

# UPALA SREDNJEG UHA

## MIDDLE EAR INFECTION

MARTINA MARIČIĆ, ZRINKA BOŠNJAK, SREČKO BRANICA\*

**Deskriptori:** Upala srednjeg uha – mikrobiologija, dijagnoza, farmakoterapija; Infekcije dišnog sustava – komplikacije; Nos – mikrobiologija; Nazofarinks – mikrobiologija; *Streptococcus pneumoniae* – izolacija; *Haemophilus influenzae* – izolacija; Antibakterijski lijekovi – terapijska primjena; Amoksicilin – terapijska primjena; Pneumokokne vakcine – terapijska primjena; Konjugirana cjepiva – terapijska primjena

**Sažetak.** Upala uha jedna je od najčešćih dječjih infekcija zbog koje se propisuju antibiotici. Premda se etiološka dijagnoza ne postavlja često, uspjeh identifikacije uzročnika ovisi o ispravnom uzimanju uzorka, odabiru metode i pravodobnoj mikrobiološkoj analizi. Najčešći bakterijski uzročnik je *Streptococcus pneumoniae*. Ostali uključuju *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *P. aeruginosa*, najčešćega bakterijskog uzročnika kronične upale. Akutnoj upali uha često prethode višestruke infekcije gornjega respiratornog trakta, virusne ili polimikrobne etiologije. Stoga su konjugirana cjepiva primijenjena u dječjoj dobi korisna u smanjenju incidencije bolesti. Akutna upala uha većinom je samolimitirajuća s rijetkim komplikacijama. Najefikasnija terapija je dvodnevno promatranje i naknadna primjena amoksicilina tijekom 7 dana samo ako je potrebno. Ako postoji rezistencija, primjenjuje se kombinacija amoksicilina s laktamskim inhibitorom, dok su makrolidi izbor kod alergije na penicilin. Česti recidivi i rezistencija na antibiotike posljedica su njihove široke primjene, koja pospješuje kolonizaciju patogena čime se mijenja protektivna fiziološka flora sluznice nazofarinksa.

**Descriptors:** Otitis media – microbiology, diagnosis, drug therapy; Respiratory tract infections – complications; Nose – microbiology; Nasopharynx – microbiology; *Streptococcus pneumoniae* – isolation and purification; *Haemophilus influenzae* – isolation and purification; Anti-bacterial agents – therapeutic use; Amoxicillin – therapeutic use; Pneumococcal vaccines – therapeutic use; Vaccines, conjugate – therapeutic use

**Summary.** Middle ear infection is one of the most common childhood infections and the leading reason for antibiotic prescriptions. Although the etiological diagnosis is rarely discovered, successful identification of pathogens depends on properly collected sample, chosen method and microbiological analysis made on time. The most common bacterial pathogen is *Streptococcus pneumoniae*. Others include *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Pseudomonas aeruginosa*, known as the most common bacterial pathogen of chronic inflammations. Viral or polimicrobial upper respiratory tract infections often precede this infection. Pneumococcal conjugate vaccines given during infancy decrease rates of acute middle ear inflammation. It is a self-limited disease with rare complications. The best treatment is watchful waiting for two days followed by amoxicillin during 7 days, only if it is necessary. If there is resistance, then combination of amoxicillin and beta lactamase inhibitor is second line. The best choice for patients allergic to penicillin are macrolides. Antibiotic treatment has contributed to frequent relapses and increase of multi-drug resistant pathogens by permitting their colonization, which eliminates protective nasopharyngeal flora.

Liječ Vjesn 2015;137:311–318

Upala srednjeg uha jedna je od najčešćih bolesti dječje dobi, koja zahvaća 80% djece do 5. godine života.<sup>1</sup> Čak 60% svih antibiotika propisanih u dječjoj dobi odnosi se na liječenje akutne upale srednjeg uha.<sup>2</sup> Karakteriziraju je akutan, često recidivirajući, ili kroničan, rekurirajući tok. Najčešće su zahvaćena djeca u tijeku prve tri godine života,<sup>3,52</sup> no mogu oboljeti i školska djeca, adolescenti te odrasli. Ipak, u njih su posljedice preboljele upale srednjeg uha u djetinjstvu češći i važniji problem od akutne bolesti. Iako je upala uha u odrasloj dobi rijetka bolest, etiologija i liječenje jednaki su kao i u dječjoj dobi.<sup>3</sup> Akutna bakterijska upala uha javlja se obično kao komplikacija infekcije gornjega respiratornog trakta čiji su uzročnici bakterije, koje koloniziraju sluznicu nazofarinksa.<sup>4,52</sup>

Analizom aspirata dobivenih punkcijom srednjeg uha studije su pokazale da su najvažniji uzročnici upale srednjeg uha u djece starije od 3 mjeseca *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*,<sup>3,5–6,52</sup> a *P. aeruginosa* je najčešći bakterijski uzročnik kronične upale.<sup>7–10</sup>

Dijagnostika akutne upale uključuje tri kriterija: akutna pojava simptoma, znakovi upale srednjeg uha i efuzija.<sup>11</sup> Utvrđivanje upale uha oslanja se uglavnom na kliničku evaluaciju pa se etiološka dijagnoza rijetko postavlja, a može

se utvrditi prema nalazima izolata iz kulture obriska nazofarinksa ili aspirata dobivenog timpanocentezom.<sup>12</sup>

Ključni faktori za uspješno simptomatsko liječenje bez primjene antibiotika jesu kvalitetna klasifikacija težine akutne upale, edukacija i praćenje pacijenata, ublažavanje simptoma i upotreba antibiotika samo kada je potrebno.<sup>5</sup> Stoga je racionalna primjena antibiotika strateška mjera u liječenju infekcija gornjega respiratornog trakta.<sup>13</sup>

### Etiologija

Akutna bakterijska upala srednjeg uha javlja se obično kao komplikacija infekcije gornjega respiratornog trakta.<sup>4,52</sup> Uzročnici su bakterije koje naseljavaju sluznicu nazofarinksa. Dokazano je da djeca u čijim su nazofaringalnim uzorcima izolirani patogeni imaju povećan rizik od razvoja akutne upale srednjeg uha.<sup>4</sup>

\* Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Zrinka Bošnjak, dr. med.), Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Srećko Branica, dr. med.; Martina Maričić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Maričić, Čileanska 7, 10000 Zagreb, e-mail: martinamaricic1987@gmail.com

Primljeno 20. siječnja 2014., prihvaćeno 28. kolovoza 2015.

Studija koja je proučavala mikrobiološki sastav nazofaringalne flore 96-ero zdrave djece u dobi od 18 mjeseci izdvojila je 5 najzastupljenijih mikroorganizama: *Proteobacteriae* (64%), *Firmicutes* (21%), *Bacteroidetes* (11%), *Actinobacteriae* (3%) i *Fusobacteriae* (1,4%). Također je utvrđeno da je nazofarinks ekološki rezervoar za mnoge komenzalne bakterije te potencijalne respiratorne i invazivne patogene kao što su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis*.<sup>14</sup>

Nadalje, takav je ekosistem rezervoar za *Staphylococcus aureus*, koji je jedan od važnijih uzročnika akutne upale srednjeg uha. Isto tako, djeca čija nazofaringalna flora sadržava potencijalne uzročnike akutne upale uha imaju povećan rizik od razvoja same bolesti, za razliku od djece koja nemaju koloniziran nazofarinks ovim potencijalnim patogenima. Štoviše, učestalost akutne bakterijske upale uha korelira sa svakim patogenom.<sup>15</sup> Utvrđeno je da djeca s pozitivnom bakterijskom florom, koja uključuje *Lactococcus* i *Propionibacterium* te ona koja su u prethodnih 6 mjeseci bila tretirana antibioticima imaju manju vjerojatnost razvoja upale uha nego zdrava djeca. Također, djeca koja nisu bila podvrgnuta antimikrobnoj terapiji u proteklih pola godine, a u čijim je uzorcima dokazana niska količina *Streptococcus* i *Haemophilus* uz visoku količinu *Corynebacterium* i *Dolosigranuluma* imaju manju vjerojatnost razvoja akutne upale uha.<sup>16</sup>

Postoje također mikroorganizmi poput *Actinomyces*, *Rotie*, *Neisseriae* i *Veillonellae* koji nisu patogeni u nastanku upale uha, ali mogu interferirati u standardnom razvoju upale ili biti povezani s upotrebom antibiotika.<sup>17</sup> Usporedba obriska uha i nazofarinksa dovela je do zaključka da izolirani *Streptococcus pneumoniae*, na ove dvije anatomske različite lokacije, pokazuje gensku sličnost u 90% akutnih upala i 80% upala s efuzijom.<sup>18</sup> Dokaz prethodno navedenog činjenici jest i taj da bakterije poput *Fusobacterium nucleatum*, dokazane u efuzijskim uzorcima, pokazuju blisku gensku korelaciju s onima u nazofarinksu, što objašnjava patofiziologiju upale srednjeg uha.<sup>19</sup> Premda se etiološka dijagnoza bolesti rijetko postavlja, može se utvrditi prema nalazima izolata iz kulture obriska nazofarinksa ili aspirata dobivenog timpanocentezom.<sup>12</sup>

Neki autori sugeriraju da okružje s nižom razinom kisika poput srednjeg uha promovira selekciju za virulentnije tipove uzročnika, za razliku od nazofarinksa.<sup>20</sup>

Stoga su uzorci dobiveni timpanocentezom ili spontanom otorejom jedini točan etiološki pokazatelj. Temeljem rezultata više studija u kojima su analizirani aspirati dobiveni punkcijom srednjeg uha, najvažniji uzročnici upale u djece starije od 3 mjeseca jesu *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*.<sup>3,6,52</sup> Premda je u starije djece na drugome mjestu po učestalosti beta-hemolitički streptokok.<sup>21</sup> Drugi, rjeđi uzročnici jesu *Staphylococcus aureus* i beta-hemolitički streptokok grupe A, a još rjeđi *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium chelonae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani* i *Ascaris lumbricoides*.<sup>3</sup> Proveden je niz istraživanja u svrhu etiološke identifikacije uzročnika akutne upale na temelju prikupljenih uzoraka tekućine iz srednjeg uha. Tako je cilj jedne prospektivne kolumbijske studije bio identificirati i karakterizirati bakterijsku etiologiju i serotipove u slučajevima akutne upale srednjeg uha uključujući i djecu u dobi do 5 godina, čiji su uzročnici bili većinom virusne etiologije. U razdoblju od veljače 2008. do siječnja 2009. analizirana je tekućina iz srednjeg uha u djece starije od 3 mjeseca i mlađe

od 5 godina u dva medicinska centra u Caliju, Kolumbija. Uzorci su bili prikupljeni timpanocentezom ili spontanom otorejom, a bakterije su dokazane u 63% uzoraka. *Haemophilus influenzae* izoliran je u 31% slučajeva, dok je *Streptococcus pneumoniae* bio izoliran u 30% slučajeva. U 87% pacijenata koji su imali *Haemophilus influenzae* radilo se o netipabilnom soju, a 19F je bio najčešće izoliran serotip u djece sa streptokoknom upalom (33%). Ova je studija, analogno ostalima, pokazala da su najčešći uzročnici akutne upale uha *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* te da primjena pneumokokne konjugirane vakcine koja prevenira oba patogena može biti korisna u prevenciji akutne upale srednjeg uha.<sup>22</sup>

Druga latinskoamerička studija provedena u razdoblju od rujna 2008. do rujna 2009. godine u medicinskom centru u Caracasu (Venezuela) na 87-ero djece dobila je podjednake rezultate kao i prethodno spomenuta. Bar jedan patogen izoliran je u 65,9% slučajeva, dok je *Haemophilus influenzae* izoliran u 55,5%, a *Streptococcus pneumoniae* u 34,9% slučajeva. U izolatima tekućine srednjeg uha koji su sadržavali *Haemophilus influenzae* 62,9% bilo je nekapsulirano, a u 31,4% pacijenata radilo se o kapsuliranim sojevima uključujući tipove d, a, c i f, podjednako u svih dobnih skupina.<sup>23</sup>

Nakon uvođenja 7-valentnog cjepiva u nacionalni imunizacijski program Kostarike provedeno je istraživanje s ciljem da se utvrdi koristan utjecaj na djecu s akutnom upalom srednjeg uha uzrokovanu sojem 3 *Streptococcus pneumoniae*. Uzorci tekućine iz srednjeg uha potvrdili su, prethodno dokazane, najčešće uzročnike akutne upale uha. *Streptococcus pneumoniae* bio je izoliran u 49% slučajeva, *Haemophilus influenzae* u 37%, *Moraxella catarrhalis* u 9,5% i *Streptococcus pyogenes* u 5% pacijenata. Najčešći serotipovi pneumokoka koji su bili dokazani iz uzoraka bili su 19F (30%), 14 (13,7%), 3 (10,1%), 6B (8,9%) i 23F (6,8%). Dosadašnje analize u periodu istraživanja od 2004. do 2005. dokazale su veću prevalenciju pneumokoknog soja 3,<sup>24</sup> što su potvrdila i najnovija istraživanja, koja su uz prethodno navedeni soj pneumokoka uvrstila još 19A i 19F kao tri najučestalija uzročnika.<sup>25</sup> *Streptococcus pneumoniae* povezan je, od sva tri najčešća uzročnika akutne upale srednjeg uha, s težim oblicima bolesti, teškim komplikacijama i najmanjom vjerojatnosti da bolest prođe sama,<sup>26</sup> iako je jedno njemačko istraživanje istaknulo da su *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pyogenes*, uz pneumokok, najčešći uzročnici komplicirane akutne upale uha.<sup>27</sup>

Osim prikaza najučestalijih uzročnika potrebno je spomenuti i znatan utjecaj virusa na razvoj bakterijske upale. Uz to je važna i interferencija bakterija koje koloniziraju sluznicu nazofarinksa i srednjeg uha. Time se povećava rezistencija na antibiotsku terapiju i tendencija stvaranja kroničnih upala. Akutna upala srednjeg uha zahvaća otprilike 50% djece s infekcijama gornjega respiratornog trakta, koje su povezane s adenovirusima, RSV-om i koronavirusima i trećinu djece s influenzom, parainfluenzom, enterovirusima i rinovirusima.<sup>28</sup> Jedan od mehanizama koji objašnjava utjecaj virusne infekcije gornjega dišnog sustava na bakterijsku superinfekciju temelji se na činjenici da stanice inficirane virusom postaju propusnije za invaziju bakterija. Dokazano je da određeni virusi povećavaju adherenciju bakterija u nastanku akutne upale srednjeg uha. Infekcija virusom *influenzae* tipa AV 1, 2, 3 i 5 znatno povećava adherenciju rezistentnih sojeva *Streptococcus pneumoniae*, koji su bili izolirani iz uzoraka djece s rekurentnim epizodama akutne upale uha i kultivirani na humane epitelne

plućne stanice *in vitro*.<sup>29</sup> Sličnim mehanizmom infekcija respiracijskim sincicijskim virusom (RSV) povećava adherenciju netipabilnih sojeva *Haemophilus influenzae*.<sup>30</sup> Također je dokazano da je RSV najčešće povezan s akutnom upalom te je uglavnom detektiran u uzorcima srednjeg uha zajedno s *Haemophilus influenzae* (48%), dok je virus *parainfluenzae* najčešće udružen s *Moraxella catarrhalis* (60%), a virus *influenzae* sa *Streptococcus pneumoniae* (100% s drugim bakterijama ili bez njih).<sup>31</sup> Nadalje, protočnom citometrijom El Ahmer i sur. pokazali su da virusna infekcija znatno pospješuje adherenciju svih triju najčešćih uzročnika akutne i kronične bakterijske upale uha na stanicama hep-2 inficiranim virusom *influenzae A*.<sup>29</sup> Bulut i sur. proveli su bakterijska i virusna istraživanja na 120-ero djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina, koja nisu dobila antibiotik prije početka istraživanja. Pozitivna bakterijska kultura dokazana je u 54% slučajeva, dok su respiratorni virusi bili zabilježeni u 32% slučajeva. Mješovita upala koja je uključivala viruse i bakterije dokazana je u 12% pacijenata. Perzistirajuća upala razvila se u 50% slučajeva u djece s kombiniranom virusno-bakterijskom upalom, što je pokazala jedna prospektivna studija provedena na uzorku od 271-og djeteta. Navedeni su rezultati dokazali da virusna infekcija pridonosi disfunkciji Eustachijeve tube.<sup>32</sup>

Vežano uz polimikrobne infekcije u kojima pojedine bakterije interferiraju, rezultati jednog američkog istraživanja jasno su pokazali da koinfekcija *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* povećava rezistenciju na antibiotike i remeti imunostoleranciju domaćina. Sukladno tomu, kronične upale i rekurentne epizode povezane su s perzistentnom kolonizacijom bakterijskih uzročnika. Nadalje, kvalitetne preventivne mjere protiv *Haemophilus influenzae* mogu ublažiti infekcije uzrokovane *Moraxella catarrhalis*.<sup>33</sup> Metode poput TEM, FISH i CLSM pokazale su da su akutne upale uha često polimikrobne etiologije. Najučestalija je kombinacija *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis* (40%), zatim *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae* (33%), dok kombinacija *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* nije zabilježena.<sup>34</sup> Također je dokazano da su uzorci pacijenata u kojima je pronađena kombinacija *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* povezani s kroničnim i rekurentnim upalama. Važno je uzeti u obzir da je polimikrobna infekcija povezana s težim oblicima bolesti, perzistencijom bakterija i otpornošću na antibiotsku terapiju, što, s druge strane, čini važnu stavku za razvoj novih antimikrobnih lijekova.<sup>35</sup> Postoje također studije u kojima su se rabile *in vivo* modeli na činčilama da bi utvrdile učinak koinfekcije *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* na perzistenciju kolonizacije i razvoj infekcije srednjeg uha. Rezultati su jasno pokazali da infekcija *Haemophilus influenzae* pospješuje stvaranje biofilma *Streptococcus pneumoniae* i njegovu perzistenciju u lokaliziranih infekcija.<sup>36</sup> Nadalje, eksperimentalno inducirana akutna upala srednjeg uha inokulacijom *Moraxella catarrhalis*, RSV-a i *Haemophilus influenzae* u činčila potvrdila je i integrirala dotadašnja istraživanja o dva, prethodno spomenuta, čimbenika u razvoju akutne upale uha: virusna interferencija i polimikrobna kolonizacija u području nazofarinksa i srednjeg uha.<sup>37</sup> Nadalje, uzorci biopsije sluznice srednjeg uha bili su pozitivni na bakterijske patogene u 52% slučajeva, od čega je 70% bakterija bilo detektirano intracelularno, a 65% u biofilmu. Međutim, ova studija nije dokazala prisutnost bakterija u zdrave djece.<sup>34</sup> Spomenuti bakterijski biofilm pospješuje antimikrobnu re-

zistenciju, razvoj perzistentnih i rekurentnih infekcija, a sastoji se od nakupine različitih bakterija okružene polimerim matriksom.<sup>38</sup> Kompleksna struktura biofilma sadržava i mikroorganizme poput gljiva i virusa, koji zajedno rastu u adhezivnome polimernom matriksu izazivajući rekurentne epizode i kronične upale srednjeg uha, što su dokazala istraživanja na animalnim i humanim modelima. Efuzijski uzorci analizirani konfokalnim laserskim skenirajućim mikroskopom pokazali su pozitivan rezultat na bakterijski biofilm u 92% slučajeva.<sup>39</sup> Reinfekcije uzrokovane sojevima istog serotipa, ali različita genotipa česte su, što upućuje na potrebu genotipizacije sličnih sojeva istih bakterijskih uzročnika.<sup>25</sup>

Analizom uzoraka tekućine srednjeg uha u 182 klinički dijagnosticirane kronične upale dobivene su pozitivne kulture na gljivične uzročnike u 13,7% slučajeva, od čega na izolirane gljivične infekcije otpada 7,6%, dok je u preostalih 6,1% dokazana mješovita bakterijsko-gljivična infekcija. Najveći broj izolata bio je pozitivan na *Candida albicans* (60%) i *Aspergillus* (40%).<sup>7</sup> Najčešći bakterijski uzročnik kroničnoga supurativnog otitisa je *Pseudomonas aeruginosa*,<sup>7-9</sup> koji je osjetljiv na amikacin i gatifloksacin, pokazala je jedna indijska studija.<sup>9</sup> Među ostalim bakterijskim uzročnicima najčešći su *Staphylococcus aureus* (20,4%)<sup>7</sup> i *Klebsiella* spp. (23,9%).<sup>10</sup> Prema Afolabiju i sur. kronični supurativni otitis većinom je uzrokovan gram-negativnim (71,6%), dok su gram-pozitivni uzročnici (27,6%) rjeđi, a gljivični i gram-negativni (0,7%) patogeni najrjeđe su zabilježeni.

Primjenom pneumokoknog cjepiva eradikirana je kolonizacija nazofarinksa navedenim patogenom, ali je istodobno došlo do povećane kolonizacije *Haemophilus influenzae* i *Staphylococcus aureus*, dok su razine *Moraxella catarrhalis* ostale nepromijenjene.<sup>40</sup> Premda je pneumokokna vakcina dramatično reducirala pneumokokne sojeve važne za razvoj akutne upale srednjeg uha, rezistencija na antibiotike zabilježena u razdoblju od 2008. do 2010. godine uglavnom je rezultat širenja dvaju visokorezistentnih serotipova 19A: ST276 i ST320.<sup>41</sup> Prije implementacije PCV-a, serotip 19A bio je odgovoran za vrlo malen broj infekcija.<sup>42</sup> Prethodno navedenome ide u prilog i činjenica da je visokorezistentni pneumokokni soj 19A najčešće izoliran iz nazofaringalnih uzoraka djece cijepljene s PCV7 (engl. *pneumococcal conjugate vaccine*),<sup>43</sup> što zabrinjava s obzirom na njegovu visoku rezistenciju prema najčešće primjenjivnom antibiotiku, amoksicilinu.<sup>44</sup> Međutim, prema Cohenu i sur., kolonizacija nazofarinksa otopatogenim bakterijama (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) nije signifikantno promijenjena prije i poslije vakcinacije pneumokoknim cjepivom.<sup>15</sup> Uz PCV 7 postoje još dva (PCV10 i PCV13), nedavno potvrđena, cjepiva za aktivnu imunizaciju protiv *Streptococcus pneumoniae*, koja ga postupno sve više zamjenjuju.<sup>45</sup> Iako bi PCV10 mogao zaštititi od *Haemophilus influenzae*, PCV13 je učinkovitiji, potvrdila je jedna kanadska studija.<sup>46</sup> Klinička istraživanja tijekom razvoja ovih cjepiva pokazala su podjednaku efikasnost u eradikaciji uzročnika iz tekućine srednjeg uha, koja je iznosila 60%, dok su klinički ishodi znatno varirali.<sup>47</sup> Nadalje, PCR-analiza jedne iranske studije pokazala je prisutnost DNA *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae* u 95,2% uzoraka prikupljenih spontanom otorejom. Najučestalijim patogenima pokazali su se *Haemophilus influenzae* (95,2%), *Moraxella catarrhalis* (36,5%) i *Streptococcus pneumoniae* (19%), dok je u

mješovitih infekcija prevladavala kombinacija *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* (25,3%). Učestalost *Haemophilus influenzae* obilno je premašila rezultate ostalih studija, što je najvjerojatnije posljedica nedostatka primjene adekvatne vakcinacije protiv navedenog patogena. Navedeni rezultati studije upućuju na važnost primjene cjepiva na prostorima na kojima se ono nije ranije primjenjivalo.<sup>48</sup>

### Klinika i dijagnostika

Akutna upala srednjeg uha prolazi kroz nekoliko stadija, a svaki od njih može biti ujedno i završni nakon čega su sluh i otoskopski nalazi ponovo uredni. Rijetko može doći do razvoja kronične upale. Prvi je stadij tijekom akutne upale srednjeg uha hiperemija sluznice, zatim efuzija, supuracija i spontana perforacija, što u konačnici dovodi do dekalcinacije i osteolitičke resorpcije koštanih gredica između pneumatskih prostora.

U zadnjem stadiju klinička slika koja se prethodno pogoršavala počne slabjeti, osim povećanja naglušnosti. Supuracija rijetko perzistira tjednima. Edem sluznice u srednjem uhu zatvara drenažne putove, osobito iz pneumatskih prostora mastoida, što u konačnici dovodi do dekalcinacije i osteolitičke resorpcije koštanih gredica između pneumatskih prostora.

Stvaraju se veće ili manje šupljine s granulacijama i zadebljanom sluznicom ispunjene gnojem, pod tlakom. Proces se širi u raznim smjerovima zbog čega dolazi do najrazličitijih komplikacija koje mogu biti ekstrakranijalne ili intrakranijalne.<sup>49</sup> Ekstrakranijalne komplikacije obuhvaćaju nastanak kolesteatoma, koštanih erozija, paralize nervusa facijalisa, akutnog mastoiditisa, petrozitisa, labirintne fistule i labirintitisa, dok se intrakranijalne komplikacije odnose na razvoj bakterijskog meningitisa, epiduralnog apscesa, subduralnog empijema, moždanog apscesa, hidrocefalusa povezanog s upalom uha te tromboze lateralnoga venskog sinusa.<sup>49,52</sup>

Upala srednjeg uha očituje se općim i specijalnim simptomima. Opći simptomi obuhvaćaju povišenu tjelesnu temperaturu, letargiju i iritabilnost, a lokalni su bol u uhu, gnojna sekrecija iz vanjskog zvukovoda (u slučaju perforacije bubnjića) i slabljenje sluha.<sup>3,52</sup> Rjeđi su znakovi vrtoglavica, omaglice, tinitus, nistagmus i zaglušnost.<sup>3</sup>

U rijetkim slučajevima, nakon preboljele akutne upale uha, mogu perzistirati određene posljedične promjene, bilo otoskopske, bilo u sklopu provodne redukcije sluha. Otoskopskim pregledom mogu se primijetiti manje ožiljne promjene, rjeđe timpanoskleroza. Lagane provodne redukcije sluha mogu ostati zbog stvaranja vezivnog tkiva oko slušnih košćica, koje ometaju njihovu fiziološku pokretljivost.<sup>50</sup>

Prema jednoj američkoj studiji, smatra se da je formiranje granulacijskog tkiva u toku upale destruktivno, ireverzibilno i teško izlječivo, što u konačnici dovodi do destrukcije slušnih košćica i posljedičnoga provodnoga gubitka sluha.<sup>51</sup>

Dijagnostika akutne upale srednjeg uha uključuje tri kriterija: akutna pojava simptoma, znakovi upale srednjeg uha i efuzija. Čak i nakon kliničkog pregleda teško je dijagnosticirati akutnu upalu uha, a jedna francuska studija utvrdila je da je u 22% slučajeva akutni otitis media bio pogrešno dijagnosticiran.<sup>11</sup> Stoga je pregled bubnjića otoskopijom ili otomikroskopijom ključ uspješne dijagnoze.<sup>52</sup>

S obzirom na to da je otoskopija u većini slučajeva otežana zbog nesuradljivosti djeteta ili opstrukcije cerume-

nom, veću pozornost trebalo bi obratiti na položaj i mobilnost bubnjića, a ne na hiperemiju.<sup>11,52</sup>

Indikacije za timpanocentezu jesu uzimanje uzoraka za mikrobiološku analizu, izbočen bubnjić, stanje životne ugroženosti na početku bolesti, perzistiranje znakova toksemije i 48 – 72 sata nakon početka antimikrobnog liječenja, drugi ili treći recidiv, komplikacije, dokazana imunodeficijencija i novorođenačka dob. U slučajevima kada se radi o drugom ili trećem recidivu, efuziji ili naglušnosti indicirana je i timpanometrija<sup>12</sup> kojom se određuje položaj i pokretljivost bubnjića. Pretvaranjem elektroakustičnih podražaja u pisani zapis u obliku krivulje moguće je objektivno potvrditi ili isključiti prisutnost tekućine u srednjem uhu.

Akustičnom reflektometrijom mjere se refleksije zvuka u području srednjeg uha te se tako razlikuju dijelovi ispunjeni zrakom od dijelova ispunjenih tekućinom.<sup>3</sup>

### Terapija

Čak 60% svih propisanih antibiotika u dječjoj dobi predviđeno je za liječenje akutne upale srednjeg uha.<sup>2</sup> Međutim, u 60% djece s akutnom upalom uha, bilo da je virusnog ili bakterijskog podrijetla, nakon 24 sata bol više ne perzistira i bez primjene antimikrobnih lijekova.<sup>52–53</sup>

Prema nalazima više studija, čini se da je učinak antimikrobnih lijekova skroman. Stoga je upitno koliko je razlika u djelotvornosti starih i novih antimikrobnih lijekova uopće važna i koliko dugo treba primjenjivati terapiju.<sup>53</sup>

Smjernice za duljinu primjene antimikrobne terapije akutne upale uha određene su sukladno smjernicama za terapiju akutnog tonzilofaringitisa. Preporučuje se 10 dana primjene antibiotika za djecu do 2. godine života i teške kliničke oblike. Blagi do srednje teški klinički oblici i djeca od 2. do 5. godine života trebaju terapiju u trajanju od 2 do 5 dana, dok stariji od 6 godina i odrasli s teškom upalom trebaju uzimati antibiotike 5 do 7 dana.<sup>54</sup>

Moguća korist od produljene terapije ograničena je rizikom od nuspojava i širenjem rezistencije.

Dokazano je da čak 75% akutnih upala uzrokovanih *Moraxella catarrhalis* prolazi spontano. Jednako vrijedi za 50% akutnih upala uzrokovanih *Haemophilus influenzae* te za samo 10% pneumokoknih upala. Porast rezistencije najčešćih uzročnika respiratornih infekcija na standardne antibiotike dodatno upozorava na potrebu racionalnog pristupa antimikrobnoj liječenju. Postoje različite preporuke za upotrebu antibiotika. One su opće mjere i nije im funkcija zamijeniti kliničku procjenu ili diktirati individualno liječenje pacijenata.<sup>55</sup>

S obzirom na problem efikasnosti antibiotske terapije, napisane su 2004. američke smjernice za primjenu antibiotske terapije akutne upale srednjeg uha. Visoke doze amoksicilina određene su za akutnu upalu, koju prate blaži klinički simptomi (57,2%) i visoke doze amoksicilin-klavulanske kiseline za infekcije s težom kliničkom slikom (12,7%) te ujedno za slučajeve koji ne reagiraju na amoksicilin (42,8%), dok se intramuskularna primjena ceftriaksona preporučuje djeci koja nisu reagirala na amoksicilin-klavulansku kiselinu (16,7%).<sup>56</sup> Suprotno prethodno navedenim američkim smjernicama koje preporučuju rutinsku primjenu antimikrobne terapije za svaku akutnu upalu, u nekim europskim zemljama za djecu stariju od dvije godine koja nemaju znakove bakterijske upale (temperatura niža od 38,5 °C bez povraćanja, bubnjić samo blaže rubno hiperemičan, a laboratorijski nalazi ne pokazuju bakterijsku upalu) sugerira se opservacija do 48 sati te se antibiotici ordiniraju samo ako ne dođe do spontanog smirivanja upale.<sup>52,53,55,57</sup>

Proveden je niz istraživanja u svrhu procjene antimikrobne terapije za djecu s akutnom upalom. Radi utvrđivanja dugoročnih učinaka provedena je prospektivna studija u Nizozemskoj. Rezultati su pokazali da su rekurirajuće epizode akutne upale uha češće u djece koja su bila na terapiji amoksicilinom nego u djece koja su primala placebo. Zabilježeno je 63% recidiva u pacijenata na antimikrobnoj terapiji, a 43% recidiva u placebo-skupini. Ovi su zaključci još jedan argument protiv neracionalne uporabe antibiotskih lijekova.<sup>58</sup> Neki slučajevi, poput pacijenata sa znakovima otoreje, zahtijevaju obvezatnu primjenu antibiotske terapije.<sup>53,59</sup> Takav je simptom često udružen s povišenom aksilarnom temperaturom i pozitivnim bakterijskim testovima pa je povećan rizik od nastanka komplikacija.<sup>59</sup> McCormick i sur. usporedili su klinički ishod nekomplicirane akutne upale srednjeg uha u djece koja su odmah liječena antibioticima i one koja su liječena samo simptomatski, u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Rezultati istraživanja pokazali su da je u 66% pacijenata koji su bili liječeni samo simptomatskom terapijom došlo do izlječenja, dok je tijekom bolesti u drugoj skupini bio povezan s većim brojem nuspojava i povećanom rezistencijom sojeva *Streptococcus pneumoniae* u nazofaringalnoj flori 12. dana nakon prvog posjeta. Međutim, kontrola simptoma i razina terapijskog uspjeha u drugoj skupini bile su bolje. Drugo američko istraživanje koje je provedeno s istim ciljem kao i prethodno, nekoliko godina kasnije, potvrdilo je rezultate uz neke manje iznimke za skupinu djece u dobi od 6. do 23. mjeseca. Pacijenti koji su primali antimikrobnu terapiju bili su izloženi većem terapijskom neuspjehu i povećanom broju nuspojava poput proljeva i dermatitisa, ali je kontrola kliničke slike u toj skupini bila bolja. Međutim, za razliku od prethodne studije, nije bila zabilježena znatna razlika u kolonizaciji nazofarinksa rezistentnim sojevima pneumokoka.<sup>60</sup> Djeca s povećanim rizikom od nastanka kronične supurativne upale uha, primjerice djeca Aboridžina, koja su kontinuirano primala amoksicilin, imala su bolje otoskopske nalaze, manji broj perforacija i manju kolonizaciju nazofarinksa pneumokokom. Međutim, nije primijećena velika razlika u stupnju rezistencije između skupine koja je primala antimikrobnu terapiju i one koja je primala placebo.<sup>61</sup>

Uvelike su korisne nove formulacije antimikrobnih lijekova, kao što je amoksicilin/klavulanska kiselina (90/6,4 mg/kg/dan), s povećanom količinom amoksicilina u odnosu prema uobičajenim pripravcima (45/6,4 mg/kg/dan).<sup>13</sup> Ako postoji alergija na penicilin, preporučuju se makrolidi poput azitromicina ili klaritromicina.<sup>55</sup>

Ranija primjena antibiotika, primjerice amoksicilina, rezultira njegovim višim vrijednostima u tekućini srednjeg uha nego u slučajevima odgođene primjene, što se poslije može kompenzirati višim dozama istog antibiotika.<sup>62</sup> Nadalje, prema istraživanju Kimberley Clawson Stone i sur., utvrđeno je da je feropenem, testiran na 1188 uzoraka tekućine srednjeg uha djece iz Izraela i Kostarike, najučinkovitiji beta-laktam u liječenju upala uzrokovanih pneumokokom i *Haemophilus influenzae* uključujući čak *Moraxella catarrhalis* i *Streptococcus pyogenes*. Liječenje ceftriaksonom pokazalo se uspješnim za komplicirane upale srednjeg uha u djece.<sup>63</sup> Ceftriakson je cefalosporin proširena spektra s farmakološkim karakteristikama i antimikrobnim svojstvima posebno adaptiranima za tretiranje akutnih upala uha koje ne odgovaraju na prethodnu terapiju. Dokaz prethodno navedenog činjenici jest razina koncentracije tog antibiotika u tekućini srednjeg uha nakon jednokratne intramuskularne primjene od 50 mg/kg u djece s

kroničnim efuzijskim upalama uha. Razina u prva 24 sata iznosi 35 mg/L, a u toku sljedećeg dana 19 mg/L što su dovoljne količine za uspješnu eradikaciju uzročnika otpornih na prethodnu peroralnu terapiju, poput *Streptococcus pneumoniae*.<sup>64</sup> Međutim, *in vivo* istraživanja na animalnim modelima tekućine srednjeg uha pokazala su da je primjena amoksicilina (5 mg/kg) značajno učinkovitija nego cefuroksima, u jednakoj dozi, u eradikaciji sojeva pneumokoka rezistentnih na penicilin.<sup>65</sup> Glavni razlog poštudne primjene azitromicina bili su nalazi kliničkih istraživanja kojima je dokazana slabija bakteriološka učinkovitost standardne doze azitromicina u liječenju upale uha uzrokovane *Haemophilus influenzae*. Novije eksperimentalne studije pokazale su da su više doze azitromicina učinkovitije u liječenju kompliciranih upala nego standardne doze. Provedena je i velika dvostruko slijepa randomizirana studija u kojoj su uspoređeni azitromicin (u ukupnoj dozi od 60 mg/kg primijenjenoj tijekom 3 dana) i amoksicilin/klavulanska kiselina (u dozi od 90 mg/kg/dan u 2 doze tijekom 10 dana). Klinička učinkovitost i broj nuspojava nisu se razlikovali među grupama.<sup>63</sup> Koncentracije azitromicina brzo dosežu visoke vrijednosti u polimorfonuklearnim stanicama s omjerom intracelularnog i ekstracelularnog udjela > 226 u 24 h, što potvrđuje činjenicu da su, uz fagocite, te stanice važni vektori u dostavi i održavanju razine navedenog lijeka na mjestu upale. Bakterijska eradikacija iz tekućine srednjeg uha najvažniji je pokazatelj antibiotskog učinka iako se većina pacijenata klinički izliječi i bez eradikacije. Prethodno navedeno potvrđuje i činjenica da se samo 37% djece koja imaju pozitivne kulture iz uzorka srednjeg uha neće klinički izliječiti nakon 4 do 5 dana.<sup>66</sup> Nadalje, postavljena je hipoteza da virusna infekcija u mukozi srednjeg uha uzrokuje lokalnu upalu, koja interferira s penetracijom antibiotika. Rezultat su niske koncentracije antibiotika u tekućini srednjeg uha, što je dokazano na animalnim modelima. Sukladno tomu, najviše srednje razine amoksicilina u tekućini srednjeg uha postignute su u djece sa samo bakterijskom infekcijom, najniže u čistih virusnih upala, a srednje razine u miješanih infekcija.<sup>30</sup> Neadekvatna terapija antibioticima može biti rezultat rezistencije bakterijskih patogena, nedovoljne penetracije antibiotika u tekućinu srednjeg uha, kombinirane virusne infekcije te fiziološke ili imunone disfunkcije. Prema tomu, koncentracija antibiotika u tekućini srednjeg uha interpretira se u okviru staničnog udjela, koji je zastupljen u manjoj mjeri nego onaj u slobodnoj izvanstaničnoj tekućini, pokazalo je istraživanje na cefakloru i amoksicilin-klavulanskoj kiselini. Međutim, rutinski nije potrebno direktno mjerenje koncentracija u tekućini srednjeg uha, već je dovoljno točan prediktor koncentracija nevezanog lijeka u plazmi.<sup>67</sup>

Osjetljivost bakterija na antibiotike mjeri se određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija (mik) određenog antibiotika, što podrazumijeva određivanje najniže koncentracije antibiotika koja još inhibira rast bakterija. Pojam rezistencije obuhvaća sojeve mikroorganizama koji imaju neki od mehanizama rezistencije s genotipskom ili fenotipskom ekspresijom, dok klinička rezistencija podrazumijeva situacije u kojima je slaba vjerojatnost svladavanja infekcije unatoč maksimalnim količinama antibiotika.<sup>13,68</sup> Doze i učestalost davanja antimikrobne terapije moraju biti takve da koncentracije u tekućini srednjeg uha budu više od minimalnih inhibitornih koncentracija antibiotika za svaki od ova tri, prethodno navedena uzročnika tijekom najmanje 70% vremena između dvije doze. Do sada se najčešće i najduže rabio amoksicilin u dozi od 40 mg/kg/24

h, podijeljenoj u 3 ili 4 pojedinačne doze.<sup>3</sup> U prilog njegovoj primjeni i dalje govore njegova dostupnost, dugotrajno iskustvo u primjeni, niska toksičnost i ekonomska isplativost.<sup>3,52</sup> Međutim, potrebno je uzeti u obzir da nije efikasan prema uzročnicima koji proizvode beta-laktamaze (5 – 30% sojeva *Haemophilus influenzae* i 75 – 85% sojeva *Moraxella catarrhalis*), kao ni prema sojevima *Streptococcus pneumoniae* smanjene osjetljivosti na penicilin i rezistentnima na penicilin (manje od 10% do više od 40% sojeva).<sup>3</sup> Rezistencija na penicilin nije opisana u beta-hemolitičkog streptokoka grupe A, dok je u pneumokoka posredovana promjenom ciljnog mjesta, tj. proteina koji vežu penicilin, tzv. *penicillin binding protein*. Dobro osjetljivi sojevi pneumokoka pokazuju mik penicilina 0,06 mg/L, umjereno rezistentni 0,125 – 1,0 mg/L, a visokorezistentni 2 mg/L. Rutinskim radom koristi se disk-difuzijska metoda testiranja, koja može razdvojiti samo pneumokoke dobro osjetljive na penicilin od onih sa smanjenom osjetljivošću. Među sojevima smanjene osjetljivosti jedino se određivanjem mik penicilina mogu razlučiti visokorezistentni sojevi. S obzirom na to da se mik ne određuje rutinski, postoji opasnost od predimenzioniranja problema pneumokokne rezistencije na penicilin. Umjereno rezistentni sojevi još nisu dostupni terapiji penicilinom u liječenju infekcija gornjega respiratornog trakta.<sup>13,68</sup> Prema podacima iz 2013. za RH, 31% pneumokoknih sojeva potvrdilo je rezistenciju na oralno primijenjeni penicilin, dok je 4% sojeva bilo rezistentno na ampicilin. *Haemophilus influenzae* pokazao je 17%-tnu rezistenciju na ampicilin, 13%-tnu na cefuroksim primijenjen oralno, 2%-tnu na amoksicilin s klavulanskom kiselinom, dok su na ceftriakson sojevi bili potpuno osjetljivi.<sup>69</sup> U zadnjih 20-ak godina zabilježen je znatan porast rezistencije *Streptococcus pneumoniae*, što je vezano uz povećanu preskripciju antimikrobnih lijekova. Nekoliko studija potvrdilo je da smanjena primjena antibiotika vodi i smanjenju rezistencije pneumokoka u populaciji. Međutim, neke studije nisu dokazale tu povezanost. Odnos između potrošnje antibiotika i rezistencije jest složen. Pojedini antimikrobni lijekovi nisu podjednako rezistentni na sve sojeve jedne bakterije. Dodatni komplicirajući faktor je, uz multiplu rezistenciju bakterija, i činjenica da smanjena potrošnja pojedinog antibiotika nije garancija za redukciju rezistencije. Ipak, promatranje je dovelo do zaključka da se rezistencija pneumokoka u nekoj populaciji smanjuje recipročno sa smanjivanjem potrošnje antimikrobnih lijekova. Nedavna studija u Francuskoj pokazala je da smanjenje preskripcije te promjena trajanja i doze antibiotika, u promatranim skupinama pacijenata, dovodi do smanjenja potrošnje tih lijekova, a samim time i smanjenja broja kliconoša *Streptococcus pneumoniae*.<sup>70</sup> Rastuća globalna incidencija i brzo širenje rezistentnog *Streptococcus pneumoniae* ozbiljan su problem. Porast problematičnih pneumokoknih sojeva, otpornih na antimikrobnu terapiju, stvorio je znatne kliničke probleme u terapijskom pristupu. Pneumokokna rezistencija na antibiotike prvi je put zabilježena sredinom 1960-ih godina. Od 1990. rezistentni sojevi *Streptococcus pneumoniae* proširili su se cijelim SAD-om iako je prevalencija u početku bila niska. U zadnjem desetljeću prevalencija je znatno porasla. Od 90 serotipova *Streptococcus pneumoniae* 19A je najučestaliji u djece te može prouzročiti teže kliničke oblike akutne upale uha i rano razviti rezistenciju na antibiotsku terapiju. Prvi slučaj rezistencije soja 19A na penicilin zabilježen je 1986. u SAD-u. Uvođenjem 7-valentnoga pneumokoknog konjugiranog cjepiva 2000. znatno se smanjila incidencija pneumokokne infekcije u djece.

Ipak, ostali rezistentni sojevi pneumokoka i dalje su prisutni u nekih pacijenata, dok su infekcije uzrokovane sojem 19A i dalje u porastu. Nedavno su istraživanja otkrila novi soj *Streptococcus pneumoniae* (*Legacy strain*), otporan na sve antimikrobne lijekove koje je odobrila FDA te na 8 lijekova koje nije odobrila FDA, a upotrijebljeni su u liječenju akutne upale uha. Molekularnim epidemiološkim metodama, poput multilokusnog sekvencioniranja (MLST), otkriveni su molekularni tipovi rezistentnih sojeva *Streptococcus pneumoniae*, izolirani u djece s akutnom upalom uha. Nadalje, ti novootkriveni sojevi uspoređeni su s prethodno analiziranim, sekvencioniranim tipom (ST) 2722 te s ostalih 67 sojeva, koji su najbliži njemu iz poznate baze podataka. Zaključak upućuje na to da se najvjerojatnije radi o nasljednicima ovoga novootkrivenog, rezistentnog soja pneumokoka.<sup>71</sup> Rezistencija na makrolide zabilježena je u streptokoka grupe A i u pneumokoka. S obzirom na mehanizam rezistencije postoji MLS-tip rezistencije, u kojem dolazi do promjene ciljnog mjesta na ribosomu procesom metilacije, a bjelančevine su kodirane erm-genima. Fenotipski se očituje visokom rezistencijom na sve makrolide, linkozamide i streptogramin B. Drugi tip rezistencije je M-tip, koji podrazumijeva aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice, tzv. efluksni mehanizam. Kodiran je mef-genima, a fenotipski se očituje samo rezistencijom na makrolide s 14 i 15-članskom strukturom. Mik za makrolide u ovom je tipu rezistencije samo umjereno povišen, 1 – 32 mg/L uz očuvanu osjetljivost na klindamicin.<sup>13,68</sup> Podatci iz 2013. za RH pokazali su da je 37% pneumokoknih sojeva rezistentno na makrolide i 26% na tetracikline, dok je rezistencija BHS-A na makrolide zabilježena u 10% slučajeva, a za klindamicin rezistencija je iznosila 5%.<sup>69</sup> Nadalje, primjer antimikrobne rezistencije daju i nalazi jedne studije u kojoj je, tijekom cijelog istraživanja od 1999. do 2006., serotip 3 bio najčešće dokazan u djece do 24 mjeseca života pokazujući veću rezistenciju na peniciline, cefalosporine, makrolide i kinolone.<sup>24</sup> Također, rezultati prethodno spomenute latinoameričke studije utvrdili su da je od 30 uzoraka koji su sadržavali *Streptococcus pneumoniae*, 27% bilo rezistentno na tetraciklin, 17% na eritromicin, a 27% imalo je srednju rezistenciju na penicilin. Svi izolati s *Haemophilus influenzae* bili su negativni na beta-laktamaze.<sup>22</sup>

Zaključak svega navedenog upućuje na to da različita područja mogu biti u različitim fazama ciklusa potrošnje antibiotika i bakterijske rezistencije. Primjerice, razine rezistencije se povisuju u Finskoj i Irskoj, a ostaju niske u Njemačkoj i Nizozemskoj. Naime, uočeno je da smanjivanjem preskripcije antimikrobne terapije, u zemljama u kojima je prethodno bila zabilježena veća potrošnja tih lijekova, dolazi do smanjenja rezistencije (Francuska, Belgija, Španjolska).<sup>72</sup>

### Zaključak

S obzirom na to da upala uha pripada skupini najčešćih infekcija dječje dobi čiji su uzročnici većinom bakterije koje koloniziraju sluznicu nazofarinksa, važni su procjena težine kliničke slike, simptomatsko liječenje i racionalna primjena antibiotika. Nadalje, relativno česte polimikrobne infekcije povezane su s težim oblicima bolesti, perzistencijom bakterija i rezistencijom na antibiotsku terapiju. Široka primjena antibiotika u liječenju ovih infekcija pridonijela je povećanoj rezistenciji patogena. Istodobno je porast rezistentnih pneumokoknih sojeva stvorio znatne kliničke probleme u terapijskom pristupu.

Stoga racionalno propisivanje antimikrobne terapije uz pneumokokna konjugirana cjepiva primijenjena u dječjoj

dobi na širu populaciju, smanjuju incidenciju akutne upale uha i imaju javnozdravstvenu važnost.

## LITERATURA

- Coco A, Vernnachio L, Horst M, Anderson A. Management of Acute Otitis Media After Publication of the 2004 AAP and AAFP Clinical Practice Guideline. *Pediatrics* 2010;125(2):214–20.
- McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C i sur. Nonsevere Acute Otitis Media: A Clinical Trial Comparing Outcomes of Watchful Waiting Versus Immediate Antibiotic Treatment. *Pediatrics* 2005;115(6):1455–65.
- Božinović D. Infekcije gornjih dišnih putova: Otitis media i mastoiditis. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. Infektologija. Zagreb: Profil internacional; 2006, str. 149–53.
- Revai K, Mamidi D, Chonmaitree T. Association of Nasopharyngeal Bacterial Colonization during Upper Respiratory Tract Infection and the Development of Acute Otitis Media. *Clin Infect Dis* 2008;46(4):e34–7.
- Jacobs MR, Dagan R, Appelbaum PC, Burch DJ. Prevalence of Antimicrobial-Resistant Pathogens in Middle Ear Fluid: Multinational Study of 917 Children with Acute Otitis Media. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(3):589–95.
- Thomas JC, Pettigrew MM. Multilocus sequence Typing and Pulsed Field Gel Electrophoresis of otitis Media Causing Pathogens. *Methods Mol Biol* 2009;493:179–90.
- Mohan U, Jindal N. Fungal and Bacterial Flora of Chronic Suppurative Otitis Media in Amritsar (Punjab). *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;50(2):175–7.
- Dayasena RP, Dayasiri MBKC, Jayasuriya C, Perera DSC. Aetiological agents in chronic suppurative otitis media in Sri Lanka. *Australas Med J* 2011;4(2):101–4.
- Sharma K, Aggarwal A, Mohan P, Khurana S. Comparison of bacteriology in bilaterally discharging ears in chronic suppurative otitis media. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;62(2):153–7.
- Afolabi OA, Salaudeen AG, Ologe FE, Nwabuisi C, Nwawolo CC. Pattern of bacterial isolates in the middle ear discharge of patients with chronic suppurative otitis media in a tertiary hospital in North central Nigeria. *African Health Sciences* 2012;12(3):362–8.
- McWilliams CJ, Goldman RD. Update on acute otitis media in children younger than 2 years of age. *Can Fam Physician* 2011;57(11):1283–5.
- Miše B. Dijagnostički postupnici infektivnih sindroma. *Paediatr Croat* 2005;49 Suppl 1:190–7.
- Jacobs MR. Worldwide trends in antimicrobial resistance among respiratory tract pathogens in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:109–19.
- Bogaert D, Keijsers B, Huse S i sur. Variability and Diversity of Nasopharyngeal Microbiota in Children: A Metagenomic Analysis. *PLoS ONE* 2011;6(2):e17035.
- Cohen R, Bingen E, Levy C i sur. Nasopharyngeal flora in children with acute otitis media before and after implementation of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *BMC Infect Dis* 2012;12:52.
- Pettigrew MM, Laufer AS, Gent JF, Kong Y, Fennie KP, Metlay JP. Upper Respiratory Tract Microbial Communities Acute Otitis Media Pathogens and Antibiotic Use in Healthy and Sick Children. *Appl Environ Microbiol* 2012;78(17):6262–70.
- Laufer AS, Metlay JP, Gent JF, Fennie KP, Kong Y, Pettigrew MM. Microbial Communities of the Upper Respiratory Tract and Otitis Media in Children. *mBio* 2011;2(1):e00245–10.
- Tonnaer EL, Rijkers GT, Meis JF i sur. Genetic Relatedness between Pneumococcal Populations Originating from the Nasopharynx Adenoid and Tympanic Cavity of Children with Otitis Media. *J Clin Microbiol* 2005;43(7):3140–4.
- Topcuoglu N, Keskin F, Ciftci S i sur. Relationship between Oral Anaerobic Bacteria and Otitis Media with Effusion. *Int J Med Sci* 2012;9(3):256–61.
- Arai J, Hotomi M, Hollingshead SK, Ueno Y, Briles DE, Yamanaka N. Streptococcus pneumoniae Isolates from Middle Ear Fluid and Nasopharynx of Children with Acute Otitis Media Exhibit Phase Variation. *J Clin Microbiol* 2011;49(4):1646–9.
- Mardesić D i sur. Bolesti dišnih organa. Mardesić D. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2003, str. 764–810.
- Sierra A, Lopez P, Zapata MA i sur. Non-typeable Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae as primary causes of acute otitis media in colombian children: a prospective study. *BMC Infect Dis* 2011;11:4.
- Naranjo L, Suarez JA, DeAntonio R i sur. Non-capsulated and capsulated Haemophilus influenzae in children with acute otitis media in Venezuela: a prospective epidemiological study. *BMC Infect Dis* 2012;12:40.
- Abdelnour A, Soley C, Guevara S, Porat N, Dagan R, Arguedas A. Streptococcus pneumoniae Serotype 3 among Costa Rican Children with Otitis Media: clinical, epidemiological characteristics and antimicrobial resistance patterns. *BMC Pediatr* 2009;9:52.
- Alonso M, Marillon JM, Ercibengoa M, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Dynamics of Streptococcus pneumoniae Serotypes Causing Acute Otitis Media Isolated from Children with Spontaneous Middle-Ear Drainage over a 12-Year Period (1999–2012) in a Region of Northern Spain. *PLoS ONE* 2013;8(1):e54333.
- Westman E, Lundin S, Hermansson A, Melhus A.  $\beta$ -Lactamase-Producing Nontypeable Haemophilus influenzae Fails to Protect Streptococcus pneumoniae from Amoxicillin during Experimental Acute Otitis Media. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(9):3536–42.
- Grevers G, Wiedermann S, Bohn JC i sur. Identification and characterization of the bacterial etiology of clinically problematic acute otitis media after tympanocentesis or spontaneous otorrhea in German children. *BMC Infect Dis* 2012;12:312.
- Chonmaitree T, Revay K, Grady JJ i sur. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):815–23.
- Bakaletz LO. Immunopathogenesis of polymicrobial otitis media. *J Leukoc Biol* 2010;87(2):213–22.
- Heikkinen T, Chonmaitree T. Importance of Respiratory Viruses in Acute Otitis Media. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(2):230–41.
- Patel JA, Nguyen DT, Revay K, Chonmaitree T. Role of respiratory syncytial virus in acute otitis media: Implications for vaccine development. *Vaccine* 2007;25(9):1683–9.
- Corbeel L. What is new in otitis media? *Eur J Pediatr* 2007;166:511–9.
- Armbruster CE, Hong W, Pang B i sur. Indirect Pathogenicity of Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in Polymicrobial Otitis Media Occurs via Interspecies Quorum Signaling. *mBio* 2010;1(3):e00102–10.
- Thornton RB, Rigby PJ, Wiertsema SP i sur. Multi-species bacterial biofilm and intracellular infection in otitis media. *BMC Pediatr* 2011;11:94.
- Armbruster CE, Swords WE. Interspecies bacterial communication as a target for therapy in otitis media. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(10):1067–70.
- Weimer KED, Armbruster CE, Juneau RA, Hong W, Pang B, Swords WE. Coinfection with Haemophilus influenzae promotes pneumococcal biofilm formation during experimental otitis media and impedes the progression of pneumococcal disease. *J Infect Dis* 2010;202(7):1068–75.
- Brockson ME, Novotny LA, Jurcisek JA, McGillivray G, Bowers MR, Bakaletz LO. Respiratory Syncytial Virus promotes Moraxella catarrhalis – Induced Ascending Experimental Otitis Media. *PLoS One* 2012;7(6):e40088.
- Hall-Stoodley L, Ze Hu F, Gieseke A i sur. Direct Detection of Bacterial Biofilms on the Middle-Ear Mucosa of Children with Chronic Otitis Media. *JAMA* 2006;296:202–11.
- Nguyen CT, Jung W, Kim J i sur. Noninvasive in vivo optical detection of biofilm in the human middle ear. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(24):9529–34.
- Spijkerman J, Prevaes SMPJ, JM van Gils E i sur. Long-Term Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Carriage of S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae and M. catarrhalis. *PLoS One* 2012;7(6):e39730.
- Perez-Trallero E, Marimon JM, Alonso M, Ercibengoa M, Garcia-Arenzana JM. Decline and Rise of the Antimicrobial Susceptibility of Streptococcus pneumoniae Isolated from Middle ear Fluid in Children: Influence of Changes in circulating Serotypes. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(7):3989–91.
- Castaneda E, Agudelo CI, De Antonio R i sur. Streptococcus pneumoniae serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis 1999–2010. *BMC Infect Dis* 2012;12:124.
- Cohen R, Levy C, Bonnet E i sur. Risk factors for serotype 19A carriage after introduction of 7-valent pneumococcal vaccination. *BMC Infect Dis* 2011;11:95.
- Fenoll A, Aguilar L, Vicioso M-D, Gimenez M-J, Robledo O, Granizo J-J. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric Streptococcus pneumoniae isolates from middle ear fluid in a passive laboratory based surveillance in Spain 1997–2009. *BMC Infect Dis* 2011;11:239.
- Taylor S, Marchisio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff WP, Haggard M. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccination on Otitis Media: A Systematic Review, *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(12):1765–73.
- Earnshaw SR, McDade CL, Zanotti G, Farkouh RA, Strutton D. Cost-effectiveness of 2+1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. *BMC Infect Dis* 2012;12:101.
- Fletcher MA, Fritzell B. Pneumococcal Conjugate Vaccines and Otitis Media: An Appraisal of the Clinical Trials. *Int J Otolaryngol* 2012;2012:312935.
- Shishegar M, Faramarzi A, Kazemi T, Bayat A, Motamedifar M. Polymerase Chain Reaction, Bacteriologic Detection and Antibigram of

- Bacteria Isolated from Otitis Media with Effusion in Children, Shiraz, Iran. *Iran J Med Sci* 2011;36 (4):273–80.
49. Šprem N, Pegan B, Glunčić I. Otolologija. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M i sur. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004, str. 32–47.
  50. Šprem N. Otolologija. Krajina Z i sur. Dječja otorinolaringologija. Zagreb: Školska knjiga; 1998, str. 122–158.
  51. Y Woo-Lee, Y Chung, SK Juhn, Y Kim, J Lin. Activation of The Transforming Growth Factor – Beta Pathway in Bacterial Otitis Media. *Ann OtolRhinol Laryngol* 2011;120(3):204–2.
  52. Thomas JP, Berner R, Zahner T, Dazert S. Acute Otitis Media – a Structured Approach. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014;111(9):151–60.
  53. Francetić I. Temeljni antimikrobni lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija respiratornog sustava. *Medicus* 2005;14:39–43.
  54. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T i sur. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2013;131:e964–999.
  55. Radonić M, Betica-Radić Lj. Suvremeno liječenje infekcija gornjih dišnih puteva u djece. *Paediatr Croat* 2007;51Suppl 1:9–15.
  56. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA. Management of Acute Otitis Media by Primary Care Physicians:Trends since the Release of the 2004 American Academy of Pediatrics/American Academy of Family Physicians Clinical Practice Guideline. *Pediatrics* 2007;120(2):281–7.
  57. Cherpillod J. Acute otitis media in children. *Int J Gen Med* 2011;4:421–3.
  58. Bezakova N, Damoiseaux RAMJ, Hoes AW, Schilder A GM, Rovers MM. Recurrence up to 3.5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children: survey of trial participants. *BMJ* 2009;339:b2525.
  59. Smith L, Ewings P, Smith C, Thompson M, Harnden A, Mant D. Ear discharge in children presenting with acute otitis media: observational study from UK General Practice. *Br J Gen Pract* 2010 1;60(571):101–5.
  60. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE i sur. Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age. *N Engl J Med* 2011 13;364(2):105–15.
  61. Leach AJ, Morris PS, Mathews JD. Compared to Placebo, long-term antibiotics resolve otitis media with effusion (OME) and prevent acute otitis media with perforation (AOMwIP) in a high risk population: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2008;8:23.
  62. Parra A, Ponte C, Cenfor C, Martinez-Marin C, Soriano F. Effect of Antibiotic Treatment Delay on Therapeutic Outcome of Experimental Acute Otitis Media Caused by Streptococcus pneumoniae Strains with Different Susceptibilities to Amoxicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(3):860–6.
  63. Vukelić D. Liječenje upale srednjeg uha azitromicinom kod djece. *Medicus* 2005;14:147–50.
  64. Gehanno P, Nguyen L, Barry B i sur. Eradication by Ceftriaxone of Streptococcus pneumoniae Isolates with Increased Resistance to Penicillin in Cases of Acute Otitis Media. *Antimicrob Agents and Chemother* 1999;43(6):16–20.
  65. Cenfor C, Ponte C, Parra A i sur. In vivo Efficacies of Amoxicillin and Cefuroxime against Penicillin-Resistant Streptococcus pneumoniae in a Gerbil Model of Acute Otitis Media. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(6):1361–4.
  66. Dagan R, Leibovitz E, Fliss DM i sur. Bacteriologic Efficacies of Oral Azithromycin and Oral Cefaclor in Treatment of Acute Otitis Media in Infants and Young Children. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(1):43–50.
  67. Haggard M. Poor adherence to antibiotic prescribing guidelines in acute otitis media – obstacles, implications and possible solutions. *Eur J Pediatr* 2011;170:323–32.
  68. Scaglione F, Caronzolo D, Pintucci JP, Fraschini F. Measurement of Cefaclor and Amoxicillin-Clavulanic Acid Levels in Middle-Ear Fluid in Patients with Acute Otitis Media. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(9):2987–9.
  69. Tambić Andrašević A. Kliničko značenje rezistencije uzročnika akutnih respiratornih infekcija. *Medicus* 2005;14:33–7.
  70. Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalinić-Janković V, Payerl-Pal M, Bukovski S, Šoprek S. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2013. g. Zagreb. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2014, str. 28–30; 41.
  71. Dagan R, Barkai G, Givon-Lavi N. Seasonality of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* That Causes Acute Otitis Media: A Clue for an Antibiotic Restriction policy? *J Infect Disease* 2008;197(8):1094–102.
  72. Xu Q, Pichichero ME, Casey JR, Zeng M. Novel Type of Streptococcus pneumoniae Causing Multidrug-Resistant Acute Otitis Media in Children. *Emerg Infect Dis* 2009;15(4):547–51.

## NEKOMPAKTNA LIJEVA KLIJETKA

### LEFT VENTRICULAR NON-COMPACTION

IVO BOŽIĆ, ZRINKA JURŠIĆ, DOROTEA BOŽIĆ, VEDRAN CAREVIĆ,  
TONČI BATINIĆ, DAMIR FABIJANIĆ\*

**Deskriptori:** Nekompaktna lijeva klijetka – genetika, dijagnoza, ultrasonografija, komplikacije, liječenje; Ehokardiografija – metode; Srčane klijetke – ultrasonografija

**Sažetak.** Nekompaktna lijeva klijetka (NLK) rijetka je kardiomiopatija, koja se danas znatno češće otkriva u kliničkoj praksi zahvaljujući suvremenoj ultrazvučnoj dijagnostici. Bolest je uzrokovana zastojem normalne embrionalne pretvorbe endomiokarda iz mreže isprepletenih mišićnih vlakana u zreli kompaktni miokard. Morfološki se manifestira jedinstvenom dvoslojnom strukturom miokarda, koju čine unutarnji hipertrofični nekompaktni i subepikardijalni tanki kompaktni sloj, najčešće u inferiolateralnim i apikalnim segmentima lijeve klijetke. Unutarnji sloj tvori isprepletenu masu mišićnih niti i trabekula s protočnim intertrabekularnim recessusima. Dijagnosticira se u infantilnom i adultnom obliku, koji se javljaju sporadično ili u obitelji, spolno vezano, odnosno autosomno dominantno. Prepoznavanje ove bolesti bitno je zbog visokog pobola i smrtnosti uzrokovanih progresivnim zatajivanjem srca, tromboembolijskim incidentima i malignim aritmijama. Ehokardiografija je metoda izbora u dijagnozi i praćenju bolesnika s NLK. U radu su sažeti najnoviji literaturni podatci o patogenezi, dijagnostičkim postupcima i liječenju ove bolesti.

\* Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (Ivo Božić, dr. med.; Zrinka Jurišić, dr. med.; Vedran Carević, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (Dorothea Božić, dr. med.), Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (Tonči Batinić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Fabijanić, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: damir.fabijanic@st.t-com.hr

Primljeno 30. prosinca 2014., prihvaćeno 28. kolovoza 2015.