



Crna Gora
Ministarstvo zdravlja

Tonzilofaringitis

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse

Podgorica, 2014. godine

Nacionalna komisija za kvalitet i bezbjednost zdravstvene zaštite
TONZILOFARINGITIS – DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE
Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse
Ministarstvo zdravlja Crne Gore

Radna grupa za izradu smjernice:

Dr sci med Elvir Zvrko, specijalista otorinolaringolog,
Klinika za ORL i MFH, Klinički centar Crne Gore
Doc. dr Gordana Mijović, specijalista mikrobiologije i parazitologije
Institut za javno zdravlje, Podgorica
Prof. dr Mira Samardžić, specijalista pedijatar
Institut za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore
Dr sci med Mirko Popović, specijalista otorinolaringolog
Klinika za ORL i MFH, Klinički centar Crne Gore
Mr sc. dr Ognjen Jovičević, specijalista otorinolaringolog
Institut za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore

Odluka o usvajanju nacionalne smjernice:

Predsjednik Nacionalne komisije za kvalitet i bezbjednost zdravstvene zaštite
Mr sci med Sanja Simović, direktor Direktorata za unapređenje i kontrolu kvaliteta

Uvodna riječ

Kvalitetna, bezbjedna, pravedna i dostupna zdravstvena zaštita počiva na etičkim načelima i principu najbolje stručne prakse zasnovane na dokazima.

U Crnoj Gori se 2011.godine počelo sa izradom nacionalnih smjernica dobre kliničke prakse kao dijela uspostavljanja sistema kontinuiranog unapređenja kvaliteta i bezbjednosti zdravstvene zaštite.

Smjernice dobre prakse olakšavaju svakodnevni rad ljekaru, garantuju pacijentu lijek ili drugi tretman koji će najvećoj mjeri poboljšati njegovo zdravstveno stanje, prevenciju nepotrebno i neracionalnog trošenja sredstava u sistemu zdravstvene zaštite stanovništva.

Razvijanje novih i revidiranje postojećih nacionalnih kliničkih protokola i smjernica bazirano je na najnovijim rezultatima naučnih istraživanja u oblasti medicine, dobijenih pretragom literature (*evidence based medicine*-medicina zasnovana na dokazima), kao i iskustvima dobre kliničke prakse u Crnoj Gori.

Nacionalna komisija za kvalitet i bezbjednost zdravstvene zaštite pored odabira tema, koordinira izradu i implementaciju usvojenih protokola i smjernica za bolesti i stanja od najvećeg zdravstvenog i socijalno-ekonomskog značaja u našoj zemlji.

Nacionalni protokoli i smjernice u svakodnevnoj praksi čine unutrašnji mehanizam za unapređenje kvaliteta zdravstvene zaštite sa pacijentom i njegovim potrebama u fokusu, dajući puni doprinos da ishodi liječenja budu korisni i isplativi a višestruki doprinos bezbjednosti pacijenta.

Ministar
PROF. DR MIODRAG RADUNOVIĆ

SADRŽAJ

UVOD	5
CILJEVI NACIONALNOG VODIČA ZA TONZILOFARINGITIS	5
EPIDEMIOLOGIJA	7
ETIOLOGIJA	7
DIJAGNOZA	8
KLINIČKA SLIKA	8
MIKROBIOLOŠKO TESTIRANJE	9
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA	11
TERAPIJA	12
Simptomatska terapija	12
Antibiotska terapija	13
Dokazana infekcija streptokokom grupe A	14
Antibiotici u liječenju rekurentnog tonzilofaringitisa	15
Upotreba antibiotika u prevenciji sekundarne infekcije, supurativnih komplikacija, reumatske groznice i glomerulonefritisa	16
Pristup asimptomatskim kliconošama GABHS	17
INDIKACIJE ZA TONZILEKTOMIJU	18
LISTA LIJEKOVA KOJI SE NAVODE U OVOM VODIČU	19
LITERATURA	20

1. UVOD

Akutni tonzilofaringitis je jedna od najčešćih infekcija pa liječenje ovog oboljenja značajno zadire u resurse zdravstvenog osiguranja. Infekcije gornjih disajnih puteva (otitis, sinuzitis, tonzilofaringitis) još uvijek su vodeći uzrok propisivanja antibiotika u svijetu, pa tako i u nas. U dijagnostici i liječenju upala grla postoji mnogo nesuglasica. Smjernice sadrže dokazane preporuke za dijagnostiku i liječenje akutnog i recidivirajućeg tonzilofaringitisa, te definisanje indikacija za tonzilektomiju.

Smjernica treba da pruži sigurnost pravilnog izbora dijagnostičkog ili terapijskog postupka ali njena primjena ne osigurava uspjeh u liječenju svakog pacijenta. Pristup pacijentu ostaje individualan, a razloge za odstupanje od smjernica treba navesti u pacijentovoj dokumentaciji.

Izrada smjernice uključuje i njeno obnavljanje/ nadopunjavanje svakih pet godina ili ranije, ukoliko bude postojao poseban razlog.

2. CILJEVI SMJERNICE ZA TONZILOFARINGITIS

Osnovni cilj nacionalne smjernice za dijagnostiku i liječenje tonzilofaringitisa jeste formiranje jedinstvenog dijagnostičkog i terapijskog pristupa bolesnicima sa, prvenstveno akutnim, tonzilofaringitisom na teritoriji cijele Crne Gore.

Najvažnija uloga Smjernica je da u svakodnevnoj praksi pomogne kliničaru pri razlikovanju virusne od teže streptokokne infekcije, kao i pri donošenju odluke treba li antibiotik primijeniti ili ne.

Primjenom smjernice želi se postići:

- Adekvatna procjena ispoljenih kliničkih simptoma i znakova
- Racionalna primjena mikrobioloških testova
- Optimalan terapijski režim
- Racionalna primjena antibiotika
- Smanjenje razvoja rezistencije bakterija na antibiotike
- Prevencija razvoja komplikacija akutnog tonzilofaringitisa
- Definisanje indikacija za operativno liječenje oboljelih palatinalnih tonzila

3. KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Vodič je zasnovan na dokazima sa ciljem da pomogne ljekarima u donošenju odluke o odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti. Snaga dokaza i stepen preporuka su urađeni prema US Agency for Health Care Policy and Research⁵.

Tabela 1. Snaga dokaza

Snaga dokaza	Kategorija dokaza
Ia	Dokaz na temelju meta- analize randomiziranih kliničkih studija
Ib	Dokaz na temelju najmanje jedne randomizirane studije
IIa	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolisane studije bez randomizacije
IIb	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kvazi- eksperimentalne studije
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao npr. komparativne, korelacijske ili prikazi slučaja
IV	Dokaz na temelju iskustva članova ekspertnih grupa te mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta

Tabela 2. Stepen preporuke

Stepen preporuke	Vrsta preporuke	Snaga dokaza
A	Zahtijeva najmanje jednu randomiziranu kontrolisanu studiju kao dio literature dobrog kvaliteta i sadržaja koja obrađuje određeno područje (visoka pouzdanost studija)	Ia, Ib
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju, iz određenog područja (niska pouzdanost studije)	IIa, IIb, III
C	Preporuka je rezultat konsenzusa eksperata uprkos nedostatku direktno primjenjivih kliničkih studija dobrog kvaliteta	IV

4. DEFINICIJA

Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10 (MKB10), akutna upala grla se može nazvati akutni faringitis odnosno akutni tonzilitis. Ovakve smjernice se prvenstveno odnose na akutnu upalu grla koja ne traje duže od 14 dana i koristimo sveobuhvatni termin *tonsillopharyngitis acuta*. Smjernice ne obuhvataju preporuke za bol u grlu uzrokovan traumom, stranim tijelom, alergijom ili tumorom.

Prema MKB10 ovaj vodič se odnosi na sledeća oboljenja:

MKB 10		
J 02	Pharyngitis acuta	Akutno zapaljenje ždrijela
J 03	Tonsillitis acuta	Akutno zapaljenje krajnika

5. EPIDEMIOLOGIJA

Akutni tonzilofaringitis se javlja u osoba oba pola i svih uzrasnih doba, ali najčešće oboljevaju djeca uzrasta 5 do 15 godina. U našim klimatskim uslovima najčešće se javlja u kasnu jesen i ranu zimu. Prenosi se direktnim kontaktom kao kapljična infekcija. Pogodnost za širenje infekcije predstavljaju skupovi u zatvorenom prostoru.

6. ETIOLOGIJA

Kliničku sliku upale grla mogu uzrokovati sljedeći patogeni uzročnici:

Virusi:

- *Adenovirusi*
- *EBV*
- *Enterovirusi (Coxsackie-A)*
- *Rinovirusi*
- *Virusi influence i parainfluence*
- *Respiratorni sincicijalni virus*
- *Cytomegalovirus*

Bakterije:

- Aerobne bakterije:
 - a. *Streptococcus β haemolyticus* grupe A, C, G
 - b. *Corynebacterium diphtheriae*
 - c. *Arcanobacterium haemolyticum*
- Anaerobne bakterije:
 - a. *Fusobacterium species*

Mikoplazme

- *Micoplasma pneumoniae*

Gljive

- *Candida species*

Paraziti

- *Toxoplasma gondii*

Najčešće se u kliničkoj praksi sreće klinička slika uzrokovana virusima i bakterijama, prvenstveno streptokokom, od kojih je najznačajniji *Streptococcus pyogenes* ili beta-hemolitički streptokok grupe A (GABHS). *Streptococcus β haemolyticus* grupe A je uzročnik 5-20%, a tokom epidemije i 40% svih tonzilitisa.

8. DIJAGNOZA

Dijagnoza se može postaviti na osnovu:

- fizikalnog pregleda i/ ili
- laboratorijskih testova.

Najčešće korišćeni testovi su:

- bakteriološka kultura brisa ždrijela sa kultivacijom na hranjivim podlogama
- brzi test za dokazivanje streptokoknog antigena.

KLINIČKA SLIKA

Za pravilan izbor terapije najvažnije je odrediti da li se radi o virusnoj ili bakterijskoj infekciji. Simptomi streptokokne i virusne upale grla se često preklapaju, iako postoje simptomi koji su više karakteristični za streptokoknu upalu te simptomi specifičniji za virusnu upalu, što je dati u Tabeli 3.

Tabela 3. Najzastupljenije karakteristike virusnog i streptokoknog tonzilofaringitisa

Simptomi i znaci	Tonzilofaringitis	
	Virusni	Streptokokni
Uzrast	< 3 godine	> 3 godine
Početak	Postepen	Nagao (inkubacija traje 1- 4 dana)
Tjelesna temperatura	< 38°C	> 38°C
Bol u grlu	Nema ili slabije izražen	Jako izražen
Glavobolja	Nije izražena	Uvijek prisutna
Kašalj i kihanje	Ima	Nema
Sekrecija iz nosa	Ima	Nema
Limfne žlijezde vrata	Obično bezbolne	Povećane i bolne

Senzitivnost i specifičnost kliničke dijagnoze streptokokne upale grla procjenjuju se na 55-75%⁶. Rezultati studija osjetljivosti i specifičnosti ukazuju da će se oslanjanjem na kliničku dijagnostiku propustiti da se otkrije 25-50% slučajeva tonzilofaringitisa uzrokovanih GABHS-om, dok će se 20-40% pacijenata s negativnim nalazom brisa ždrijela označiti kao upale uzrokovane GABHS-om⁷.

Kako bi se objektivizirala klinička slika streptokokne upale grla, preporuka je da se koriste četiri Centorova kriterijuma^{8,9}:

- Temperatura >38°C
- Edem i eksudat na tonzilama
- Povećani prednji limfni čvorovi vrata
- Odsustvo kašlja

Svaki znak se boduje sa po jednim bodom i u zavisnosti od njihovog zbira (0- 4) procjenjuje se pouzdanost kliničkih znakova koji upućuju na streptokoknu infekciju grla (Tabela 4).

Tabela 4. Preporuke za dijagnostiku i liječenje tonzilofaringitisa po Centoru

Broj bodova po Centoru	Vjerovatnoća da se radi o streptokoknoj infekciji	Preporuka
4	Velika	obavezna je mikrobiološka obrada i antibiotska terapija
3	Umjerena	
2	Umjerena	uraditi mikrobiološku obradu, u slučaju pozitivnog nalaza, ordinirati antibiotik
0-1	Mala	simptomatska terapija

Osim gore navedenih preporuka za dijagnozu i liječenje upale grla, odluku o upotrebi antibiotika treba donijeti i na osnovu sljedećih kriterijuma:

- Uzrast od 3-14 godina (GABHS infekcija je mnogo češća kod djece nego kod odraslih)
- Izloženost GABHS
- Skarlatiformni osip

Nivo dokaza	KLINIČKA DIJAGNOZA	Stepen preporuke
B	Klinički pregled nije dovoljno pouzdan u razlučivanju između virusne i bakterijske etiologije tonzilofaringitisa.	IIb
B	Odluka o primjeni bakteriološkog testiranja i antibiotika zasniva se na četiri Centorova kriterijuma.	IIa

MIKROBIOLOŠKO TESTIRANJE

Kultivacija brisa grla je najjeftiniji i najprecizniji metod mikrobiološke dijagnoze, jer omogućava otkrivanje bakterijskih uzročnika tonzilitisa, prije svega beta hemolitičnih streptokoka. Za izolaciju *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae* potrebno je postaviti poseban zahtjev.

Mikrobiološko testiranje obuhvata:

- Uzimanje uzorka (transport i čuvanje, po potrebi)
- Obradu uzorka
- Tumačenje rezultata

Uzimanje brisa grla treba obaviti sa pojavom prvih simptoma, prije davanja antibiotske terapije, :

- Pacijenta zamoliti da široko otvori usta i izgovori ‘a’. Koristeći dobro osvijetljenje i pritiskajući špatulom korijen jezika, osmotriti unutrašnjost usta tražeći znakove upale, prisustvo bilo kakvih membrana, eksudata ili gnoja.
- Uvesti bris do zadnjeg zida ždrijela. Polako rotirajući u ruci bris, energično prebrisati prostor iza uvule i između tonzilarnih lukova. Prilikom ulaska i izlaska iz ždrijela paziti da se bris ne kontaminira salivom i odložiti ga u sterilan kontejner (epruvetu) ili transportnu podlogu¹⁰.
- Pacijent ne smije osam časova prije uzimanja brisa koristiti bilo kakav antibiotik, niti ispirati usta bilo kakvim dezinficijensom¹¹.

Transportovanje uzetog brisa treba obaviti što je prije moguće (najduže za dva časa). Ako je brz transport nemoguć:

- koristiti transportnu podlogu, ili
- na dno epruvete ukapati jednu do dvije kapi sterilnog fiziološkog rastvora, a bris sa materijalom potisnuti do dna da apsorbuje ukapanu tečnost. Na ovaj način transport može biti odložen i za nekoliko sati, jer je spriječeno isušivanje bakterija na šta su one najosjetljivije.

Ovako pripremljen materijal se čuva na sobnoj temperaturi¹⁰⁻¹².

Obrada brisa grla obuhvata brzi test za dokazivanje streptokoknog antigena i/ ili standardnu kultivaciju na krvnom agaru, što predstavlja zlatni standard u potvrdi kliničke dijagnoze akutnog tonzilitisa uzrokovanog GABHS.

Pozitivan nalaz bakteriološke kulture brisa ždrijela na GABHS čini dijagnozu streptokoknog tonzilofaringitisa vjerovatnom, no negativan nalaz ne isključuje tu dijagnozu. Senzitivnost pravilno uzetog i korektno obrađenog brisa je 90-95%¹³. Specifičnost brzog testa za dokazivanje streptokoknog antigena je >90%¹³. Senzitivnost brzog testa u poređenju sa kultivacijom je između 61-95%¹⁴.

Nivo dokaza	MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOZA	Stepen preporuke
B	Bris ždrijela nije rutinska pretraga kod tonzilofaringitisa	III
B	Brzo testiranje antigena nije rutinska pretraga kod tonzilofaringitisa	III
C	Pozitivan nalaz dobijen brzim testom ili kultivacijom dovoljan je za postavljanje dijagnoze streptokokne infekcije	III
B	Negativan rezultat brzog testa treba potvrditi kultivacijom, osim kod djece životne dobi ispod 3 godine, jer je streptokokna infekcija neuobičajena u tom uzrastu ^{15,16}	IIb
A	Selektivna upotreba mikrobioloških testova za GABHS rezultira u povećanju broja pozitivnih nalaza kao i u povećanju broja pacijenta sa pozitivnim nalazom koji su zaista inficirani a nisu kliconoše ¹⁷	II

9. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

- INFEKTIVNA MONONUKLEOZA - Uzročnik je *Epstein Barrov virus* a karakteristike su: eksudativni faringitis, difuzna limfadenopatija, hepatosplenomegalija, slabost, temperatura, prisutno $\geq 20\%$ atipičnih limfocita. U nejasnim slučajevima mogu se učiniti serološka testiranja.
- PERITONZILARNI APSCES- Lokalizovani apsces, tipično unilateralno. Najčešće je uzrokovan streptokokom praćenim anaerobima.
- EPIGLOTITIS- Karakteriše se promjenom boje glasa i odraz je zadebljanja glasnih žica, najčešće edema zbog upalnih promjena larinksa. Ako je prisutno otežano disanje, stridor, salivacija iz usta, dijete bez glasa, kašalj nedostaje (znaci epiglotitisa) nalaže se hitna hospitalizacija i u tom slučaju treba izbjeći pregled grla.
- ŠARLAH- Pojava osipa na vratu i gornjem dijelu grudnog koša poslije 48 sati, koji se naglo širi (uzročnik: GABHS). Osip je veoma specifičan, pod rukom hrapav, nema ga u predjelu usta te je naglašeno cirkumoralno bljedilo.
- THYROIDITIS SUBACUTA
- FARINGEALNA GONOREJA

10. TERAPIJA

SIMPTOMATSKA TERAPIJA

Akutni tonzilofaringitisi najčešće su virusne etiologije pa se pacijentima preporučuje mirovanje i simptomatska terapija. Često je adekvatna analgezija sve što je potrebno. Paracetamol, kao analgoantipiretik, je prvi lijek izbora² (Tabela 5).

Tabela 5. Preporučene doze za primjenu paracetamola u liječenju tonzilofarinitisa

	Dnevna doza	Maksimalna dnevna doza
Odrasli	4-6 x 500- 1000 mg	4 g
Djeca 2-14 god.	1-3 x 60- 500 mg	90 mg/ kg

U simptomatskom liječenju se mogu primijeniti i nesteroidni antireumatici ali treba uzeti u obzir povećane rizike (gastrointestinalno krvarenje, mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu i dijareja) povezane s njihovom primjenom. Poznate komplikacije terapije acetilsalicilnom kiselinom, uključujući Rey-ov sindrom u djece, čine ga manje prikladnim sredstvom za upotrebu.

Odraslim pacijentima i starijoj djeci mogu se preporučiti benzidamin ili heksetidin u obliku rastvora za ispiranje usta ili spreja.

Nivo dokaza	SIMPTOMATSKA TERAPIJA	Stepen preporuke
A	Paracetamol je efikasan analgoantipiretik u simptomatskom liječenju akutnog tonzilofaringitisa ¹⁸	Ib
A	Ibuprofen je efikasan analgoantipiretik u simptomatskom liječenju akutnog tonzilofaringitisa ¹⁸⁻²⁰	Ib
C	Paracetamol je lijek izbora za analgeziju kod tonzilofaringitisa, uzevši u obzir povećane rizike povezane s ostalim analgeticima	IV
B	Nesteroidne antireumatike ne treba rutinski koristiti u terapiji akutnog tonzilofaringitisa, zbog njihovog potencijalnog neželjenog dejstva	Ib
A	Antibiotici se ne bi trebali koristiti za olakšanje simptoma tonzilofaringitisa	Ib

ANTIBIOTSKA TERAPIJA

Antibiotici se rutinski ne primjenjuju u liječenju tonzilofaringitisa. Jedini bakterijski uzročnik za koji je indikovana antibiotska terapija je GABHS. U slučaju tonzilofaringitisa uzrokovanih *Arcanobacterium haemolyticum* i non- A streptokokama, antibiotska terapija je indikovana samo izuzetno, u slučaju teške kliničke slike i tokom trajanja epidemije. Drugi bakterijski uzročnici izazivaju upalu grla izuzetno rijetko uz prepoznatljivu kliničku sliku (difterija, Lemierrova bolest).

Antibiotsko liječenje preporučuje se pacijentima koji imaju streptokoknu infekciju potvrđenu kulturom ili brzim antigen testom. Antibiotici se preporučuju i kada nije moguće sprovesti mikrobiološko testiranje, i to u sljedećim slučajevima:

- Vrlo teško opšte stanje bolesnika (jak bol u grlu, teškoće pri gutanju, jaka malaksalost, visoka temperatura)- može se odmah dati jednodnevna doza antibiotika dok se čeka nalaz brisa, tako da se po potrebi terapija naknadno koriguje
- Peritonzilarni apsces ili peritonzilitis
- Kod opravdane sumnje na infekciju GABHS-om, koja uključuje prisutnost 3 do 4 Centorova kriterija, a nalaz brisa grla će se čekati duže od 72 sata. U blažim infekcijama nije neophodno početi antibiotsku terapiju odmah, odgađanje od 1- 3 dana neće povećati rizik od komplikacija ili odgoditi povlačenje akutne infekcije.
- U slučaju povišenog rizika za nastanak komplikacija (reumatska groznica u ličnoj ili porodičnoj anamnezi, osjetljivi pacijenti koji žive u zatvorenim zajednicama tokom ustanovljene streptokokne epidemije)
- Kada se procijeni da praćenje pacijenta neće biti adekvatno (neredovni kontrolni pregledi).

Efikasnost antibiotskog liječenja tonzilofaringitisa je umjerena. Streptokokni tonzilofaringitis je uglavnom samoograničavajuća bolest, odnosno do poboljšanja kliničke slike dolazi za 3 do 4 dana i kada liječenje antibiotikom i nije započeto²¹. Uz antibiotsko liječenje, simptomi bakterijskog tonzilofaringitisa se skraćuju u prosjeku za oko jedan dan. Smatra se da ni blage streptokokne infekcije ne treba liječiti antibioticima, s obzirom da su samoograničavajućeg toka te da je opasnost od razvoja poststreptokoknih sekvela u današnje doba u razvijenim zemljama minimalna. Ovakav pristup uvažava i činjenicu da ni kultura, niti brzi dokaz streptokoknog antigena nemaju 100% osjetljivost niti specifičnost.

Jaku upalu grla s eksudatom i limfadenopatijom vrata može uzrokovati infektivna mononukleozna, stoga treba izbjegavati prepisivanje, kao prve terapije, antibiotika baziranih na ampicilinu i amoksicilinu, zbog moguće pojave osipa.

Nivo dokaza	ANTIBIOTSKA TERAPIJA	Stepen preporuke
A	Infekcije uzrokovane GABHS su samoograničavajuće ali preporuka je da se liječe antibiotikom ^{22,23}	I
A	Rano započinjanje antibiotskog liječenja dovodi do bržeg povlačenja simptoma i znakova bolesti ²⁴⁻²⁶	I

A	Antibiotska terapija se sa sigurnošću može odložiti i do devetog dana od početka simptoma, bez bojazni da bi se odgađanjem smanjila efikasnost antibiotske terapije na prevenciju reumatske groznice ²⁷	I
A	U razvijenim društvima s višim životnim standardom, uticaj antibiotika na incidenciju supurativnih i nesupurativnih komplikacija infekcije uzrokovane GABHS-om je minimalan ^{24,28,29}	Ia

Dokazana infekcija streptokokom grupe A

Penicilin je lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa, jer je antibiotik uskog spektra, dokazane efikasnosti i neškodljivosti, kao i niske cijene. Uvijek kad je to moguće treba ordinirati peroralnu terapiju jer je sigurnija i sa manje neželjenih efekata, jednako efikasna, bezbolna i značajno jeftinija od parenteralne terapije.

Peroralna terapija se sprovodi primjenom penicilina V (fenoksimetilpenicilin ili benzatin fenoksimetil penicilin) dok se za parenteralnu terapiju koristi benzilpenicilin sa prokain benzilpenicilinom. Terapija treba da traje 10 dana. Ako očekujemo slabu saradnju pacijenta, može se jednokratno primijeniti benzatin penicilin G (Extencillin). Preporučene doze su date u Tabeli 6.

Tabela 6. Preporučene doze i preparati penicilina u liječenju tonzilofarinitisa

Preparat	Način aplikacije	Dnevna doza		Trajanje	Nivo dokaza	Stepen preporuke
		Odrasli	Djeca			
Fenoksimetilpenicilin ili benzatin fenoksimetilpenicilin	Per os	3 x 1,5 m.i.j. ³⁰	40.000-80.000 i.j./kg (25-50 mg/kg), podijeljeno u 3 doze ^{31,32}	10 dana	A	Ib
Benzilpenicilin sa prokain benzilpenicilinom	i. m.	1 x 1,6 m.i.j.	Predškolska: 1 x 0,4 m.i.j.	10 dana		
			Školska: 1 x 0,8 m.i.j.			
Benzatin penicilin G	i. m.	1 x 1,2 m.i.j.	TT ≤ 27 kg: 0,6 m.i.j.	Jedna doza		
			TT > 27 kg: 1,2 m.i.j.			

U slučaju preosjetljivosti na penicilin, lijek izbora je azitromicin (Tabela 7). Eritromicin se preporučuje u posebnim slučajevima, kao npr. kod trudnica i dojilja. U Crnoj Gori je, prema podacima iz 2007. godine, 12.5% sojeva GABHS rezistentno na eritromicin dok je 16.5% umjereno osjetljivo³³. U slučaju da preosjetljivost na peniciline nije anafilaktičnog tipa, mogu se upotrijebiti i cefalosporini, posebno II i III generacije.

Tabela 7. Preporučeni preparati i doze za liječenje tonzilofarinitisa u slučaju preosjetljivosti na penicilin

Preparat	Dnevna doza		Trajanje	Nivo dokaza	Stepen preporuke
	Odrasli	Djeca			
Azitromicin	1 x 500 mg ³⁴	1 x 12 mg/kg ³⁵	5 dana ³⁵	A	Ia
Eritromicin	4 x 500 mg	30– 50 mg/kg, podijeljeno u 2- 4 doze	10 dana		
Klaritromicin	2 x 250 mg	15 mg/kg, podijeljeno u 2 doze	10 dana		

Pacijent nije infektivan nakon jednog dana antibiotske terapije. Dužina izostanka iz škole ili vrtića zavisi od opšteg stanja djeteta i nije u korelaciji sa uzročnikom. Kod infekcije GABHS predlaže se promjena četkice za zube jer se streptokok na njoj može zadržati i dovesti do recidiva bolesti. Epidemiološki pristup liječenju svih ukućana je bez dokaza, a na temelju iskustva, upitan je i stvar lične procjene porodičnog ljekara.

Nivo dokaza	ANTIBIOTSKA TERAPIJA	Stepen preporuke
A	Peroralno liječenje penicilinom V potrebno je sprovesti tokom 10 dana ^{36,37}	Ia
A	Amoksisilin i cefalosporini se ne preporučuju u prvoj liniji liječenja streptokoknog tonzilofarinitisa zbog širokog spektra djelovanja i mogućeg razvoja rezistencije u fiziološkoj mikroflori ili zbog veće cijene ^{17,36,38-40}	Ia
A	Azitromicin treba izbjegavati u prvoj liniji liječenja zbog ubrzanog razvoja rezistencije streptokoka grupe B na makrolide ⁴¹	Ia
A	Cefalosporini I generacije pokazuju veću unakrsnu reakciju s penicilinom nego cefalosporini II i III generacije ⁴²	Ia

Antibiotici u liječenju rekurentnog tonzilofarinitisa

Razlozi ponovne upale grla kod pacijenta koji je liječen antibiotikom mogu biti sledeći:

- virusna infekcija (najčešće),
- reinfekcija istim ili drugim sojem GABHS,
- neodgovarajuća antibiotska terapija,
- neodgovarajuća doza ili trajanje terapije,
- nepridržavanje pacijenta terapijskom režimu,
- lokalno razgrađivanje penicilina beta- laktamazom koju proizvode drugi mikroorganizmi iz usne šupljine,
- nedovoljna apsorpcija lijeka nakon peroralne primjene.

U kliničkoj praksi je teško razlučiti ovakve slučajeve, te u slučaju da klinički kriterijumi govore u prilog streptokokne infekcije, potrebno je ponovo ordinirati antibiotsku terapiju. Kod rekurentnih infekcija GABHS lijek prvog izbora je kombinacija amoksisilina i klavulanske kiseline^{4,43} a alternativni izbor u terapiji je klindamicin^{43,44} (Tabela 8). Nema dokaza koji bi poduprli upotrebu antibiotika u liječenju ponavljajućih upala grla kod kojih nije dokazan streptokok kao uzročnik.

Tabela 8. Preporučeni preparati i doze za liječenje rekurentnog tonzilofarinitisa

Preparat	Dnevna doza		Trajanje	Nivo dokaza	Stepen preporuke
	Odrasli	Djeca			
Amoksisilin i klavulanska kiselina	2 x 1 g	45 mg/kg, podijeljeno u 2 doze	10 dana	A	Ib
Klindamicin	3 x 300 mg	20 mg/kg, podijeljeno u 3 doze	10 dana	A	Ib

Nivo dokaza	REKURENTNE INFEKCIJE	Stepen preporuke
B	Najčešći razlog ponovne upale grla, naročito u djece školskog uzrasta i adolescenata, je nestreptokokna infekcija u kliconoša GABHS ^{45,46}	IIb

Upotreba antibiotika u prevenciji sekundarne infekcije, supurativnih komplikacija, reumatske groznice i glomerulonefritisa

Pokušaji eradikacije GABHS rutinskom antibiotskom terapijom u opštoj populaciji potstiču razvoj rezistentnih sojeva mikroorganizama, iako GABHS ostaje osjetljiv na penicilin uprkos njegovoj proširenoj primjeni, dok izostaje željeni zdravstveni efekat. Zato se ne preporučuje rutinska primjena antibiotika u prevenciji sekundarne infekcije u opštoj populaciji.

Učestalost gnojnih komplikacija streptokoknih infekcija je niska bez obzira da li je antibiotska terapija primijenjena ili nije^{30,47,48}. Nema dokaza da rutinska primjena antibiotika u osoba s tonzilofaringitisom smanjuje pojavu supurativnih komplikacija.

Incidencija reumatske groznice i poststreptokoknog glomerulonefritisa u razvijenim zemljama danas je ekstremno niska, ne zbog široke primjene antibiotika, već zbog poboljšanja higijenskih uslova i bolje ishrane stanovništva⁴⁹⁻⁵² kao i promjene patogenih osobina streptokoka^{53,54}. U literaturi nema dokaza da rutinsko liječenje tonzilofarinitisa penicilinom sprečava razvoj reumatske groznice i poststreptokoknog glomerulonefritisa^{47,55-59}.

Nivo dokaza	PREVENCIJA KOMPLIKACIJA
B	Antibiotici mogu spriječiti sekundarnu infekciju s GABHS u zatvorenim institucijama (kasarne, đlački domovi i sl.), no ne treba ih rutinski primjenjivati u prevenciji sekundarne infekcije u opštoj populaciji
C	Prevenција supurativnih komplikacija nije specifična indikacija za antibiotsku terapiju tonzilofaringitisa
B	Antibiotici se ne upotrebljavaju kao prevencija reumatske groznice ili akutnog glomerulonefritisa kod bolesnika s tonzilofaringitisom

Pristup asimptomatskim kliconošama GABHS

Nakon završene antibiotske terapije u asimptomatskih pacijenata nije potrebno rutinski uzimati briseve grla. Ako se bris grla, ipak iz nekog razloga učini, pozitivan nalaz GABHS u asimptomatskog pacijenta se ne smatra relapsom, već kliconoštvom.

Retestiranje na GABHS je potrebno učiniti samo u pacijenata koji nakon nekoliko sedmica od završetka antibiotske terapije imaju simptome akutnog tonzilofaringitisa.

Briseve grla ne treba uzimati osobama koje su imale kontakt sa pacijentom koji ima streptokoknu infekciju grla. Kliconoštvo u članova porodice oboljelog je uobičajeno⁶⁰, ali ga ne treba tražiti niti liječiti.

GABHS kliconoštvo nije indikacija za antibiotsku terapiju. Kliconoštvo, međutim, treba eradicirati u pacijenata koji u anamnezi imaju reumatsku groznicu, u slučaju epidemije reumatske groznice ili streptokoknog glomerulonefritisa ili u situaciji kada se dokaže ponovljeni prenos streptokokne infekcije s jednog člana porodice na drugog⁴⁶.

Prenos invazivnog soja GABHS koji izaziva nekrotizirajući fasciitis ili toksični šok sindrom treba spriječiti pa zato treba tretirati kliconoštvo kod osoba koje dolaze u kontakt sa bolesnicima koji boluju od invazivne streptokokne infekcije.

Nivo dokaza	PRISTUP KLICONOŠAMA GABHS	Stepen preporuke
B	U oko 40% pacijenata GABHS je prisutan u gornjim partijama respiratornog trakta nakon završetka terapije i izlječenja ^{45,61}	IIb
C	Kliconoše nijesu pod pojačanim rizikom razvoja ni supurativnih niti nesupurativnih komplikacija streptokokne infekcije ⁶²	IV
C	Kliconoše ne prenose GABHS na svoje bliske kontakte, kao što to čine bolesnici u akutnoj fazi streptokokne upale ⁶²	IV
A	Kliconoštvo se mnogo teže eradicira antibioticima nego što se antibioticima eradicira GABHS tokom akutne infekcije ^{63,64}	Ib
B	Za eradikaciju GABHS kod asimptomatskih kliconoša preporučuje se, zavisno od nalaza antibiograma, klindamicin (10 dana) ili azitromicin (3 dana) ⁶⁵	IIa

11. INDIKACIJE ZA TONZILEKTOMIJU

Pitanje uspješnosti i opravdanosti tonzilektomije u rješavanju rekurentnih tonzilitisa još uvijek ostaje otvoreno iako je u pitanju operacija koja se izvodi već 2 milenijuma. Ne postoje dovoljno kvalitetne studije, izrađene prema standardima medicine zasnovane na dokazima, koje analiziraju rezultate operativnog liječenja ponavljanih tonzilitisa. Postoji nekoliko starijih randomiziranih kontrolisanih istraživanja koje pokazuju da je tonzilektomija superiornija od konzervativnog liječenja rekurentnog akutnog tonzilitisa u djece, u smislu da je broj tonzilitisa nakon operacije znatno manji nego u kontrolnoj neoperisanoj grupi ispitanika. Ali, kad se upoređuje broj dana bolovanja zbog tonzilofaringitisa, uključujući i postoperativni oporavak, razlika između te dvije grupe nije tako značajna^{66,67}. Ne postoje randomizirane kontrolisane studije rađene s odraslim ispitanicima.

Savremene indikacije za tonzilektomiju⁶⁸ su:

1. Idiopatska hiperplazija tonzila ako je praćena komplikacijama (opstruktivna apneja u snu, smetnje pri gutanju, dentalna malokluzija)
2. Rekurentni tonzilitis: barem sedam (7) dokumentovanih epizoda akutnog tonzilitisa u jednoj godini, ILI barem pet (5) epizoda u svakoj od dvije uzastopne godine, ILI barem tri (3) epizode u svakoj od tri uzastopne godine
3. Hronični tonzilitis naročito ako je praćen komplikacijama (ponavljani peritonzilarni apsces, hemoragični tonzilitis, tonzilarna septikemija)
4. Hronično asimptomatsko kliconoštvo GABHS, ako je kliconoša dokazan izvor očite infekcije u članova porodice i drugih osoba u bliskom kontaktu.
5. Malignitet ili sumnja na maligne promjene u tonzilama

Nivo dokaza	TONZILEKTOMIJA	Stepen preporuke
C	Preporučuje se šestomjesečno praćenje bolesnika kako bi se jasno ustanovila učestalost simptoma i donijela odluka za tonzilektomiju ²	IV
C	Jednom kad se indikacija postavi potrebno je što prije izvesti operaciju kako bi se postigao što veći uspjeh hirurškog liječenja ²	IV
B	Tonzilektomija u djece dovodi do smanjenja broja tonzilofaringitisa i poboljšanja njihovog opšteg zdravlja ^{69,70}	IIa

12. LISTA LIJEKOVA KOJI SE NAVODE U OVOM VODIČU

- Amoksicilin i klavulanska kiselina (Panklav, Amoksiklav, Augmentin)
- Azitromicin (Sumamed, Hemomycin)
- Benzatin fenoksimetil penicilin (Ospen 500, Ospen 750, Ospen 1000, Ospen 1500, Bimepen, Bimepen 1000)
- Benzatin penicilin G (Extencillin)
- Benzidamin (Tantum verde)
- Benzilpenicilin sa prokain benzilpenicilinom (Jugocillin, Pancillin)
- Eritromicin (Eritromicin, Porhyrocin)
- Fenoksimetilpenicilin (Cliacil)
- Heksetidin (Hexoral)
- Klaritromicin (Clarithromycin, Kleromicin, Clathrocyn, Fromilid 250, Fromilid 500)
- Klindamicin (Klindamicin, Clindamycin)
- Paracetamol (Paracetamol, Febricet)

13. LITERATURA

1. Field MJ, Lohr KN, eds. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Clinical Guidelines- Management of Sore Throat and Indications for Tonsillectomy. A national clinical guideline. 2010.
3. National Guideline Clearinghouse. Sore Throat and Tonsillitis. Finnish Medical Society Duodecim. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd. 2006.
4. Dagnelie CF, Zwart S, Balder FA, Romeijnders ACM, Geijer RMM. The Dutch College of General Practitioners (NHG) Practice Guideline. Acute Sore Throat. 1999.
5. US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Rockville (MD): The Agency; 1993. Clinical Practice Guideline No.1. AHCPR Publication No. 92-0023. p.107.
6. Nawaz H, Smith DS, Mazhari R, Katz DL. Concordance of clinical judgment in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. Acad Emerg Med. 2000; 10: 1104-9.
7. McIsaac W, Goel V, Slaughter PM, Parsons GW, Woolnough KV, Weir PT, et al. Reconsidering sore throats. Part 1: Problems with current clinical practice. Can Fam Physician. 1997; 43: 485-93.
8. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making. 1981;1:239-46.
9. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 Suppl 1:1-28. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x.
10. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Guidelines for collection, transport, processing, analysis, and reporting of cultures from specific specimen types. In: Diagnostic microbiology. Winters R. Ed. 61-104. J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 1992.
11. Cheesbrough M. Collection and transport of specimens. Examination of specimens. In: Medical laboratory manual for tropical countries. Cheesbrough M. Ed. 100-99. Butterworth-Heinemann Ltd. Cambridge, 1993.
12. Švabić-Vlahović M, Đukić-Ivančević S, Dakić I, Mijač-Vasiljević V, Opavski N. Uzimanje i slanje materijala na bakteriološki pregled. U: Praktikum iz mikrobiologije i imunologije. Jovanović T. i sar. Eds. 16-23. Savremena administracija, Beograd, 2000.
13. Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. Pediatr Infect Dis. 1989; 8: 820-4.
14. Šimunjak B. Grlobolja, angina, tonzilitis-smjernice konzervativnog liječenja. Medix. 2003; 51: 103-6.
15. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low D. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA. 2004; 291: 1587-95.

16. Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics*. 2004; 114: 182-6.
17. Bisno L, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: A Practice Guideline. *Clin Infect Dis*. 1997; 25:574–83.
18. Bertin L, Pons G, d Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF et al. Randomised, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen vs acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr*. 1991; 119:811-4.
19. Sauvage JP, Ditisheim A, Bessede JP, David N. Double-blind, placebo- controlled, multi- centre trial of the efficacy and tolerance of niflumic acid (Nifluril) capsules in the treatment of tonsillitis in adults. *Curr Med Res Opin*. 1990; 11:631-7.
20. Manach Y, Ditisheim A. Double-blind, placebo- controlled multicentre trial of the efficacy and tolerance of morniflumate suppositories in the treatment of tonsillitis in children. *Int J Med Res*. 1990; 18: 30-6.
21. Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med*. 1951; 10:300–8.
22. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5:11.
23. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH, Custer EA. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. *JAMA*. 1950;143:151-3.
24. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr*. 1985;106:870–5.
25. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis: placebo- controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA*. 1985;253:1271–4.
26. Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1984;3:10–3.
27. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, et al. The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med*. 1954;17:749–56.
28. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *The Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD000023.
29. Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr*. 1988; 113(6):1089-94.
30. Zwart S, Sachs APE, Ruijs GJHM, Gubbels JW, Hoes AW, Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ*. 2000; 320:150-4.
31. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, Green JL, Francis AB, Roghmann KJ et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6: 635-43.
32. Dagnelie CF, van der Graaf Y, De Melker RA. Do patients with sore throat benefit from penicillin ? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract*. 1996; 46: 589-93.
33. Mugoša Lj, Vuksanović V. Sensitivity of *Streptococcus pyogenes* on Erythromycin in patients with tonsillopharyngitis. 5th Balkan Congress of Microbiology, Budva, 2007, Abstract book, 99-100.

34. Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 1748-55.
35. Shulman ST1, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(10): e86-102. doi: 10.1093/cid/cis629.
36. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*. 2004; 113: 866-82.
37. Cohen R. Defining optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Ped Inf Dis J*. 2004;129-34.
38. Bisno AL. Acute pharyngitis. *NEJM*. 2001; 333: 205-11.
39. Pichichero ME, Casey JR. Comparison of European and U.S. results for cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25: 354-64.
40. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1526-34.
41. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10: 275-81.
42. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta analysis. *Otorn Head Neck Sur*. 2007;136:340-7.
43. Mahakit P, Vicente JG, Butt DI, Angeli G, Bansal S, Zambrano D. Oral clindamycin 300 mg BID compared with oral amoxicillin/clavulanic acid 1 g BID in the outpatient treatment of acute recurrent pharyngotonsillitis caused by group A beta-hemolytic streptococci: an international, multicenter, randomized, investigator-blinded, prospective trial in patients between the ages of 12 and 60 years. *Clin Ther*. 2006; 28:99-109.
44. Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalén C, Kamme C. Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment. *Scand J Infect Dis*. 1994; 26:535-41.
45. Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med*. 1981; 98:326–35.
46. Bisno L, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:113-25.
47. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med*. 2001;134:509-17.
48. Howe RW, Millar MR, Coast J, Whitfield M, Peters Tj et al. A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. *Br J Gen Pract*. 1997;47:280-4.
49. Carapetis JR. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. *N Engl J Med*. 2007; 357:439-41.

50. Brown A, McDonald MI, Calma T. Rheumatic fever and social justice. *Med J Aust.* 2007;186: 557-8.
51. Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. *Rev Infect Dis.* 1989;11:928-53.
52. Kassem AS, Zaher SR. An international comparison of the prevalence of streptococcal infections and rheumatic fever in children. *Pediatr Ann.* 1992; 21:835, 839-42.
53. Stollerman GH. Current issues in the prevention of rheumatic fever. *Minerva Med.* 2002;93:371-87.
54. Stollerman GH. Can we eradicate rheumatic fever in the 21st century? *Indian Heart J.* 2001; 25-34
55. Taylor JL, Howie JGR. Antibiotics, sore throats and acute nephritis. *J R Coll Gen Pract.* 1983; 33: 783–6.
56. Goslings WR, Valkenburg HA, Bots AW, Lorrier JC. Attack rates of streptococcalpharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population. *N Engl J Med.* 1963;268:687-94.
57. Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcalpharyngitis in a pediatric population. *N Engl J Med.* 1961;265:559-66.
58. Brumfitt W, Slater JD. Treatment of acute sore throat with penicillin. A controlled trial in young soldiers. *Lancet.* 1957;1:8-11.
59. Chamovitz R, Catanzaro FJ, Stetson CA, Rammelkamp CH. Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections. *N Engl J Med.* 1954;251:466-71.
60. Dingle JH, Badger G, Jordan WS Jr, eds. *Illness in the home.* Cleveland: Case Western Reserve University Press, 1964;97: 119.
61. Gerber MA. Treatment failures and carriers: perception or problems? *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13:576–9.
62. Kaplan EL. The Group A Streptococcal Upper Respiratory Tract Carrier State: An Enigma. *J Pediatr.* 1980; 97:337- 45.
63. Gerber MA. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics.* 1999; 104: 911-7.
64. Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13:17.
65. Morita JY, Kahn E, Thompson T, Laclaire L, Beall B, Gherardi G, O'Brien KL, Schwartz B. Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A Streptococcus and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:41-6.
66. Mawson SR, Adlington P, Evans M. A controlled study evaluation of adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol.* 1967;81(7):777-90.
67. Roydhouse N. A controlled study of adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol.* 1970;92:611-6.
68. Darrow DH, Siemens C. Indications for Tonsillectomy and Adenoidectomy. *Laryngoscope.* 2002;112:6–10.
69. Camilleri AE, MacKenzie K, Gatehouse S. The effect of recurrent tonsillitis and tonsillectomy on growth in childhood. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995;20:153-7.
70. Williams EF 3rd, Woo P, Miller R, Kellman RM. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;104(4):509-16.

