



Crna Gora
Ministarstvo zdravlja

Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse

Tonzilofaringitis - dijagnostika i terapija

Podgorica, 2020.

Radna grupa za izradu smjernica:

Dr sc. med. Elvir Zvrko, specijalista otorinolaringolog, uži spec. plastični hirurg glave i vrata
Klinika za ORL i MFH, Klinički centar Crne Gore, Podgorica

Prof. dr Gordana Mijović, specijalista mikrobiologije i parazitologije
Institut za javno zdravlje, Podgorica

Mr sc. dr Ognjen Jovičević, specijalista otorinolaringolog
Institut za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore, Podgorica

Konsultant:

Prof. dr Ljiljana Cvejanov Kezunović, primarijus, specijalista porodične medicine i medicine rada, JZU
Dom zdravlja Podgorica, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore

Sadržaj

1. UVOD	4
2. KLASIFIKACIJA PREPORUKA	4
3. DEFINICIJA	5
4. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA	5
5. DIJAGNOZA	7
KLINIČKA SLIKA	7
MIKROBIOLOŠKO TESTIRANJE	10
6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA	11
7. TERAPIJA	12
SIMPTOMATSKA TERAPIJA	12
ANTIBIOTSKA TERAPIJA	13
Dokazana infekcija streptokokom grupe A	14
Antibiotici u liječenju rekurentnog tonzilofaringitisa	16
Upotreba antibiotika u prevenciji sekundarne infekcije, supurativnih komplikacija, reumatske groznice i glomerulonefritisa	17
Pristup asimptomatskim kliconošama GABHS	17
8. INDIKACIJE ZA TONZILEKTOMIJU	18
9. LISTA LIJEKOVA KOJI SE NAVODE U OVOM VODIČU	19
10. LITERATURA	20

1. UVOD

Akutni tonzilofaringitis je jedna od najčešćih infekcija, pa liječenje ovog oboljenja značajno utiče na resurse zdravstvenog osiguranja. U dijagnostici i liječenju upala grla postoji mnogo nesuglasica. Smjernice trebaju da pruže sigurnost pravilnog izbora dijagnostičkog ili terapijskog postupka, ali njihova primjena ne osigurava uspjeh u liječenju svakog pacijenta. Pristup pacijentu ostaje individualan, a razloge za odstupanje od smjernica treba navesti u pacijentovoj dokumentaciji. Smjernice sadrže dokazane preporuke za dijagnostiku i liječenje akutnog i recidivirajućeg tonzilofaringitisa, te definisanje indikacija za tonzilektomiju.

Smjernice će se obnavljati/nadopunjavati svakih pet godina ili ranije, ukoliko bude postojao poseban razlog.

2. KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Smjernice su zasnovane na dokazima. Snaga dokaza i stepen preporuka su dati u tabelama 1 i 2.

Tabele 1. Snaga dokaza

<i>Snaga dokaza</i>	<i>Kategorija dokaza</i>
Ia	Meta-analize, sistematski pregledi randomiziranih studija
Ib	Randomizirane kontrolisane studije (najmanje jedna)
IIa	Sistematski pregledi kohortnih studija
IIb	Dobro dizajnirana kohortna studija i lošije dizajnirana randomizirana studija
IIIa	Sistematski pregledi "case control" studija
IIIb	Dobro dizajnirana "case control" studija, "correlation" studija
IV	Studije slučaja ("case-series") i loše dizajnirane opservacione studije
V	Ekspertska mišljenja

Tabela 2. Stepen preporuke

Stepen preporuke	Vrsta preporuke	Snaga Dokaza
A	Zahtijeva bar 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 uprkos nedostatku direktno primjenjivih kliničkih studija dobrog kvaliteta	IV, V

3. DEFINICIJA

Upala grla se naziva akutni faringitis, akutni tonzilitis, angina, gušobolja i sl., a za ove smjernice korist ćemo sveobuhvatni latinski termin ***tonsillopharyngitis acuta***. Smjernice se odnose prvenstveno na akutnu upalu grla koja ne traje duže od 14 dana i ne obuhvataju preporuke za bol u grlu uzrokovan traumom, stranim tijelom, alergijom ili tumorom.

Prema MKB10 ovaj vodič se odnosi na:

MKB 10		
J 02	<i>Pharyngitis acuta</i>	Akutno zapaljenje ždrijela
J 03	<i>Tonsillitis acuta</i>	Akutno zapaljenje krajnika

4. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA

Akutni tonzilofaringitis se javlja u osoba oba pola i svih uzrasta, 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.

Kliničku sliku upale grla mogu uzrokovati sljedeći patogeni uzročnici:

1. Virusi:
 - 1.1 Najčešći uzročnici:
 - Parainfluenza virus 1-3*
 - Influenza virus*
 - Herpes simplex virus*
 - Epstein Barr Virus*
 - Coxsackie A virus*
 - 1.2 Drugi uzročnici:
 - Rhinovirusi*
 - Adenovirusi,*
 - Respiratorni sincicijalni virus
 - Cytomegalovirus*
2. Bakterije:
 - 2.1 Najčešći uzročnici
 - Streptococcus β haemolyticus* grupe A, C, G,
 - Corynebacterium diphtheriae,*
 - 2.2 Drugi uzročnici:
 - Borrelia vincenti*
 - Arcanobacterium haemolyticum*
 - Fusobacterium necrophorum*
 - Neisseria gonorrhoeae*
 - 2.3 Rijetki uzročnici:
 - Francisella tularensis*
 - Yersinia enterocolitica*
 - 2.4 Drugi neuobičajeni uzročnici:
 - Mycoplasma pneumonia*
 - Chlamydophila pneumonia*
3. Gljivice:
 - Candida species*

Najčešći uzročnici su respiratorni virusi i *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus β haemolyticus* grupe A) ili beta- hemolitički streptokok grupe A (GABHS). GABHS je uzročnik 5-20%, a tokom epidemije i 40% svih tonzilitisa. Streptokokne infekcije su rijetke kod djece mlađe od 3 godine. Bolest se razvija u vremenu od nekoliko časova do nekoliko dana, a težina kliničke slike zavisi od virulencije uzročnika, imunološke otpornosti organizma i uzrasta pacijenta. Bolest traje od pet do sedam dana.

5. DIJAGNOZA

Dijagnoza se može postaviti na osnovu:

- fizikalnog pregleda i
- 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 dato 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%¹. 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 oboljeli od upale uzrokovane GABHS-om².

Kako bi se objektivizirala klinička slika streptokokne upale grla, preporuka je da se koriste modifikovani Centorovi kriterijumi^{3,4,5} i izvrši bodovanje (Tabela 4). Svaki znak se boduje sa po jednim bodom i u zavisnosti od njihovog zbira (-1 do 5) procjenjuje se pouzdanost kliničkih znakova koji upućuju na streptokoknu infekciju grla (Tabela 5) i određuje terapija za pacijenta (Grafikon 1).

Tabela 4. Modifikovani Centorovi kriterijumi za dijagnostikovanje tonzilofaringitisa

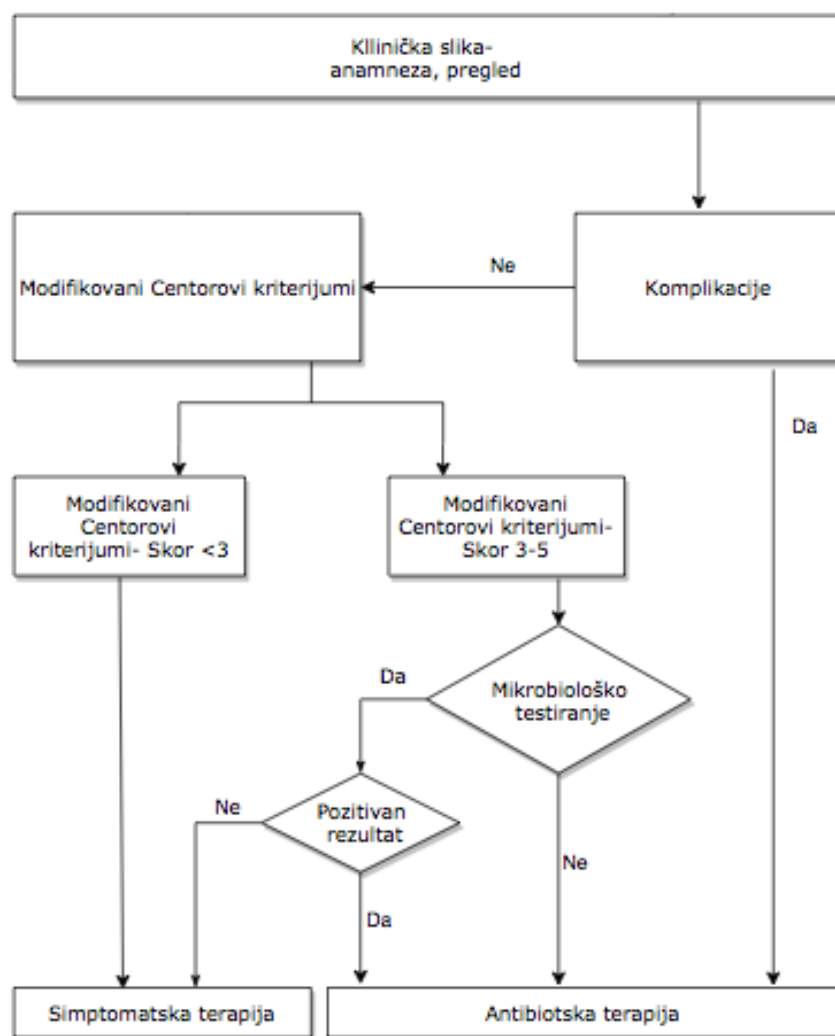
Parametar	Bodovi
Temperatura preko 38°C	1
Edem i eksudat na tonzilama	1
Povećani prednji limfni čvorovi vrata	1
Odsustvo kašlja	1
Godine 3 – 14	1
Godine 15 – 44	0
Godine preko 44	-1

Tabela 5. Preporuke za dijagnostiku i liječnje tonzilofaringitisa po modifikovanim Centorovim kriterijumima

Broj bodova po Centoru	Vjerovatnoća da se radi o streptokoknoj infekciji ⁴	Bakteriološki pregled brisa ždrijela	Terapija
4-5	51-53%	može se uraditi	pozitivan nalaz: antibiotska
3	28-35%	može se uraditi	pozitivan nalaz: antibiotska
2	11-17%	Ne	simptomatska
1	5-10%	Ne	simptomatska
-1 do 0	1-2,5%	Ne	simptomatska

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 modificovanim Centorovim kriterijumima.	IIa

ASTO (antistreptolysin-O) titar i svi drugi trenutno poznati titri humanih antitijela protiv β -hemolitičkih streptokoka (npr. anti-hijaluronidaza, anti-DNaza B itd.) ne pružaju validne dijagnostičke kriterijume za dijagnostiku akutnih ili rekurentnih tonzilitisa tako da nema potrebe za njihovim određivanjem⁶.



Grafikon 1. Dijagnostika i terapija akutnog tonzilofaringitisa

MIKROBIOLOŠKO TESTIRANJE

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

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. Postupak je sljedeći:

- 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 između tonzilarnih lukova i zadnji zid orofaringsa. Prilikom ulaska i izlaska iz ždrijela paziti da se bris ne kontaminira salivom i odložiti ga u sterilan kontejner (epruvetu) ili transportnu podlogu⁶.
- Pacijent ne smije osam časova prije uzimanja brisa koristiti bilo kakav antibiotik, niti ispirati usta bilo kakvim dezinficijensom⁷.

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

- 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.

Ako bris ne može biti dostavljen u preporučenom vremenu u laboratoriju, može se čuvati najdalje do 24h na temperaturi frižidera.^{7,8}

Positivan 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%⁹. Specifičnost brzog testa za dokazivanje streptokoknog antigena je >90%⁹. Senzitivnost brzog testa u poređenju sa kultivacijom je između 61-95%¹⁰.

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 ^{5,11}	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 ¹²	II

6. 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 (Scarlatina)- 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.

7. 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 izbora¹³ (Tabela 6).

Tabela 6. 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 ¹⁴	Ib
A	Ibuprofen je efikasan analgoantipiretik u simptomatskom liječenju akutnog tonzilofaringitisa ¹⁴⁻¹⁶	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.

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 antibiotik 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 boda po Centorovim kriterijumima, 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 započeto¹⁷. 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 mononukleoza, 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 ^{18,19}	I
A	Rano započinjanje antibiotskog liječenja dovodi do bržeg povlačenja simptoma i znakova bolesti ²⁰⁻²²	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 ²³	I
A	U razvijenim društvima s višim životnim standardom, uticaj antibiotika na incidenciju supurativnih i nesupurativnih komplikacija infekcije uzrokovane GABHS-om je minimalan ^{20,24,25}	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 7.

Tabela 7. 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. ²⁶	40.000-80.000 i.j./ kg (25-50 mg/kg), podijeljeno u 3 doze ^{27,28}	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 8). Eritromicin se preporučuje u posebnim slučajevima, kao npr. kod trudnica i dojilja. U slučaju da preosjetljivost na peniciline nije anafilaktičnog tipa, mogu se upotrijebiti i cefalosporini, posebno II i III generacije.

Tabela 8. 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 ²⁹	1 x 12 mg/kg ³⁰	5 dana ³¹	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		
Klindamicin	3 x 300 mg	20 mg/kg, podijeljeno u 3 doze	10 dana		
Metronidazol	3 x 400 mg	/	7 dana		

Dodatni antibiotik (metronidazol) može da bude uveden kod odraslih pacijenata (u dozi od 1200 – 1500 mg dnevno podijeljeno u tri doze u trajanju od sedam dana) kod kojih se ne postigne željeni efekat penicilinskim preparatom, kod rekurentnih tonzilofaringitisa i kod pojave teže kliničke slike tonzilofaringitisa sa putridnim zelenkastim eksudatom^{32, 33}.

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 ^{33,34}	Ia
A	Amoksicilin i cefalosporini se ne preporučuju u prvoj liniji liječenja streptokoknog tonzilofaringitisa zbog širokog spektra djelovanja i mogućeg razvoja rezistencije u fiziološkoj mikroflori ili zbog veće cijene ^{12,33,35-37}	Ia

Nivo dokaza	ANTIBIOTSKA TERAPIJA	Stepen preporuke
A	Azitromicin treba izbjegavati u prvoj liniji liječenja zbog ubrzanog razvoja rezistencije streptokoka grupe B na makrolide ³⁸	Ia
A	Cefalosporini I generacije pokazuju veću unakrsnu reakciju s penicilinom nego cefalosporini II i III generacije ³⁹	Ia

Antibiotici u liječenju rekurentnog tonzilofaringitisa

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

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

U kliničkoj praksi je teško razjasniti 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 amoksicilina i klavulanske kiseline^{40,41} a alternativni izbor u terapiji je klindamicin^{41,42} (Tabela 9). Nema dokaza koji bi opravdali upotrebu antibiotika u liječenju ponavljajućih upala grla kod kojih nije dokazan streptokok kao uzročnik.

Tabela 9. Preporučeni preparati i doze za liječenje rekurentnog tonzilofarinitisa

Preparat	Dnevna doza		Trajanje	Nivo dokaza	Stepen preporuke
	Odrasli	Djeca			
Amoksicilin 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 ^{43,44}	IIb

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

Pokušaji eradikacije GABHS rutinskom antibiotskom terapijom u opštoj populaciji podstiču razvoj rezistentnih sojeva mikroorganizama. 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^{26,45,46}. Nema dokaza da rutinska primjena antibiotika kod 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 stanovništva⁴⁷⁻⁵⁰ kao i promjene patogenih osobina streptokoka^{51,52}. U literaturi nema dokaza da rutinsko liječenje tonzilofaringitisa penicilinom sprečava razvoj reumatske groznice i poststreptokoknog glomerulonefritisa⁴⁵.

Nivo dokaza	PREVENCIJA KOMPLIKACIJA
B	Antibiotici mogu spriječiti sekundarnu infekciju s GABHS u zatvorenim institucijama (kasarne, đlački domovi i sl.), ali 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 pacijenata 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 kod članova porodice oboljelog je uobičajeno⁵³, 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 drugog⁴⁴.

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 pacijentima 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 ^{43,54}	IIb
C	Kliconoše nijesu pod pojačanim rizikom razvoja ni supurativnih niti nesupurativnih komplikacija streptokokne infekcije ⁵⁵	IV
C	Kliconoše ne prenose GABHS na svoje bliske kontakte, kao što to čine bolesnici u akutnoj fazi streptokokne upale ⁵⁵	IV
A	Kliconoštvo se mnogo teže eradicira antibioticima nego što se antibioticima eradicira GABHS tokom akutne infekcije ^{56,57}	Ib
B	Za eradikaciju GABHS kod asimptomatskih kliconoša preporučuje se, zavisno od nalaza antibiograma, klindamicin (10 dana) ili azitromicin (3 dana) ⁵⁸	IIa

8. INDIKACIJE ZA TONZILEKTOMIJU

Savremene indikacije za tonzilektomiju⁵⁹ su:

1. Idiopatska hiperplazija tonzila ako je praćena komplikacijama (opstruktivna apneja u snu, smetnje pri gutanju, dentalna malokluzija)
2. Rekurentni tonzilitis: najmanje sedam (7) dokumentovanih epizoda akutnog tonzilitisa u jednoj godini, ILI najmanje pet (5) epizoda u svakoj od dvije uzastopne godine, ILI najmanje 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 očigledne infekcije kod 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 ¹³	IV
C	Jednom kad se indikacija postavi potrebno je što prije izvesti operaciju kako bi se postigao što veći uspjeh hirurškog liječenja ¹³	IV
B	Tonzilektomija u djece dovodi do smanjenja broja tonzilofaringitisa i poboljšanja njihovog opšteg zdravlja ^{60,61}	Ila

9. LISTA LIJEKOVA KOJI SE NAVODE U OVOM VODIČU

- Amoksicilin i klavulanska kiselina (Panklav, Amoksiklav, Augmentin)
- Azitromicin (Sumamed, Hemomycin)
- Benzatin fenoksimetil penicilin (Ospen 500, Oспен 750, Oспен 1000, Oспен 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)

10. LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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
5. 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.
6. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273: 973–87.
7. 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.
8. 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.
9. Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis.* 1989; 8: 820-4.
10. Šimunjak B. Grlobolja, angina, tonzilitis-smjernice konzervativnog liječenja. *Medix.* 2003; 51: 103-6.
11. 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.
12. 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.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Clinical Guidelines- Management of Sore Throat and Indications for Tonsillectomy. A national clinical guideline. 2010.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5:11.
19. 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.
20. 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.
21. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis: placebo- controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA.* 1985;253:1271–4.
22. Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1984;3:10–3.
23. 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.
24. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *The Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD000023.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Cohen R. Defining optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Ped Inf Dis J.* 2004;129-34.
30. Bisno AL. Acute pharyngitis. *NEJM.* 2001; 333: 205-11.
31. 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.
32. Riordan T: Human Infection with *Fusobacterium necrophorum* (*Necrobacillus*) with a Focus on Lemierres Syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2007 Oct; 20(4): 622-659. DOI 10.1128/CMR 00011-07.
33. Jensen A, Hansen TM, Bank S et Haelskjoer LH. *Fusobacterium necrophorum* tonsillitis: An important cause of tonsillitis in adolescents and young adults. *Clin Microb and Infection* 2014 Oct; 21(3): 2662e-2663e. DOI 10.1016/CMI2014.09.020.

34. 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.
35. 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.
36. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta analysis. *Otolaryngol Head Neck Sur*. 2007;136:340-7.
37. Dagnelie CF, Zwart S, Balder FA, Romeijnders ACM, Geijer RMM. The Dutch College of General Practitioners (NHG) Practice Guideline. Acute Sore Throat. 1999.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Carapetis JR. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. *N Engl J Med*. 2007; 357:439-41.
45. Brown A, McDonald MI, Calma T. Rheumatic fever and social justice. *Med J Aust*. 2007;186: 557-8.
46. 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.
47. 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.
48. Stollerman GH. Current issues in the prevention of rheumatic fever. *Minerva Med*. 2002;93:371-87.
49. Stollerman GH. Can we eradicate rheumatic fever in the 21st century? *Indian Heart J*. 2001; 25-34

50. Dingle JH, Badger G, Jordan WS Jr, eds. *Illness in the home*. Cleveland: Case Western Reserve University Press, 1964;97: 119.
51. Gerber MA. Treatment failures and carriers: perception or problems? *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13:576–9.
52. Kaplan EL. The Group A Streptococcal Upper Respiratory Tract Carrier State: An Enigma. *J Pediatr*. 1980; 97:337- 45.
53. Gerber MA. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics*. 1999; 104: 911-7.
54. Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13:17.
55. 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.
56. Darrow DH, Siemens C. Indications for Tonsillectomy and Adenoidectomy. *Laryngoscope*. 2002;112:6–10.
57. 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.
58. 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.