu koja ima umjerenu vjerojatnost za streptokoknu grlobolju te je svakako indicirano učiniti bakteriološko testiranje prije uvođenja terapije (3). Negativna prediktivna vrijednost za bolesnike koji imaju jedan ili nijedan bod je značajna, iznosi 80% i govori nam u prilog virusne upale grla. Taj podatak nam ukazuje da su lažno negativne procjene relativno rijetke, te da u odsustvu spomenutih simptoma možemo s velikom sigurnošću reći da se kod tih bolesnika ne radi u grlobolji uzrokovanoj bakterijom *S. pyogenes* (3). U prilog virusnoj etiologiji govorit će nam popratni simptomi poput kašlja, hunjavice, konjunktivitisa, uhobolje, aftoznih ulceracija u usnoj šupljini ili proljeva (4).

U obradi pacijenta potrebno je napraviti i osnovne biokemijske i hematološke nalaze. Vrijednosti koje govore u prilog bakterijskoj upali su vrijednosti CRP-a iznad 100 mg/L, kao i neutrofilija, dok limfocitoza i monocitoza, uz niže vrijednosti CRP-a govore u prilog virusne etiologije.

Drugi, manje česti uzročnici kao što su streptokoki grupe C ili G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Francisella tularensis*, HIV, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, EBV, CMV i HSV obradit će se u poglavlju Dijagnostike (diferencijalna dijagnostika).

Bez obzira na činjenicu da bakterijska, kao i virusna upala grla, predstavljaju samoograničavajuće oboljenje, antimikrobno liječenje ipak se preporuča pacijentima koji

imaju pozitivan nalaz na bakteriju *S. pyogenes*. Uz liječenje antibiotikom, vrijeme trajanja grlobolje uzrokovane piogenim streptokokom skratit će se za jedan dan, ali će se i spriječiti mogućnost komplikacija. U razvijenim društvima broj ukupnih komplikacija je sveden na minimum, ali ne zbog znatne primjene antibiotika, već zbog poboljšanja kvalitete života. Tako neke razvijene države (Nizozemska, Švedska) u svojim nacionalnim smjernicama prednost u odluci za propisivanje antibiotika temelje na težini kliničke slike i anamnestičkih podataka, dok druge poput Finske, osnovnim kriterijem smatraju nalaz kulture piogenog streptokoka u ždrijelu. U SAD-u zlatni standard smatra se brzi antigen test. Hrvatska se ravna po vlastitim smjernicama (ISKRA smjernice) donesenim od tima stručnjaka, koji Centorove kriterije smatraju važećim za detekciju virusne upale grla pregledom, no ipak nedostatno specifičnim kriterijem za postavljanje konačne dijagnoze bakterijske upale. Stoga, kultivacija uzročnika smatra se zlatnim standardom u dijagnostici streptokokne angine u Hrvatskoj. Indikacija za hospitalizaciju pacijenta s grloboljom je nemogućnost uzimanja tekućine i hrane, sumnja na pojavu lokalnog apscesa ili potreba za parenteralnom terapijom (3).

### **3.2. Općenito o bakteriji *S. pyogenes***

*S. pyogenes* klinički je značajan patogen isključivo adaptiran na čovjeka kao domaćina te je jedan od najvažnijih bakterijskih uzročnika infekcija u ljudi. Gram pozitivni je kok, katalaza negativan. Nepokretan je, nesporogen. Promjera je 0,8-1,0 μm. S obzirom na tip M proteina, razlikujemo više od 200 različitih serovara (podvrsta) streptokoka. *S. pyogenes* spada u β-hemolitičke bakterije jer ima sposobnost u potpunosti hemolizirati eritrocite s podloge krvnog agara. Fakultativni je anaerob (2). Prema Lancefieldovoj klasifikaciji temeljenoj na ugljikohidratima stanične stijenke, svrstavamo ga u serološku skupinu A i nazivamo β-hemolitički streptokok grupe A (5).

*S. pyogenes* posjeduje velik broj faktora virulencije koji mu omogućavaju patogenost i izazivanje infekcije pa tako otpušta i egzotoksine (poput streptolizina O, kolesterol-specifičnog citolizina, streptolizina S, hemolizina povezanih sa stanicama, proteina koji grade fibrinogen, cistein proteaza zvana pirogeni egzotoksin B, streptokinaze i ostalih) koji se ponašaju kao superantigeni (2), odnosno imaju sposobnost aktivirati imunosni sustav zaobilazeći uobičajen antigenom posredovani imuni odgovor što rezultira otpuštanjem velikog broja upalnih citokina (4). Faktore virulencije kao i patogenezu piogenog streptokoka opisat ćemo поближе u poglavlju Patogeneza.

Piogeni streptokok prenosi se s osobe na osobu uglavnom kapljično, stoga je potencijalni uzročnik širokog spektra bolesti najčešće vezanih uz respiratorni trakt u vidu tonzilitisa ili faringitisa. Ipak, može kolonizirati i kožu te uzrokovati infekcije poput impetiga, celulitisa i erizipela. Pacijent s takvim oboljenjima najčešće dobro reagiraju na terapiju antibioticima. No ipak, piogeni streptokok ima sposobnost prodrijeti dublje u tkivo gdje može prouzročiti akutne upale poput nekrotizirajućeg fascitisa ili one najteže, toksičnog šok sindroma te sistemne infekcije poput sepse. Ponavljajuće ili neliječene infekcije bakterijom *S. pyogenes* mogu posljedično izazvati odgovor imunosnog sustava u vidu akutne reumatske vrućice ili poststreptokoknog glomerulonefritisa (3).

### **3.3. Epidemiologija**

Epidemiološki podaci prevalencije piogenog streptokoka kao uzročnika zaraznih bolesti svrstavaju ga među najbitnije bakterijske patogene s više od 18 milijuna teških slučajeva godišnje od kojih 517.000 rezultira smrtnim ishodom. U vidu kožnih infekcija javlja se u oko 111 milijuna slučajeva godišnje (6).

*S. pyogenes* kao uzročnik akutnog faringitisa, pojavljuje se otprilike u broju od 12 milijuna posjeta ambulantama godišnje po podacima iz SAD-a, što čini 1-2 posto ukupnih posjeta

liječniku. Na svjetskoj razini javlja se u broju od 600 milijuna slučajeva godišnje te čini od 5 do 15 % uzročnika svih slučajeva faringitisa u razvijenim zemljama kod odraslih, te 20 do 30 % kod djece (1, 3, 7). Dob u kojoj se najčešće javlja su djeca i adolescenti do 18 godina i smatra se najčešćom bakterijskom infekcijom u toj dobnoj skupini. Kod odraslih, može se pronaći pokoji slučaj u dobi do 40 godina, nakon čega učestalost znatno opada (1).

Nema razlike u spolnoj prevalenciji, a često se javlja u zatvorenim sustavima kao što su škole, vrtići i slično. Također, sezonski se javlja u rano proljeće i zimi. S obzirom da ne mogu preživjeti dugo na vanjskim uvjetima, prenosi se uglavnom direktnim kontaktom s osobe na osobu kapljičnim putem odnosno slinom i nosnim sekretom (2). Vrijedno je spomenuti i kliconoštvo koje je često u školskoj dobi, no nije epidemiološki značajno zbog toga što kliconoše nemaju sposobnost aktivnog prijenosa bolesti (8).

### **3.4. Patogeneza**

Kako bismo do kraja razumjeli i mogli liječiti do sada navedene bolesti uzrokovane bakterijom *S. pyogenes*, a u prvom redu streptokokni faringitis i njegove komplikacije, važno je razumjeti mehanizam patogeneze i faktore virulencije koje piogeni streptokok posjeduje.

#### **3.4.1. Čimbenici virulencije**

##### **3.4.1.1. Čimbenici virulencije s antifagocitnim učinkom**

###### **a) M protein**

S obzirom na izuzetno veliku važnost fagocitoze kao osnove imunološke obrane organizma od strane polimorfonuklearnih leukocita, tipno specifični protein M ima izuzetno važnu ulogu jer je odgovoran upravo za antifagocitno djelovanje bakterije *S. pyogenes* (9,10). Smatra se glavnim proteinom stanične stijenke. Također, omogućava bakteriji preživljavanje u krvi (11). Dimer je, te se proteže od citoplazmatske membrane do iznad površine stanice tvoreći fimbrije (11). Građen je poput dvostruke uzvojnice s varijabilnim N- krajem; odjeljkom koji

određuje kojeg će tipa biti M protein i četiri dijela ponavljajućih aminokiselina (A do D). Na svom C kraju, M protein sadrži LPXTG motiv pomoću kojeg se kovalentno veže na bakterijski zid. Antitijela na N - kraj odgovorna su za tipno specifičnu imunost. Ima sposobnost vezanja za komplement što također pridonosi procesu izbjegavanja fagocitoze (11,12). Hipervarijabilni kraj M-proteina je vrlo kiseo te je to razlog ne dopuštanja fagocitu da se približi stanici streptokoka. Isto tako, ima sposobnost vezanja fibrinogena iz seruma te na taj način može blokirati vezanje komplementa na peptidoglikan (13). Također, uloga M proteina je adherencija na stanicu domaćina što ćemo pobliže objasniti nakon pregleda faktora virulencije.

Postoji više od 200 poznatih različitih tipova M proteina, a novi se konstantno pojavljuju. Sojevi su kodirani takozvanim *emm* genima. Svi tipovi M proteina koji povezujemo s nekim sojem bakterije *S. pyogenes*, posljedično će izazvati određenu kliničku sliku. Tako tip M1 i M3 povezujemo s teškim infekcijama prodora u tkivo, kao i tipove 11, 12 i 28. Tip M18 povezuje se sa slučajevima reumatske groznice, dok M 5, 6, 14, 19 i 24 osim s reumatskom groznicom, možemo povezati i s faringitisom.

Uz poststreptokokni glomerulonefritis i piodermiju vežemo tipove M2, 49, 57, 59, 60 i 61 (10).

Protutijela koja naš organizam stvori na određeni tip M proteina ostaju godinama, ali je svejedno u mogućnosti oboljeti nekim drugim sojem piogenog streptokoka koji sadrži drugačiji tip M proteina (8).

Sojevi streptokoka bez M proteina smatraju se avirulentnima zbog toga što se za njih jednostavno veže C3b komponenta komplementa imunostnog sustava domaćina (8).

### **b) Proteini slični M - proteinu**

Na površini bakterije *S. pyogenes* nalazimo i neke druge proteine koji po građi nalikuju M



proteinima te ih zbog toga nazivamo proteini slični M - proteinu. Za razliku od M proteina, oni imaju sposobnost ući u međudnose s brojnim proteinima čovjeka poput albumina, fibrinogena te plazminogena.

Proteini slični M - proteinu vežu IgA i IgG protutijela te na taj način pomažu M proteinu u procesu izbjegavanja fagocitoze (14).

### **c) Kapsula**

Jedan od izrazito važnih čimbenika virulencije piogenog streptokoka zasigurno je kapsula. Ona svojom građom koja se sastoji od hijaluronske kiseline nalikuje vezivnom tkivu čovjeka, što ju čini slabo imunogenom (15).

Kapsula daje bakteriji mogućnost prikrivanja svojih antigena te na taj način izbjegava prepoznavanje od imunološkog sustava domaćina. Ne dopušta neutrofilima da fagocitiraju bakteriju. One sojeve bakterije koji posjeduju izraženu kapsulu nazivamo mukoidni sojevi i kao takvi predstavljaju najvirulentije oblike bakterije (10,11). Također, njezina uloga je značajna u procesu kolonizacije ždrijela, jer ima mogućnost vezanja na receptor CD44 koji je istaknut na epitelnim stanicama ždrijela (8).

#### **3.4.1.2. Vanstanični čimbenici virulencije**

Vanstanične čimbenike virulencije možemo podijeliti na streptokokne enzime i streptokokne egzotoksine.

#### **3.4.1.3. Streptokokni enzimi**

Najvažnije streptokokne enzime čine: streptolizini O i S, streptokinaza, hijaluronidaza, C5a peptidaza te deoksiribonukleaza (streptodornaza).

Streptolizin O svoj naziv duguje svojstvu nestabilnosti u prisustvu kisika. Djeluje poput hemolizina oštećujući membranu eritrocita te mnogih stanica poput polimorfonuklearnih leukocita, stanica kulture tkiva i srčanih stanica (5). Njemu *S. pyogenes* može zahvaliti na

svojstvu  $\beta$ -hemolize oko kolonija na hranjivoj podlozi. S obzirom na to da domaćin protiv njega stvara protutijela, možemo ga jednostavno dokazati antistreptolizinskim testom (ASO).

Streptolizin S dobio je ime po svojstvu nastajanja u prisustvu serumskih albumina ili seruma. Termolabilan je i najjači poznati stanični toksin. Djelovanje mu je poput streptolizina O, ali na njega domaćin ne stvara protutijela.

Deoksiribonukleaza (DNAaza) ili streptodornaza enzimi su koje piogeni streptokok koristi kako bi se mogao širiti kroz tkiva zahvaćena upalom te kako bi likveficirao gnoj. Hijaluronidazom se služi kako bi razgradio vezivno tkivo, dok streptodornaza konvertira plazminogen u plazmin te tako metabolizira ugruške. Specifična je za čovjeka (10,14). C5a peptidaza smanjuje broj neutrofila na mjestu infekcije, dok streptokokni inhibitor koji luče M1 sojevi, onemogućava razgradnju bakterije (10).

#### **3.4.1.4. Streptokokni egzotoksini**

Streptokokne egzotoksine nazivamo još i superantigeni. Mogu prouzročiti šarlah kao i streptokokni sindrom toksičnog šoka (SSTS). Devet je poznatih: SPEA, SPEC, SPEG, SPEH, SPEI, SPEJ, SPEK, SPEL i SPEM. SPEB i SPEE neki zbog njihovog djelovanja poput proteaza ne svrsataju više u egzotoksine. Izrazito jako djeluju na imunski sustav vežući se za MHC II molekule i T stanice. Tim procesom, aktivacijom T limfocita, pokrenuti će veliku sekreciju citokina kao što su TNF- $\alpha$ , interleukin 1 $\beta$  te medijatora T stanica: interleukin 2 i interferon  $\gamma$ . Taj velik broj citokina pokrenut će aktivaciju komplementa, koagulaciju i fibrinolizu što će posljedično prouzročiti hipotenziju, multiorgansko zatajenje i šok, što je karakteristična klinička slika streptokoknog šok sindroma. Upalni odgovor može biti također u vidu autoimunog što za posljedicu može imati komplikacije akutne bolesti (9).

### **3.4.1.5. Nastanak i razvoj infekcije**

Preduvjet da dođe do infekcije, odnosno da ju bakterija izazove, uspješna je adherencija na kožu ili sluznicu te njezino zadržavanje tamo mehanizmom adherencije, zatim kolonizacija, ulazak u stanicu te proliferacija bakterijskih stanica. Interakcije između ljudskog domaćina i patogena izuzetno su složene (6). Način na koji piogeni streptokok izaziva infekciju temelji se na početnoj kolonizaciji područja kojim se množi i izbjegava imunološki odgovor domaćina i proces fagocitoze. Čimbenici koje koristi mogu biti dio same bakterije ili ekstracelularni stanični produkt.

#### **1. Adherencija**

Od 17 do sada opisanih atezina bakterije *S. pyogenes*, najvažniji su lipoteikoična kiselina, M protein i protein koji veže fibronektin (FBP). Lipoteikoična kiselina, koja je dio stanične stijenke bakterije, prva stupa u interakciju s domaćinom adherirajući na stanice bukalne sluznice. Za adherenciju na keratocite kože odgovoran je M protein kao i za prodiranje u dublja tkiva (16). Proteini koji vežu fibronektin također su bitni u mehanizmu adherencije kako na koži tako i na stanicama respiratornog trakta. Vežu se primarno za Langerhansove stanice. Najvažniji među njima su F1, F2 i PFBP. F1, koji pomaže i u izbjegavanju fagocitoze, svoju mogućnost adherencije najbolje ispoljava u uvjetima bogatim kisikom, dok u dubljim tkivima gdje je parcijalni tlak CO<sub>2</sub> veći, glavnu ulogu preuzima M protein (11). Također, *S. pyogenes* posjeduje i strukture slične pilima koje su izuzetno bitne u prianjanju na epitel ždrijela i stvaranju biofilma. Građene su od T antigena (17).

Postoje i neki drugi čimbenici koji mogu biti ključni za prianjanje bakterije. Studije govore da pojedini serotip piogenog streptokoka koji sadrži M3 svoje patogeno svojstvo duguje bakteriofagu kodirane fosfolipaze A koja doprinosi adherenciji na epitel ždrijela te potpomaže bakteriji ulazak u stanicu kao i razvijanje kliničke slike akutne upale ždrijela (10).

## **2. Kolonizacija**

Nakon što bakterija prione uz kožu ili sluznicu domaćina, kako bi došlo do infekcije tamo se mora održati. Istraživanja provedena na životinjama govore kako i u ovom procesu M protein ima značajnu ulogu u omogućavanju dužeg zadržavanja iako sam nije izravno odgovoran za proces atherencije. Također, dokazano je da i kapsula igra važnu ulogu u procesu kolonizacije (10).

## **3. Ulazak u stanice domaćina**

Istraživanja su pokazala kako piogeni streptokok, iako nije primarno unutarstanični patogen, ima mogućnost prodrijeti u stanice i tamo se zadržati (13). Upravo zbog toga kod nekih slučajeva infekcije može doći do rezistencije na penicilin ili do ponavljajućih upala grla. Pri ulasku u stanicu pomažu mu već poznati čimbenici virulencije poput M proteina, F1 protein i kolagenu sličnog streptokoknog proteina. Kako bi uspjela ući u stanicu, bakterija prvo prolazi proces vezanja na stanične integrine te zatim dolazi do preslagivanja citoskeleta i internalizacije streptokoka (10).

## **4. Proliferacija**

Kako bi došlo do kliničke slike upale grla, nakon što bakterija prione za bukalnu sluznicu domaćina, potrebno je doći do umnožavanja broja patogena. Za taj proces, bakterija ne koristi hranjive tvari iz liziranih produkata stanice, već koristi vlastiti izvor, maltodekstrin, koji dobiva degradacijom polisaharida iz  $\alpha$ -amilaze iz sline domaćina. S obzirom da svaki čovjek posjeduje različitu količinu  $\alpha$ -amilaze, moguće je da je i to jedan od faktora koji određuju mogućnost razvoja infekcije piogenim streptokokom (10).

### **3.5. Klinička slika**

Nakon što smo objasnili patogenezu te znamo put i način nastanka faringitisa uzrokovanog piogenim streptokokom, dolazimo do ključnog i za kliničku praksu najvažnijeg dijela rada. Izuzetno je važno pravovremeno i uspješno prepoznati simptome bakterijskog faringitisa kako bismo ih na vrijeme liječili i spriječili nastanak komplikacija, kao i jasno ih razgraničiti od simptoma uzrokovanih virusom. Kako klinička slika nije uvijek potpuno ista i razlikuje se kako od osobe do osobe, tako i po dobnim skupinama, pregled ćemo započeti s najmlađom populacijom. Klinički pregled je vještina koja se uči, ali i stječe iskustvom, no kako bismo mu u ovom slučaju mogli pravilno pristupiti, na umu moramo imati kriterije spomenute u poglavlju *Dijagnostička obrada upale grla* koji ćemo ovdje i ponoviti imajući na umu da su ipak za većinu upala grla zaslužni virusni uzročnici.

#### **3.5.1. Klinička slika u djece do 3 godine**

S izuzetno velikom oprežnošću pristupamo kod djece u dobnj skupini do tri godine zbog toga što njihovi simptomi infekcije bakterijom *S. pyogenes* mogu biti izrazito nespecifični. Umjesto klasične epizode faringitisa, oni mogu razviti neznatne simptome poput začepljenja nosa sa sekretom te temperature povišene do 38,3 °C što bi nas moglo zavarati i navesti na kliničku sliku virusne etiologije. Posebnu pozornost treba obratiti na dojenčad do godine dana koji se mogu prezentirati isključivo općim simptomima poput blago povišene tjelesne temperature te smanjenim apetitom. Kod djece u ovoj dobi, izuzetno je bitno heteroanamnestički dobiti podatak o kontaktu s osobom oboljelom od infekcije uzrokovane streptokokom te pratiti simptome, te ako potraju, svakako treba učiniti testiranje na bakteriju *S. pyogenes*. Neliječena infekcija brzo će dovesti do širenja upale u srednje uho ili mastoidne šupljine (18,19). Srećom, kod djece u ovoj dobi, infekcije piogenim streptokokom izuzetno su rijetke (7).

### **3.5.2. Klinička slika u djece i adolescenata**

Djeca u ovoj dobi najsklonija su oboljevanju od akutnog faringitisa uzrokovanog piogenim streptokokom od svih dobnih skupina, što treba imati na umu pri pregledu. Epidemiološki podaci govore da je bakterija *S. pyogenes* uzročnik faringitisa u ovoj dobnoj skupini oko 20 do 30 % (7). Klinička slika akutne upale ždrijela nastaje naglo. Od popratnih simptoma nalazimo povišenu tjelesnu temperaturu, glavobolju, abdominalnu bol, mučninu i povraćanje što dovodi do manjka unosa hrane i tekućine. Za dijagnostiku je ključan nalaz eksudativnog tonzilofaringitisa koji uključuje izrazito otečene tonzile, povećane i palpatorno osjetljive vratne limfne čvorove, petehije na nepcu te upaljenu uvulu. Klinički nalaz koji ne zahtjeva daljnje testiranje i terapiju uključuje kombinirane simptome sekrecije iz nosa, kašlja, promuklosti, konjunktivitisa kao i proljeva (19). Potrebno je svakako imati na umu Centorove kriterije za dijagnostiku angine navedene u poglavlju *Dijagnostička obrada upale grla*.

### **3.5.3. Klinička slika u odraslih**

Klinička slika akutne upale ždrijela kod odraslih osoba nešto je specifičnija nego kod djece i lakše ćemo je razlikovati od virusne upale. Pri tome treba imati na umu kako upale grla uzrokovane piogenim streptokokom čine ipak samo 5 do 15 % svih upala grla kod odraslih u razvijenim zemljama te da vjerojatnost uzročnika opada s godinama, posebno nakon 40-te kada će se javljati sporadično (3).

Klasični znakovi uključuju, kao što je već navedeno, hiperemično ždrijelo s povećanim tonzilama ispunjenima gnojnim eksudatom, prominentni i palpatorno bolni limfni čvorovi vrata te tjelesna temperatura preko 38 °C (1).

Bolest ćemo uvijek potvrditi testom na uzročnika, a empirijski davati terapiju samo bolesnicima u podmakloj fazi bolesti s teškim općim stanjem koje uključuje intenzivnu glavobolju, otežano i izrazito bolno gutanje, loše opće stanje te vrućicu (3).

### 3.6. Dijagnostika

Prethodno opisanom kliničkom slikom obrazložili smo kod kojih simptoma će osoba biti kandidat za testiranje na piogeni streptokok. Dijagnozu streptokokne angine možemo potvrditi pozitivnim kulturama u brisu ždrijela, brzim streptokoknim testom te molekularnim testiranjem što je prikazano u Tablici 1 i 2.

#### 1. Mikrobiološki testovi u dijagnostici streptokokne angine – brzi pregled

**Tablica 1** Pregled mikrobioloških testova u dijagnostici streptokokne angine (20)

TEST	PREDNOSTI	NEDOSTACI	KOMENTAR
BRZI ANTIGEN TEST	<ul style="list-style-type: none"><li>- rezultati dostupni odmah</li><li>- visoka specifičnost (oko 95 %)</li><li>- može se kupiti</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- manje osjetljiv od ostalih testova</li><li>- ne može detektirati druge ždrijelne patogene</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- kod djece i adolescenata s negativnim testom uzročnik se mora pokušati dokazati standardnom kultivacijom</li></ul>
STANDARNA KULTIVACIJA UZROČNIKA IZ BRISA ŽDRIJELA	<ul style="list-style-type: none"><li>- Visoka specifičnost (90 – 95 %)</li><li>- Može dokazati i druge uzročnike bakterijskog faringitisa poput C i G grupe streptokoka ili <i>Arcanobacterium haemolyticum</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Mora se izvoditi u kliničkom laboratoriju</li><li>- Potrebno 24 - 48 sati do dokazivanja uzročnika</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- zlatni standard</li></ul>

**Tablica 2** Pregled molekularnih testova u dijagnostici streptokokne angine (20)

TEST	PREDNOSTI	NEDOSTACI	KOMENTAR
STANDARDNI MOLEKULARNI TEST	<ul style="list-style-type: none"> <li>- visoka osjetljivost (<math>\geq 97\%</math>)</li> <li>- zahtjeva manje vremena nego kultivacija uzročnika (1 do 3 sata)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mora se izvoditi u kliničkom laboratoriju</li> <li>- nije dostupan u ambulanti</li> <li>- ne može detektirati druge ždrijelne patogene</li> <li>- skup</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- s obzirom na izuzetno visoku osjetljivost (<math>\geq 97\%</math>) rezultate nije potrebno potvrditi kultivacijom uzročnika</li> </ul>
BRZI MOLEKULARNI TEST	<ul style="list-style-type: none"> <li>- visoka osjetljivost (<math>\geq 97\%</math>)</li> <li>- visoka specifičnost (<math>&gt; 93\%</math>)</li> <li>- izuzetno brz (do rezultata potrebno <math>\leq 15</math> minuta)</li> <li>- dostupan u ambulanti</li> <li>- može se kupiti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ne može detektirati druge ždrijelne patogene</li> <li>- skup</li> </ul>	

### 3.6.1. Odabir testa za dijagnostiku streptokokne angine

Za djecu i adolescente kojima je potrebno testiranje preporuča se korištenje brzog antigen testa. Standardna kultivacija uzročnika potrebna je ukoliko brzi test uzročnika pokaže negativne rezultate te tek po dobivenom negativnom rezultatu možemo biti sigurni da se radi o osobi koja nema infekciju uzrokovanu piogenim streptokokom. Kod odraslih osoba, kultivacija kod negativnog brzog antigen testa nije potrebna. Rizik od akutne reumatske vrućice kod odraslih je neznatan, čak i kod neliječenog faringitisa. Odabir brzog antigen testa kao primarnog je temeljen na praktičnim činjenicama s obzirom na to da je dostupan u gotovo svakoj ordinaciji, brz je, te time omogućava promptan početak liječenja što će rezultirati bržim povratkom u školu ili na posao. Unatoč tome, pokazano je kako ipak nije najbolji uloženo - dobiveno odabir iz razloga što je svaki negativni test kod djece i adolescenata, koji su i najčešće testirana populacija, potrebno ponovno ispitati kultivacijom uzročnika. Tako za testiranje jednog pacijenta moramo upotrijebiti dva različita testa (18).



### **3.6.1.1. Uzimanje uzorka**

Potrebno je pažljivo uzeti uzorak s obje tonzile (ili tonzilarnе jamice ako se radi o tonzilektomiranom pacijentu) te sa stražnjeg zida ždrijela. Ne smijemo doticati jezik i sluznicu obraza. Ako smo odlučili učiniti brzi antigen test, potrebno je kod djece i adolescenata odmah uzeti dva uzorka. Uzimanje uzorka svakako se mora učiniti prije uzimanje antimikrobne terapije koja može kompromitirati rezultate (18).

### **3.6.2. Mikrobiološki testovi**

1. BRZI ANTIGEN TEST – temelji se na dokazivanju grupnog ugljikohidratnog antigena A. Danas se koriste imunokromatografski testovi. Prednost testa nad kultivacijom je što se dobiva direktno iz brisa ždrijela bez nasađivanja na hranjivu podlogu. Izvodi se na način da se specifična protutijela vežu na prethodno estrahirani bakterijski antigen. Na licu mjesta po pojavi obojane linije zaključujemo da se radi o infekciji uzrokovanj piogenim streptokokom. Visoko je specifičan, no nedovoljno visoko osjetljiv (62-100 %) te ga je potrebno potkrijepiti kultivacijom uzročnika. Također, skuplji je od kultivacije uzročnika (10, 21).
2. KULTIVACIJA UZROČNIKA – smatra se zlatnim standardom dijagnostike bakterijskog faringitisa uzrokovanog piogenim streptokokm. Uzgaja se relativno jednostavno na 5 % - tnom krvnom agaru uz prisutnost povišene koncentracije CO<sub>2</sub>. Vrijeme inkubacije iznosi 18 - 24 sata (koliko je potrebno da bakterija pokaže osjetljivost na bacitracin) nakon čega možemo vidjeti kolonije tipične za bakteriju *S. pyogenes* s prisutnom zonom β - hemolize. Ako zonu β - hemolize ne uočavamo ni nakon 24 sata, potrebno je uzorak ostaviti na reinkubaciji idućih 24 sata da bi ga mogli proglasiti negativnim. 25 – 40 % kultura su pozitivne nakon prvih 24 sata inkubacije (21).

3. MOLEKULARNI TESTOVI – ne koristimo ih rutinski za evaluaciju uzročnika zbog složenog načina izvođenja, predugog vremena da bi bili korisni u ambulanti (2 - 3 sata), kao i zbog visoke cijene iako pokazuju izrazito visoku specifičnost. Unatoč tome, postoje dva brza PCR testa koja se unutar 15 minuta mogu izvesti u ambulanti no velika mana i dalje ostaje cijena. Molekularni testovi pozitivni su i kod simptomatskih i nesimptomatskih osoba kao i kod nositelja piogenog streptokoka pa se tako preporučuju raditi samo djeci koja kliničkom slikom pobuđuju sumnju na infekciju piogenim streptokokom (21).
4. SEROLOGIJA - serološki testovi koristili su se u prošlosti kako bi se naknadno potvrdile infekcije piogenim streptokokom kod pacijenata oboljelih od akutne reumatske vrućice ili poststreptokoknog glomerulonefritisa. Za vrijeme kliničke prezentacije bolesti, serološke metode ne pomažu u dijagnostici bolesti (21). ASTO test (ASO, antistreptolizin O test) kojim mjerimo količinu antitijela na streptolizin O može se koristiti kod osoba oboljelih od poststreptokoknog glomerulonefritisa ili reumatske vrućice kako bi se potvrdio uzročnik. Nije koristan kod dijagnoze akutne bolesti jer mu je najveća vrijednost 3-6 tjedana nakon infekcije (3).

### **3.6.3. Diferencijalna dijagnostika**

Diferencijalna dijagnostika streptokokne angine uključuje infektivne i neinfektivne uzročnike upale grla. Najveći broj djece i adolescenata s učinjenim negativnim testovima na bakteriju *S. pyogenes*, u pozadini infekcije imaju virusnog uzročnika (18).

#### **3.6.3.1. Drugi infektivni uzročnici faringitisa**

Akutna infekcija faringitisa kod djece i adolescenata može biti uzrokovana mnoštvom uzročnika. Učestalost uzročnika se mijenja ovisno o dobi djeteta, godišnjem dobu i podneblju.

#### 3.6.3.1.1. Drugi bakterijski uzročnici:

1. **Grupa C i G streptokoka:** postoje slučajevi kada su grupa C i G streptokoka izazvali epidemije kao i sporadične slučajeve faringitisa u djece školske dobi kao i u odraslih, iako postoje kontroverzne rasprave o njihovom etiološkom značaju. Kako se spomenute grupe streptokoka mogu naći i u standardnoj kulturi ždrijela, mnogi ih laboratoriji ne izoliraju osim ako ih specifično ne traži. Tako se i liječenje provodi jedino kod pacijenata kojima perzistiraju simptomi uz pozitivne kulture (18).
2. ***Neisseria gonorrhoeae*:** relativno je rijedak uzročnik faringitisa, ali se može javiti kod pacijenata s oro-genitalnom kontaktom. Infekcija je često asimptomatska, a kada se simptomi jave najčešće su nespecifični u vidu faringealnog eritema, edema ili eksudata. Testiranje koje je izrazito specifično provodi se jedino kod pacijenata u anamnezi navode rizičan oro-genitalni kontakt. Ako se testiranjem utvrde pozitivne kulture, liječenje je neophodno kako bi se spriječilo širenje bolesti (18).
3. ***Fusobacterium necrophorum*:** najčešći je uzročnik venskog jugularnog supurativnog tromboflebitisa (Lemierrov sindrom). Lemierrov sindrom dominantno pogađa prethodno zdrave adolescente i mlađe odrasle osobe. Klinički ga obilježava visoka tjelesna temperatura  $> 39^{\circ}\text{C}$ , rigor, respiratorni simptomi i unilateralno bolno oticanje vrata što je atipično za streptokoknu anginu. Terapija je neophodna (1).
4. ***Arcanobacterium haemolyticum*:** najčešće se javlja kod adolescenata. Simptomi se preklapaju s onima uzrokovana piogenim streptokokom i uključuju vrućicu, eksudativni faringitis i osip na ekstenzornim stranama ruku. Osip se javlja u otprilike pola pacijenata, ali za razliku od osipa kod skarlatine, ne ljušti se. Dokazujemo ga kulturama na krvnom agaru na kojem stvara sitnu zonu  $\beta$ - hemolize nakon 48 do 72 sata. S obzirom da je neosjetljiv na penicilin, lijek izbora za liječenje infekcije je eritromicin (18).

5. ***Corynebacterium diphtheriae*** (uzročnik difterije): izuzetno je rijetka u razvijenim zemljama, ali je bitno uzeti je u obzir kod pacijenata iz endemičnih područja. Za razliku od streptokokne angine, koja ima akutni nastup, početak simptoma kod difterije je obično postupan, počevši s blagom upalom grla prožetom eritemom. Specifičnost difterije je stvaranje tankih priležećih sivih membrana u nosnicama i ždrijelu. Membrane se javljaju u trećine pacijenata i uzrokuju krvarenja ukoliko se odvoje od sluznice. Liječenje je neophodno (1).
6. ***Francisella tularensis*** (uzročnik tularemije): čest je uzrok faringitisa koji treba uzeti u obzir kod pacijenata čiji faringitis pokazuje otpornost na penicilin. Često se dobije ingestijom nedovoljno kuhanog mesa divlje životinje ili zaraženom vodom. Klinička obilježja orofaringealne tularemije uključuju vrućicu, bolan ulcerativno- eksudativni faringitis s natečenim cervikalnim limfnim čvorovima. Liječenje je neophodno (18).
7. ***Mycoplasma pneumoniae***: može uzrokovati faringitis i druge bolesti respiratornog trakta kod djece do 6 godina. Čini 5 do 16% slučajeva faringitisa i može se povezati sa cikličnosti epidemija. Liječenje je neophodno (18).

#### 3.6.3.1.2. Virusni uzročnici grlobolje

Virusi su daleko najčešći uzrok akutnog faringitisa (oko 85 %). Klinička obilježja koja nas upućuju na virusnu etiologiju uključuju konjunktivitis, hunjavicu, kašalj, promuklost, stomatitis, ulcerativne lezije, egzanteme i/ili proljev. Virusne infekcije koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir su:

1. ***Infektivna mononukleoz***: najčešće je uzrokovana Epstein - Barr virusom (EBV) i citomegalovirusom (CMV). Obično se javlja kod djece i adolescenata i karakterizirana je vrućicom, ozbiljnim faringitisom (trajanje mu je duže nego kod streptokoknog) i generaliziranom limfadenopatijom, limfocitozom uz atipične limfocite i porastom aminotranferaza. Također, očituje se općom slabosti, slabljenjem apetita te gubitkom

na težini. Kliničkim pregledom možemo utvrditi periorbitalni ili palpebralni edem, hepatomegaliju te splenomegaliju. Pacijenti koji su liječeni ampicilinom, amoksicilinom ili nekim drugim antibiotikom mogu razviti toksoalergijski generalizirani osip (18).

Za razliku od adolescenata, koji se tipično prezentiraju klasičnim simptomima, mlađi pacijenti s EBV infekcijom imaju suptilniju kliničku sliku i to otežava dijagnostiku. Liječenje je simptomatsko, a pacijenti sa splenomegalijom moraju privremeno smanjiti tjelesnu aktivnost kako bi izbjegli rupturu slezene (18).

2. **Primarna HIV infekcija:** može uzrokovati simptome slične infektivnoj mononukleozi u seksualno aktivnih adolescenata ili rjeđe u seksualno zlostavljane djece, ali može proći i asimptomatski. Nastup simptoma obično je postepen i javlja se danima i tjednima nakon izlaganja virusu. Klinički primoinfekciju HIV-om obilježava izrazita cervikalna ili generalizirana adenopatija te perzistirajući opći simptomi. Laboratorijski nalaz može uključivati limfopeniju i porast aminotransferaza (18).
3. **Herpes simplex virus:** uzimamo ga u obzir kod djece i adolescenata sa karakterističnim enantemom te ulcerativnim lezijama usnice. Odgovara na terapiju aciklovirom (18).
4. **Virus influenzae:** uzrokuje gripu karakteriziranu vrućicom, kašljem, glavoboljom te mialgijom koja se javlja u vidu sezonskih epidemija. Faringitis uzrokovan influencom obično je eksudativni. Terapija je simptomatska, a antivirusna terapija je indicirana kod djece s rizikom od komplikacija ili kod starijih osoba (18).
5. **Enterovirusi:** pobliže, *coxsackie A virusi* uzrokuju herpanginu koja je karakterizirana malim vezikulima na stražnjem zidu ždrijela. U jednom ispitivanju kod 50 djece (1 - 10 god) sa simptomima akutnog faringitisa, enterovirus je bio pozitivan u 8 posto (18).

6. **Adenovirusi:** mogu se manifestirati kao faringitis, tonzilizis ili faringokonjunktivalna groznica. Nema specifičnih simptoma po kojima bi ga mogli klinički razlikovati osim kod pacijenata s faringokonjunktivalnom groznicom (18).

Kada je faringitis dio sindroma uzrokovanog virusom koji uzrokuje nazofaringitis, začepljenje nosa i sekret će biti izraženiji nego grlobolja. Takve infekcije liječimo simptomatski.

Još neki virusi koji mogu uzrokovati nazofaringitis, a to su: rinovirusi, koronavirusi, respiratorni sincicijski virus te virus parainfluenza.

#### **3.6.3.2. Neinfektivni uzročnici faringitisa**

Neinfektivni uzročnici faringitisa i grlobolje mogu biti iritacija ili suhoća sluznice ždrijela, strano tijelo, izloženost kemijski štetnim agensima ili odraz boli iz ektrafaringealnog izvora (npr. zubobolja, upala uha). Najčešće ih razlikujemo od infektivnih uzročnika anamnestičkim ili heteroanamnestičkim podacima (18).

### 3.7. Liječenje streptokokne angine

Ciljevi liječenje antibiotskom terapijom streptokoknog faringitisa uključuju:

- a) smanjenje simptoma i skraćivanje trajanja bolesti
- b) prevenciju akutnih komplikacija poput upale uha, peritonzilarnog apscesa ili drugih invazivnih infekcija
- c) prevencija odgođenih komplikacija poput imunoloških posljedica, osobito reumatske vrućice
- d) prevenciju prijenosa i širenja bolesti

Kandidati za liječenje prvotno su osobe kojima je testom dokazano prisustvo streptokoka u brisu ždrijela. Empirijsko liječenje se ne preporuča zbog spomenutog velikog preklapanja u simptomima streptokokne i nestreptokokne upale grla te činjenice da su virusi dominantni uzročnik faringitisa. Istraživanja su pokazala da kratko odgađanje terapije (dok ne dođe nalaz kultura) nije povezano s povećanim rizikom od komplikacija, kao što je akutna reumatska groznica. Podaci o većoj učestalosti gnojnih komplikacija nisu poznati. U slučaju da je klinički potvrđena sumnja na infekciju piogenim streptokokom izuzetno velika i da je stanje pacijenta loše, može se izvanredno pristupiti antibiotskoj terapiji dok čekamo nalaze testa. Ako se testiranjem ne potvrdi klinički postavljena dijagnoza, liječenje antibiotikom treba prekinuti. Također, antibiotski nećemo liječiti asimptomatske kronične nosioce streptokoka ili nositelje streptokoka s virusnom upalom grla (22).

Antibiotika terapija obavezan je i jedini ispravan izbor u liječenju streptokokne angine. Kao dio simptomatske terapije mogu se koristiti *nesteroidni protuupalni lijekovi* (NSAID- eng. nonsteroidal anti-inflammatory drugs) ili *paracetamol* kako bi se snizila temperatura i smanjila bol.

### 3.7.1. Terapija streptokokne angine penicilinom

Penicilin spada u prvi lijek izbora u terapiji streptokoknog faringitisa zbog njegove izrazite efikasnosti, sigurnosti i niske cijene te činjenice da rezistencija na penicilin kod kliničkih izolata piogenog streptokokna nije zabilježena. Također, to je jedini lijek za kojeg su studije pokazale da smanjuje incidenciju reumatske vrućice (23). Doziranje i trajanje primjene kod odraslih i djece prikazane su u Tablicama 3 i 4. U tim tablicama navedene su doze lijekova modificirane prema nacionalnim ISKRA smjernicama te američkim smjernicama.

**Tablica 3.** Liječenje penicilinom i doziranje kod odraslih (3, 20, 24)

ANTIBIOTIK	LIJEK	DOZIRANJE KOD ODRASLIH	PREDNOSTI	NEDOSTACI
PENICILIN	Penicilin V	- 500 mg na usta 3 puta na dan 10 dana; odnosno 1,500.000 i.j. svakih 8 sati	- nema zabilježene rezistencije - niska cijena	- tri puta dnevno primjena
	Amoksicilin	- 500 mg na usta dva puta dnevno 10 dana - 1000 mg jednom dnevno 10 dana	- Dostupan također u jednoj tableti dnevno produženog učinka	
	Penicilin G benzatin	- 1.2 milijuna jedinica intramuskularno jednokratno	- Daje se jednokratno - Sigurna primjena - Jedini lijek koji dokazano utječe na prevenciju reumatske vrućice	- Dostupnost varira - Skup - Bolnost pri primjeni



**Tablica 4.** Liječenje penicilinom i doziranje kod djece i adolescenata (20, 24)

ANTIBIOTIK	LIJEK	DOZIRANJE KOD DJECE I ADOLESCENATA	PREDNOSTI	NEDOSTACI
PENICILIN	Penicilin V	- penicilin V 40.000-80.000 i.j./kg (25-50 mg/kg) podijeljeno u 3 doze	- nema zabilježene rezistencije - niska cijena	- tri puta dnevno
	Amoksicilin	- 40 mg/kg na dan na usta (maksimalno 1000 mg na dan) - Može se primijeniti u jednoj ili tri jednake doze dnevno	- Okus suspenzije ukusniji nego penicilina V, djeca ga više vole - Dostupan također u jednoj tableti dnevno produženog učinka	
	Penicilin G benzatin	- ako $\leq 27$ kg: Penicillin G benzatin 600,000 jedinica intramuskularno jednokratno - ako $>27$ kg: Penicillin G benzatin 1.2 milijuna jedinica intramuskularno jednokratno	- Daje se jednokratno - Sigurna primjena - Jedini lijek koji dokazano utječe na prevenciju reumatske vrućice	- Dostupnost varira - Skup - Bolnost pri primjeni

Zaključno, slijedeći nacionalne ISKRA smjernice, odraslima ćemo dati kao prvi lijek izbora penicilin V 1,500.000 i.j. tri puta dnevno svakih 8 sati 10 dana. Oralna primjena amoksicilina također je dobar odabir. Djeci ćemo dati oralno penicilin V ili amoksicilin. Amoksicilinu ćemo dati prednost kod mlađe djece zbog ukusnijeg okusa suspenzije. Također, možemo ga dati i kao jednu tabletu dnevno produženog učinka za što je dokazano da ima jednak učinak kao i više puta dnevno. Za pacijente s anamnestički pozitivnom pojavom reumatske vrućice, možemo dati oralno penicilin, oralno amoksicilin ili jednu dozu intramuskularno benzatin penicilina. U slučaju oralne primjene lijeka, izuzetno je bitna suradljivost pacijenta jer je neophodno redovito i u potpunim dozama popiti lijek. Ako procijenimo pacijenta kao nesuradljivog, najbolji izbor bit će jednokratna intramuskularna primjena bezatin penicilina. Trajanje terapije na usta za penicilin ili amoksicilin je 10 dana. Iako će se simptomi povući već nakon prvih par dana liječenja, neophodno je liječenje provesti do kraja jer istraživanja pokazuju da je eradikacija piogenog streptokoka iz ždrijela nakon 5 - 7 dana liječenja nedostatna. Također, koincidencija komplikacija manje je kada se lijek primijeni do kraja. Intramuskularna primjena penicilina dokazano je najučinkovitija u eradikaciji streptokoka i sprečavanju komplikacija, no nije ju moguće uvijek primijeniti zbog nedostatnosti lijeka i visoke cijene (23).

### **3.7.2. Terapija nepenicilinskim antibioticima (alternativna terapija)**

Pacijentima koji su alergični ili ne toleriraju penicilin propisujemo alternativnu terapiju: cefalosporine, klindamicin i makrolide kao što je po dobi prikazano u Tablicama 5 i 6. Tablice su modificirane prema nacionalnim ISKRA smjernicama te američkim smjernicama.

**Tablica 5.** Liječenje alternativnim antibioticima i doziranje kod odraslih (20, 24)

<b>ANTIBIOTIK</b>	<b>LIJEK</b>	<b>DOZIRANJE KOD ODRASLIH</b>	<b>PREDNOSTI</b>	<b>NEDOSTACI</b>
CEFALOSPORINI (potencijalna alternativa kod umjerene alergijske reakcije na penicilin)	CEFALEKSIN (prva generacija)	- 500 mg na usta dva puta dnevno 10 dana	- Visok stupanj učinkovitosti	- Veći potencijal za izazvati antibiotsku rezistenciju
	CEFADROK SIL (prva generacija)	- 1 g na usta dva puta dnevno 10 dana	- Primjena jednom dnevno	- Veći potencijal za izazvati antibiotsku rezistenciju
	CEFUROKSI M (druga generacija)	- 250 mg na usta dva puta dnevno 10 dana	- Visok stupanj učinkovitosti	
	CEFPDOKSIM (treća generacija)	- 100 mg na usta dva puta dnevno 5-10 dana	- Visoki stupanj učinkovitosti - Odobren od američke Agencije za hranu i lijekove (primjena 5 dana)	- Veći potencijal za izazvati antibiotsku rezistenciju

ANTIBIOTIK	LJEEK	DOZIRANJE KOD ODRASLIH	PREDNOSTI	NEDOSTACI
	CEFDINIR (treća generacija)	- 300 mg na usta dva puta dnevno 5-10 dana ili 600 mg na usta jednom dnevno 10 dana	- Primjena jednom dnevno - Veća stopa učinkovitosti - Odobren od američke Agencije za hranu i lijekove (primjena 5 dana)	
	CEFIKSIM (treća generacija)	- 400 mg na usta jednom dnevno 10 dana	- Primjena jednom dnevno - Visok stupanj učinkovitosti	
MAKROLIDI (alternativa za pacijente s anafilaktičkom ili drugom IgM posredovanom reakcijom na penicilin kao i ozbiljnijim odgođenim reakcijama)	AZITROMICIN	- 500 mg dnevno tijekom 3 dana	- Primjena jednom dnevno - Može se davati u produženim dozama 3 ili 5 dana	- Sve više stope rezistencije - Rijetko se može povezati s produženim QT intervalom
	KLARITROMICIN	- 250 mg na usta dva puta dnevno 10 dana		- Sve više stope rezistencije - Gastrointestinalne nuspojave - Rijetko se može povezati s produženim QT intervalom
LINKOZAMIDI (alternativa kod rezistencije na makrolide u slučaju da ne možemo primijeniti peniciline ili cefalosporine)	KLINDAMICIN	- 300 mg na usta tri puta dnevno 10 dana		- Sve više stope rezistencije - Gastrointestinalne nuspojave

**Tablica 6.** Liječenje alternativnim antibioticima i doziranje kod djece i adolescenata (20, 24)

ANTIBIOTIK	LIJEK	DOZIRANJE KOD DJECE I ADOLESCENATA	PREDNOSTI	NEDOSTACI
<p>CEFALOSPORINI (potencijalna alternativa kod umjerene alergijske reakcije na penicilin)</p>	<p>CEFALEKSIN (prva generacija)</p>	<p>- 40 mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze 10 dana (maksimalno 500 mg dnevno)</p>	<p>- Visok stupanj učinkovitosti</p>	<p>- Veći potencijal za izazvati antibiotsku rezistenciju</p>
	<p>CEFUROKSIM (druga generacija)</p>	<p>- 10mg/kg/doza na usta podijeljeno u dvije doze 10 dana (maksimalno 250 mg dnevno)</p>	<p>- Visok stupanj učinkovitosti</p>	
	<p>CEFPDOKSIM (treća generacija)</p>	<p>- 5 mg/kg/dozi na usta svakih 12 sati (maksimum 100 mg/doza) 5-10 dana</p>	<p>- Veća stopa učinkovitosti - Odobren od Američke Agencije za hranu i lijekove (primjena 5 dana)</p>	<p>- Veći potencijal za izazvati antibiotsku rezistenciju</p>
	<p>CEFDINIR (treća generacija)</p>	<p>- 7 mg/kg/doza na usta svakih 12 sati 5-10 dana ili 14 mg/kg/dozi na usta svakih 24 sata 20 dana (maksimalno 600 mg/dan)</p>	<p>- Veća stopa učinkovitosti - Odobren od američke Agencije za hranu i lijekove (primjena dva puta dnevno 5 dana)</p>	<p>- Veći potencijal za izazvati antibiotsku rezistenciju</p>
<p>MAKROLIDI (alternativa za pacijente s anafilaktičkom ili drugom IgM posredovanom reakcijom na penicilin kao i</p>	<p>AZITROMICIN</p>	<p>- 20 mg/kg dnevno tijekom 3 dana</p>		<p>- Sve više stope rezistencije - Rijetko se može povezati s produženim QT intervalom</p>

ANTIBIOTIK	LIJEK	DOZIRANJE KOD DJECE I ADOLESCENATA	PREDNOSTI	NEDOSTACI
ozbiljnijim odgođenim reakcijama)	KLARITROMICIN	- 15 mg/kg/dozi na usta dva puta dnevno 10 dana		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sve više stope rezistencije</li> <li>- Gastrointestinalne nuspojave veće nego kod azitromicina</li> <li>- Interakcija sa CYP3A4 lijekovima</li> <li>- Rijetko se može povezati s produženim QT intervalom</li> </ul>
LINKOZAMIDI (alternativa kod rezistencije na makrolide u slučaju da ne možemo primijeniti peniciline ili cefalosporine)	KLINDAMICIN	- 7 mg/kg/doza (maksimum 300 mg/doza) na usta tri puta dnevno 10 dana		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sve više stope rezistencije</li> <li>- Gastrointestinalne nuspojave</li> </ul>

Zaključno, pacijentima s blagom, ne IgE-posredovanom reakcijom na penicilin (npr. makulopapulozni osip od početka primjene antibiotika) preporuke su koristiti prvu generaciju cefalosporina kao što je cefaleksin zbog njegovog širokog spektra i male šanse za križnu reakciju. Za pacijente s blagom, no moguće IgE posredovanom reakcijom (npr. urtikarija ili angioedem, ali ne anafilaksija!), koristimo drugu ili treću generaciju cefalosporina kao što su cefurokcim, cefdinir ili cefpodoksim. Kada se daje cefalosporin na usta, koristimo ga najčešće 10 dana. Petodnevno liječenje sa cefdinrom ili cefpodoksimom je također opravdano te ga američka Agencija za hranu i lijekove smatra jednako učinkovitim kao desetodnevno liječenje

penicilinom (22). Iako je učinkovitost cefalosporina u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa neupitna, ne preporuča se koristiti ih u prvoj liniji liječenja jer imaju širok spektar djelovanja te se nepotrebnom primjenom potencira razvoj rezistencije (3).

Za pacijente s poviješću angioedema i/ili anafilaktične reakcije, jake odgođene reakcije na penicilin ili pacijente koji ne mogu uzimati cefalosporine najčešće koristimo makrolide, npr. azitromicin. Velika prednost azitromicina je što može biti primijenjen u trodnevnoj ili peterodnevnoj dozi zbog produženog vremena eliminacije. No ipak, važno je uzeti u obzir da postoji izuzetno velika rezistencija na makrolide, osobito u Europi i Aziji (22). U Hrvatskoj je 2018. godine rezistencija na makrolide iznosila prosječno 10 % dok je na nekim područjima države iznosila i do 65% (23). Ta činjenica govori kako makrolidi nikako ne mogu biti prvi lijek izbora u liječenju streptokokne angine. Za pacijente sa suspektom rezistencijom na makrolide propisujemo desetodnevnu terapiju klindamicinom.

Neki stručnjaci imaju običaj kod pacijenata s alergijskom reakcijom na penicilin napraviti test- dozu prije propisivanja cefalosporina kako bi se izbjegle štetne posljedice.

### **3.7.3. Simptomatska terapija i oporavak**

Uz liječenje antibiotikom, pacijentima se preporučuje simptomatsko liječenje u vidu snižavanja tjelesne temperature te terapija boli. U tu svrhu koristimo NSAID te paracetamol. Također se preporuča uzimati dovoljno tekućine, grgljati slanu vodu ili čaj od kadulje ili antiseptične tekućine te vrijeme oporavka provesti kod kuće (3).

Vrućica i opći simptomi obično prestaju nakon jednog do tri dana od početka terapije, te se većina pacijenata može vratiti u školu ili na posao nakon pune doze u jednom danu. Ta preporuka se temelji na studiji koja govori da je kod 80 % pacijenata s dokazanom kulturom piogenog streptokoka unutra 24 sata od početka terapije ždrijelo riješeno mikroorganizma (25, 26). Nakon provedbe terapije ako je pacijent bez simptoma, nije potrebno ponavljati kulture

osim kod pacijenata s preboljelom epizodom akutne reumatske vrućice ili poststreptokoknog glomerulonefritisa te kod osoba koje rade s djecom. Ako kod takvih pacijenata ponovo dobijemo pozitivne rezultate uz izažene simptome, ponavljamo liječenje idućih 10 dana. Sada ćemo koristiti antibiotik koji je laktamaza stabilniji nego onaj koji smo prethodno koristili. Pozitivne asimptomatske pacijente ne liječimo (22).

Za pacijente s ponavljajućim epizodama streptokoknog faringitisa, korisno je napraviti kulture između epizoda kako bi mogli razlučiti kronične nosioce od aktivne infekcije. Često se kod takvih pacijenata isprepliću epizode virusne infekcije (22).

### **Indikacije za tonzilektomiju:**

Tonzilektomija je rijetko indicirana zbog diskutabilne efikasnosti u rješavanju rekurentnih tonzilitisa. Usprkos nedostatku dokaza zasnovane medicine (eng. evidence based medicine, EBM), postoje studije koje govore u prilog poboljšanja kvalitete života nakon tonzilektomije kod osoba koje su patile od rekurentnih infekcija (3).

Indikacije možemo podijeliti na apsolutne i relativne. U apsolutne indikacije spadaju: 5 ili više epizoda godišnje potvrđene dijagnostičkim kriterijima koje znatno narušavaju kvalitetu života pacijenta, zatim komplikacije tonzilitisa, trajna opstrukcija dišnih puteva, sindrom apneje uzrokovan opstrukcijom te suspektne maligne tonzile. U relativne indikacije spada poremećaj okluzije te kronični tonzilitis. Prije nego se donese odluka o tonzilektomiji potrebno je pratiti pacijenta u razdoblju od šest mjeseci (3).

Virusne infekcije česte su u djece i nisu indikacija za tonzilektomiju!

### **Cijepljenje:**

Trenutno ne postoji dostupno cjepivo protiv piogenog streptokoka u kliničkoj praksi, no u tijeku su istraživanja.



### 3.8. Komplikacije streptokokne angine

Komplikacije akutne infekcije bakterijom *S. pyogenes* dijelimo na negnojne i gnojne.

#### 3.8.1. Negnojne komplikacije

- a) **Akutna reumatska vrućica:** spada u odgođene, negnojne komplikacije streptokokne angine. Nakon epizode faringitisa, javlja se period latencije od dva ili tri tjedna prije pojave prvih simptoma. Bolest se prezentira raznim simptomima uključujući artritis, karditis, koreu, subkutane čvoriće i *erythema marginatum* (25). Liječenje je simptomatsko u vidu protuupalne terapije, antibiotsko te zbrinjavanje zatajenja srca u slučaju zahvaćenosti (25). Početkom 20-tog stoljeća ljudi su drastično više oboljevali i umirali od akutne reumatske vrućice, no uvođenjem pravovremene i adekvatne terapije kao i poboljšanjem kvalitete života, koincidencija oboljenja se značajno smanjila. Dijagnozu možemo potvrditi kultivacijom rastućeg titra antistreptolizina O koristeći Jonesov kriterij (25).
- b) **Poststreptokokni reaktivni artritis:** reumatski artritis s upalom koja zahvaća više od jednog zgloba, a razvija se unutar par mjeseci nakon infekcije piogenim streptokokom (26).
- c) **Akutni poststreptokokni glomerulonefritis:** javlja se kod specifičnih sojeva piogenog streptokoka (poput tipa 12 i 49). Javlja se sporadično kao i u vidu epidemije. Populacija koja je u većem riziku su djeca do 7 godina. Klinička slika varira od asimptomatske, okultne hematurije do akutnog nefritičkog sindroma karakteriziranog smeđe obojanim urinom, proteinurijom edemom, hipertenzijom i konačno akutnim renalnim zatajenjem (26).
- d) **PANDAS sidrom:** pedijatrijski autoimuni neuropsihijatrijski poremećaj; termin koji se koristi kako bi se objasnio nastup kliničke slike u djece koji pokazuju opsesivno kompulzivni poremećaj povezan sa streptokoknom infekcijom (26).

### 3.8.2. Gnojne komplikacije

Gnojne komplikacije javljaju se u vidu lokalne diseminacije uzročnika u susjedne regije.

- a) **Peritonzilarni absces:** može se javiti peritonzilarno nakon infekcije piogenim streptokokom. To je lokalna komplikacija i rezultat je širenja upale u susjedne prostore. Rješava se kirurški (26).
- b) **Otitis media:** jedna od najčešćih gnojnih komplikacija streptokoknog tonzilofaringitisa koja se javlja direktnim prijenosom uzročnika iz ždrijela Eustahijevom tubom u uho. Unatoč tome, piogeni streptokok uzrokuje samo manje od 5 posto ukupnih upala uha iz razloga što se pik upala uha događa u dobi od 6 do 24 mjeseca, dok je za streptokokni faringitis to dob od 5 do 12 godina (26). Klinička slika je tipična, uz opće simptome javlja se bol u uhu. Liječi se antibiotski.
- c) **Sinusitis:** također česta komplikacija streptokoknog tonzilofaringitisa. Javlja se diseminacijom uzročnika iz nazofarinksa u sinuse. Najčešći simptom je perzistentna promuklost i postnazalni sekret. Također, često se javlja glavobolja i vrućica. Kliničkim pregledom sinusa utvrdit će se bolnost pri perkusiji (26).
- d) **Druge komplikacije:** širenje infekcije na meninge ili udaljene organe tijekom hematogenog rasapa izuzetno su rijetke komplikacije zbog rijetkog prodora bakterije u krv (26).

## 4. Rasprava

*Streptococcus pyogenes* najčešći je uzročnik bakterijskih upala grla. Od ukupnog broja upala grla, bakterije, odnosno piogeni streptokok kao glavni uzročnik, uzrokuje svega 5 - 15% slučajeva, dok ostatak otpada na viruse. Uz angine, uzrokuje još brojne infekcije u vidu lokalnih kožnih upala, ali zahvaljujući čimbenicima virulencije, može prodrijeti i u dublja tkiva te izazvati ozbiljne, životno ugrožavajuće infekcije (1,3). Epidemiološki, streptokok najčešće pogađa djecu školske dobi te se često javlja u vidu epidemije u zatvorenim kolektivima kao što su škole i vrtići (1,3,7). Klinički, simptome razlikujemo s obzirom na dob. Dok kod djece do tri godine infekcija može predstavljati tek nespecifično pogoršanje općeg stanja, kod starije djece i odraslih najčešće se manifestira tipičnim simptomima eksudativnog tonzilofaringitisa uz povišenje tjelesne temperature preko 38°C, te bolnim i palpatorno osjetljivim cervikalnim limfnim čvorovima uz odsustvo kašlja. Te kriterije nazivamo Centorovi kriteriji i propisani su u nacionalnim ISKRA smjernicama kao pomoć pri pregledu u razlikovanju bakterijske angine od one virusnog uzroka (3). No ipak, klinička slika neće biti dovoljna za konačno postavljanje dijagnoze i propisivanje terapije, već ju je potrebno potvrditi molekularnim testiranjima. Na raspolaganju imamo brzi antigen test, kultivaciju uzročnika koja kod nas predstavlja zlatni standard u dijagnostici streptokoka, te molekularne testove (vidi Tablice 1,2) (20). Po potvrdnoj dijagnostici streptokoka, liječenje ćemo kod nealergičnih pacijenata započeti penicilinom, koji je ujedno i najbolji lijek za eradikaciju uzročnika kao i za sprečavanje komplikacija te na njega ne postoji rezistencija (vidi Tablice 3,4) (3,20,24). Kod pacijenata koji ne mogu uzimati penicilin, imamo na raspolaganju tri generacije cefalosporina, makrolide te linkozamide (vidi Tablice 5,6) gdje na umu moramo imati potencijalnu rezistenciju vezano uz geografsko područje. Na našem području rezistencija na makrolide je 2018. godine prosječno iznosila 10 %, dok je u nekim područjima države iznosila čak do 65%. Tu činjenicu treba imati na umu kod propisivanja

antibiotika te makrolidi nikako ne mogu biti prvi lijek izbora u liječenju streptokokne angine (23).

Komplikacije streptokokne angine mogu biti nesupurativne i supurativne. Nesupurativne komplikacije predstavljaju neadekvatan imunološki odgovor na bakterijske egzotoksine, dok supurativne komplikacije dolaze u vidu širenja uzročnika u ždrijelu susjedna područja (26).

Asimptomatske kronične nosioce piogenog streptokoka ne liječimo i oni nisu prijenosnici bolesti (3,8).

Cjepivo protiv piogenog streptokoka još uvijek ne postoji, a njegovo otkrivanje bilo bi korisno u sprečavanju širenja infekcije kao i zaštiti u slučaju epidemija.

## 5. Zaključci

- Upale grla jedan su od najčešćih razloga dolaska liječniku, a njih čak 85 - 90% uzrokovano je virusom i ne zahtijeva antibiotsku terapiju.
- Najčešći bakterijski uzročnik je bakterija *S. pyogenes*.
- *S. pyogenes* je gram pozitivni kok koji može uzrokovati širok spektar infekcija, a najčešće su faringitis te infekcije mekog tkiva.
- Piogeni streptokok posjeduje velik broj faktora virulencije koji su odgovorni za njegovu patogenost te sposobnost izazivanja infekcije, kao i komplikacija.
- Najznačajniji čimbenici virulencije su: M protein, M - proteinu slični proteini, kapsula, C5a peptidaza, lipoteikoična kiselina, fibronektin vežući proteini, hijaluronska kiselina kapsule, protein F1, hijaluronidaze, streptokinaza, cistein proteaza, DNA-za, streptolizin O, streptolizin S te supernatigeni egzotoksini.
- Klinička slika streptokoknog faringitisa koja nam pomaže razlikovati ga od virusnog uključuje: temperaturu višu od 38°C, odsustvo kašlja, otečeni, osjetljivi cervikalni limfni čvorovi te otečene tonzile s eksudatom. Bodovanje sukladno navedenim simptomima nazivamo Centorovim kriterijem i po ISKRA smjericama koristimo ga u odabiru metode liječenja.
- Dijagnozu ćemo gotovo uvijek prije liječenja potvrditi testom, a zlatni standard u testiranju predstavlja kultivacija uzročnika.
- Iako infekcija piogenim streptokokom kao i virusna infekcija predstavlja samoograničavajuće oboljenje, liječenje antibiotikom provodi se kako bi izbjegli komplikacije i skratili trajanje bolesti.
- Prvi lijek izbora u liječenju streptokokne angine uvijek je penicilin koji pokazuje najbolje rezultate u liječenju zbog toga što nema rezistencije i sprečava pojavu komplikacija.

- Kod preosjetljivosti na penicilin primjenjuje se drugi lijek izbora; cefalosporini, makrolidi ili linkozamidi, ovisno o jačini alergijske reakcije.
- Treba imati na umu lokalnu rezistenciju na makrolide koja je u Hrvatskoj 2018. godine iznosila prosječno 10 %, dok je u nekim dijelovima države iznosila čak 65%.
- Komplikacije neliječene streptokokne angine mogu biti nesupurativne i supurativne.
- Nesupurativne komplikacije uključuju: reumatsku vrućicu, poststreptokokni reaktivni artritis, akutni postinfekcijski glomerulonefritis te PANDAS sindrom dok supurativne komplikacije uključuju: peritonzilarni apsces, otitis media, sinusitis i druge.
- Antibiotike treba propisivati savjesno i isključivo za bakterijsku upalu grla. Zloupotreba antibiotika u liječenju virusnih infekcija za koje su potpuno beskorisni dovodi do sve veće stope rezistencije i šteti kako pojedincima, tako i zajednici zbog kolektivnog širenja rezistentnih bakterija

## 6. Sažetak

Faringitis je jedna od najčešćih bolesti kod odraslih i djece s više od 12 milijuna slučajeva godišnje. *Streptococcus pyogenes* je najčešći uzročnik bakterijskog faringitisa čineći 15 do 30% svih slučajeva faringitisa koji se javljaju kod djece u dobi od 5 do 15 godina. Najčešće, koincidencija je najveća tijekom ranog proljeća i zime. Bolest tipično ima nagli nastup. Neki od glavnih simptoma streptokokne infekcije su: eksudativni tonzilofaringitis, vrućica, povećani, natečeni cervikalni limfni čvorovi i odsustvo kašlja. Nakon postavljene kliničke sumnje i osnovnih laboratorijskih nalaza, dodatno testiranje je potrebno kako bi potvrdili dijagnozu (kultivacija uzročnika, brzi antigen test ili molekularna testiranja na piogeni streptokok). Antibiotička terapija je preporučena svim pacijentima sa simptomatskim faringitisom ili tonzilofaringitisom koji imaju pozitivan test. Prvi lijek izbora je penicilin zbog svoje djelotvornosti, nepostojanja bakterijske rezistencije, sigurne primjene i prihvatljive cijene. Cefalosporini, makrolidi i linkozamidi su alternativa za pacijente koji ne podnose penicilin zbog alergije ili drugih razloga. Komplikacije neliječene infekcije mogu biti gnojne i negnojne. Diferencijalna dijagnoza streptokoknog faringitisa uključuje infektivne i neinfektivne uzroke. Većina pacijenata s negativnim mikrobiološkim testovima na streptokok imaju virusnu infekciju koja se smatra samoograničavajućim stanjem i može se liječiti simptomatski.

Ključne riječi: *Streptococcus pyogenes*, kultivacija uzročnika, brzi antigen test, penicilin, gnojne komplikacije, negnojne komplikacije

## 7. Summary

Pharyngitis is one of the most common illness in children and adults with more than 12 million cases per year. *Streptococcus pyogenes* is the most common cause of bacterial pharyngitis with 15 to 30% of all cases of pharyngitis occurring in children between the ages of 5 and 15. Usually, the incidence peaks during the early spring and winter. Illness typically has an abrupt onset. Some of the major symptoms of bacterial infection are: exudative tonsillopharyngitis, fever, enlarged tender anterior cervical lymph nodes and absence of cough. Following the initial clinical suspicion along with basic lab results, additional testing may be required to confirm the diagnosis (throat culture, rapid antigen detection test, or molecular assay for pyogenic streptococci). Antibiotic treatment is recommended for every patient with symptomatic pharyngitis or tonsillopharyngitis who has a positive test. The first treatment of choice is penicillin, due to its efficacy, non-existent bacterial resistance, safety and acceptable price. Cephalosporins, macrolides and lincosamides are alternatives for patients who cannot tolerate penicillin because of allergy or some other reasons. Complications of non-treated infection can be suppurative and nonsuppurative. The differential diagnosis of streptococcal pharyngitis includes both infectious and noninfectious causes. Most patients with negative microbiologic tests for *Streptococcus* have viral infection which is considered as self-limited condition and can be treated symptomatically.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, throat culture, rapid antigen detection test, penicillin, suppurative complications, nonsuppurative complications



## 8. Literatura

1. Bisno A, Doron S. Evaluation of acute pharyngitis in adults. 2020;1–40, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 10.4.2020.
2. Bennett, J. E., Dolin, R., i Blaser, M. J. (2020). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases ninth edition. Elsevier Inc.(str. 754 - 756,2285-2287)
3. Andrašević AT, Baudoin T, Vukelić D, Mimica S, Matanović DB, Puževski D i sur. ISKRA smjernice za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup-hrvatske nacionalne smjernice.
4. Keroack MA. Invasive group A streptococcal infection and streptococcal toxic shock syndrome. Curr Opin Infect Dis. 1991;4(5):621–7. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 11.4.2020.
5. Kalenić S. Streptokoki. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, ur. Medicinska mikrobiologija i mikologija, 2. izd.Zagreb: Merkur A.B.D.,2001; 141-60.
6. Brouwer S, Barnett TC, Rivera-Hernandez T, Rohde M, Walker MJ. Streptococcus pyogenes adhesion and colonization. FEBS Lett. 2016;590(21):3739–57. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 12.4.2020.
7. Wessels, Michael R. "Streptococcal pharyngitis." New England Journal of Medicine 364.7 (2011): 648-655. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 10.4.2020.
8. Begovac J i suradnici. Klinička infektologija. 2. izd. Zagreb, Medicinska naklada, (2019.)
9. Cunningham M. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microb Reviews 2000; 13: 470-511 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 10.4.2020.

10. Tonkić, Marija, and Ivana Goić Barišić. "Streptococcus pyogenes: factors of pathogenicity, sensitivity to antibiotics and diagnostics." *Paediatrica Croatica. Supplement 55.1* (2011): 7-12.
11. Stevens, D., and Amy Bryant. "Group A streptococcus: virulence factors and pathogenic mechanisms [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 12.4.2020.
12. Okada N, Pentland AP, Falk P, Caparon MG. M protein and protein F act as important determinants of cell-specific tropism of *Streptococcus pyogenes* in skin tissue. *J Clin Invest* 1994; 94: 965-77 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 12.4.2020.
13. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 191-200. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 13.4.2020.
14. Dale JB, Chiang EY, Liu S, Courtney HS, Hasty DL. New protective antigen of group A streptococci. *J Clin Invest* 1999; 103: 1261-8. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 13.4.2020.
15. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, i sur. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A *Streptococcus*. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):264–301
16. Okada N, Pentland AP, Falk P, Caparon MG. M protein and protein F act as important determinants of cell-specific tropism of *Streptococcus pyogenes* in skin tissue. *J Clin Invest* 1994; 94: 965-77
17. Mora, M., Bensi, G., Capo, S., Falugi, F., Zingaretti, C., Manetti i sur. Group A streptococcus produce pilus-like structures containing protective antigens and Lancefield T antigens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 15641-6.
18. Wald ER. Group A streptococcal tonsillopharyngitis in children and adolescents.1–29. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 13.4.2020.
19. Mardešić, D., Barić, I., Batinić, D., Beck-Dvoržak, M., Boranić, M., Dekaris i sur.

Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. (770.-773.)

20. Shulman, S. T., Bisno, A. L., Clegg, H. W., Gerber, M. A., Kaplan, E. L., Lee i sur. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 dopunjeno od Američkog udruženja infektologa. Clin Infect Dis 2012; 55:e86 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto 12.4.2020.
21. Muthanna A, Salim HS, Hamat RA, Shamsuddin NH, Zakariah SZ. Clinical screening tools to diagnose group a streptococcal pharyngotonsillitis in primary care clinics to improve prescribing habits. Malaysian J Med Sci. 2018;25(6):6–21.
22. Pichichero, Michael E., and Morven S. Edwards. "Treatment and prevention of streptococcal pharyngitis." Retrieved September 24 (2018): 2018.
23. Tambić Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj Antibiotic resistance in Croatia, 2018.
24. Lan AJ, Colford JM, Colford JM Jr. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: A meta-analysis. Pediatrics 2000; 105:E19 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 10.4.2020.
25. Allan Gibofsky, MD, JD, FACP F. Acute rheumatic fever: Treatment and prevention;1–11. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 10.4.2020.
26. Pichichero, Michael E. "Complications of streptococcal tonsillopharyngitis." (2016)

## **8. Životopis**

Rahela - Marija Jaki (Jadan) rođena je 20.12.1993. godine u Zagrebu. Školovanje započinje u Osnovnoj školi Vladimir Nazor u Križevcima te istovremeno završava i Glazbenu školu Alberta Štrige u smjeru violina i klavir. Potom završava Gimnaziju Ivana Zakmardija Dijankovečkoga u Križevcima (prirodoslovno - matematički smjer), nakon čega upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.