




Izvorni rad | Original article

Bolesti uzrokovane streptokokom grupe A: pojava i javnozdravstveni značaj u vrijeme pandemije COVID-19

Diseases caused by group A streptococci: burden and public health significance during the COVID-19 pandemic

Anamarija Jurčev Savičević^{1,2,3} , Marijana Čarija², Sanja Kurečić Filipović⁴, Željka Karin^{1,2,3}, Duje Rakić⁵

¹ Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije

² Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

⁴ Hrvatski zavod za javno zdravstvo

⁵ Klinika za dječje bolesti, KBC Split

Ključne riječi

PIOGENI STREPTOKOK; STREPTOKOK GRUPE A; ANGINA; ŠARLAH; ERIZIPEL; HRVATSKA

SAŽETAK. Cilj: S pojavom bolesti COVID-19 primijetilo se smanjenje broja infekcija respiratornim patogenima, što je bilo najizraženije na početku pandemije. Cilj ovoga rada je prikaz pojavnosti neinvazivnih i invazivnih bolesti izazvanih streptokokom grupe A u Hrvatskoj tri godine prije (2017. – 2019.) i tijekom tri pandemijske godine (2020. – 2022.). *Ispitanici i metode:* U ovo retrospektivno istraživanje uključeni su svi bolesnici s dijagnozama streptokokne angine, šarlaha, erizipela, bakterijskog meningitisa i sepse prijavljeni u Registar zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i sve epidemije izazvane streptokokom grupe A od 2017. do 2022. godine prijavljene Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. *Rezultati:* Uočen je značajno veći broj prijavljenih streptokoknih angina, šarlaha i erizipela prije pandemije u odnosu na tri pandemijske godine ($p = 0,0086$, $p = 0,0276$, $p = 0,0017$). Primjetna je izrazita sezonalnost kod streptokokne angine i šarlaha samo u pretpandemijsko doba. Kod angine se najveći broj oboljelih bilježio od rujna do prosinca ($p = 0,0003$), a kod šarlaha od siječnja do ožujka ($p = 0,0039$). Što se tiče bakterijske sepse i meningitisa uzrokovanih piogenim streptokokom, ne postoji značajna razlika u broju prijavljenih bolesnika u dva promatrana razdoblja. Zabilježeno je 35 epidemija streptokokne angine s 277 oboljelih te šest epidemija šarlaha s 51 oboljelom osobom. Najviše epidemija zabilježeno je u vrtićima (33 s 293 oboljelih), potom su zabilježene u obiteljima (šest s 20 oboljelih) te školama (dvije s 15 oboljelih) što je sukladno dominantnoj dobnoj distribuciji oboljelih. *Zaključak:* Zabilježen je manji broj streptokoknih infekcija tijekom tri pandemijske godine u odnosu na godine prije pandemije. Kako se smatra da je sa smanjenjem prakticiranja nefarmakoloških mjera prevencije širenja COVID-19 moguć porast broja oboljelih, treba nastaviti pažljivo i pouzdano nadzirati kretanje streptokokoza. S obzirom na mogućnost ozbiljnih oblika bolesti, važno je da se slučajevi šarlaha i streptokokne angine odmah liječe antibioticima kako bi se ograničilo daljnje širenje i smanjio rizik od potencijalnih komplikacija. Dominirajuća pojava epidemija u vrtićima upućuje na potrebu educiranja zaposlenika vrtića, pomnog nadzora pobola od strane vrtićkoga zdravstvenog osoblja te brzu komunikaciju s nadležnim epidemiologom. Kako se ove bolesti ne mogu prevenirati cijepljenjem, ostaju kontinuiranim izazovom i kliničarima i liječnicima preventivne medicine.

Key words

STREPTOCOCCUS PYOGENES; STREPTOCOCCUS GROUP A; SORE THORAT; SCARLET FEVER; ERYSIPELAS; CROATIA

SUMMARY. Aim: With the emergence of COVID-19, a decrease in the number of infections with respiratory pathogens was observed, which was most pronounced at the beginning of the pandemic. The aim of this work is to present the incidence of non-invasive and invasive diseases caused by group A streptococcus in Croatia three years before (2017–2019) and during three pandemic years (2020–2022). *Participants and methods:* All patients registered in the Register of Infectious Diseases of the Croatian Institute of Public Health with the diagnosis of streptococcal pharyngitis, scarlet fever, erysipelas and bacterial meningitis, sepsis and all outbreaks caused by *Streptococcus* group A from 2017–2022 notified to the Infectious Diseases Epidemiology Division of the Croatian Institute of Public Health were included in this retrospective study. *Results:* A significantly higher number of reported streptococcal pharyngitis, scarlet fever and erysipelas was observed before the pandemic compared to the three pandemic years ($p = 0.0086$, $p = 0.0276$, $p = 0.0017$). A distinct seasonality was observed in streptococcal angina and scarlet fever only in the pre-pandemic era. With angina, the largest number of patients was recorded from September to December ($p = 0.0003$), and with scarlet fever from January to March ($p = 0.0039$). Regarding bacterial sepsis and meningitis caused by this pathogen, there is no significant difference in the

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. prim. dr. sc. Anamarija Jurčev Savičević, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-1430-7041>,

Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Vukovarska ul. 46, 21000 Split; e-pošta: anamarijajs@gmail.com

number of reported patients in the two observed periods. A total of 35 epidemics of streptococcal pharyngitis with 277 patients and six epidemics of scarlet fever with 51 patients were recorded. Most epidemics were recorded in kindergartens (33 with 293 patients), with outbreaks in families following (six with 20 patients) and schools (two with 15 patients), which is in accordance with the dominant age distribution of the patients. *Conclusion:* A lower number of streptococcal infections was recorded during the three pandemic years compared to the years before the pandemic. As it is considered that with a reduction in the practice of non-pharmacological measures to prevent the spread of COVID-19, an increase in the number of patients is possible, the burden of streptococci should be carefully and reliably monitored. Therefore, the burden of streptococci should be carefully and reliably monitored. Given the possibility of serious forms of the disease, it is important that cases of scarlet fever and strep throat are treated immediately with antibiotics to limit further spread and reduce the risk of potential complications. Dominant occurrence of outbreaks in kindergartens points to the need for education of kindergarten employees, close monitoring of illnesses by the kindergarten health staff, and quick communication with the competent epidemiologist. As these diseases cannot be prevented by vaccination, they remain a continuous challenge for both clinicians and doctors of preventive medicine.

Streptococcus pyogenes, često nazivan i beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A), uzročnik je cijelog niza različitih bolesti, u rasponu od blagih lokaliziranih infekcija do potencijalno smrtonosnih invazivnih infekcija, što ga čini jedinstvenim patogenom. Uz najčešću kliničku manifestaciju upale ždrijela/tonzila, ovaj uzročnik izaziva i šarlah, erizipel, impetigo, piodermiju, puerperalnu vrućicu, upalu uha, mastoiditis, celulitis, sepsu, upalu pluća, peritonizilitis te infekcije rana. Također uzrokuje rijetke invazivne infekcije poput nekrotizirajućeg fasciitisa i sindroma toksičnog šoka koji su povezani s visokim morbiditetom i mortalitetom. Neučinkovito liječenje infekcija uzrokovanih piogenim streptokokom može rezultirati postinfekcijskim sekvelama – akutnom reumatskom groznicom i poststreptokoknim glomerulonefritom.¹

Streptokok se prenosi kapljičnim putem, kontaktom ruku s iscjerkom iz nosa ili s kontaminiranim predmetima ili površinama, kontaktom kože s kontaminiranim lezijama ili kontaminiranim izvorima hrane. Pitanje prijenosa kapljičnim jezgrama ostaje otvoreno. Sojevi BHS-A mogu ući u kožu putem abrazija i kožnih lezija te dovesti do erizipela ili celulitisa.¹ Također, BHS-A može izazvati infekciju u mišićima i fascijama, što rezultira miozitisom i nekrotizirajućim fasciitisom, obično nakon blage traume, te može rezultirati sindromom toksičnog šoka. *S. pyogenes* može uzrokovati infekciju vaginalne sluznice i maternice uzrokujući septicemiju.²

Naše opće razumijevanje pojavnosti bolesti izazvanih BHS-A relativno je slabo u usporedbi s drugim zaraznim bolestima. Mnoge zemlje s uspostavljenim sustavima nadzora zaraznih bolesti najčešće ih ne prate. U nekoliko europskih zemalja prati se BHS-A kroz pojavnost neinvazivnih, ali i invazivnih bolesti, što ne pruža dovoljno podataka da se pouzdano procijeni razina cirkulacije ovog patogena na razini Europe.²

Smatra se da u svijetu najmanje 517.000 smrtnih slučajeva nastane zbog posljedica infekcije s BHS-A (akutne reumatske groznice, reumatske bolesti srca,

poststreptokoknog glomerulonefritisa i invazivnih infekcija). Prevalencija takvih bolesti iznosi globalno najmanje 18,1 milijun, s 1,78 milijuna novih slučajeva svake godine. Godišnje se zabilježi 470.000 novooboljelih od akutne reumatske groznice i 282.000 novooboljelih od reumatske bolesti srca. Dodatnih 111 milijuna prevalentnih slučajeva streptokoknih piodermija bilježi se na godišnjoj razini u svijetu.^{3,4} U Sjedinjenim Državama, primjerice, 5 – 30% slučajeva faringitisa u djece i 5 – 20% slučajeva faringitisa godišnje u odraslih uzrokovano je piogenim streptokokom.¹ U novijem sustavnom pregledu procijenjeno je da 288,6 milijuna djece ispod pet godina oboli od streptokokne upale ždrijela godišnje u svijetu.⁵ Infekcije izazvane piogenim streptokokom uzrokuju značajan pobol i smrtnost, izraženiji u manje razvijenim dijelovima svijeta, iako su i dalje relativno važne bolesti i u razvijenim zemljama.^{4,5}

S pojavom COVID-19 primijetilo se smanjenje broja infekcija izazvanih respiratornim patogenima općenito, uključujući virus influenzae i respiratorni sincicijski virus, što je bilo najizraženije na početku pandemije te se nastavilo u različitim stupnjevima kroz sljedeće valove infekcija sa SARS-CoV-2. Smanjena pojavnost infekcija u zajednici rezultirala je smanjenim brojem hospitalizacija i smrtnih slučajeva povezanih s respiratornim infekcijama koje nisu bile vezane uz SARS-CoV-2.⁶ To se uočilo i vezano za obolijevanje djece od varičela, ospica, hripavca, streptokokne, pneumokokne i meningokokne invazivne bolesti, tuberkuloze...⁷⁻⁹ U longitudinalnom retrospektivnom kohortnom istraživanju u Japanu koje je obuhvatilo 369.210 izolata bakterijskih kultura hospitaliziranih bolesnika u ranoj fazi pandemije COVID-19 utvrđen je značajno smanjen broj izolata bakterija koje se prenose kapljično (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pyogenes*).¹⁰ Veliko multicentrično istraživanje koje je obuhvatilo 27 laboratorija iz 26 zemalja pokazalo je smanjenje broja oboljelih od invazivnih bolesti uzrokovanih bakterijama *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Neisse-*

ria meningitidis. Međutim, isto nije zabilježeno kod broja prijava infekcija izazvanih bakterijom *Streptococcus agalactiae* ili infekcija mokraćnog sustava.¹¹ Takvi podatci govore u prilog zaključku da je razumno pretpostaviti da je došlo do stvarnog smanjenja broja invazivnih respiratornih infekcija, a ne potprijavlivanja.¹¹

Više istraživanja kao razlog smanjene incidencije respiratornih patogena spominjalo je korištenje nefarmakoloških mjera (nošenje maski, pranje ruku, dezinfekcija) za sprječavanje širenja COVID-19 te različite oblike socijalnog distanciranja (ostanak kod kuće, izbjegavanje kontakta s osobama izvan kućanstva) koji su mahom nazivani *lockdown*.^{7,8,12,13} Ovaj kolateralni učinak protuepidemijskih mjera kratkoročno je bio dobrodošao jer je smanjio pritisak na zdravstveni sustav non-COVID-19 patologijom u vrijeme preopterećenja pandemijskim bremenom. Međutim, pojavile su se bojazni da će nedostatak imunološke stimulacije zbog smanjene cirkulacije mikroorganizama i smanjenih cijepnih obuhvata dovesti do svojevrstnog „imunološkog duga“ koji bi mogao imati negativne posljedice kad pandemija bude pod kontrolom, a nefarmakološke mjere ukinute.¹²

U prosincu 2022. Europski centar za kontrolu i prevenciju bolesti upozorio je na porast invazivnih infekcija izazvanih BHS-A (iBHS-A) u više europskih zemalja (Irska, Francuska, Nizozemska, Švedska i Ujedinjeno Kraljevstvo) kao i šarlaha, posebno od rujna 2022. godine. U isto vrijeme, prijavljeno je i nekoliko smrtnih ishoda povezanih s invazivnim BHS-A među djecom mlađom od deset godina.¹⁴ Premda je ovo predmet trenutnoga intenzivnog praćenja, rana tipizacijska istraživanja sugeriraju da ovaj porast slučajeva nije vezan za specifičan ili novi soj piogenog streptokoka, niti porast antibiotske rezistencije.¹⁴ U hrvatskom sustavu praćenja zaraznih bolesti obveznom prijavljivanju podliježu angina, šarlah, erizipel, a invazivni oblici bolesti uzrokovani streptokokom grupe A prijavljuju se pod entitetom bakterijske sepse i bakterijskog meningitisa. Vezano uz pad prijavljenih respiratornih infekcija tijekom pandemije COVID-19 te nedavni zabilježeni porast invazivnih streptokoknih infekcija u Europi, cilj ovoga rada jest prikaz pojavnosti neinvazivnih i invazivnih bolesti izazvanih streptokokom grupe A u Hrvatskoj i njihova grupiranja te usporedba prosječnog broja novooboljelih prije i tijekom tri pandemijske godine.

Ispitanici i metode

U ovo retrospektivno istraživanje uključeni su svi bolesnici s dijagnozama streptokokne angine, šarlaha, erizipela te bakterijskog meningitisa i sepse izazvanih streptokokom grupe A koji su prijavljeni u Registar zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

(HZJZ) od 2017. do 2022. godine. Podatci su se analizirali za cijelo promatrano razdoblje i unutar dvije podskupine: bolesnici prijavljeni prije pandemije COVID-19 u 2017., 2018. i 2019. godini (period prije COVID-19) i tijekom tri pandemijske godine, u 2020., 2021. i 2022. godini (period za vrijeme COVID-19). Za godinu 2022. korišteni su preliminarni podatci.

Također su uključene sve prijave epidemija streptokokne angine i šarlaha od 2017. do 2022. godine.

Sukladno Definicijama za bolesti koje podliježu obvezi prijavljivanja prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, a nisu među bolestima koje je odredila Europska unija¹⁵, streptokokne infekcije se dijagnosticiraju na osnovi tipične kliničke slike i/ili mikrobiološke potvrde uzročnika (pozitivna kultura, brzi antigenski test brisa nazofarinksa, serologija) te se prijavljuju nadležnom županijskom zavodu za javno zdravstvo. Na nacionalnoj razini, prijave sumira i analizira Odjel za praćenje zaraznih bolesti Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Prijave zaraznih bolesti ulaze u Registar zaraznih bolesti HZJZ-a koji je izvor agregiranih podataka za ovo istraživanje.

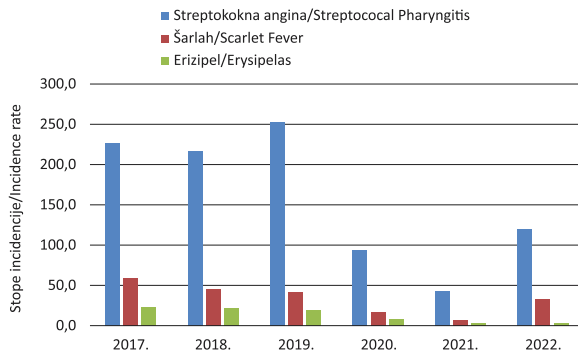
Za određivanje statističke značajnosti razlike srednjih vrijednosti godišnjeg broja oboljelih od streptokokne angine, šarlaha te erizipela prije pandemije COVID-19 i u tijeku pandemije COVID-19 korišten je dvostrani t-test za usporedbu srednjih vrijednosti uz pretpostavku nejednakih varijanci, uz izračun Cohenovog D za jakost efekta.

Za ispitivanje sezonalnosti broja oboljelih od streptokokne angine, šarlaha i erizipela podatke o mjesecom broju oboljelih grupirali smo u četiri tromjesečja čije smo srednje godišnje vrijednosti uspoređivali pomoću testa ANOVA. Za jakost efekta izračunali smo η^2 .

Za određivanje statističke značajnosti razlike srednjih vrijednosti godišnjeg broja oboljelih od streptokokne angine, šarlaha te erizipela u periodu pred COVID-19 i COVID-19 periodu koristili smo dvostrani t-test za usporedbu srednjih vrijednosti uz pretpostavku nejednakih varijanci, uz izračun Cohenovog D za jakost efekta.

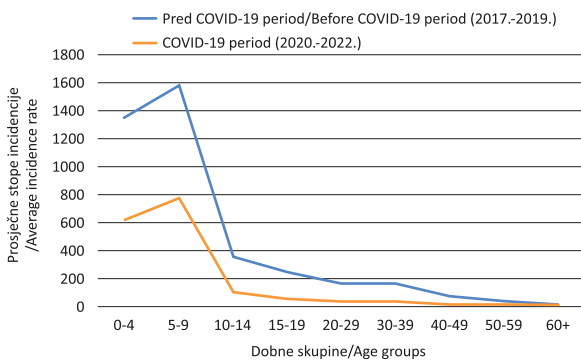
Za određivanje statističke značajnosti razlike srednjih vrijednosti godišnjeg broja oboljelih od streptokokne angine, šarlaha te erizipela kod muških i ženskih bolesnika koristili smo dvostrani t-test za usporedbu srednjih vrijednosti uz pretpostavku nejednakih varijanci, uz izračun Cohenovog D za jakost efekta.

Srednje vrijednosti godišnjeg broja oboljelih i godišnjeg broja umrlih od bakterijske sepse i bakterijskog meningitisa, kao i srednje vrijednosti godišnjeg broja oboljelih i umrlih od bakterijske sepse i bakterijskog meningitisa uzrokovanih betahemolitičkim streptokokom grupe A u periodu pred COVID-19 i COVID-19



SLIKA 1. STOPE INCIDENCIJE STREPTOKOKNE ANGINE, ŠARLAHA I ERIZIPELA U HRVATSKOJ, 2017. – 2022.

FIGURE 1. INCIDENCE RATES OF STREPTOCOCCAL PHARYNGITIS, SCARLET FEVER AND ERYSIPELAS IN CROATIA, 2017–2022.



SLIKA 2. PROSJEČNE DOBNO-SPECIFIČNE STOPE STREPTOKOKNE ANGINE U HRVATSKOJ, PERIOD PRED COVID-19 (2017. – 2019.) I COVID-19 PERIOD (2020. – 2022.)

FIGURE 2. AVERAGE AGE-SPECIFIC RATES OF STREPTOCOCCAL PHARYNGITIS IN CROATIA, PERIOD BEFORE COVID-19 (2017–2019) AND COVID-19 PERIOD (2020–2022)

periodu, te srednje vrijednosti godišnjeg broja epidemija u periodu pred COVID-19 i COVID-19 periodu uspoređivali smo dvostranim t-testom za usporedbu srednjih vrijednosti uz pretpostavku nejednakih varijanci, uz izračun Cohenovog D za jakost efekta.

Za razinu statističke značajnosti u svim testovima prihvaćena je vrijednost $p < 0,05$.

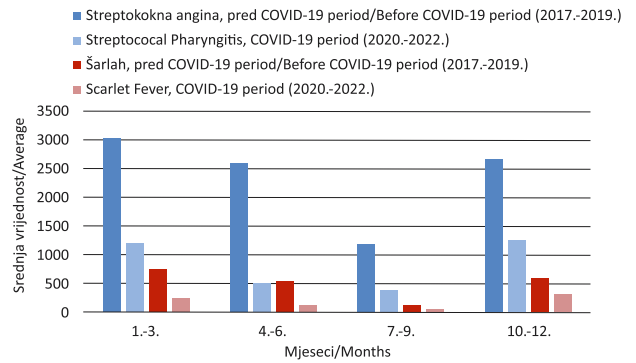
Za izračun grube stope i dobno specifične stope oboljelih od streptokokne angine, šarlaha i erizipela do uključivo 2021. godine korišteni su podatci Državnog zavoda za statistiku.¹⁶

Za 2022. godinu korišteni su isti podatci o procjeni broja stanovnika sredinom godine kao za 2021. godinu. Grube stope i dobno specifične stope računane su na 100.000 stanovnika Republike Hrvatske.

Za izračune i statističke testove koristili smo *Microsoft Office Standard 2013 Excel software package*.

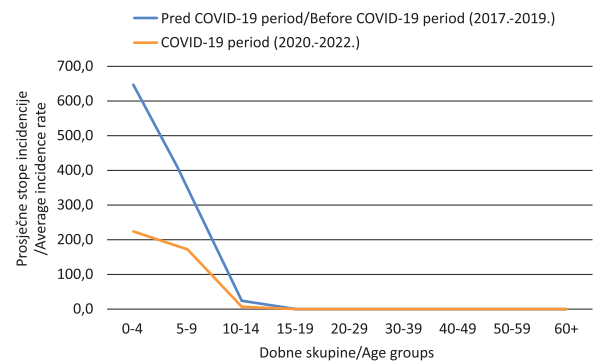
Rezultati

U promatranom šestogodišnjem razdoblju prijavljeno je 38.681 oboljelih od streptokokne angine. Pro-



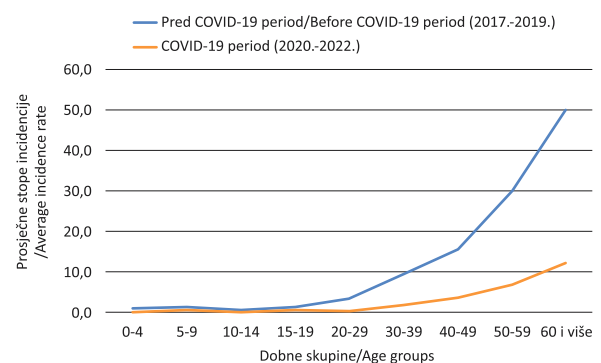
SLIKA 3. PROSJEČAN BROJ OBOLJELIH OD STREPTOKOKNE ANGINE I ŠARLAHA PO TROMJESEČJIMA, PERIOD PRED COVID-19 (2017. – 2019.) I COVID-19 PERIOD (2020. – 2022.)

FIGURE 3. AVERAGE NUMBER OF CASES OF STREPTOCOCCAL PHARYNGITIS AND SCARLET FEVER BY TRIMESTER, PERIOD BEFORE COVID-19 (2017–2019) AND COVID-19 PERIOD (2020–2022)



SLIKA 4. PROSJEČNE DOBNO-SPECIFIČNE STOPE ŠARLAHA U HRVATSKOJ, PERIOD PRED COVID-19 (2017. – 2019.) I COVID-19 PERIOD (2020. – 2022.)

FIGURE 4. AVERAGE AGE-SPECIFIC INCIDENCE RATES OF SCARLET FEVER IN CROATIA, PERIOD BEFORE COVID-19 (2017–2019) AND COVID-19 PERIOD (2020–2022)



SLIKA 5. PROSJEČNE DOBNO-SPECIFIČNE STOPE ERIZIPELA U HRVATSKOJ, PERIOD PRED COVID-19 (2017. – 2019.) I COVID-19 PERIOD (2020. – 2022.)

FIGURE 5. AVERAGE AGE-SPECIFIC INCIDENCE RATES OF ERYSIPELAS IN CROATIA, PERIOD BEFORE COVID-19 (2017–2019) AND COVID-19 PERIOD (2020–2022)

sječna stopa incidencije prije pandemije iznosila je 232,3/100.000, a nakon početka pandemije 86/100.000. Stope incidencije prikazane su na slici 1. Uočen je značajno veći broj prijavljenih streptokoknih angina prije pandemije COVID-19 (2017. – 2019.) u odnosu na prijavljene tijekom pandemije (2020. – 2022.) (t test = 6,16, p = 0,0086, Cohen's D = 5,0). Nema razlike u obolijevanju ovisno o spolu (t test = 0,39, p = 0,7023).

Najviše dobno-specifične stope incidencije streptokokne angine u oba promatrana razdoblja zabilježene su u dječjoj dobi, od 5 do 9 godina, a nakon toga od rođenja do 4. godine te sa starošću stope opadaju (slika 2).

Promatrajući raspodjelu oboljelih po tromjesečjima, pokazala se izrazita sezonalnost u pretpandemijsko doba, kad se najveći broj oboljelih bilježio u zadnjem tromjesečju (rujan – prosinac) (F [3,8] = 21,86, p = 0,0003, $\eta^2 = 0,89$). Navedena sezonalnost nije zamijećena u doba pandemije (F [3,8] = 0,63, p = 0,6141). U oba promatrana razdoblja najviše slučajeva streptokokne angine bilježilo se tijekom hladnijih mjeseci, u prvom i zadnjem tromjesečju godine (slika 3). Vezano za broj prijava po mjesecima, u prosincu 2022. godine prijavljeno je 40% više prijava od prosjeka u istom mjesecu u godinama prije pandemije.

U promatranom razdoblju oboljelo je 8.257 osoba od šarlaha, značajno manje tijekom pandemije COVID-19 u odnosu na pretpandemijske godine (t test = 3,39, p = 0,0276, Cohen's D = 2,8) (slika 1). Prosječna stopa incidencije prije pandemije iznosila je 49,3/100.000, a tijekom pandemije 18,7/100.000. Nije uočena značajna razlika u obolijevanju ovisno o spolu (t test = 1,01, p = 0,3288).

Najviše dobno-specifične stope incidencije zabilježene su u dječjoj dobi, od 5 do 9 godina, a nakon toga od rođenja do 4. godine te sa starošću stope incidencije šarlaha opadaju (slika 4).

Kada se analizirala raspodjela oboljelih od šarlaha po tromjesečjima, pokazala se izrazita sezonalnost u pretpandemijsko doba, kad se najveći broj oboljelih bilježio u prvom tromjesečju (siječanj – ožujak) (F [3,8] = 10,40, p = 0,0039, $\eta^2 = 0,7959$). Navedena sezonalnost nije zamijećena u doba pandemije (F [3,8] = 0,64, p = 0,6127) (slika 3). U oba promatrana razdoblja najviše slučajeva šarlaha zabilježeno je tijekom hladnijih mjeseci, u prvom i zadnjem tromjesečju godine. Vezano za broj prijava po mjesecima, u prosincu 2022. godine udio prijava šarlaha je viši od udjela prijava u istom mjesecu u godinama prije pandemije.

U promatranom razdoblju prijavljeno je 3.342 osoba oboljelih od erizipela. Prosječna stopa incidencije prije pandemije iznosila je 22/100.000, a tijekom pandemije 5,4/100.000. Uočeno je statistički značajno manje oboljelih tijekom pandemije (t test = 7,49, p = 0,0017, Cohen's D = 6,1). Nije bilo razlike u obolijevanju po spolovima (t test = 0,03, p = 0,9747).

Što se tiče bakterijske sepse uzrokovane BHS-A, ne postoji značajna razlika u broju oboljelih u dva promatrana razdoblja (t test = -0,79, p = 0,5101). Navedeno se ne uočava ni u broju prijavljenih bakterijskih sepsi općenito (t test = 1,24, p = 0,3417) (tablica 1).

TABLICA 1. BROJ PRIJAVA OBOLJELIH I UMRILIH OD BAKTERIJSKIH SEPSI SVIH UZROČNIKA I BAKTERIJSKIH SEPSI UZROKOVANIH BHS-A

TABLE 1. NUMBER OF NOTIFICATION OF CASES AND DEATHS FROM BACTERIAL SEPSIS FROM ALL CAUSES AND BACTERIAL SEPSIS CAUSED BY BHS-A

Godina/Year	Bakterijska sepsa (svi uzročnici) /Bacterial sepsis from all causes		Bakterijska sepsa uzrokovana BHS-A /Bacterial sepsis caused by BHS-A	
	Oboljeli /Cases	Umrli /Deaths	Oboljeli /Cases	Umrli /Deaths
2017.	206	13	2	1
2018.	175	7	2	1
2019.	214	12	2	0
2020.	127	7	2	0
2021.	46	1	0	0
2022.*	225	38	16	3

*preliminarni podatci/preliminary data

Kod obolijevanja od bakterijskog meningitisa, nevezano za uzročnika, ne uočava se statistički značajno različit broj oboljelih tijekom pandemije (t test = 3,05, p = 0,0554) (tablica 2), kao ni za meningitise uzrokovane BHS-A.

TABLICA 2. BROJ PRIJAVA OBOLJELIH I UMRILIH OD BAKTERIJSKOG MENINGITISA SVIH UZROČNIKA I BAKTERIJSKOG MENINGITISA UZROKOVANOG BHS-A

TABLE 2. NUMBER OF NOTIFICATION OF CASES AND DEATHS OF BACTERIAL MENINGITIS FROM ALL CAUSES AND BACTERIAL MENINGITIS CAUSED BY BHS-A

Godina/Year	Bakterijski meningitis (svi uzročnici) /Bacterial meningitis from all causes		Bakterijski meningitis uzrokovani BHS-A /Bacterial meningitis caused by BHS-A	
	Oboljeli /Cases	Umrli /Deaths	Oboljeli /Cases	Umrli /Deaths
2017	18	0	2	0
2018	16	1	0	0
2019	14	1	0	0
2020	8	0	0	0
2021	7	0	0	0
2022*	13	0	1	0

*preliminarni podatci/preliminary data

TABLICA 3. EPIDEMIJE STREPTOKOKNE ANGINE I ŠARLAHA U HRVATSKOJ U RAZDOBLJU 2017. – 2022.

TABLE 3. OUTBREAKS OF STREPTOCOCCAL PHARYNGITIS AND SCARLET FEVER IN CROATIA, 2017–2022

Godina /Year	Streptokokna angina /Streptococcal pharyngitis		Šarlah /Scarlet fever	
	Broj epidemija /Number of outbreaks	Broj oboljelih /Number of cases	Broj epidemija /Number of outbreaks	Broj oboljelih /Number of cases
2017.	4	36	1	14
2018.	6	36	1	3
2019.	14	112	1	3
2020.	1	9	1	19
2021.	1	12	1	6
2022.	9	72	1	6
Ukupno /Total	35	277	6	51

U promatranom razdoblju zabilježeno je 35 epidemija streptokokne angine s 277 oboljelih te šest epidemija šarlaha s 51 oboljelom osobom (tablica 3). Najviše epidemija zabilježeno je u vrtićima (33 s 293 oboljelih), potom obiteljima (šest s 20 oboljelih) te školama (dvije s 15 oboljelih). Nema značajne razlike u broju epidemija prije i tijekom pandemije (t test = 1,07, p = 0,3455).

Rasprava

Ovo istraživanje ukazuje na nekoliko činjenica. Pojavnost streptokokne angine i šarlaha bitno je smanjena tijekom promatranih pandemijskih u odnosu na pretpandemijske godine, dok pandemija nije utjecala na pojavnost erizipela. Isto je primijećeno u radovima drugih autora.^{12,13,17} Vjerojatno je razlog tomu što ove bolesti, bez obzira na to što su uzrokovane istim uzročnikom, imaju različiti put prijenosa. Razumno je pretpostaviti da je smanjena pojavnost streptokokne angine i šarlaha, koje se najčešće prenose kapljично, posljedica prakticiranja nefarmakoloških mjera tijekom pandemije COVID-19; nošenja maski, higijene iskašljaja, mjera distanciranja, pranja i dezinfekcije ruku kako je opisano i u drugim radovima.^{10,12,13} Kod erizipela uzročnik prvenstveno uzlazi kroz sitne prekide kontinuiteta kože na koje nefarmakološke mjere prevencije u pandemiji nisu imale toliki utjecaj.

Zabilježena dobna pojavnost infekcija s BHS-A sukladna je prikazanim u drugim istraživanjima.¹⁸ Premda se ove infekcije javljaju u svim dobnim skupinama, stope streptokokne angine i šarlaha su najviše u djece, vjerojatno zbog kombinacije višestruke izloženosti (u školama ili vrtićima, na primjer) i imuniteta

domaćina.² Kod erizipela stope rastu s dobi te su najviše u starijim dobnim skupinama zbog promjena kvalitete kože koja je čini sklonijoj bolestima te komorbiditetima koje prate tu životnu dob (venska insuficijencija, limfedem, kožni ulkusi...¹⁹).

Uočena je sezonalnost streptokokne angine i šarlaha, s dominirajućim obrascem javljanja u hladnijim mjesecima godine, prvenstveno u prvom i zadnjem tromjesječju u godinama prije pandemije. Takav obrazac tipičan je za područja umjerene klime sjeverne hemisfere.^{2,20} Incidencija bolesti u Europi i Sjevernoj Americi obično je najniža u jesen, a zatim raste prema vrhuncu incidencije od prosinca do travnja. Sezonalnost u tropskim krajevima slabije je proučena, dok se u Australiji ne primjećuje izrazita sezonalnost.² Pokretači sezonskih obrazaca vjerojatno odražavaju međudjelovanje između klimatskih čimbenika, obrazaca ponašanja i učestalosti predisponirajućih virusnih infekcija.^{2,20,21} Međutim, u promatranim pandemijskim godinama nije uočena takva sezonalnost. Vjerojatno je takav obrazac pojavnosti opet vezan uz promjene ponašanja i prakticiranja nefarmakoloških mjera suzbijanja i sprječavanja širenja COVID-19.

Prikazani slučajevi infekcija s invazivnim BHS-A u zadnjih pet godina u Hrvatskoj su rijetki i sporadični. Međutim, u 2022. godini primjetan je porast broja i oboljelih i umrlih od bakterijske sepse i sepse izazvane s BHS-A u odnosu na prethodne dvije pandemijske godine, kao i godine prije pandemije. Većina bolesnika je bila bez pratećih bolesti, jedan bolesnik je imao astmu, a jedan je bio ovisnik. Ove sepse izazvane piogenim streptokokom rezultirale su s tri smrtna ishoda. Radilo se o dvoje preminulih u kasnim tridesetim godinama života te jednoj osobi u ranim pedesetim godinama. Smrt je kod svih nastupila u roku od tjedan dana od početka bolesti.²²

Važno je napomenuti, premda pojavnost invazivnih streptokoknih bolesti u 2023. nije cilj ovog rada, da je do pisanja ovog rada (7. veljače 2023.) Registru za zarazne bolesti HZJZ-a u 2023. godini dodatno prijavljeno devetoro oboljelih od invazivne streptokokne bolesti (jedan bolesnik s meningitisom i osam bolesnika sa sepsom [osobna komunikacija]). Među oboljelima je troje djece (dvoje djece od godinu dana i jedno dijete od tri godine). U jednog djeteta u anamnezi je prisutan atopijski dermatitis, u drugog učestale infekcije ždrijela u prethodnih nekoliko mjeseci, a u trećeg prisutna koinfekcija vodenim kozicama. Dvije oboljele odrasle osobe su preminule.

Razumno je pretpostaviti da porast broja oboljelih i umrlih od invazivnih oblika streptokokne bolesti u 2022. godini, za razliku od prethodne dvije promatrane pandemijske godine, odražava popuštanje skoro svih protuepidemijskih mjera i veće cirkulacije drugih respiratornih infekcija koje se nastavlja i u početku 2023. godine.

Sličan obrazac javljanja bilježi se i u drugim zemljama. Brojne europske zemlje (uključujući Irsku, Francusku, Nizozemsku, Švedsku i Ujedinjeno Kraljevstvo) ukazuju na porast broja invazivnih oblika bolesti zabilježen tijekom 2022., osobito od rujna 2022., među djecom mlađom od deset godina te nekoliko smrtnih slučajeva u istoj dobnoj skupini.¹⁴

U Nizozemskoj je 2022. godine primijećeno više od dvostrukog povećanja godišnjeg broja invazivnih infekcija s BHS-A u usporedbi s godišnjim prosjekom u godinama prije pandemije COVID-19. Govoreći o dobnoj skupini do pet godina života taj je porast još uočljiviji. U apsolutnim brojevima, to iznosi sedam puta više, 42 prijavljene djece do pet godina s invazivnom BHS-A bolesti u usporedbi s prosječno šest slučajeva u razdoblju 2016. – 2019., te tri i dva u 2020. i 2021. godini. U sedmero djece uočena je infekcija virusom *varicella zoster* (VZ) koja je prethodila ili se istovremeno javila s invazivnom streptokoknom bolesti. Kako se u standardnoj prijavi rutinski ne prijavljuje i infekcija virusom VZ, moguće je podcjenjivanje stvarnog broja koinfekcija. Također de Grier i suradnici navode devet smrtnih slučajeva među 42 oboljele djece. Navodi se da ne postoji jedan specifični tip *emma* odgovoran za visoku učestalost među malom djecom.²³

U Francuskoj je također od sredine studenog 2022. godine primijećen neuobičajen porast i broja oboljelih i umrlih od iBHS-A, njihovo grupiranje te porast broja oboljelih od šarlaha od rujna 2022.²⁴ Od listopada 2022. u Irskoj je zabilježen porast prijavljenih iBHS-A infekcija. Od 114 slučajeva iBHS-A prijavljenih između 1. siječnja 2022. i 10. siječnja 2023., 77 (ili 68%) prijavljeno je od početka listopada 2022. godine. Od tih 77 slučajeva, 25 (ili 32%) bilo je u djece mlađe od 10 godina, s još četiri slučaja kod djece u dobi od 10 do 17 godina. Do sada je bilo uobičajeno da pojavnost invazivnih infekcija dosegne vrhunac tijekom prvih šest mjeseci. Povećanje primijećeno krajem 2022. prvi put je zabilježeno izvan uobičajenog vrhunca.²⁵

U Švedskoj je od listopada 2022. zabilježeno povećanje broja djece mlađe od deset godina oboljele od invazivnih oblika bolesti u usporedbi s razinama prije pandemije COVID-19 za isto razdoblje. Od 93 prijavljena slučaja od listopada do prosinca, njih 16 (17,2%) bilo je među djecom mlađom od deset godina. U dvije godine prije pandemije ti su se brojevi kretali između 7 i 10 u istoj dobi.²⁶

Nakon većeg broja oboljelih od šarlaha od očekivanih tijekom ljeta u Engleskoj, s padom tijekom kolovoza, broj oboljelih ponovo raste te je iznad uobičajenih, a stope oboljelih od invazivne bolesti u svim dobnim skupinama su veće u odnosu na pretpandemijski prosjek. U djece mlađe od deset godina stopa iBHS-A infekcije bila je viša od razina prijavljenih u godinama

koje su prethodile pandemiji COVID-19, ali znatno viša nego u posljednje dvije godine. Istrage su u tijeku nakon izvješća o porastu infekcija donjih dišnih putova uzrokovanih BHS-A, osobito empijama, u djece u posljednjih nekoliko tjedana.²⁷

Uočena povećanja prijavljena su Europskom centru za prevenciju i kontrolu bolesti¹⁴ te su uslijedila nakon razdoblja smanjene učestalosti infekcija streptokokom grupe A uočenih tijekom pandemije COVID-19. Pretpostavlja se da je porast iBHS-A povezan i s nedavnim porastom cirkulacije respiratornih virusa, uključujući sezonsku gripu i respiratorni sincicijski virus, i da koinfekcija povećava rizik iBHS-A.¹⁴

Od identificiranih rizičnih čimbenika invazivne bolesti zabilježene su akutne virusne respiratorne infekcije, a posebno influenza, pri čemu se sekundarne infekcije općenito javljaju unutar jednog tjedna od dijagnoze gripe.²¹ Među djecom, nedavna infekcija varicelom čest je čimbenik rizika koji se može identificirati u 14 – 16% pedijatrijskih invazivnih slučajeva izazvanih sa *S. pyogenes* u populacijama u kojima se djeca rutinski ne cijepi protiv varicela.^{28–30} Invazivne prezentacije među slučajevima s vodenim kozicama su različite, iako se najčešće manifestiraju kao ozbiljne infekcije mekog tkiva, uključujući nekrotizirajući fasciitis. Razmak između pojave vodenih kozica i infekcije s BHS-A obično je oko 4 – 5 dana nakon pojave vodenih kozica, ali se može dogoditi i do 12 dana kasnije.²⁹ Procjenjuje se da je tijekom dva tjedna od pojave varicela rizik od iBHS-A između 40 i 60 puta veći. Također se povezuje s kožnim lezijama, uključujući traumatske, kirurške ili kronične (17 – 25%), kao ulaznim vratima ovom patogenu.²⁸ Stariji pacijenti kojima treba njega rana u vlastitom domu ili u ustanovama za dugotrajnu njegu također su izloženi riziku od infekcije i lošeg ishoda.³¹

Određeni broj komorbiditeta povezan je s povećanim rizikom od invazivne infekcije piogenim streptokokom, kao što su bolesti srca, dijabetes i zloćudne bolesti. Potencijalna uloga nesteroidnih protuupalnih lijekova u povećanju rizika od invazivne bolesti ostaje nerazjašnjena.³² U literaturi se navodi da je epidemiološka osobitost invazivne BHS-A bolesti da se javlja i kod osoba koji nemaju neke identificirane čimbenike rizika ili predisponirajuća stanja (20 – 30% od ukupnih slučajeva invazivne infekcije piogenim streptokokom).²

U jednoj metaanalizi 29 istraživanja prikazano je da je prevalencija nositelja *S. pyogenes* među zdravom djecom bez znakova ili simptoma faringitisa 12%.⁶

Nekoliko drugih istraživanja ukazuje da je 12% asimptomatske djece školske dobi kolonizirano piogenim streptokokom.^{6,33} Međutim, kliconoše bez simptoma nisu u posebnom riziku razvoja komplikacija te znatno rjeđe prenose uzročnika na svoje kontakte nego bolesnici sa simptomima bolesti.³⁴

Grupiranja streptokoknih bolesti obično se bilježe u dječjim kolektivima (vrtići, jaslice i škole), što se pokazalo i u ovom istraživanju.² Dominantno širenje u vrtićima upućuje na potrebu educiranja zaposlenika vrtića i pomnog nadzora pobola od strane vrtićkoga zdravstvenog osoblja te brzu komunikaciju s nadležnim epidemiologom. Za razliku od drugih istraživanja, nismo zabilježili grupiranja bolesti u drugim okruženjima u kojima neodgovarajući smještaj, prenapučenost kućanstva, loši stambeni uvjeti, dijeljenje osobnih stvari, vlaga, loša ventilacija i temperatura objekta olakšavaju prijenos uzročnika poput bolnica, skloništa za beskućnike, staračkih domova te objekata za vojnu obuku.³⁵

U Hrvatskoj se svako grupiranje streptokoknih infekcija treba prijaviti nadležnom epidemiologu koji žurno određuje protuepidemijske mjere. U svim županijskim zavodima za javno zdravstvo u Hrvatskoj epidemiolog u pripravnosti dostupan je 24 sata dnevno/7 dana u tjednu za hitnu intervenciju i konzultaciju te brzo reagira kod prijave bilo grupiranja streptokoknih infekcija, bilo pojave invazivnog oblika bolesti.

Nove smjernice Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo od siječnja 2023. precizno definiraju postupak kod grupiranja neinvazivnih oblika streptokokne bolesti (faringitisa, šarlaha) u školskim i vrtićkim kolektivima, pri čemu je grupiranje definirano kao dva ili više slučajeva bolesti u kolektivu unutar deset dana. Radi procjene širenja bolesti treba uspostaviti praćenje evidencije pobola u dogovoru s kolektivom te samo bolesnima koji imaju simptome uzeti bris. Kod potvrđene infekcije, bolesnik se treba liječiti prema kliničkim smjernicama te ga treba izolirati iz kolektiva dok ne postane afebrilan i dok ne prođe barem 24 sata od uzimanja antibiotika. Navedeno vrijeme je minimalno vrijeme izolacije koje se može produžiti ovisno o kliničkoj slici. Preporučuju se standardne mjere kontrole infekcije kapljicnih patogena kao što su pranje ruku, dezinfekcija predmeta i površina, respiratorna higijena, izbjegavanje dodirivanja lica, usta i očiju rukama te prekrivanje oštećenih dijelova kože. Najčešće nije potrebno uzimati briseve svim članovima kolektiva niti propisivati kemoprofilaksu. Međutim, treba intenzivno pratiti situaciju u kolektivu glede novog pobola.³⁴

Ako u tjedan dana više od 15% članova kolektiva oboli od gnojne angine i/ili šarlaha, ili ako više od 20% članova kolektiva oboli od šarlaha u razdoblju od dva tjedna (ili po $\geq 10\%$ članova kolektiva oboli u dva uzastopna tjedna), preporučljivo je svim članovima kolektiva dati kemoprofilaksu bez prethodnog uzimanja brisa. Masovno uzimanje brisa ždrijela svim članovima kolektiva opravdano je samo kod pojave reumatske groznice ili akutnog glomerulonefritisa kod člana kolektiva bez podataka o pobolu od streptokokne bolesti u kolektivu. U tom slučaju, daje se kemoprofilaksa

svim članovima kolektiva s pozitivnim rezultatom brisa.³⁴

Kod invazivnih oblika streptokokne bolesti u koje se ubrajaju upala pluća, bakterijemija s kožnim infekcijama (celulitis, erizipel, infekcija kirurške rane), duboka infekcija mekog tkiva (miozitis, nekrotizirajući fasciitis), meningitis, peritonitis, osteomijelitis, septički artritis, puerperalna sepsa, neonatalna sepsa, bakterijemija i septički šok sindrom, smjernice za postupanje se razlikuju. Bolesnik se također treba liječiti po kliničkim smjernicama, ali ga treba hitno telefonski prijaviti nadležnoj epidemiološkoj službi. Kod sporadičnog slučaja treba uzeti detaljnu anamnezu kako bi se pokušao pronaći mogući izvor infekcije, uključujući i nozokomijalni. Sve bliske kontakte treba identificirati, posebno one koji su u povećanom riziku razvoja invazivne bolesti (osobe iznad 75 godina života, trudnice u ≥ 37 . tjednu trudnoće, roditelje i novorođenčad unutar 28 dana od poroda te osobe oboljele od vodenih kozica). Bliskim kontaktom se smatraju sve osobe koje su bile u kontaktu s oboljelom osobom u razdoblju od sedam dana prije početka simptoma do 24 sata nakon početka antibiotske terapije te su članovi zajedničkog kućanstva ili spolni kontakti ili dijele zajednički krevet, injektiraju droge istim priborom, članovi iste vrtićke skupine te osobe koje dijele sobu. Kad se bliski kontakti identificiraju, kemoprofilaksu treba preporučiti obiteljskim kontaktima, posebice onima s visokim rizikom razvoja invazivne streptokokne bolesti, kao i onima koje su dijelile isti pribor za injektiranje droge. U tu svrhu, kao lijekovi prve linije, daju se fenoksimetilpenicilin, amoksicilin ili cefalosporini prve generacije peroralno 10 dana u terapijskim dozama, a kod trudnica i roditelja eritromicin 10 dana peroralno. Kod djece se za kemoprofilaksu preporučuju isti lijekovi u prvoj liniji, kod alergije na penicilin djeci od 0 – 6 mjeseci života klaritromicin 10 dana peroralno te djeci od 6 mjeseci do 17 godina azitromicin pet dana peroralno.³⁴

Ostale kontakte treba educirati o mogućim simptomima invazivne streptokokne bolesti i napomenuti da prate svoje zdravstveno stanje 30 dana od zadnjeg kontakta s bolesnikom te po potrebi odmah kontaktiraju liječnika. Smjernice ostavljaju mogućnost da se i svim bliskim kontaktima odmah da kemoprofilaksa.³⁴

Snaga i ograničenje istraživanja

Snaga ovog istraživanja je uključivanje cijele populacije u istraživanje kojem je izvor podataka pouzdani sustav praćenja zaraznih bolesti u kojem se njihova pojavnost bilježi na isti način od 1950. godine.

Ograničenje istraživanja odnosi se na preliminarne podatke za 2022. godinu, budući da se isti unose u sustav do kraja ožujka sljedeće godine, ali je razumno pretpostaviti da je u trenutku pisanja ovog rada većina

podataka unesena. Do kašnjenja u zaprimanju službenih obrazaca prijava od strane nadležnih epidemioloških službi dolazi zbog nepovezanosti informatičkih sustava liječnika prijavitelja i epidemioloških službi. Ne može se zanemariti ni pretpostavka da dio smanjene incidencije promatranih bolesti može biti i rezultat potprijavljanja ili smanjenog korištenja zdravstvene skrbi zbog non-COVID-19 patologije tijekom pandemije.

Zaključak

Iako je tijekom tri pandemijske godine zabilježeno značajno manje prijavljenih infekcija s BHS-A u Hrvatskoj, moguć je porast broja oboljelih ne samo od BHS-A, nego i od drugih patogena vezano uz tzv. imunosni dug zbog pandemije COVID-19, što se uočava od kraja 2022. godine. Stoga treba nastaviti pažljivo i pouzdano nadzirati kretanje zaraznih bolesti. S obzirom na mogućnost ozbiljnih oblika bolesti, važno je da se slučajevi šarlaha i streptokokne angine odmah liječe antibioticima kako bi se ograničilo daljnje širenje i smanjio rizik od potencijalnih komplikacija.

Treba pažljivo evaluirati bolesnike, osobito one s prethodnom virusnom infekcijom (uključujući vodene kozice) ili vezano uz bliski kontakt s oboljelim od streptokokne bolesti. Pojavnost epidemija u vrtićima upućuje na potrebu educiranja zaposlenika vrtića, pomnog nadzora pobola od strane vrtićkoga zdravstvenog osoblja te brzu komunikaciju s nadležnim epidemiologom. Kako se ove bolesti ne mogu prevenirati cijepljenjem, ostaju kontinuiranim izazovom i kliničarima i liječnicima preventivne medicine.

LITERATURA

1. Kanwal S, Vaitla P. Streptococcus Pyogenes. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [pristupljeno 2023 Feb 08]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554528/>
2. Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of Streptococcus pyogenes. U: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, ur. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022. [pristupljeno 2023 Feb 08]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36479764/>
3. World Health Organization. The Current Evidence for the Burden of Group A Streptococcal Diseases; Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005.
4. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685–94.
5. Miller KM, Carapetis JR, Van Beneden CA, Cadarette D, Daw JN, Moore HC i sur. The global burden of sore throat and group A Streptococcus pharyngitis: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;48:101458
6. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;126(3):e557–64.
7. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, Prill MM, Steel J, Midgley CM i sur. Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, 2020–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(29):1013–9.
8. Haddadin Z, Schuster JE, Spieker AJ, Rahman H, Blozinski A, Stewart L i sur. Acute Respiratory Illnesses in Children in the SARS-CoV-2 Pandemic: Prospective Multicenter Study. *Pediatrics*. 2021;148(2):e2021051462.
9. McNeil JC, Flores AR, Kaplan SL, Hulten KG. The Indirect Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on Invasive Group A Streptococcus, Streptococcus Pneumoniae and Staphylococcus Aureus Infections in Houston Area Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(8):e313–e316.
10. Kakimoto M, Miyamori D, Omori K, Kobayashi T, Ikeda K, Kashiwama S i sur. Impact of the early phase of COVID-19 on the trends of isolated bacteria in the national database of Japan: an interrupted time-series analysis. *J Infect*. 2022; S0163-4453(22)00686-7.
11. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ i sur. Changes in the incidence of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021;3(6):e360–e370.
12. Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C i sur. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021;51(5):418–23.
13. Fo Zuo Z, Yang C, Ye F, Wang M, Wu J, Tao C i sur. Trends in respiratory diseases before and after the COVID-19 pandemic in China from 2010 to 2021. *BMC Public Health*. 2023;23(1):217.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase in Invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. [pristupljeno 2023 Jan 25]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-invasive-group-streptococcal-infections-among-children-europe-including>
15. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Definicije za bolesti koje su određene Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, a nisu među bolestima koje je odredila Europska unija. [pristupljeno 2023 Jan 23]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/definicije_zb_02.pdf
16. Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2021. Prvi rezultati po naseljima. [pristupljeno 2023 Jan 31]. Dostupno na: <https://podaci.dzs.hr/hr/podaci/stanovnistvo/procjena-stanovnistva/>
17. Ma Y, Gao S, Kang Z, Shan L, Jiao M, Li Y i sur. Epidemiological trend in scarlet fever incidence in China during the COVID-19 pandemic: A time series analysis. *Front Public Health*. 2022;10:923318.
18. Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER. Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics*. 2004;114(5):1212–9.
19. Madeira ES, Figueredo LN, Pires BMFB, Souza SR, Souza PA. Potential factors associated with increased chance of erysipelas recurrence. *Acta paul. Enferm*. 2022;35: eAPE02822.
20. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B i sur. Epidemiology of severe

- Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol.* 2008;46(7):2359–67.
21. Zakikhany K, Degail MA, Lamagni T, Waight P, Guy R, Zhao H i sur. Increase in invasive *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* infections in England, December 2010 to January 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(5):19785.
 22. Kurečić Filipović S. Infekcije uzrokovane BHS-A: porast prijava invazivnih i neinvazivnih oblika bolesti krajem 2022. godine. U: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. *Epidemiološki vjesnik.* 2022;12;3–6.
 23. de Gier Brechje, Marchal Niek, de Beer-Schuurman Ilse, te Wierik Margreet, Hooiveld Mariëtte, ISIS-AR Study Group i sur. Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(1):pii=2200941.
 24. Santé publique France. Infection invasive à streptocoque du Groupe A (IISGA) : point au 8 décembre 2022 et dispositif de surveillance. [Internet]. [pristupljeno 2023 Jan 28]. Dostupno na: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/infection-invasive-a-streptocoque-du-groupe-a-iisga-point-au-8-decembre-2022-et-dispositif-de-surveillance>
 25. Health Protection Surveillance Centre Ireland. Update on Group A streptococcus. [Internet]. [pristupljeno 2023 Jan 28]. Dostupno na: <https://www.hpsc.ie/news/title-22663-en.html>
 26. Public Health Agency of Sweden. Betahemolytiska grupp A streptokocker (GAS) (invasiv) – sjukdomsstatistik. [Internet]. [pristupljeno 2023 Jan 28]. Dostupno na: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/betahemolytiska-grupp-a-streptokocker-gas-invasiv/?p=118315#statistics-nav>
 27. UK Health Security Agency. Group A streptococcal infections: report on seasonal activity in England, 2022 to 2023. [Internet]. [pristupljeno 2023 Feb 02]. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/publications/group-a-streptococcal-infections-activity-during-the-2022-to-2023-season/group-a-streptococcal-infections-report-on-seasonal-activity-in-england-2022-to-2023>
 28. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B i sur. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol.* 2008;46(7):2359–67.
 29. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *Pediatrics.* 2000;105(5):E60.
 30. Patel RA, Binns HJ, Shulman ST. Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr.* 2004;144(1):68–74.
 31. Nabarro LE, Brown CS, Balasegaram S, Decraene V, Elston J, Kapadia S i sur. Invasive Group A *Streptococcus* Outbreaks Associated with Home Healthcare, England, 2018–2019. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(5):915–23.
 32. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics.* 2001;107(5):1108–15.
 33. Begovac J, Bobinac E, Benic B, Desnica B, Maretic T, Basnec A i sur. Asymptomatic pharyngeal carriage of beta-haemolytic streptococci and streptococcal pharyngitis among patients at an urban hospital in Croatia. *Eur J Epidemiol.* 1993;9(4):405–10.
 34. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Preporuke za postupanje kod streptokokne bolesti. [Internet]. [pristupljeno 2023 Feb 08]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/preporuke-za-postupanje-kod-streptokokne-bolesti/>
 35. Avire NJ, Whiley H, Ross K. A Review of *Streptococcus pyogenes*: Public Health Risk Factors, Prevention and Control. *Pathogens.* 2021;10(2):248.