

Osobitosti akutnih respiratornih infekcija u starije djece i adolescenata

Characteristics of Acute Respiratory Infections in Older Children and Adolescents

Ilija Kuzman

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8

Sažetak Akutne respiratorne infekcije najučestalije su infekcije i najčešće bolesti čovjeka uopće. Respiratorne infekcije višestruko su češće u djece nego u odraslih, posebno virusne infekcije gornjeg dijela dišnog sustava. Zbog veće izloženosti u školi i bliskoga vršnjačkog kontakta starija djeca i adolescenti vrlo često obolijevaju od svih infekcija dišnog sustava, posebno virusnih uključujući i influencu. Nazofaringitis, uzrokovan različitim virusnim i bakterijskim uzročnicima, najzastupljeniji je u životnoj dobi školskog djeteta. U toj se dobnoj skupini streptokokna infekcija ždrijela pojavljuje vrlo često, a prezentira se klasičnim simptomima streptokokne angine, za razliku od streptokoknih infekcija u ranoj dječjoj dobi i u starijih osoba. U školske djece mnogo učestalije nego u mlađe djece i odraslih tonzilo-faringitis uzrokuju i atipične bakterije (poglavito *Mycoplasma pneumoniae*). S druge strane, u starije djece i adolescenata ne pojavljuju se infekcije uzrokovane respiratornim sincicijskim virusom, odnosno klinička slika bronhiolitisa, a rijetke su i bakterijske komplikacije virusnih infekcija pa se rijetko pojavljuje otitis, a sinusitis nešto učestalije. Kad je riječ o pneumoniji, važno je naglasiti da je u starije djece i adolescenata udio atipičnih uzročnika znatno veći nego u drugim dobnoj skupinama, a najvažnija je *Mycoplasma pneumoniae*. Mikoplazma je najučestaliji uzročnik pneumonija u dobnoj skupini od 5 do 25 godina. U njih je mikoplazma odgovorna za 30-60% svih pneumonija, a u epidemskim godinama taj se postotak još povećava. Ispodprosječna je učestalost pneumonija koje uzrokuje *Chlamydomydia pneumoniae*, a legionarska bolest, Q-vrućica i psitakoza registriraju se izuzetno rijetko.

Ključne riječi: akutne respiratorne infekcije, tonzilo-faringitis, pneumonija, *Mycoplasma pneumoniae*, adolescenti

Summary Acute respiratory infections are the most common infections and the most frequent human diseases in general. Respiratory infections, and especially viral infections of the upper respiratory system, are several times more frequent in children than in adults. Due to a higher exposure at school and close contacts, older children and adolescents very often suffer from all types of respiratory infections, particularly viral infections, including influenza. Nasopharyngitis, due to various viral and bacterial pathogens, is the most common at school age. In this age group, pharyngeal streptococcal infections have been reported very frequently, and unlike streptococcal infections in early childhood and in the elderly, they are manifested as classical symptoms of streptococcal angina. Tonsillopharyngitis is caused more frequently by atypical bacteria (particularly *Mycoplasma pneumoniae*) in school children than in pre-school children and adults. On the other hand, infections due to respiratory syncytial virus, a causative agent of bronchiolitis, have not been reported in older children and adolescents. Bacterial complications of viral infections are also rare; otitis has been rarely reported, while sinusitis has been reported somewhat more often. As far as pneumonia is concerned, it should be emphasized that the ratio of atypical pathogens, with *Mycoplasma pneumoniae* as the most important, is much higher in older children and adolescents than in other age groups. *Mycoplasma* is the most common causative agent of pneumonias in the age group of 5 to 25 years, where it is responsible for 30-60% of all pneumonias. In epidemic years, this percentage is even higher. The incidence of pneumonia due to *Chlamydomydia pneumoniae* is below average, and legionnaire's disease, Q fever and psittacosis have been reported very rarely.

Key words: acute respiratory infections, tonsillopharyngitis, pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae*, adolescents

Akutne respiratorne infekcije (ARI) najčešće su infekcije suvremenog čovjeka jer čine dvije trećine svih infekcija. Time su ARI i najučestalije bolesti čovjeka uopće. Odrasli čovjek u prosjeku oboli 3 do 5 puta na godinu, djeca češće, u prosjeku 4 do 7 puta, a ona s boravkom u kolektivu (dječji

vrtići) još češće – i do 10 puta na godinu. Školska djeca također imaju veći broj infekcija od odraslih (1-3).

Bolnici s respiratornim infekcijama, posebno gornjeg dijela dišnog sustava, najčešći su posjetitelji pedijatrijskih i drugih ordinacija primarne zdravstvene zaštite. ARI su i

najčešći razlog za propisivanje antibiotika te glavni razlog za izbjavanje s posla i iz škole. Izravni i posredni troškovi zbrinjavanja ARI iznose oko 30% ukupne zdravstvene potrošnje u jednoj zajednici. Za liječenje ARI troši se više od 70% svih antibiotika, a za sve druge infekcije 30%. Zacijelo, najveća se zlouporaba antibiotika događa, upravo, pri nepotrebnom liječenju virusnih infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, poglavito u male i školske djece. Primijeniti ili ne primijeniti antibiotik pri akutnoj upali gornjih dišnih putova jedna je od najčešćih dilema svakodnevne prakse suvremene medicine (2-5).

Učestalost ARI i sada je, kao i u prošlosti, jednako velika, unatoč svemu napretku i uspjesima u kliničkoj medicini i javnome zdravstvu, odnosno mogućnosti dijagnosticanja, liječenja i sprečavanja infekcija. Više je razloga koji u tome sudjeluju. Čovjekov dišni sustav najotvoreniji je organski sustav uopće, koji je u neprekidnoj komunikaciji s vanjskom sredinom. Ostali razlozi velike učestalosti ARI nalaze se u brojnosti i prirodi uzročnika. Više od 500 antigeni različitih tipova i podtipova mikroorganizama može biti uzročnik ARI. Među njima su najbrojniji i najzastupljeniji respiratorni virusi (rinovirusi, koronavirusi, virusi influence i parainfluence, adenovirusi, respiratorni sincicijski virus) koji su odgovorni za više od 85% svih ARI. Zbog toga su i naše mogućnosti sprečavanja i liječenja tih infekcija vrlo skromne, jer ne postoje učinkoviti i sigurni specifični antivirusni lijekovi za liječenje virusnih infekcija, a antibiotici djeluju samo na bakterije. Opće mjere i postupci nemaju veće značenje u sprečavanju respiratornih infekcija, a specifična profilaksa cjepivima postoji samo za neke uzročnike, odnosno samo za influencu (1, 2, 5, 6).

U primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Hrvatskoj godišnje se registrira oko 2,5 milijuna bolesnika s ARI, a to je oko 30% svih registriranih bolesnika. Najveći je udio ARI u ukupnom pobolu predškolske djece, iznosi više od 50%, a u dobnoj skupini od 7 do 19 godina 45-50%. Višestruko su češće (više od 75%) infekcije gornjeg dijela dišnog sustava, koje su, u pravilu, mnogo lakše od infekcija donjeg dijela dišnog sustava. U Hrvatskoj se godišnje prosječno bilježi oko 100.000 oboljelih od influence te 50.000 do 60.000 pneumonija, od kojih se hospitalizira više od 10.000 bolesnika (2-4).

Dijagnoza ARI obično se postavlja samo na osnovi kliničkih simptoma i epidemioloških podataka, kojima se bolest svrstava u neki klinički sindrom. Točna uzročna (etiološka) dijagnoza vrlo se teško i vrlo rijetko postavlja. To je u svakodnevnom radu neizvodivo zbog brojnosti različitih uzročnika i drugih objektivnih teškoća (dugotrajnost postupka, visoki troškovi, nedostupnost laboratorija), pa se najčešće zadovoljavamo samo kliničkom dijagnozom (2, 6).

Klinička pojavnost

Klinički se ARI očituju cijelim spektrom različitih simptoma i različitom težinom bolesti, što ponajprije ovisi o otpornosti, odnosno sklonosti čovjeka prema infekciji, a potom o vrsti i patogenosti uzročnog mikroorganizma. Najpraktičnija je i najjednostavnija klinička podjela ARI na infekci-

je gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava. Uz dobro uzetu anamnezu i savjestan klinički pregled, bez ikakvih laboratorijskih pretraga, lako se mogu razlikovati pojedine bolesti, odnosno klinički sindromi u gornjem i donjem dijelu dišnog sustava (2, 6).

Najučestalije su blage infekcije gornjeg dijela dišnog sustava uzrokovane brojnim respiratornim virusima (obična prehlada, febrilni respiratorni katar), a katkad se pojavljuju i njihove komplikacije, odnosno bakterijske infekcije (otitis, sinusitis). Influenca je još uvijek vrlo česta i teška bolest (*"jedina preostala neukročena pošast iz prošlosti"*), koja se svake godine pojavljuje epidemijski. U starije djece i adolescenata klinički se relativno lako može razlikovati streptokokna angina od drugih (virusnih) infekcija s grloboljom (6). To je osobito važno, jer od svih prehlada samo streptokoknu anginu treba liječiti antibiotikom (2, 6).

Ako respiratorna infekcija nije praćena povišenom temperaturom, naziva se običnom prehladom. To je najblaža infekcija dišnog sustava, jer bolesnici bez povišene temperature obično nemaju ni drugih općih simptoma, kao što su glavobolja, bolovi mišića i zglobova ili jači umor. Prehlada koja je praćena povišenom temperaturom i drugim općim simptomima naziva se febrilni respiratorni katar (CFR). To se ime izvodi iz same naravi bolesti, a označuje bolesnika s povišenom temperaturom (*febrilan*) i nekim respiratornim simptomima (*respiratorni*) te virusnim značajkama upale koja je kataralna (*katar*), za razliku od gnojne, supurativne (bakterijske) upale. Influenca ili gripa je najteža virusna infekcija u dišnom sustavu, uzrokovana virusima influence A i B s posebnom kliničkom slikom, a težinu bolesti određuju brojne i teške komplikacije (2).

U infekcije donjega respiratornog trakta ubrajaju se akutni bronhitis, bronhiolitis, akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa, odnosno kronične opstruktivne plućne bolesti (AE-KOPB) te pneumonija kao najteža upalna bolest u dišnome sustavu. Akutni bronhitis kliničko je stanje karakterizirano kratkotrajnom upalom sluznice traheobronhalnog stabla, koje je obično povezano s virusnim infekcijama gornjeg dijela dišnog sustava. Češće se pojavljuje u zimskim mjesecima, a najviše oboljevaju mala djeca. Antimikrobno liječenje nije potrebno, a provodi se vrlo često. Bronhiolitis je teška virusna bolest donjeg dijela dišnog sustava, poglavito uzrokovana respiratornim sincicijskim virusom i virusima parainfluence, koja se pojavljuje samo u male djece, najčešće u dojenčadi. To je teška bolest i vrlo je čest razlog hospitalizacije. AE-KOPB definira se klinički, a pojavnost i kombinacija triju osnovnih znakova - povećanja količine iskašljaja, pogoršanja kakvoće iskašljaja (postaje gnojan) i pogoršanja zaduhe - određuju težinu egzacerbacije (2).

Pneumonija je najteža infekcija dišnog sustava pa zaslužuje posebnu pozornost, iako sudjeluje samo s jednim postotkom u svim ARI. Uzrokovana je različitim mikroorganizmima, pojavljuje se u svim dobnim skupinama i u osoba s različitim kroničnim bolestima i oštećenjima imunostava, a uzrokuju je brojni i raznovrsni mikroorganizmi. Zato se pneumonija očituje različitim simptomima i kliničkim oblicima pojavnosti i težine bolesti. Nužno je kliničko raz-

vrstavanje pneumonija na bakterijske i atipične, jer zahtijevaju različito liječenje (2, 7).

Osobitosti respiratornih infekcija u školskoj populaciji

ARI su najučestalije u ranoj dječjoj dobi, a gotovo jednaku incidenciju imaju i u starije (školske) djece i adolescenata (1, 3-5). To se u prvom redu odnosi na virusne respiratorne infekcije gornjeg dijela dišnog sustava, odnosno influencu i razne vrste prehlada. U tome najvažniju ulogu ima intenzivna izloženost i kontakti u školi i izvanškolskim aktivnostima (zabava, šport).

U školske djece završava dozrijevanje i uspostavlja se puna funkcija imunskog sustava, a ta je dobna skupina najmanje opterećena kroničnim bolestima i drugim poticajnim stanjima koji određuju težinu bolesti, odnosno komplikacije respiratornih infekcija. Zato se u njih virusne respiratorne infekcije gornjeg dijela dišnog sustava mnogo rjeđe kompliciraju bakterijskim superinfekcijama (otitis, sinusitis, pneumonija) nego u male djece i starijih bolesnika. Dakle, vrlo velika učestalost ARI ne rezultira osobito teškom kliničkom slikom bolesti ili težim komplikacijama. Slična je situacija i s influencom koja se vrlo učestalo pojavljuje u školske djece. Djeca su glavni rezervoar i prenositelji infekcije pa najčešće virus influence (i druge respiratorne viruse) u kuću donose školska djeca, a potom oboljevaju drugi ukućani (5, 6). No, za školsku dob nisu više karakteristični neki respiratorni virusi koji u dojenčadi i male djece uzrokuju brojne pa i vrlo teške infekcije (respiratorni sincicijski virus) te novootkriveni virusi (humani metapneumovirus, bocavirus).

Akutni otitis je najčešća bakterijska bolest male i predškolske djece, a u školskoj dobi i u adolescenata pojavljuje se vrlo rijetko. Nešto učestalije pojavljuje se akutni bakterijski sinusitis. *Streptococcus pneumoniae* je najvažnija bakterija koja uzrokuje bakterijske (gnojne) upale u dišnom sustavu, odnosno otitis, sinusitis i pneumoniju, a mnogostruko je manje zastupljen *Haemophilus influenzae*. *S. pneumoniae* je važan uzročnik bolesti u svim dobnim skupinama u osoba s kroničnim bolestima ili bez njih. Za razliku od toga, *H. influenzae* je čest uzročnik respiratornih infekcija (otitis, sinusitis) u djece starije od šest mjeseci pa do navršene pete godine života, te u starijih bolesnika s kroničnim bolestima. Dakle, u školskoj dobi *H. influenzae* ima vrlo malen udio u etiologiji bakterijskih upala, a takva je i *Moraxella catarrhalis* (3, 6).

U starije djece i adolescenata često se pojavljuje tonzilo-faringitis, uzrokovan različitim virusima (najčešće adenovirusi), atipičnim bakterijama i beta-hemolitičkim streptokokom skupine A (8, 9). Od svih dobnih skupina klinička slika faringitisa, odnosno angine najučestalije i najkarakterističnije se prezentira u starije (školske) djece. U toj dobnj skupini streptokokna infekcija ždrijela pojavljuje se vrlo često, a prezentira se tipičnim simptomima streptokokne angine, za razliku od streptokoknih infekcija u ranoj dječjoj dobi i u starijih osoba. Zato se samo na osnovi kliničkog

pregleda može lako razlikovati od drugih (virusnih) nazofaringitisa (tablica 1).

Tablica 1. Razlike između streptokokne angine i virusnih infekcija gornjeg dijela dišnog sustava

Značajke	Streptokokna angina	Virusni tonzilo-faringitis
Početak	nagao	postupan
Temperatura	vrlo visoka, često s tresavicom	umjereno povišena, bez tresavice
Opći simptomi	jače izraženi	manje izraženi
Respiratorni simptomi	samo grlobolja, osobito naglašena	hunjavica, konjunktivitis, promuklost, kašalj; grlobolja je slabije istaknuta
Ždrijelo	izrazito crveno s gnojnim eksudatom	crveno bez eksudata ili sa seroznim eksudatom
Limfni čvorovi	angularni povećani i bolni	moгу biti povećani svi na vratu, nisu bolni
Broj leukocita	leukocitoza s neutrofilijom	obično normalan s limfocitozom
Obrisak ždrijela	BHS, skupina A	negativan
Liječenje	antibiotik	simptomatsko

BHS= beta-hemolitički streptokok

Sada se zna da tonzilo-faringitis u školske djece relativno često, a svakako učestalije od bilo koje druge dobne skupine, uzrokuju i atipične bakterije (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*). Višegodišnja sveobuhvatna istraživanja koja su proveli Esposito i suradnici pokazuju da je *M. pneumoniae* drugi (nakon virusa) najčešći pojedinačni uzročnik akutnog tonzilo-faringitisa (10, 11). Također je utvrđeno da mikoplazma često sudjeluje zajedno s beta-hemolitičkim streptokokom, odnosno respiratornim virusima (dvojna infekcija) u nastanku akutnog tonzilo-faringitisa (10). Istodobno je dokazano da je *Chlamydomphila pneumoniae* relativno često udružena s drugim uzročnicima tonzilo-faringitisa, a vrlo je rijetko samostalan uzročnik. Utvrđeno je da akutni tonzilo-faringitis u kojem je *C. pneumoniae* dokazana kao jedini uzročnik ili kopatogen, u pravilu, prolazi spontano, bez liječenja antibioticima (10). No, simptomi tonzilo-faringitisa uzrokovanog mikoplazmom, bez odgovarajućeg antimikrobnog liječenja, mogu potrajati dugo, uključujući i povišenu temperaturu, a zabilježeno je i učestalo recidiviranje bolesti. Također se pokazalo da u djece s recidivirajućim tonzilo-faringitisom uzrokovanim mikoplazmom i klamidijom postoji sklonost kasnijem razvoju infekcija donjih dišnih puteva i astme, zbog čega se naglašava potreba liječenja makrolidima akutnog tonzilo-faringitisa uzrokovanog atipičnim bakterijama (11, 12).

U starije djece i adolescenata relativno se često pojavljuje i sindrom pertusisa, koji može uzrokovati *Bordetella per-*

tussis bez tipičnih napadaja kašlja koji su karakteristični u male djece, te atipične bakterije (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) i neki respiratorni virusi (adenovirusi). Atipične bakterije mogu uzrokovati dugotrajni kašalj sličan hripavcu (13-15).

Uzročnici pneumonija u starije djece i adolescenata

Najvažniji uzročnici pneumonija u općoj populaciji jesu: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, zatim *Haemophilus influenzae* te respiratorni virusi, a u našoj populaciji i *Chlamydophila psittaci* (psitakoza) i *Coxiella burnetii* (Q-groznicu).

U školske djece i mladih udio atipičnih uzročnika znatno je veći nego u drugim dobnim skupinama, a kudikamo je najvažnija *M. pneumoniae*. Mikoplazma je najučestaliji uzročnik pneumonija u dobnj skupini od 5 do 25 godina. U njih je mikoplazma odgovorna za 30-60% svih pneumonija, a u epidemijskim godinama taj se postotak još povećava (13, 16-18). U odnosu na odrasle, ispodprosječna je učestalost pneumonija koje uzrokuje *C. pneumoniae*, a legionarska bolest, Q-vrućica i psitakoza registriraju se izuzetno rijetko (7, 19-21). Karakteristični virusni uzročnici pneumonija u ranoj dječjoj dobi, respiratorni sincicijski virus i virusi parainfluenze, više se ne pojavljuju, katkad se susreću adenovirusi, a virus influenzae samo pri pandemijskoj pojavi. Od bakterijskih uzročnika samo je *S. pneumoniae* stalan i relativno čest uzročnik, a *H. influenzae* dijagnosticira se samo u bolesnika s kroničnim bolestima.

Dakle, u školske djece i mladih ljudi atipične pneumonije pojavljuju se višestruko češće od bakterijskih. Osim neočekivanog, dakle atipičnog odgovora na liječenje penicilinom (i svim beta-laktamskim antibioticima), u odnosu na bakterijske pneumonije, ovaj naziv upućuje na drukčije (atipične) i neke druge značajke tih pneumonija, a to su: simptomi i klinička slika bolesti, auskultacijski nalaz pluća, rendgenska slika, osnovni laboratorijski nalazi i epidemiološki podaci. No, etiologija pneumonija teško se i rijetko utvrđuje, pa je s kliničkog stajališta još uvijek vrlo praktična podjela, odnosno razlikovanje bakterijskih i atipičnih pneumonija (tablica 2).

Atipične pneumonije, u pravilu, imaju postupan, manje buran nastup od bakterijskih. Temperatura raste postupno, a naraste i do vrlo visokih vrijednosti, ali je izuzetno rijetko praćena tresavicom. Uz temperaturu, kliničkom slikom dominiraju i drugi opći simptomi – glavobolja, bolovi u mišićima i zglobovima, opća slabost i umor, a katkad mučnina, povraćanje i proljev. Kašalj se obično zapaža tek nakon 3 do 5 dana, a najčešće je suh i nadražajan, bez mogućnosti iskašljavanja.

M. pneumoniae je najvažniji i najučestaliji uzročnik atipičnih upala pluća i najučestaliji uzročnik pneumonija u školske djece i adolescenata pa je zato posebno opisujemo.

Tablica 2. Kliničke i rendgenske razlike između bakterijskih i atipičnih pneumonija

Kliničko bilježe	Bakterijska pneumonija	Atipična pneumonija
Najčešći uzročnik	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Temperatura	visoka, često s tresavicom	visoka, bez tresavice
Kašalj	produktivan s gnojnim iskašljajem	suh, bez iskašljaja ili odsutan
Probadanje u prsima	često	ne
Kataralni simptomi	često	rjeđe
Herpes labialis	relativno često	ne
Opći simptomi	izraženi	dominiraju kliničkom slikom
Komplikacije	katkad	rijetko
Auskultacijski nalaz	bronhalno disanje, krepitacije, hropci	u početku normalan, kasnije sitni hropci
Perkusijski nalaz	skraćeni plućni zvuk, muklina	uredan
Rendgenska slika pluća	homogena, oštro ograničena sjena	nježna, mrljasta, nešto ograničena sjena

Mycoplasma pneumoniae: epidemiološke i kliničke značajke

Mikoplazme su najmanji do sada poznati mikroorganizmi koji se razmnožavaju samostalno, bez žive stanice. Od drugih bakterija razlikuju se po tome što nemaju stabilnu staničnu stijenku. *M. pneumoniae* uzrokuje različite respiratorne infekcije koje su vrlo učestale i široko rasprostranjene u cijelom svijetu. Pneumonija je najvažnija i najteža bolest, iako se infekcije gornjeg dijela dišnog sustava pojavljuju mnogo češće. U male djece infekcija se uglavnom očituje kao akutna respiratorna bolest s faringitisom i bronhitisom (22). *M. pneumoniae* je najčešći uzročnik pneumonija u školske djece i mladeži te mladih odraslih ljudi. Mikoplazma je stalno prisutna u određenoj populaciji, a velike se epidemije pojavljuju svake 4 do 6 godina (13, 18).

Epidemija najčešće počinje neopaženo u jesen, razvija se postupno i traje više mjeseci, obično sve do proljeća. U epidemijskom razdoblju učestalost pneumonija koje uzrokuje *M. pneumoniae* obično je 3-5 puta veća nego u izvan-epidemijskom vremenu. U epidemijama najčešće oboljevaju školska djeca i mlađe odrasle osobe. Foy i suradnici u sveobuhvatnom su epidemiološkom istraživanju u Seattleu otkrili da je među školskom djecom godišnja stopa infekcije od 2% u endemijskom do 35% u epidemijskom razdoblju (23). Pojavljivanje manjih epidemija, posebno u zatvorenim kolektivima s mladim ljudima, moguće je u svako vrijeme (13).

Udio *M. pneumoniae* u ukupnom broju pneumonija različit je, a najviše ovisi o dobnoj strukturi promatrane populacijske skupine. Stopa se kreće od 10% do vrlo visokih 50% među vojnicima i među studentima u koledžima. *M. pneumoniae* svakako je najučestaliji uzročnik pneumonija u dobnoj skupini od 5 do 25 godina. U njih uzrokuje 30 do 60% svih pneumonija, a u epidemijskim se godinama ta stopa još povećava. Pneumonija je nešto učestalija, a katkad i teža u dječaka nego u djevojčica (13, 16, 17).

Iako *M. pneumoniae* nije visoko kontagiozan uzročnik, istraživanja upućuju na vrlo visok postotak inficiranih, ali se klinički simptomi bolesti zapažaju samo u manjeg broja inficiranih. Dakle, većina infekcija prolazi asimptomatski ili s vrlo blagim respiratornim simptomima. Smatra se da samo 5 do 10% inficiranih osoba oboli od pneumonije, iako je pneumonija najvažnija bolest koju uzrokuje mikoplazma. Pneumonija se najčešće pojavljuje epidemijski, u školama, dječjim ustanovama, u vojarnama, među studentima, u obiteljima i u sličnim zatvorenim populacijskim skupinama. Širenje je epidemije sporo, jer je potreban opetovani bliski dodir s oboljelim. Jedanput unesena infekcija u kolektiv sporo se širi, dugo traje i zahvaća većinu neimunih osoba (13, 17, 23).

Rizik obolijevanja od pneumonije koju uzrokuje *M. pneumoniae* malen je za djecu do pet godina, vrlo je visok u dobnoj skupini od 5 do 25 godina, smanjen među odraslim osobama, a još manji, iako nije isključen, u ljudi starijih od 50 godina (13, 16, 22).

M. pneumoniae je najčešće dokazivani uzročnik pneumonija u bolesnika koji se liječe u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Ova se tvrdnja zasniva na kliničkom iskustvu o istraživanju etiologije pneumonija u velikim skupinama bolesnika još od godine 1971. Većina, odnosno 72% naših bolesnika sa pneumonijom bilo je u dobi do 30 godina života, a starijih od 50 godina bilo je tek 4%. Najveći je udio pneumonija uzrokovanih mikoplazmom zabilježen u dobnoj skupini od 10 do 14 godina (32%), potom u dobi od 15 do 19 godina (27%). Dakle, mikoplazma je bila najzastupljenija u pneumonijama školske djece i mladeži, a u starijim se dobnim skupinama njezin udio postupno i proporcionalno smanjuje. Najčešće se pojavljivala u studenome, prosincu i u siječnju (16, 18, 19, 24).

Nakon infekcije uzrokovane mikoplazmom pojavljuju se specifična serumska protutijela i sekretorna protutijela na respiratornim sluznicama u frakciji IgA i IgG, a važnu ulogu ima i stanična imunost. Proučavanja na dobrovoljcima upućuju na stjecanje specifične otpornosti nakon infekcije. No, ta je imunost samo djelomična i ovisna o prisutnosti visokog titra serumskih protutijela. Trajanje imunosti nije poznato. Ovisi i o težini prethodne infekcije, koja je najčešće uvjetovana životnom dobi inficirane osobe (13, 22).

Poznato je da su infekcije uzrokovane mikoplazmom vrlo učestale. Općenito su češće i teže u starije djece i u mlađih odraslih osoba nego u djece do pet godina. Većina djece već u prvim godinama života dolazi u dodir s ovim uzročnikom, ali izuzetno rijetko obolijevaju od upale pluća. Specifična serumska protutijela u dojenčadi i male djece imaju niži titar i kraće perzistiraju nego u odraslih, dakle, ta dje-

ca imaju samo djelomičnu imunost. Objašnjenje ove pojave zasniva se na iskustvenoj činjenici da prva infekcija djeteta, koja se najčešće dogodi već u prvim godinama života, uglavnom prolazi supklinički ili kao obična prehlada. Nakon takve infekcije ne razvija se solidna, trajna imunost. Ponovna infekcija obično uslijedi nakon nekoliko godina, kada već otprije "senzibiliziran" organizam reagira jačom upalnom i imunosnom reakcijom, koja se poglavito očituje kao pneumonija. Tek nakon toga razvije se solidna i dugotrajna imunost. Iz svega se zaključuje da je upala pluća koju uzrokuje *M. pneumoniae* u izrazito dobroj korelaciji s porastom životne dobi djeteta i da je rezultat zrelog imunskog odgovora na reinfekciju (13, 22, 23).

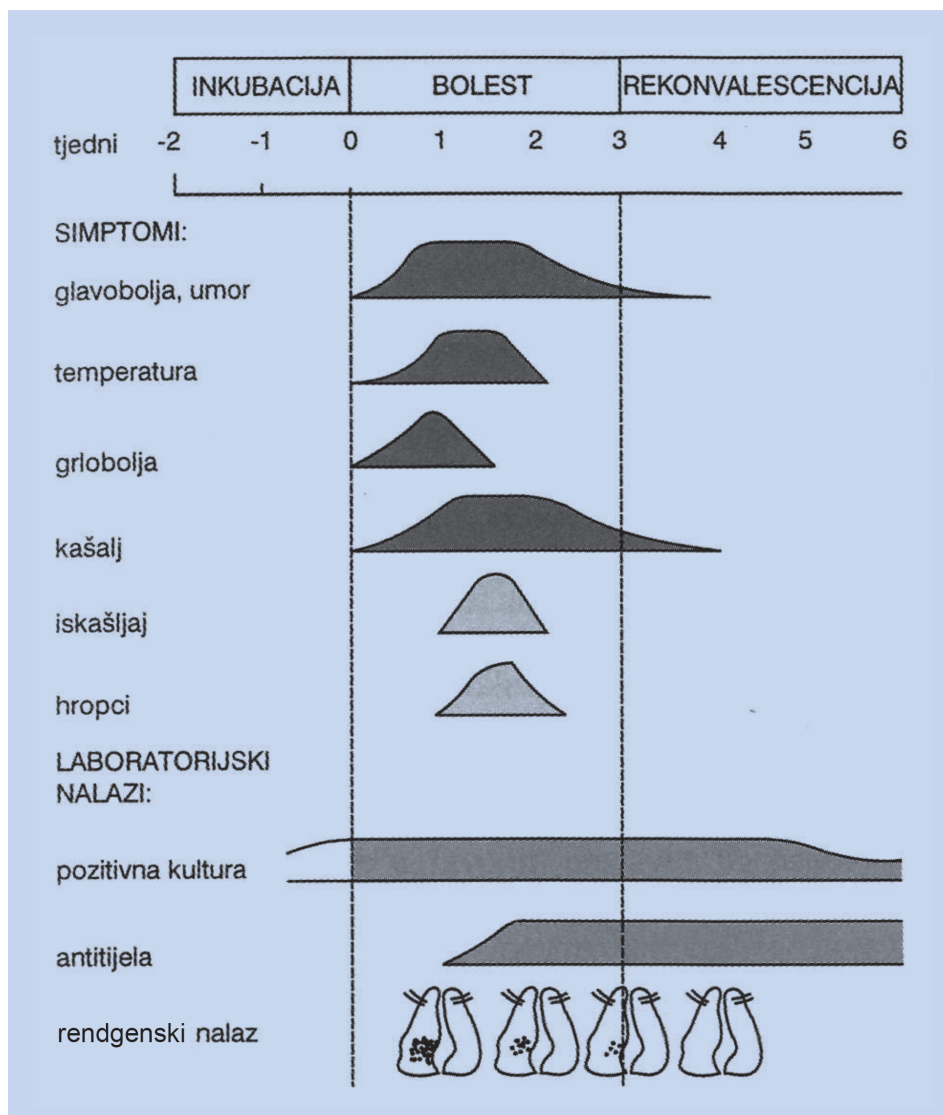
M. pneumoniae je uzročnik brojnih i različitih infekcija u dišnome sustavu, koje se očituju cijelim spektrom kliničkih simptoma, od obične prehlade, faringitisa i traheobronhitisa te otitisa i sinusitisa do vrlo karakteristične atipične pneumonije. Infekcije gornjeg dijela dišnog sustava uobičajeno se pojavljuju u male djece, a pneumonija u starije djece i mlađih odraslih ljudi. No, mikoplazma se povezuje i s brojnim kliničkim sindromima izvan respiratornog sustava, koji se pojavljuju za vrijeme respiratorne bolesti ili poslije nje, a katkad i samostalno, bez ikakvih simptoma ili znakova bolesti u dišnom sustavu (13, 17, 18).

Pneumonija je najvažnija bolest koju uzrokuje *M. pneumoniae*. Bolest počinje postupno, nakon relativno dugog inkubacijskog razdoblja od 2 do 3 tjedna. Na početku bolesti obično su izraženi samo opći simptomi: vrućica, glavobolja i opća slabost. Nakon nekoliko dana pojavljuju se i respiratorni simptomi, kao hunjavica, grlobolja, suhi kašalj, katkad i promuklost (13, 16).

Temperatura obično iznosi 38,5 do 39,5 °C, ali može biti i vrlo visoka. Uobičajena je zimica, dok je tresavica izuzetno rijetka pojava. Glavobolja je redovito prisutna u starije djece i u odraslih, a česte su mialgije i artralgije. Suhi nadražajni kašalj obično se pojavljuje 2 do 6 dana nakon početka bolesti, a s trajanjem bolesti, u drugom tjednu obično postaje produktivan s oskudnim mukoznim iskašljajem. I drugi respiratorni simptomi, kao grlobolja, hunjavica, promuklost i uhobolja, pojavljuju se zajedno s kašljem (slika 1). Katkad je prisutna i supsternalna bol, odnosno osjećaj žarenja iza prsne kosti, zbog popratnog traheitisa, dok se pleuralni bolovi pojavljuju vrlo rijetko. Mučnina, povraćanje i proljev mogu pridonositi težini kliničke slike bolesti. U tijeku pneumonije često se registrira faringitis, a rjeđe povećanje limfnih čvorova na vratu, sinusitis, konjunktivitis, otitis, bulozni miringitis ili osip te promjene na koži i sluznicama (*Stevens-Johnsonov sindrom*) (13, 16).

Auskultacijski nalaz na plućima ovisi o opsežnosti upalnoga procesa, odnosno o trajanju bolesti. U početku se obično registriraju znakovi difuznog bronhitisa, a s razvojem bolesti i fenomenima karakterističnim za upalu pluća (hropci na ograničenu području, krepitacije). U velikog je broja bolesnika prvih nekoliko dana auskultacijski nalaz posve uredan (13, 16, 19, 24).

Klinički tok, trajanje i težina bolesti različiti su, ali, u pravilu, dolazi do potpunog ozdravljenja. Prema simptomima i kliničkim značajkama, pneumonija najčešće nije teška.



Slika 1. Grafčki prikaz tijeka bolesti u bolesnika sa pneumonijom koju uzrokuje *M. pneumoniae* (Prilagođeno prema: Baum SG. *Mycoplasmal infections*. U: Wynngaarden JB, Smith LH Jr, ur. *Cecil Textbook of Medicine*. 17. izd. Philadelphia: WB Saunders 1985;1506.)

Samo se katkad, pri opsežnoj zahvaćenosti plućnog parenhima, registriiraju zaduha i cijanoza. Smrtni su slučajevi izuzetna rijetkost.

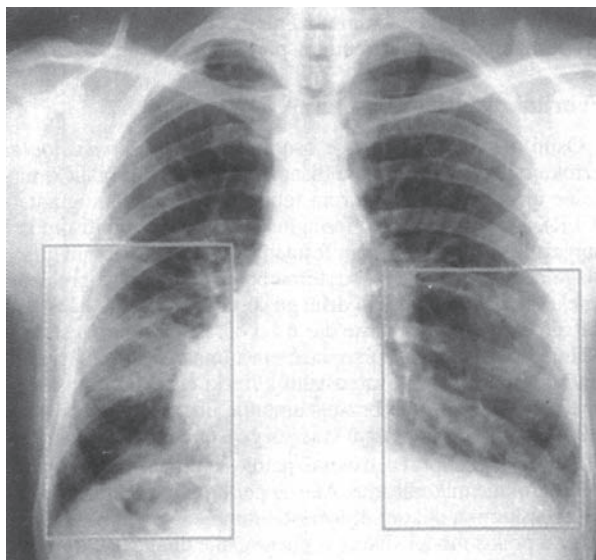
Iako nisu uobičajene, teške se pneumonije mogu razviti i u dotad zdrave djece i odraslih, a osobito često u bolesnika sa srpastom anemijom, hipogamaglobulinemijom i drugim imunodeficientnim sindromima te u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću. Opisane su i komplikacije u dišnom sustavu, kao masivna lobarna pneumonija, plućni apsces, pleuralni izljev s empijemom, atelektaze, pneumatocele, bronhiektazije, akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS) te povezanost s razvojem intersticijske fibroze i respiratornom insuficijencijom.

Novija istraživanja pokazuju da oštećenje respiratornih funkcija (smanjen vitalni kapacitet i forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) može zaostati i nekoliko godina nakon infekcije (13, 22).

Rendgenski pregled pluća, u pravilu, otkriva mnogo veći patološki nalaz nego što bi se očekivao na osnovi bole-

snikova općeg stanja i auskultacijskog pregleda pluća. U svim klasičnim prikazima atipične pneumonije opisuje se taj nerazmjer između velikog rendgenskog i malog auskultacijskog nalaza pluća. Upalni je proces zapravo u intersticiju, peribronhalno i peribronhiolarno. Sjena infiltrata obično je najintenzivnija oko hilusa, a neoštro se širi prema periferiji. Infiltrati su inhomogeni, u početku bolesti mrežoliki, a poslije mrljasti, neoštro ograničeni (slika 2). Zahvaćaju uglavnom jedan režanj, mnogo češće donje plućne režnjeve, a katkad su i multifokalni. Opisuje se i povećanje limfnih čvorova hilusa. Prije se vjerovalo da se pleuralni izljev rijetko pojavljuje. No, danas je poznato da se mali pleuralni izljevi nalaze u oko 25% bolesnika sa pneumonijom, a otkrivaju se pažljivom rendgenskom obradom. Izljevi su benigne naravi, povlače se spontano i brzo, čak prije regresije pneumoničnog infiltrata (13, 16, 19, 24).

Nema karakterističnih hematoloških ili biokemijskih laboratorijskih nalaza specifičnih za pneumoniju koju uzrokuje *M. pneumoniae*. Leukociti su uglavnom u granicama normalnih vrijednosti, katkad povišeni iznad 10, ali i sni-



Slika 2. Rendgenska slika pluća s nježnim neoštro ograničenim infiltratom karakterističan je nalaz za pneumoniju uzrokovanu mikoplazmom

ženi ispod $5 \times 10^9/L$. Diferencijalna krvna slika u početku bolesti najčešće pokazuje neutrofiliju od 60 do 80%, bez znatnijeg udjela nezrelih oblika. Sedimentacija je eritrocita umjereno ubrzana u akutnoj fazi, a katkad se i znatnije ubrzava s trajanjem bolesti. C-reaktivni protein (CRP) obično pokazuje umjereno povišene vrijednosti, u pravilu između 50 i 100 g/L, dakle, znatno niže od onih u bakterijskim pneumonijama (13, 16, 24).

Zaključno, pneumonija u školskog djeteta te mladih odraslih najvjerojatnije je uzrokovana mikoplazmom ako je karakterizirana postupnim nastupom s nešto duljim trajanjem vrućice, kašlja i kataralnih simptoma, a rendgenska slika pluća otkriva nježni mrljasti infiltrat, bez bitnih promjena osnovnih laboratorijskih nalaza. Prisutnost osipa i/ili manjega pleuralnog izljeva više podupire nego opovrgava ovu tvrdnju. Tablica 3. prikazuje zastupljenost pojedinih simptoma i znakova bolesti u bolesnika sa pneumonijom uzrokovanom mikoplazmom koji su hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u dva razdoblja (19, 24).

Osim pneumonije, koja je osnovna bolest, *M. pneumoniae* uzrokuje i druge infekcije u dišnom sustavu, najčešće faringitis i traheobronhitis. Nerijetko se pojavljuje i blaga respiratorna infekcija tipa obične prehlade. Infekcije u gornjem dijelu dišnog sustava mnogo su učestalije u male djece nego u starije djece i u odraslih. Ovi se sindromi pojavljuju kao samostalni klinički entiteti, a i u sklopu upale pluća. Uloga *M. pneumoniae* u otitisu i buloznome miringitisu još nije dovoljno istražena (13).

M. pneumoniae se povezuje i s brojnim kliničkim sindromima izvan respiratornoga sustava. Te se manifestacije obično opažaju nakon respiratorne infekcije, u vremenskom razmaku od jednoga dana do nekoliko tjedana. No, katkad se registriraju i za vrijeme same upale u dišnom sustavu, ali i bez prethodne respiratorne bolesti, kao samostalni kli-

Tablica 3. Simptomi u bolesnika sa pneumonijom uzrokovanom *M. pneumoniae* hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

Simptom	Kuzman i sur. (N=495)	Puljiz i sur. (N=147)
	%	%
Temperatura >37,5 °C	98	98
Temperatura >38,9 °C	71	NP
Glavobolja	80	53
Mialgije / artralgije	23	33
Bolovi u prsima	14	15
Kašalj	95	97
Hunjavica	50	31
Promuklost	NP	36
Grlabolja	NP	15
Povraćanje	24	10
Proljevi	7	5

Legenda: NP - nije praćeno

nički entiteti. Mogu biti zahvaćeni gotovo svi organski sustavi. Točna incidencija ovih pojava nije poznata, kao uostalom ni patogeneza. Uglavnom im se nastanak objašnjava različitim i brojnim imunskim mehanizmima. Također je problematična mogućnost liječenja tih sindroma, jer se pojavljuju i pri adekvatnom antimikrobnom liječenju respiratornih infekcija uzrokovanih mikoplazmom (16, 17, 22).

U tijeku infekcija koje uzrokuje *M. pneumoniae* često se pojavljuju različiti osipi. Najčešće je to makulopapulozni, ali i vezikulozni, urtikarijski ili petehijalni osip te *erythema exsudativum multiforme*, *erythema nodosum* i sl. Najozbiljniji je mukokutani, odnosno Stevens-Johnsonov sindrom. Od neuroloških se sindroma najčešće opisuju meningoencefalitis, zatim transverzalni mijelitis, neuropatije, Guillain-Barréov sindrom itd. Često se registriraju supklinički, a rjeđe klinički oblici miokarditisa i perikarditisa (13, 17).

U praksi se dijagnoza pneumonije uzrokovane mikoplazmom primarno temelji na kliničkim i epidemiološkim podacima, jer ne raspolažemo brzim i specifičnim testovima za postavljanje etiološke dijagnoze u ranoj fazi bolesti. Tada se na osnovi raspoloživih kliničkih i epidemioloških pokazatelja dijagnosticira sindrom atipične pneumonije. Definitivna se dijagnoza postavlja izolacijom uzročnika ili dokazom porasta titra specifičnih protutijela. Oba su postupka dugotrajna, pa se etiološka dijagnoza gotovo uvijek postavlja retrospektivno, nekoliko tjedana od početka bolesti. Zbog vrlo sporog rasta i razmnožavanja, često je prije dostupan serološki nalaz protutijela nego kultivacija mikoplazme (16, 18).

Zbog toga i zbog kompliciranosti postupka izvođenja u svakodnevnome praktičnom radu izolacija *M. pneumoniae* izuzetno se rijetko rabi. Inače je najuspješnija iz iskašlja-

ja, ali i iz obriska ili ispirka nazofarinksa. Etiološka se dijagnoza u kliničkoj praksi zasniva na dokazivanju specifičnih protutijela u inficirane osobe. Rabe se serološki postupci: imunofluorescencija i imunoenzimski test (ELISA). Danas su razvijene i brze metode za otkrivanje antigena *M. pneumoniae* iz iskašljaja ili ispirka nazofarinksa, kao i molekularne tehnike za specifičnu identifikaciju odsječaka nukleinske kiseline (PCR), ali još nisu u široj uporabi (13, 18).

M. pneumoniae je dobro osjetljiva na makrolide, tetracikline i kinolone, a potpuno je rezistentna na peniciline i cefalosporine jer nema staničnu stijenku. Liječenje odgovarajućim antibiotikom ubrzava ozdravljenje, bitno skraćujući trajanje vrućice i kašlja, a pospješuje i regresiju pneumoničnih infiltrata. Većina bolesnika postaje afebrilna unutar 48 sati od početka liječenja. Od tetraciklina je doksiciklin najprikladniji za uporabu. Azitromicin (Sumamed®, PLIVA) ima niz farmakokinetičkih prednosti, vrlo se dobro podnosi i kratko primjenjuje, svega tri dana, u jednoj dnevnoj dozi (7, 13, 24).

Vrlo je pohvalno naše kliničko iskustvo s trodnevnom liječenjem azitromicinom u usporedbi s eritromicinom i doksiciklinom, normalizacija tjelesne temperature najbrže je nastupala u bolesnika liječenih azitromicinom. Odnosno, prosječno trajanje povišene temperature nakon primjene antibiotika bilo je 1,5 dana u bolesnika liječenih azitromicinom, 1,6 dana u onih liječenih doksiciklinom i 2,0 dana u bolesnika liječenih eritromicinom (13, 24). Razlika između azitromicina i eritromicina statistički je vrlo značajna ($p < 0,01$).

Ne postoji siguran postupak za sprečavanje bolesti koje uzrokuje *M. pneumoniae*. Cijepljenje je jedina mogućnost u zaštiti i kontroli infekcije. Potreba za cijepljenjem proistječe iz visoke incidencije pneumonija koje uzrokuje *M. pneumoniae* u općoj populaciji i posebno u kolektivima, zatim zbog prolongiranog tijeka bolesti i dugotrajnog razdoblja infektivnosti. No, do danas nije proizvedeno cjepivo koje bi zadovoljavalo sve kriterije sigurnosti i učinkovitosti (13).

Literatura

1. MONTO AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112(Suppl.6A):S4-S12.
2. KUZMAN I. Infekcije dišnog sustava: najčešće bolesti čovjeka. *Medicus* 2005;14:19-26.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2008. godinu. Zagreb: HZJZ, 2009.
4. KUZMAN M. Javnozdravstveno značenje infekcija dišnog sustava. *Medicus* 2005;14:7-18.
5. TURNER RB. The common cold. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (ur). Principles and practice of infectious diseases. 7. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010;809-13.
6. ANDRE M, ODENHOLT I, SCHWAM i sur. Upper respiratory tract infections in general practice: diagnosis, antibiotic prescribing, duration of symptoms and use of diagnostic tests. *Scand J Infect Dis* 2002;34:880-6.
7. KUZMAN I, PULJIZ I, TUDORIĆ N. Liječenje pneumonija iz opće populacije. *Medicus* 2008;17:29-36.
8. CASERTA MT, FLOKES AR. Pharyngitis. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ur). Principles and practice of infectious diseases. 7. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010;815-21.
9. DANCHIN AH, ROGERS S, KELPRE L i sur. Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia. *Pediatrics* 2007;120:950-7.
10. ESPOSITO S, BLASI F, BOSIS S i sur. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol* 2004;53:645-51.
11. ESPOSITO S, BOSIS S, BEGLIATTI E i sur. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis* 2006;43:206-9.
12. ESPOSITO S, BOSIS S, FAELLI N i sur. Role of azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:438-44.

13. BAUM SG. Mycoplasma pneumoniae and atypical pneumonia. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ur). Principles and practice of infectious diseases. 7. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010;2481-9.
14. BAČE A. Hripavac - klinika, dijagnostika, liječenje i profilaksa. Medicus 2005;14:127-35.
15. WHEELER JG, SIMMONS AL. Pertussis update. Pediatr Infect Dis J 2005;24:829-30.
16. KUZMAN I. Mycoplasma pneumoniae. U: Kuzman I. ur. Pneumonije – uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999;218-44.
17. WALTER ND, GRANT GB, BANDY U. Community outbreak of Mycoplasma pneumoniae infection: school-based cluster of neurologic disease associated with household transmission of respiratory illness. J Infect Dis 2008;198:1365-74.
18. KUZMAN I. Mycoplasma pneumoniae i atipična pneumonija. U: Begovac J, Božinović B, Lisić M i sur, ur. Infektologija. Zagreb: Profil 2006;537-45.
19. PULJIZ I, KUZMAN I, ĐAKOVIĆ-RODE O i sur. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae pneumonia: comparison of clinical, epidemiological characteristics and laboratory profiles. Epidemiol Infect 2006;134:548-55.
20. FALCK G, GNARPE J, GNARPE H. Prevalence of Chlamydia pneumoniae in healthy children and in children with respiratory tract infections. Pediatr Infect Dis J 1997;16:549-54.
21. KUZMAN I. Legionarska bolest u nas nije rijetka. Liječ Vjesn 1996;118:59-62.
22. WAITS KB. New concept of Mycoplasma pneumoniae infections in children. Pediatr Pulmonol 2003;36:267-7
23. FOY HM, KENNY GE, CONNEY MK i sur. Long-term epidemiology of infections with Mycoplasma pneumoniae. J Infect Dis 1979;139:681-7.
24. KUZMAN I, PETRIČEVIĆ I. Kliničke i epidemiološke značajke akutnih respiratornih infekcija izazvanih mikoplazmom pneumonije. Liječ Vjesn 1990;112:216-21.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8
e-mail adresa: iljakuzman@net.hr

Primljeno / Received

25. 05. 2010.
May 25, 2010

Prihvaćeno / Accepted

07. 06. 2010.
June 07, 2010



TRADICIJA KVALITETA POUZDANOST

REZULTATI ISKUSTVA, NAJBOLJE PRAKSE I ZNANJA
www.pliva.hr

