

STREPTOCOCCUS PYOGENES: ČIMBENICI PATOGENOSTI, OSJETLJIVOST NA ANTIBIOTIKE I DIJAGNOSTIKA

MARIJA TONKIĆ, IVANA GOIĆ-BARIŠIĆ*

Streptococcus pyogenes spada među najčešće uzročnike infekcija u ljudi. Uzrokuje najčešće faringitis ali i brojne druge infekcije. *S. pyogenes* posjeduje brojne celularne i ekstracelularne čimbenike patogenosti koji štite bakteriju od imunološkog odgovora domaćina, omogućavaju adherenciju bakterije na epitel, kolonizaciju, ulazak u stanice i prodor u dublja tkiva. Od mikrobioloških metoda za dijagnostiku infekcija koje uzrokuje *S. pyogenes* koriste se direktna mikroskopija, izolacija bakterije, tzv. brzi testovi te serološke metode (određivanje titra protutijela u serumu bolesnika na antigene streptokoka). *S. pyogenes* je bakterija u koje još uvijek nije opisana rezistencija na penicilin ali je određeni broj sojeva rezistentan na makrolide i linkozamide. U 2009. godini u Hrvatskoj je zabilježena rezistencija na makrolide od 9% te na klindamicin od 6%. Stoga je potrebno izolatima *S. pyogenes* rutinski određivati osjetljivost na makrolide i linkozamide.

Deskriptori: STREPTOCOCCUS PYOGENES, ČIMBENICI PATOGENOSTI, OSJETLJIVOST NA ANTIBIOTIKE, DIJAGNOSTIKA

Streptococcus pyogenes je bakterija koja spada među najvažnije uzročnike bakterijskih infekcija u ljudi (1). To je gram-pozitivna bakterija okruglog ili ovalnog oblika (kok). U preparatima, naročito iz tekućih kultura, vidi se obično u obliku lanaca različite duljine. Promjer bakterije je od 0,8-1,0 µm. Ova bakterija je fakultativni anaerob, nepokretna je, ne stvara enzim katalazu ni spore. Prema vrsti hemolize koju stvara na podlozi krvnom agaru (sadrži 5% ovčje krvi), *S. pyogenes* spada u β-hemolitičke bakterije jer u potpunosti hemolizira eritrocite iz podloge.

Prema klasifikaciji streptokoka koju je napravila Rebecca Lancefield na temelju ugljikohidrata stanične stijenke, *S. pyogenes* spada u serološku skupinu A streptokoka pa se naziva β-hemolitički streptokok serološke grupe A, ili skraćeno,

SGA (2). *S. pyogenes* uzrokuje bolesti samo u čovjeka. Infekcija se očituje najčešće kao faringitis. Uz to, *S. pyogenes* je uzročnik infekcija respiratornog sustava, kože (impetigo i erizipel) i mekih tkiva te endokarditisa, meningitisa, puerperalne sepse i artritisa. Sojevi *S. pyogenes* koji produciraju toksin izazivaju šarlah i sindrom toksičnog šoka (3).

Čimbenici virulencije i patogenosti *Streptococcus pyogenes*

Patogenost *S. pyogenes* se temelji na njegovoj sposobnosti da kolonizira određeno područje na kojem se zatim uspješno umnožava i širi izbjegavajući fagocitozu i imunološki odgovor domaćina (Tablica 1) (3). Čimbenici koji mu to omogućavaju mogu biti somatski (sastavni dio bakterijske stanice) ili estracelularni produkti stanice.

Somatski čimbenici patogenosti *S. pyogenes* uključuju čimbenike koji imaju antifagocitno djelovanje te čimbenike odgovorne za adherenciju bakterije na površinu sluznica ili kože, kolonizaciju te ulazak i perzistenciju bakterije u stanicama.

Čimbenici *S. pyogenes* koji imaju antifagocitno djelovanje

Kako je osnova imunološke obrane domaćina od infekcije fagocitoza bakterija od strane polimorfonuklearnih leukocita, važan čimbenik virulencije SGA je upravo jedan površinski faktor koji ima antifagocitno djelovanje - tipno-specifični M protein (4). Taj protein je glavni protein stanične stijenke *S. pyogenes*. Građen je od dva polipeptidna lanca u obliku dvostruke uzvojnice i proteže se od citoplazmatske membrane do iznad površine stanice tvoreći fimbrije. Uz antifagocitno djelovanje ima i funkciju adhezina. Hipervarijabilni, terminalni kraj M-proteina je vrlo kiseo te zbog toga ne dopušta približavanje fagocita stanici *S. pyogenes*. Također, M protein veže fibrinogen iz seruma i blokira vezanje komplementa na peptidoglikan. Na taj način se inhibira fagocitoza i omogućava preživljavanje mikroorganizma (3). Na temelju građe M proteina razlikuju se brojni serotipovi (M-tipovi) *S. pyogenes*. M-proteini su kodirani tzv. *emm* genima kojih je do danas opisano >150 (5). Sojevi *S. pyogenes* koji imaju određeni tip M-proteina češće su povezani s pojedinim kliničkim sindromima. Tako je

*KBC Split

Klinički zavod za mikrobiologiju i parazitologiju

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Marija Tonkić, dr. med.

KBC Split

Klinički zavod za mikrobiologiju i parazitologiju

21000 Split, Spinčićeva 1

E-mail: marija.tonkic@st.htnet.hr

Tablica 1.
Čimbenici patogenosti *Streptococcus pyogenes*

Table 1
Streptococcus pyogenes factors of pathogenicity

Antifagocitno djelovanje
M protein
M-proteinu slični proteini
Kapsula (hijaluronska kiselina)
C5a peptidaza
Adherencija na epitelne stanice
Lipoteihoična kiselina (oralne epitelne stanice)
Fibronektin vežući proteini (oralne epitelne stanice, kutane Langerhansove stanice)
M protein (keratinociti kože)
Kapsula (hijaluronska kiselina) (CD44 keratinociti)
Internalizacija
M protein
Protein F1
Invazija
Hijaluronska kiselina kapsule
M protein
Širenje kroz tkiva
Hijaluronidazae
Streptokinaza
SpeB (cistein proteaza)
DNA-aza (A-D)
Sistemska toksičnost
Streptolizin O
Streptolizin S
Superantigeni egzotoksini

u SAD-u tip M18 *S. pyogenes* 80-ih godina prošlog stoljeća povezivan sa slučajevima reumatske groznice dok su tipovi M1 i M3 češće bili povezani s teškim invazivnim infekcijama (6).

Uz ta dva serotipa, invazivne infekcije također uzrokuju i tipovi 11, 12 i 28 (4). Osim navedenih M tipova SGA s faringitisom i reumatskom groznicom se povezuju i tipovi M 5, 6, 14, 19 i 24 (4). M serotipovi SGA kao što su M2, 49, 57, 59, 60 i 61 se povezuju s nastankom pioderme i akutnog glomerulonefritisa. Protutijela koja se stvaraju na M protein su zaštitna i traju godinama nakon infekcije ali su tipno specifična tako da osoba koja stvori protutijela za npr. tip M1 SGA ostaje prijemčiva za infekciju drugim M tipovima SGA (3). Važno je naglasiti da

M-protein ima strukturnu i antigenu sličnost s nekim proteinima sisavaca (tropomiozin, keratin).

Na površini streptokoka opisani su i neki drugi proteini slični po građi M proteinima (M-like proteins). Od M proteina se razlikuju po svojstvu da ulaze u interakcije s brojnim ljudskim proteinima (albumin, fibrinogen, plazminogen). Ti proteini vežu IgG ili IgA protutijela i tako doprinose antifagocitnom učinku M proteina (7).

Jedan od važnih čimbenika virulencije ove bakterije je kapsula koja je građena od hijaluronske kiseline. Po građi je slična hijaluronskoj kiselini vezivnog tkiva čovjeka te je zato slabo imunogena. Omogućava bakteriji da sakrije svoje vlastite antigene i da ne bude prepoznata od imunološkog sustava domaćina. Kapsula *S. pyogenes* štiti bakteriju od fagocitoze neutrofilima a ne izaziva stvaranje zaštitnih protutijela. Sojevi *S. pyogenes* koji imaju izraženu kapsulu (mukoidni sojevi) su veoma virulentni i izazivaju invazivne infekcije. U studiji Johnsona i sur. utvrđeno je da je samo 3% sojeva SGA koji su uzrokovali nekomplicirani faringitis imalo kapsulu dok je među sojevima koji su uzrokovali reumatsku vrućicu takvih sojeva bilo 42% (8).

Čimbenici *S. pyogenes* koji sudjeluju u adherenciji, kolonizaciji, proliferaciji i ulasku u stanice domaćina

Preduvjet da neki patogen izazove infekciju je da uspješno adherira na kožu ili sluznice i na njima se zadrži. *S. pyogenes* posjeduje nekoliko čimbenika važnih za adheziju bakterije, kolonizaciju i ulazak bakterije u stanice. Ti čimbenici nisu jednako zastupljeni u različitim sojevima *S. pyogenes* te njihova izraženost ovisi o genetskim svojstvima, mjestu infekcije te čimbenicima okoliša.

Adherencija

Do sada je opisano najmanje 17 različitih adhezina *S. pyogenes* (9). Najviše proučavani adhezini su lipoteihoična kiselina, M protein i protein koji veže fibronektin (FBP). Lipoteihoična kiselina se veže na stanice bukalne sluznice

čovjeka i adhezina je koji prvi dolazi u kontakt sa stanicama domaćina, omogućavajući ostalim adhezинима još čvršće vezanje.

Za M protein je utvrđeno da je odgovoran za adherenciju *S. pyogenes* na keratinocite kože (10). Proteini koji vežu fibronektin imaju važnu ulogu u vezivanju na stanice i ždrijela i kože (kutane Langerhansove stanice) te stanice respiratornog trakta. Najvažniji među tim proteinima su F1, F2 i PFBP. Uloga u adheziji proteina F1 dolazi više do izražaja u okolišu koji je bogat O₂ dok je u okolišu u kojem je veći parcijalni tlak CO₂ veća važnost M proteina. Na temelju ovog se može pretpostaviti da *S. pyogenes* za adheziju na stanice na površini kože koristi protein F1, dok za adheziju u dubljim tkivima koristi M protein (3). F1 protein također doprinosi i otpornosti *S. pyogenes* na fagocitozu.

U novije vrijeme je otkriveno da površinske strukture *S. pyogenes* slične pilima "pili-like" imaju glavnu ulogu u adherenciji bakterije na stanice faringealnog epitela i u stvaranju biofilma. Glavna građevna podjedinica ovih pila odgovara T antigenu *S. pyogenes* (11).

Osim navedenih čimbenika adherencije u novije vrijeme su opisani i neki drugi čimbenici važni za adherenciju *S. pyogenes*. Ustanovljeno je da određeni klon *S. pyogenes* serotipa M3 postao značajan patogen raširen diljem svijeta zahvaljujući posjedovanju bakteriofagom kodirane fosfolipaze A₂. Osim što doprinosi adherenciji *S. pyogenes* na faringealni epitel, ova fosfolipaza je uključena i u proces ulaska *S. pyogenes* unutar stanica domaćina tijekom razvijanja kliničke slike faringitisa (12).

Kolonizacija

Nakon što bakterija adherira na sluznicu i/ili kožu, tamo se mora i održati. Na životinjskom modelu je pokazano da se sojevi *S. pyogenes* koji imaju M protein okupljaju na bukalnoj i faringealnoj sluznici tvoreći mikrokolonije te se duže zadržavaju na toj sluznici bez obzira na to što sam M protein nije potreban za početnu adherenciju na tom području (13). Inkapsulirani sojevi *S. pyogenes* također

postizu bolju i trajniju kolonizaciju od sojeva koji nemaju kapsulu.

Ulazak u stanice domaćina

Dokazano je da, iako nije dominantno unutarstanični patogen, *S. pyogenes* može penetrirati u stanice respiratornog epitela čovjeka i tamo perzistirati (14). U proces ulaska u stanice domaćina uključeni su složeni mehanizmi koji uključuju M protein i F1 protein i kolagenu sličan streptokokni protein I. Bakterija se veže na površinske integrine stanice domaćina nakon čega slijedi preslagivanje citoskeleta i internalizacija streptokoka (15). Sposobnost *S. pyogenes* da ulazi u stanice i u njima perzistira se povezuje s neuspješnim terapijskim učinkom penicilina te rekurentnim tonzilitisom (16).

Proliferacija

Nakon adherencije na epitel orofarinksa relativno malog broja bakterijskih stanica, *S. pyogenes* se umnožava što dovodi do kliničke slike faringitisa. Proučavanje patogeneze faringitisa na životinjskom modelu dovelo je do spoznaje da umnožavanje *S. pyogenes* prethodi pojavi kliničke slike faringitisa te da za to umnožavanje bakterija ne treba hranjive tvari iz liziranih stanica domaćina, tj. liza stanica nije preduvjet za proliferaciju (17). Kako je ustanovljeno da ljudska slina u orofarinksu sadrži niske razine glukoze, zaključeno je da *S. pyogenes* mora imati neke druge izvore ugljika koji su mu potrebni za proliferaciju. Otkriveno je da *S. pyogenes* koristi u svom metabolizmu maltodekstrin koji dobiva degradacijom polisaharida. Za to koristi α -amilazu domaćina. Tako pribavljeni maltodekstrin se zatim unosi u stanicu bakterije dajući joj potrebnu energiju (18). Kako razina α -amilaze jako varira od osobe do osobe, moguće je da je to jedan od čimbenika koji određuju prijemčivost na infekciju sa SGA i razvoj faringitisa.

Izvanstanični čimbenici virulencije i patogenosti *S. pyogenes*

S. pyogenes izlučuje nekoliko izvanstaničnih čimbenika virulencije od kojih su najvažniji enzimi streptolizin O i S,

hijaluronidaza, streptokinaza, deoksiribonukleaza (streptodornaza), C5a peptidaza te toksini od koji su najvažniji streptokokni pirogeni egzotoksini (SPE), streptokokni superantigen A (SSA) i streptokokni mitogeni egzotoksin Z (SMEZ).

Streptokokni enzimi

Streptolizin O je dobio takav naziv zbog svoje nestabilnosti u prisustvu kisika. To je citolizin koji oštećuje membranu eritrocita (djeluje kao hemolizin) ali i membrane brojnih drugih stanica uključujući polimorfonuklearne leukocite, trombocite, srčane stanice sisavaca i stanice kulture tkiva (2). Zbog djelovanja streptolizina O nastaje i β -hemoliza (potpuna hemoliza) oko kolonija *S. pyogenes* koje porastu na krvnom agaru. Na streptolizin O se stvaraju zaštitna protutijela koja blokiraju njegovo hemolitičko djelovanje. Ta činjenica je osnova testa za određivanje titra protutijela na streptolizin O u serumu bolesnika "AntiStreptolizin O test (ASO) ili AST".

Streptolizin S je također hemolizin koji je dobio ime po tome što nastaje u prisustvu seruma ili nekih drugih spojeva kao što je serumski albumin ili α -lipoprotein. Spada među najjače poznate citotoksine. Nije inaktiviran kisikom ali je termolabilan. Kao i streptolizin O ima toksično djelovanje na polimorfonuklearne leukocite, trombocite i substancične organele. Na njega se ne stvaraju zaštitna protutijela. Većina sojeva SGA proizvodi oba ova hemolizina. Ponekad soj može lučiti samo jedan hemolizin a rijetko se događa da bakterija ne stvara ni jedan hemolizin.

S. pyogenes izlučuje i niz enzima koji potpomažu likvefakciju gnoja i omogućuju širenje bakterije kroz tkiva kao što se događa u slučajevima celulitisa ili nekrotizirajućeg fasciitisa. Primjer takvog enzima ja deoksiribonukleaza (DNA-aza) ili streptodornaza koja razgrađuje DNA. Opisana su četiri tipa DNA-aze: A, B, C i D. Hijaluronidaza je enzim koji razgrađuje hijaluronsku kiselinu vezivnog tkiva. Streptokinaza djeluje tako da razgrađuje ugruške konvertirajući plazminogen u plazmin. Specifična je za ljudski plazminogen (19).

C5a peptidaza je enzim proteaza koji razgrađuje moćni kemotaksin neutrofila C5a te se na taj način u samom početku infekcije smanjuje broj neutrofila na mjestu infekcije (19).

Streptokokni inhibitor komplemента (Sic) je protein koji produciraju M1 sojevi a koji inhibira lizu bakterija. Ovaj protein također pospješuje preživljavanje streptokoka, izbjegavanje fagocitoze i ulazak bakterije u stanice tako što se veže na protein eukariotskih stanica zvan ezrin (20).

Streptokokni egzotoksini

Streptokokni pirogeni (eritrogeni) egzotoksini (SPEs) su grupa toksina koja spada u tzv. superantigene i koja je odgovorna za nastanak šarlaha i streptokoknog sindroma toksičnog šoka (SSTS). Do danas je poznato 9 streptokoknih egzotoksina označenih kao SPEA, SPEC, SPEG, SPEH, SPEI, SPEJ, SPEK, SPEL i SPEM. Za proteine SPEB i SPEE je naknadno utvrđeno da nisu toksini nego da djeluju kao proteaze odnosno deoksiribonukleaza pa ih neki više ne uvrstavaju u egzotoksine SGA. SPEB je proteaza čije djelovanje je slabo izraženo u stadiju adhezije bakterije na sluznicu što omogućava bolje vezivanje M proteina i F1 proteina na stanice domaćina. U kasnijoj fazi SPEB ima ulogu u proteolizi površinskih molekula streptokoka i molekula stanice domaćina što streptokoku omogućava uspješnije širenje kroz tkiva. Kodiran je kromosomalno dok su SPA i SPC kodirani bakteriofagom. Pokazano je da sojevi SGA koji uzrokuju SSTS i šarlah najčešće luče SPA Toksin (21).

Superantigeni su moćni imunostimulatori koji se simultano vežu za molekule klase MHC II (izražene na B limfocitima, monocitima i dendritičkim stanicama) i za T stanice. Takvo vezivanje dovodi do aktivacije velikog broja T limfocita što pak dovodi do izrazite sekrecije specifičnih citokina kao što su TNF- α , interleukin 1 β te medijatora T stanica kao što su interleukin 2 i interferon γ . Oslobođanje tih imunomodulatora dovodi do aktivacije komplemента, koagulacije i fibrinolize što na kraju rezultira hipotenzijom, multiorganskim zatajenjem i šokom što je karakteristično za STSS. Upalni odgo-

vor potaknut streptokoknim pirogenim egzotoksinima ili superantigenima može dovesti do autoimunog odgovora i post-streptokoknih sekvela.(4).

Osjetljivost *S. pyogenes* na antibiotike

S. pyogenes je bakterija koja je još uvijek osjetljiva na penicilin. Što se tiče osjetljivosti na makrolide, problem je rastuća rezistencija na tu grupu antibiotika što je posljedica sve veće upotrebe makrolida. Zbog toga se pokazalo potrebnim, i danas je uvriježeno, ispitivati osjetljivost izolata *S. pyogenes* u mikrobiološkom laboratoriju na makrolide (eritromicin, klaritromicin, azitromicin) i linkozamide (klindamicin). U 2009. godini u Hrvatskoj je zabilježena rezistencija na makrolide od 9% te na klindamicin od 6% što je nešto niže od rezistencije zabilježene u 2008. godini kada je na makrolide bilo rezistentno 13% a na klindamicin 7% sojeva *S. pyogenes*. (22). Rezistencija sojeva testiranih u KBC Split je bila nešto viša od prosjeka za Hrvatsku te je iznosila u 2009. godini 11% na makrolide te 10% na klindamicin. U nekim sredinama zabilježena je u tom istom razdoblju izrazito povećana stopa rezistencije sojeva *S. pyogenes* na makrolide u odnosu na hrvatski prosjek. Tako je 2009. u Dubrovniku 37% a u Čakovcu 20% sojeva bilo rezistentno na makrolide (22). Mehanizmi rezistencije na makrolide u *S. pyogenes* su isti kao i u *Streptococcus pneumoniae* - radi se ili o promjeni ciljnog mjesta djelovanja antibiotika na ribosomu ili o aktivnom izbacivanju antibiotika iz bakterijske stanice. U sojeva *S. pyogenes* u Hrvatskoj prevladava tzv. M tip rezistencije koja je kodirana *mef* genima a podrazumijeva aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice. Očituje se kao rezistencija na makrolide ali ne i na klindamicin.

Mikrobiološka dijagnostika infekcija koje uzrokuje *Streptococcus pyogenes*

Najčešći biološki uzorak u kojem se dokazuje prisustvo *S. pyogenes* je obrisak ždrijela koji se uzima na uobičajeni način. Od drugih mogućih uzoraka na mikrobiološku obradu se šalju obrisak rane, eksudat rane, iskašljaj, punktati,

likvor, krv. Mikrobiološke metode u dijagnostici bolesti koje uzrokuje *S. pyogenes* obuhvaćaju direktni mikroskopski preparat obojen po Gramu, kultivaciju bakterije, izravno dokazivanje prisutstva antigena *S. pyogenes* u bolesničkom uzorku te pretraživanje seruma bolesnika na prisustvo protutijela na različite antigene bakterije.

Direktni mikroskopski preparat obojen po Gramu

Ova metoda se u prvom redu primjenjuje pri obradi primarno sterilnih uzoraka kad se uočavanjem Gram pozitivnih koka tipične morfologije može postaviti preliminarna dijagnoza koja se mora potvrditi izolacijom bakterije. Gram preparat obriska ždrijela nema opravdanje jer su u ždrijelu prisutne brojne bakterije fiziološke flore, među njima i streptokoki pa preparat nema dijagnostičku vrijednost.

Izolacija

Izolacija *S. pyogenes* iz obriska ždrijela predstavlja zlatni standard u dijagnostici faringitisa. *S. pyogenes* nije bakterija zahtjevnost za kultivaciju iz biološkog uzorka. Uzgaja se relativno lako na podlozi krvnom agaru uz povišenu koncentraciju CO₂. Nakon vremena inkubacije od 24-48 h porastu tipične kolonije sa izraženom zonom β-hemolize. Bakterija se identificira na temelju svoje osjetljivosti na antibiotik bacitracin za što je potrebno dodatno vrijeme inkubacije od najmanje 24h. *S. pyogenes* se može brže identificirati dokazom grupnog A antigena postupkom koaglutinacije na stakalcu što se može izvesti za 10-ak minuta.

Detekcija antigena *S. pyogenes* u uzorku (brzi test)

Tzv. "brzi testovi" su testovi kojima se dokazuje prisustvo grupnog ugljikohidratnog antigena A *S. pyogenes* direktno u brisu ždrijela. Ovakvi testovi su razvijani od 1980-ih godina. Prvi testovi su bili aglutinacijski a zamijenili su ih enzimski imunoesaji. Nakon toga su se počeli koristiti imunokromatografski testovi. U kromatografskom testu se specifična protutijela vežu za antigen *S. pyogenes*

koji se prethodno ekstrahira. Test se lako izvodi u vremenu od 10 min te se očitava golim okom - notira se pojava obojane linije. Ovi testovi imaju odličnu specifičnost (do 99%). Tako visoka specifičnost omogućava da se u slučaju da je test pozitivan odmah započne terapija (23). Nedostatak ovih testova je nedovoljno visoka osjetljivost koja varira od 62% do 100% (23, 24). Rezultat brzog testa može biti negativan kada je prisutan mali broj bakterija ili zbog neiskustva osoblja koje izvodi test pa u tom slučaju treba napraviti kultivaciju (25). Smatra se da je široka upotreba ovakvih brzih testova dovela do smanjenja propisivanja antibiotske terapije u odnosu na vrijeme prije uvođenja brzih testova te na taj način potencijalno doprinijelo smanjenju antibiotske rezistencije (26). U slučaju da je test negativan preporuča se potvrda kultivacijom obriska ždrijela, osobito u djece i adolescenata (27).

Serološke metode

Od seroloških metoda u dijagnostici bolesti koje uzrokuje *S. pyogenes* može se određivati prisustvo protutijela u serumu bolesnika na celularne komponente bakterije (M protein, grupni A antigen) i na ekstracelularne komponente (streptolizin O, hijaluronidaza, DNaza B, NADaza i streptokinaza) (1). Najčešće se određuje titar protutijela na streptolizin O-ASO titar. Smatra se da je produkcija ASO protutijela dobra nakon faringitisa i tonzilitisa a da je loša u slučaju impetiga i pioderme. Lažno pozitivni titrovi mogu biti rezultat kontaminiranog seruma ili seruma s primjesama žuči u bolesnika s bolešću jetre. Serološke metode su korisne u dokazivanju infekcije s SGA u osoba koje nemaju znakove svježih infekcija. ASO titar viši od 200 jedinica smatra se pozitivnim. Titar ovisi o dobi bolesnika, pa se smatra da je normalni ASO titar u predškolske djece <200 jedinica/ml, u školske djece <300 te u odraslih <200 jedinica/ml. (28). Određivanje ASO titra u jednom uzorku seruma može imati vrlo malo značenje. Idealno bi bilo odrediti ASO titar u akutnoj fazi bolesti i ponoviti testiranje u rekonvalescentnoj fazi, nakon 14-28 dana (29).

LITERATURA

- Ruoff KL, Whiley RA, Beighton D. Streptococcus. U: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, ur. Manual of clinical microbiology, 8. izd. Washington: ASM PRESS, 2003; 405-21.
- Kalenić S. Streptokoki. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, ur. Medicinska mikrobiologija i mikologija, 2. izd. Zagreb: Merkur A.B.D., 2001; 141-60.
- Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. Lancet Infect Dis 2003; 3: 191-200.
- Cunningham M. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microb Reviews 2000; 13: 470-511.
- Johannson L, Thulin P, Low DE, Norby-Teiglund A. Getting under the skin: the immunopathogenesis of Streptococcus pyogenes deep tissue infections. Clin Infect Dis 2010; 51: 58-65.
- O'Brien KL, Beall B, Barrett NL et al. Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. Clin Infect Dis 2002; 35: 268-76.
- Dale JB, Chiang EY, Liu S, Courtney HS, Hasty DL. New protective antigen of group A streptococci. J Clin Invest 1999; 103: 1261-8.
- Johnson DR, Stevens DI, Kaplan L. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. J Infect Dis 1992; 166: 374-82.
- Courtney HS, Hasty DL, Dale JB. Molecular mechanisms of adhesion, colonization, and invasion of group A streptococci. Ann Med 2002; 34: 77-87.
- 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.
- Mora M, Bensi G, Capo S, Faluggi F et al. Group A streptococcus produce pilus-like structures containing protective antigens and Lancefield T antigens. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 15641-6.
- Sitkiewicz I, Nagiec MJ, Sumpy P, Butler SD, Cywes-Bentley C, Musser JM. Emergence of a bacterial clone with enhanced virulence by acquisition of a phage encoding a secreted phospholipase A2. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103: 16009-14.
- Hollingshead SK, Simecka JW, Michalek SM. Role of M protein in pharyngeal colonization by group A streptococci in rats. Infect Immun 1993; 61: 2277-83.
- Wang B, Cue D, Cleary P. Intracellular invasion by Streptococcus pyogenes: invasins, host receptors, and relevance to human disease. U: Fischetti V, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy

DA, Rodd JI, ur. Gram-positive pathogens Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2006; 29-36.

- Wang B, Yurecko RS, Dedhar S, Cleary PP. Integrin-linked kinase is an essential link between integrins and uptake of bacterial pathogens by epithelial cells. Cell Microbiol 2006; 8: 257-66.
- Osterlund A, Pupa R, Nikkila T, Scheynius A, Engstrand L. Intracellular reservoir of Streptococcus pyogenes in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis. Laryngoscope 1997; 107: 640-7.
- Virtaneva K, Porcella SF, Graham MR, Ireland RM, Johnson CA, Ricklefs SM et al. Longitudinal analysis of the group A Streptococcus transcriptome in experimental pharyngitis in cynomolgus macaques. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 9014-9.
- Shelburne SA, Keith DB, Davenport MT, Horstmann N, Brennan RG, Musser JM. Molecular characterization of group A Streptococcus maltodextrin catabolism and its role in pharyngitis. Mol Microbiol 2008; 69: 436-52.
- Olsen RJ, Shelburne SA, Musser JM. Molecular mechanism underlying group A streptococcal pathogenesis. Cell Microbiol 2009; 11: 1-12.
- Hoe NP, Ireland RM, DeLeo FR, Gowen BB, Dorward DW, Voyich JM et al. Insight into the molecular basis of pathogen abundance: group A Streptococcus inhibitor of complement inhibits bacterial adherence and internalization into human cells. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 7646-51.
- Weeks CR, Ferretti JJ. Nucleotide sequence of the type A streptococcal exotoxine (erythrogenic toxin) gene from Streptococcus pyogenes bacteriophage T12. Infect Immun 1986; 52: 144-50.
- Tambić T, Tambić-Andrašević A. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH. U: Tambić T, Tambić-Andrašević A, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2009. g. Zagreb: AMZH., 2010; 20.
- Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. Clin Microb Rev 2004; 17: 571-80.
- Lasseter GM, McNulty C, Hobbs R, Mant D, Little P. In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections. Family Practice 2009; 26: 437-44.
- Fox JV, Cohen DM, Marcon MJ et al. Performance of rapid streptococcal antigen testing varies by personnel. J Clin Microbiol 2006; 44: 3918-22.
- Ayanrouh S, Waseem M, Quee F, Humphrey A, Reynolds T. Impact of rapid streptococcal test on antibiotic use in a pediatric emergen-

cy department. Pediatr Emerg Care 2009; 25: 748-50.

- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 2002; 35: 113-25.
- Kaplan EL, Rothermel CD, Johnson DR. Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers: normal values for children ages 2 to 12 in the United States. Pediatrics. 1998; 101: 86-8.
- Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: practical approach for the pediatrician or primary care physician. Pediatr Infect Dis 2002; 21: 420-6.

Summary

STREPTOCOCCUS PYOGENES: FACTORS OF PATHOGENICITY, SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS AND DIAGNOSTICS

M. Tonkić, I. Goić-Baršić

Streptococcus pyogenes is one of the most common cause of infections in humans. It mostly causes pharyngitis and a number of other infections. S. pyogenes possesses a number of cellular and extracellular pathogenicity factors that protect bacteria from host immune response, allowing the adherence of bacteria to the epithelium, colonization, entry into cells and penetration into deeper tissues. Microbiological methods for diagnosis of infections caused by S. pyogenes - direct microscopy, isolation of bacteria, rapid tests and serological methods (detection of antibody in the serum of patients to antigens of streptococcus) are used. S. pyogenes is a bacterium still penicillin sensitive, but certain strains are resistant to macrolides and linkozamide. In 2009, the rates of macrolide and clindamycin resistance recorded in Croatia were 9% and 6%, respectively. Therefore, it is shown that the susceptibility testing to macrolides and linkozamide of S. pyogenes isolates should be performed routinely.

Descriptors: STREPTOCOCCUS PYOGENES, PATHOGENICITY, ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY, DIAGNOSTICS