**Seminer Konusu: Streptococus Pyogenes (Grup A Streptokoklar)**

**Seminer Tarihi:** 20.03.2023

**Hazırlayan**: Araş. Gör. Dr. Kadir Can Yolcu

**Danışman**: Prof. Dr. Ener Çağrı Dinleyici

**Sunum Planı:**

* Streptokokların Genel Mikrobiyolojik Özellikleri
* Streptokokların Sınıflandırılması
* *S. pyogenes* Hakkında Genel Özellikler, Virülans Faktörler
* *S. pyogenes* ve Klinik Özellikler
* *S. pyogenes* Enfeksiyonları Tedavi ve Yönetim
* İnvaziv Grup A Streptokok Enfeksiyonları

**Streptokokların Genel Mikrobiyolojik Özellikleri**

* Gram pozitif, kok şeklinde bakterilerdir.
* Ürerken çiftler halinde veya köprüleşme ile zincir oluştururlar. Sıvı besiyerinde çalkalama ile koklar birbirinden ayrılmaz.
* Tıbbi önemi olanlar; sporsuz, hareketsiz, bazıları hyalüranik asit veya polisakkarit yapıda kapsül taşır.
* Fakültatif anaerop; aerobik ve anaerobik koşullar altında üreyebilirler.

**Streptokokların Sınıflandırılması**

1. Hücre duvarının serolojik özgüllüğü veya kapsüler antijenlerin varlığı (Lancefield ınıflaması)
2. Koloni morfolojisi, kanlı agar besiyerinde hemoliz oluşturma yetenekleri
3. Biyokimyasal reaksiyonları ve fiziksel-kimyasal ajanlara duyarlıkları göz önünde bulundurularak yapılır.

***S.pyogenes***

Kan ve doku sıvıları ile oluşturulmuş besi yerlerinde iyi ürer. Katı besiyerinde «S» koloni, kapsüllü olanlarında «M» koloni izlenir. Kolonilerin çevresinde tipik bir Beta Hemoliz zonu vardır, PYR  (pyrolidonyl arylamidase) pozitif, Basitrasin duyarlıdırlar.

***S. pyogenes* virülans faktörler**

* Bakteri yüzey proteinleri salgılar, kompleman ve immunglobulinlerden korunmasını sağlar. (EndoS, Mac, C5a peptidaz)
* Kompleman inhibisyonu yapar. (M proteini, kapsül ve Sic proteini)
* Koagülasyon disregülasyonu yapar. (Plazminojen ve plazmin bağlanmasını engeller, Streptokinaz Ska aktivitesini başlatır.)
* Sitotoksik ve sitolotik etki.
* Uygun ortam sağlandığında süperantijen sekrete eder. Süperantijen sayesinde antijen ilişkili yanıtı by-pass ederek sistemik sitokin salımına neden olabilir.

 

**M Proteini**

* *S. pyogenes* kapsülünden dışarı uzanan pililer M proteini içerir ve epitel hücrelerine tutunmada görev alır. PMNL tarafından fagositozu önler.
* M proteini, Grup A Streptokok (GAS) için majör virülans faktördür. M proteinin hücre yüzeyinden dışarı uzanan bölümü (amino ucu) antijenik farklılığı oluşturur, 220’den fazla değişik M proteini bulunmaktadır. Bağışıklık geliştirilmesinde rol oynar ancak değişik 220’den fazla M tipi olması spesifik antikor gereksinimini artırır.
* M proteini, romatizmal ateş patogenezinde rol alır. İnsan kalp kasına karşı antikor yapımını indükler, özellikle bazı M tiplerinin ARA tablosunda daha çok rol oynadığı görülmüştür (M tip 1,3,5,6,18,29). M1 ve M3 serotipleri İnvaziv GAS ile ilişkili görülmüş.

***S. pyogenes* ve Klinik**

* GAS’ın oral kavite, cilt ve yaralar teması ile insandan insana bulaşı olur. İnkübasyon periyodu yaklaşık 2-5 gündür. Sağlıklı bireylerde genellikle kendini sınırlayan farenjit, kızıl, impetigo, pyoderma ve cilt enfeksiyonlarına neden olur, immunsuprese bireylerde ve kronik hastalıkları olanlarda, HLA-DR(DR4-DR7) fonksiyonel varyasyonlarında hastalık hayati tehdit edici boyuta ulaşabilir. İnvaziv enfeksiyonlar olarak adlandırılan nekrotizan fasiit, myozit, streptokoksik toksik şok sendromu kliniklerine yol açabilir. Daha az sıklıkla perianal selülit, vajinit, septisemi, pnömoni, endo-perikardit, osteomyelit etkeni olabilir.
* **Farenjit**; En sık karşılaşılan klinik tablo olup boğaz ağrısı ile birliktelik gösteren ani başlangıçlı ateş, farenks ve tonsillerin inflamasyonu, eksudatif görünüm, servikal adenopati kliniği ile bulgu verebilir. Eşlik eden halsizlik, baş ağrısı, burun akıntısı, karın ağrısı, kusma olabilir. Rezervuar insanlar; direkt temas, oral ve nazal sekresyonları aracılığı ile bulaşa neden olabilir. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar overlap şekilde gelişebilmekte. Skorlama (Mc Isaac) ve laboratuvar yöntemleri ile tanı desteklenebilir. Hızlı antijen testi tanıda yardımcı ama klinik şüphe doğrultusunda boğaz kültürü ile doğrulama gerekir. Boğaz kültürü ve hızlı antijen testleri tanıda yardımcı, doğru alımda sensivite %90-95 arasındadır. GAS DNA PCR, 1 saatten kısa sürede sonuç verebilmekte, sensivitesi ve spesifitesi >%98’in üstündedir. Asemptomatik hastada gereksiz fazla tedaviye yol açabilir. ASO geçirilmiş GAS hakkında; geçirilmiş cilt enfeksiyonları hakkında anti-DNase-B bilgi verebilir. GAS farenjitinde tedavi ARA komplikasyonlarını ve şiddetini azaltmakta, süpüratif komplikasyonları ve bulaşı önlemektedir. Antibiyotik başlama kararı verirken Hızlı Antijen Testi oldukça yardımcı ancak teste ulaşım yoksa klinik şiddete göre karar verilebilir. Hafif tablolarda boğaz kültürü tedavi kararı için yardımcı olabilir. Hasta >3 yaş ise viral etyoloji düşündüren klinik bulgu yok, hızlı antijen testi pozitif saptanırsa tedavi direkt başlanabilir; <3 yaş GAS enfeksiyonu temas öyküsü varsa test yapılabilir. GAS aracılı yüzeyel enfeksiyon mevcut olduğu düşünülüyor, sistemik bulgu yoksa topikal mupirosin gibi ajanlarla tedavi denenebilir.



* **Kızıl;** Bazen GAS farenjitine eşlik edebilir. Lizojenik bir bakteriyofaj ile kodlanan GAS pirotoksinleri, özellikle SpeA (scarlatina) sebepli koyu kırmızı, ince papüler, eritematöz raş, çilek dil ve eksudatif farenjit ile ilişkili tabloya neden olabileceği düşünülmektedir. Kızıla sebep olabilecek GAS’ın ürettiği 12 toksin vardır, tekrarlayabilir. Genellikle 1-7 günlük inkübasyon sonrası gövde üst kısmı ve boyundan başlayan bu döküntüler tüm vücuda hızla yayılır. Döküntü basmakla solar. Bulaştırıcılık antibiyotik tedavisi başlandıktan sonra 24 saat daha devam eder.

Döküntü sebepli cilt zımpara kağıdı görünümündedir (punktat, eritamatöz raş). Genellikle 2-3 günlük kuluçka süresini takiben ateş, üşüme, titreme, kas-eklem ve boğaz ağrısı başlar. Derinin kıvrım yerlerinde oluşan döküntü yoğunlaşmasına «Pastia Çizgileri» denir. Dildeki öncelikle beyaz çilek dili ardından papilların ödemi ile birlikte kırmızı çilek dili oluşur. Genellikle ağız çevresi soluk kalır (peroral solukluk). Parmak uçları, ayak parmakları, kasık bölgesinde belirgin olmak üzere soyularak iyileşir. Konağın bağışıklığı toksinin tipine bağlı olduğu için tekrarlayabilir. Tedavi, farenjite yaklaşım ile benzerdir.

* **İmpetigo;** Cildin bulaşıcı bir hastalığı olup yavaş yavaş genişler ve sonuçta bal renkli krutlar oluşturur. Düşük hijyen şartlarında genellikle çocuklar arasında temas aracılığı ile bulaşır. GAS intakt deri içine giremez. Böcek ısırığı, açık yaralar, yanıklar invazyona sebep olabilir. Cilt bütünlüğü bozulmuş derilerde erizipel kliniği görülebilir.
* **Akut Romatizmal Ateş;** Geçirilmiş tedavisiz veya tedaviye yanıtsız GAS enfeksiyonunu veya enfeksiyonlarını takiben yaklaşık 2-4 hafta sonra anormal konak yanıtı sonucu ortaya çıkabilir. ARA tablosu mevcut olan hastaların 2/3’ünde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttur. Tanı, Güncellenmiş Jones Kriterleri ile koyulur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, tedavi edilmemiş streptokok farenjitinden sonra ARA insidansı %0,5 ila %3'tür ve en yüksek frekans 6 ila 20 yaş arası çocuklardadır. 5 yaş altında görülme sıklığı azalır. Tedavi edilmemiş GAS enfeksiyonu sonrası görülme ihtimali %3; ARA öyküsü olan hastada tekralama ihtimali %50’ye kadar ulaşabilir. Patogenezde sitotoksik ve immün aracılı teoriler mevcut ancak GAS enfeksiyonu sonrası latent periyot olması olayın immün olmasına daha yakın kılmaktadır.

Yıllara göre epidemolojik çalışmalarda Grup A Streptokok enfeksiyonun zaman içinde insidansı değişmediği ama ARA ve romatolojik kalp tutulumu insidansının azaldığı izlenmiştir. Bu konak ve çevrenin özelliklerinin insidansta etkisi olduğunu göstermekte.

GAS’ların M proteini, hücre membranı, kapsüler hyalüronat gibi yapıları insan kalp kapağı, sarkolemma, beyin ve eklem dokuları ile moleküler benzerlik göstermektedir.

GAS farenjitinden 10 gün-5 hafta sonra ortaya çıkmakta, M proteini humoral ve hücresel immüniteyi moleküler taklit ile kardiyak myozin ve laminin ile etkileşime geçer, kardite sebep olur. Antifagositik M proteini ve hyaluronat kapsül sebebiyle lenf dokularına, özellikle farenkse antijen sunumu olur. Bu durum vücudu Streptokok Antijenlerine karşı hipersenvitize eder. Otoantikorlar öncelikle endotelde aktive edilir, yüzey VACM-1 ekspresyonuna yol açar; T hücre aracılı Th1 yanıtı artar. İnflamasyon ile hasar oluşur.

* **Streptokok ilişkişi pediatrik Otoimmun Nöropsikiyatrik Bozukluklar (PANDAS);** Çocuklarda nadir olarak GAS ilişkili obsesif-kompülsif bozukluklar, Tourette Sendromu benzeri tabloya yol açabileceği, patogenezinde antinöronal antikor sentezi sorumlu olabileceği düşünülmektedir.IVIG tedavisi tartışmalıdır.
* **Süpüratif GAS komplikasyonları**
	+ Tonsillofarengeal sellülit, apse
	+ Otitis media
	+ Sinüzit
	+ Nekrotizan fasiit
	+ Streptokokkal bakteriyemi
	+ Menenjit, beyin apseleri
	+ Juguler ven septik tromboflebiti (Lemierre Sendromu)
* **İnvaziv GAS enfeksiyonları;** Amerika’da 1980 sonlarında, 2022 ve 2023’ te İngiltere, İrlanda, Fransa, Hollanda, İsveç ve diğer Avrupa ülkelerinde İnvaziv GAS (iGAS) vakalarında artış mevcuttur. Eylül 2022 İngiltere’de 4622 kızıl vakası, ortalama vaka sayısında 4 kat artış ve iGAS sebepli 21 çocuk ölümü bildirilmiştir. 2022’de 0-5 yaş arası çocuklarda iGAS enfeksiyonlarında prepandemik döneme göre 7 kat artış 42 çocuk ölümü ve hastaların 7’sinde eşlik eden suçiçeği saptanmıştır. Küçük çocuklarda (<1 yaş) ve yaşlılarda daha çok görülmekte. Çoğu hastanın eşlik eden immunsupresyon durumu olmadığı görülmüştür. iGAS vakalarında artmış insidans tam olarak açıklanabilmiş değil ancak M tipi ilişkili toksin üretiminde artışın ilişkili olabileceği düşünülmektedir. M protein tip 1,3,4, 6 ve 28; iGAS vakalarının hemen hemen yarısından sorumlu ancak vakalardaki artışta spesifik bir emm tipi ilişkisi görülememiştir. iGAS’tan sorumlu suşların çoğunda NADase isimli bir toksin görülmüştür.
* **Bakteriyemi;** GAS ilişkili cilt enfeksiyonları genellikle sellülit, minör travmalar, yanıklar, VZV enfeksiyonları gibi predispozan faktörler ile birlikte bakteriyemiye yol açabilir. Farenjit ve solunum yolu enfeksiyonları sonrası bakteriyemi gelişebilir. >39.2°C ateş, lökositoz, yüksek sedimentasyon, skarletiniform raş, parmak uçlarında soyulma gibi bulgulara eşlik eden fokal selülit, LAP, apseler, septik artrit, osteomyelit-myozit, pnömoni, ampiyem gibi bulgular olabilir. Fokal bulgusu olmayan hastalar kliniği daha hafif geçirir. Ancak bazen klinik fulminan olabilir. DIC, hepatik disfonksiyon, toksik şok sendromu, hipotansiyon, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi tablolar meydana gelebilir. GAS bakteriyemisine sekonder hematojen fokal osteomiyelit gelişebilir. Özellikle toksik şok sendromu ve nekrotizan fasiiti olan çocuklarda tedavide Penisilin G 200.000-400.000 unite/kg/ gün iv ve Klindamisin 25-40 mg/kg/gün iv 3-4 dozda (max 2.7 gram) kullanılır. Şok bulguları mevcutsa sıvı resüsitasyonu verilir. Cerrahi debridman gerekiyorsa uygulanır. Tedavi genellikle 14 gün sürdürülür. Duruma göre uzatılabilir.
* **Streptokokal Toksik Şok Sendromu (STSS);** Genellikle ateş, titreme, kas ağrıları, mide bulantısı ya da kusma ile başlar. Ardından taşikardi, takipne gibi şok bulguları eklenir.

STSS patogenezinde M1 ve M3 serotip ilişkili ancak diğer serotipler de rol oynayabilir. Süperantijen immun sistem etkileşimi sonrası T hücre over aktivasyonu sonrası CD4 T hücrelerinde IFN gama üretiminde artış; antikor üretiminde baskılanma meydana gelir.Süperantijene maruz kalan immün sistem hücrelerinden yoğun TNF üretimi enfeksiyon bölgelerinde normal fagositik infiltrasyonu baskılar.Bakteri sitotoksin üreterek enfeksiyon bölgesine gelen immün sistem hücrelerini öldürür.

STSS Tanı Kriterleri:

* + Steril bölgeden Grup A Streptokok izolasyonu; kesin vaka
	+ Steril olmayan bölgeden Grup A Streptokok izolasyonu; olası vaka
	+ Hipotansiyon
	+ Çoklu organ tutulumu; ARDS, koagülopati, karaciğer enzim yüksekliği, böbrek disfonksiyonu, yaygın eritematöz maküler döküntü ve deskuamasyon, yumuşak doku tutulumu (sellülit, miyozit, nekrotizan fasiit, gangren) bulgularından 2 veya daha fazlası.
* Tedavide, Amaç enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılmasıdır. Hasta monitörize şekilde takip edilmeli, vital bulgu takibi, kapiller dolum zamanı, bilinç, idrar çıkarımı sıkça kontrol edilmelidir. Sıvı dengesi sağlanmalı, elektrolit bozukluğu, hipotansiyon varsa düzeltilmelidir. Penisilin duyarlılığı mevcut ancak bazı suşlarda makrolid, tetrasiklin ve klindamisine karşı direnç geliştirmiştir.Tek başına Penisilin G baktesidal etkisi ile 1. basamak tedavide kullanılmakta ancak tek başına penisilin klinik başarısızlıkları bildirilmiştir. Bir linkozamid antibiyotik olan klindamisin, bakteriyel ribozomun 50S alt birimini bloke ederek protein sentezini engellediği için genellikle penisiline veya beta laktamlara eklenir. Klindamisin, süperantijen gibi ekzotoksinlerin üretimini bloke edebilir. Toksinlerin nötralizasyonu, bakteriyel opsonizasyonda iyileşme, immunmodulatör etki açısından IVIG kullanılabilir. Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) ve plazmaferez gibi teknikler inflamatuar mediatörlerin yanı sıra ekzotoksinleri de ortadan kaldırabilir.
* **Nekrotizan Fasiit;** Yumuşak doku ve fasyaların hızla yayılan nekrozu ile karakterize, uygun tedavi edilmesse fulminan seyirli olabilen bir durumdur. Başlangıçta ufak eritemli görünüm 24-72 saatte nekroze duruma geçiş yapabilir. Bakteriyemi sıklıkla eşlik edebilir. Cerrahi kesi alanları, yanıklar, böcek ısırığı, varisella lezyonu opredispozisyon oluşturabilir. Başlangıçta kızarıklık, şiddetli ağrı gibi klinik bulgular izlenebilir. Klinik öngörüde kullanılan LRINEC skorlamasına göre 5 ve altında verilen puan düşük risk; 8 ve üstü yüksek risk olarak değerlendirilir. Tedavide erken debridman önemlidir.
* Evre 1: Görünür deri tutulumunun dışına uzanan palpasyon ile hassasiyet, eritem, şişme, sıcaklık artışı.
* Evre 2: Seröz bül formasyonu, deride fluktuasyon.
* Evre 3: Krepitasyon, deride anestezi, deride renk koyulaşması, gangrene varan doku nekrozu.

  **Kaynakça**

1. Suárez-Arrabal MC, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez ML, Santos Sebastián MdM, Hernández-Sampelayo T, Cercenado Mansilla E, et al. Enfermedad invasiva por Streptococcus pyogenes: cambios en la incidencia y factores pronósticos. An Pediatr (Barc). 2019;91:286---295.

2. Darenberg J, Henriques-Normark B, Lepp T, Tegmark-Wisell K, Tegnell A, Widgren K. Increased incidence of invasive group A streptococcal infections in Sweden, January 2012---February 2013. Euro Surveill. 2013;18:20443.

3. Meehan M, Murchan S, Bergin S, O’Flanagan D, Cunney R. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013. Euro Surveill. 2013;18:20556.

4. Şahin A, Yüksel NC, Karadağ Öncel E, Kara Aksay A, Yılmaz N, Yılmaz Çiftdoğan D. Clinical and laboratory features of invasive group A streptococcal infections: 8 years experience. Turk Arch Pediatr. 2022;57(1):75-80.

5. Feigin RD. Group A, group C, and group G β- hemolytic streptococcal infections. In: Feigin and Cherry’s Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2019:813-822.

6. Long SS, Prober CG, Fischer M. Streptococcus pyogenes (Group A streptococcus). In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017:3596-3637.

7. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of

group A streptococcal diseases. Lancet 2005;5(11):685-694

8. Stockmann C, Ampofo K, Hersh AL, et al. Evolving epidemiologic characteristics of invasive group A streptococcal disease in Utah, 2002-2010. Clin Infect Dis. 2012;55(4):479-487

9. Ciftçi E, Ince E, Bingöler EB, et al. Invasive group A streptococcal infections in children: an emerging infectious disease in Turkey. Ann Trop Paediatr. 2004;24(4):365-366.

10. Aref Albakri, Rheumatic heart failure: A review of clinical status and

meta-analysis of echocardiography diagnosis and efficacy of shorter duration of antibiotic

11. World Health Organization (2004) Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva

12. Feldman T (1996) Rheumatic heart disease. Curr Opin Cardiol 11: 126-130

13. Laura E. Nabarro, Colin S. Brown, Sooria Balasegaram, Valérie Decraene, James Elston, Smita Kapadia, Pauline Harrington, Peter Hoffman, Rachel Mearkle, Bharat Patel, Derren Ready, Esther Robinson, Theresa Lamagni; Invasive Group A Streptococcus Outbreaks Associated with Home Healthcare, England, 2018–2019

14. O’Grady KA, Kelpie L, Andrews RM, Curtis N, Nolan TM, Selvaraj G, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal disease in Victoria, Australia. Med J Aust. 2007;186:565–9.

15. O’Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A, et al.; Active Bacterial Core Surveillance Team. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000–2004. Clin Infect Dis. 2007;45:853–62.

16. Nelson GE, Pondo T, Toews KA, Farley MM, Lindegren ML, Lynfield R, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcal infections in the United States, 2005–2012. Clin Infect Dis. 2016;63:478–86.

17. Subhrajit Lahiri, MD,\* Amy Sanyahumbi, MD\* Acute Rheumatic Fever

18. Kizil et al; Consecutive Seven Serious Cases with Invasive Group A Streptococcal Infections at December 2022– January 2023

19. Guy R, Henderson KL, Coelho J, et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. Euro Surveill. 2023;28:2200942.

20. de Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I, et al; ISIS-AR Study Group. ISIS-AR Study Group; GAS Study group; de Melker HE, van Sorge NM; Members of the GAS study group; Members of the ISIS-AR study group. Increase in invasive group A streptococcal (Streptococcus pyogenes) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. Euro Surveill. 2023;28:2200941.