

STAREA ACTUALĂ A TRATAMENTULUI SCARLATINEI CU PENICILINA

P. Lőrincz, I. Vajda, I. Kerestély

A trecut un deceniu și jumătate de când *Ashley* (2) a introdus penicilina în tratamentul scarlatinei. Acest tratament s-a răspândit repede, astăzi aproape neexistând spital unde baza tratamentului scarlatinei să nu fie penicilina.

Intre timp au apărut numeroase lucrări, în care diferiți autori relatează experiența lor, discutând toate aspectele acestei probleme. Așa cum se întâmpla de obicei, entuziasmul inițial, care a luat în considerare numai succesele a fost urmat în curând de constatări rezervate.

În sfârșit, datorită îmbogățirii considerabile a experienței clinice, s-a format o atitudine circumspectă, care a întrunit păreri aproape a tuturor autorilor: confruntând succesele și lipsurile terapiei, penicilina e considerată astăzi în tratamentul scarlatinei, medicamentul, dacă nu ideal, în orice caz, optim.

În practică penicilina a învins, dar în literatura de specialitate discuția nu poate fi considerată încă încheiată.

Explicația comunicărilor divergente sau chiar contradictorii, este dublă: 1. autorii nu și-au lăcut observațiile clinice în legătură cu penicilina în condiții similare, ci deosebite în ce privește spitalizarea bolnavilor, administrarea, instituirea tratamentului, etc. și 2. ei pun în evidență aspecte variate ale problemei.

Țiimpul ca și materialul bogat ce s-a adunat în numeroase lucrări publicate, fac posibilă însă aprecierea valorii acestei terapii.

În acest studiu rezumativ trecem în revistă păreri despre utilizarea penicilinei în tratamentul scarlatinei și vom expune experiența noastră.

Și în tratamentul scarlatinei ca în general în toate bolile contagioase, atunci când apreciem o metodă terapeutică, trebuie să răspundem la următoarele întrebări:

1. cum influențează medicamentul boala de bază, simptomele septice și toxice ale acesteia;

2. previne sau cel puțin scade apreciabil numărul complicațiilor;

3. sterilizează secreția faringiană a bolnavilor, scade pericolul purtării de bacili;

4. frinează dezvoltarea imunității sau ceea ce este în strînsă legătură cu aceasta, care este relația dintre tratamentul aplicat și recidive.

La prima întrebare, autorii răspund în mod diferit sau chiar contradictoriu. *Jersild* (26) care este printre primii, care pe un vast material de bolnavi a tras concluzii, a găsit că durata perioadei febrile scade de la 7 zile, observată în medie la cei tratați cu sulfamide, la 4 zile și jumătate. *Albrecht* (1) tratând bolnavii pe cale bucală cu un preparat cu resorbție lentă afirmă că tratamentul a influențat chiar și complexul inițial al bolii (stare generală alterată, febră, cefalee, angină, limfadenită). Aceeași părere o susțin *Fanconi* și *Prader* (12), *Gautier și colab.* (15), *Buser* (7), *Riltiet* (36), *Behr* (5), *Schmöger* (39), *Honnerla* (22). Autorii din țară afirmă, aproape fără excepție, că penicilina influențează favorabil boala de bază. Astfel *Ciucă și colab.* (8), *Gavrila și colab.* (16), *Voiculescu și colab.* (47), *Baldovin și colab.* (3) precum și alții, au observat că perioada febrilă devine mai scurtă, iar evoluția mai ușoară la cei tratați cu penicilină. *Prochaszka și Krebda* (35) care au prelucrat pe plan mondial cel mai mare număr de cazuri (30.732), au constatat de asemenea, că sub acțiunea tratamentului cu penicilină evoluția bolii a devenit mai ușoară.

Observațiile multor alți autori nu concordă cu aceste constatări. *Meads* (32), unul din pionierii tratamentului scarlatinei cu penicilină, susține că aceasta nu influențează în general nici exantemul, nici fenomenele toxice. *Mc. Carthy* (31) recunoscând multe alte avantaje ale penicilinei, contestă că ar influența boala de bază. Insuși *Ashley* (2) inauguratorul penicilinei în tratamentul scarlatinei îi neagă acțiunea asupra fenomenelor toxice și din acest motiv consideră ideală asocierea penicilinei cu serul de convalescent. *Stambach* și *Larcher* (42) afirmă de asemenea că penicilina nu influențează faza de început a bolii.

Chiar și dintre cei care au relatat despre eficacitatea penicilinei în influențarea bolii de bază, mulți au observat că acest medicament a rămas fără efect asupra simptomelor toxice. *Jersild* (26) a găsit exantemul și celelalte simptome toxice neschimbate în grupa celor tratați cu penicilină. *Nisievi* (33) merge mai departe și contestă orice acțiune asupra complexului inițial. *Dobrohotova și colab.* (9) de asemenea nu au observat o acțiune favorabilă, ci dimpotrivă afirmă că din cauza efectelor sale secundare, penicilina trebuie folosită numai în tratamentul complicațiilor. *Braghinskaia* (6) nu consideră dovedit efectul favorabil al tratamentului cu penicilină. Dintre autorii din țara noastră, *Franche și colab.* (13) găsesc că acțiunea penicilinei asupra sindromului inițial este fără importanță. *Ciucă și colab.* (8) de asemenea n-au văzut nici un efect asupra exantemului și enantemului. *Gavrila și colab.* (17) accentuând avantajele tratamentului cu penicilină constată că aceasta acționează asupra factorului toxic numai în mod indirect, scăzând numărul streptococilor producători de toxină.

Rezultă prin urmare că numeroase păreri susțin atât acțiunea penicilinei asupra bolii de bază, cât și contrariul.

Datele literare contradictorii și faptul că și noi întrebunțăm penicilina în tratamentul scarlatinei de mai bine de un deceniu ne-au determinat să examinăm această problemă.

Prelucrând datele a 1562 bolnavi și cercetind acțiunea penicilinei asupra bolii de bază, respectiv asupra perioadei febrile, am constatat că bolnavii cărora nu li s-a administrat penicilină de loc sau numai o cantitate insuficientă, sau numai din cauza complicațiilor, au devenit afebrili în 48,4%, 42,5% respectiv 46,6% a cazurilor în ziua 6—7-a. În schimb bolnavii care au beneficiat de un tratament adecvat cu penicilină au devenit afebrili în același interval de timp în 68,7% a cazurilor. E incontestabil deci că penicilina a influențat favorabil boala scurând în mod evident durata perioadei febrile, chiar dacă nu într-o măsură considerabilă.

Divergența de păreri se explică prin aceea că scarlatina este o boală complexă, a cărei simptomatologie se datorește combinării variate a simptomelor toxice, septice și alergice. În perioada inițială domină mai ales factorii septici și toxici. Noi credem că penicilina frținează sau chiar elimină factorul septic, neinfluențând factorul toxic (angina,

limfadenita, jena în gît de origine septică, exantemul, enantemul, starea generală alterată, vărsăturile, cetalele sînt de origine toxică, iar febra la nașterea datorită ambilor factori.). În cazurile puțin toxice, unde în dezvoltarea tabloului clinic rolul principal îl joacă factorii infecțioși, tratamentul cu penicilină are după toate probabilitățile un efect mai bun, decît acolo unde pe primul plan se află factorii toxici. E incontestabil că distrugînd factorii producători de toxină, streptococi, ea influențează și simptomele toxice.

Data fiind diversitatea formelor scarlatinei e probabil că autorii au tratat cazurile de gravitate diferită, începînd tratamentul în momente și cu cantități diferite. Abia în ultima vreme începe să se adopte o atitudine unitară în ceea ce privește dozele. Noi administrăm în general zilnic de 2—3 ori 100—300.000 U. I. timp de 7—10 zile. Recent, se folosesc și preparate cu resorbție lentă numite Dibenzyläthylamin-di-Penicilină G (DBAD Penicillin G) care asigură în sine o concentrație durabilă. Din acestea se administrează săptămînal 1 sau 2 injecții. Sarea de potasiu acidorezistentă a penicilinei (Phenoxymethylpenicillin) se întrebuițează sub formă de tablete, de asemenea pe scară largă în tratamentul scarlatinei, cu rezultate la fel de bune ca cele obținute în urma administrării parenterale a penicilinei.

Întrebarea a doua, în legătură cu tratamentul cu penicilină se referă la acțiunea asupra complicațiilor. Nici în această privință datele din literatura nu sînt concordante. Majoritatea autorilor *Ciucă* (8), *Baldovin* (3), *Elias* (10), *Zürcher* (50), *Hoynes* (24) afirmă că tratamentul cu penicilină previne complicațiile, sau scade considerabil numărul lor. *Prohaszka* și *Krebda* (35), care înainte de introducerea tratamentului cu penicilină au observat în materialul lor că proporția complicațiilor a fost de 21,2%, au găsit că printre cei tratați cu penicilină (30.732 cazuri) proporția complicațiilor a scăzut la 2,5%, deci la 1/10-a parte.

Sînt însă comunicări mai puțin optimiste. *Ströder* și *Erbig* (43) nu au observat nici o deosebire în privința complicațiilor, între bolnavii tratați și netratați, iar *Stammach* și *Larcher* (42), *Honnerta* (22), *Schultz* (38) și *Dobrohotova* (9) afirmă că numărul complicațiilor crește în urma tratamentului cu penicilină.

Drept explicație a acestor concluzii contradictorii, putem accepta numai în parte argumentarea lui *Ströder* și *Erbig* (43) potrivit căreia modul de tratament diferit al autorilor și condițiile diferite de spitalizare au dus la rezultate incongruente. Modul diferit de tratament ar avea eventual un rol mai mare, deoarece *Dobrohotova* și colab. (9) au găsit că de obicei același tip de streptococ reapare în faringele bolnavilor, *Jersild* (26), la bolnavii cu complicații, a găsit de asemenea tipul inițial de streptococ în 40—60% a cazurilor. Pe baza acestei constatări ei atribuie complicațiile tratamentului insuficient al infecției primare.

Cercetînd relațiile dintre tratamentul cu penicilină și complicații noi am observat că dintre 838 bolnavi tratați simptomatic, complicațiile s-au produs în 460 de cazuri, ceea ce înseamnă un procent de 58%. Acesta corespunde în linii mari valorilor din literatură referitoare la perioada anterioară tratamentului cu penicilină. În statistica lui *Hottinger* și *Schlossmann* (23), scarlatina prezenta complicații înaintea erei antibiotice în 85% a cazurilor. *Kuzmiceva* (28) a observat complicații în 50% a cazurilor, sale. Natural, proporția complicațiilor depinde de situația geografică, de caracterul epidemiei și fapt foarte accentuat de unu autori — de suprainfecțiile reciproce dintre bolnavi.

În grupa celor tratați cu penicilină, complicațiile s-au repartizat în felul următor: dintre cei 283 bolnavi cărora li s-a administrat o cantitate suficientă de penicilină s-au constatat complicații la 52 bolnavi (18,3%), dintre cei 68 bolnavi care au primit o cantitate insuficientă, 42 au prezentat complicații (61,7%), iar dintre cei 373 bolnavi, care au primit penicilină pentru combaterea complicațiilor, la 195 au apărut noi complicații (52,3%). O diferență apreciabilă se constată numai între grupa celor care au fost tratați adecvat și toate celelalte grupe. În prima grupă au fost observate în medie de 3 ori mai puține complicații decît la ceilalți bolnavi.

Observațiile noastre dovedesc deci, că penicilina scade numărul complicațiilor scarlatinei, ca noi nu am avut posibilitatea de a izola bolnavii, aceștia fiind plasați de obicei în saloane mari, comune, unde pericolul suprainfecțiilor este mai intens.

Comparând repartizarea calitativă a complicațiilor observate la bolnavii aparținând diferitelor grupe, se pot trage concluzii și mai semnificative (vezi tab. nr. 1).

Tabelul Nr. 1.

Complicații	Numărul bolnavilor				838				68				373				283			
	Tratament simp- tomatic				Insuficient				Tratament cu penicilină din cauza com- plicațiilor				Adecvat							
	pre- coce	%	tar- div	%	pre- coce	%	tar- div	%	pre- coce	%	tar- div	%	pre- coce	%	tar- div	%				
Nefrită în focar	49	5,8	89	10,6	6	8,8	8	11,8	30	8,04	27	7,2	38	13,4	5	47				
Nefrită glom. difuză ac.	1		14				1		1		5									
Linfadenită	8	0,9	206	24,5	1	1,4	11	14,7	3	0,8	79	21,9			10	3,5				
Febră			45				13				19				3					
Subfebrilitate			147				13				26									
Otită medie	8		29		4		6		8		17									
Linfadenită	1				1				9				1							
Reumatism	13		11		1				4		1		1							
Abces perit.	1								1											
Amigdalită			1				1				2									
Bronhopneumonie									1											
Encefalită			1																	
Cardită			1																	
Bronșită supu- rativă			1																	

Se impune constatarea că grupa bolnavilor care au beneficiat de un tratament adecvat cu penicilină, diferă de celelalte grupe de bolnavi nu numai în ceea ce privește numărul complicațiilor dar și prin caracterul acestora. Spre deosebire de grupa celor tratați adecvat cu penicilină domină complicațiile tardive.

Astfel pe lângă acțiunea de a scade în toate grupurile numărul complicațiilor și de a le preveni trebuie amintit că sub influența ei, complicațiile tardive devin rare, domină cele precoce și printre acestea cea mai frecventă e nefrita în focar, precoce.

Franche și Ciucureanu (13) au semnalat de asemenea că penicilina nu a scăzut numărul complicațiilor renale, precoce.

Această observație menționată drept curiozitate chiar și de *Elias și Bal-dovin—Agapi* (11), în monografia lor este o raritate în literatura așa de bogată despre scarlatină. Subliniem observația noastră deoarece dovedește că tratamentul cu penicilină, care face evoluția bolii mai ușoară și scade numărul complicațiilor, nu previne apariția nefritei precoce în focar, ci dimpotrivă pare că o favorizează într-o anumită măsură. În adevăr în materialul nostru de bolnavi nefrita precoce în focar a apărut numai la 5,8% a bolnavilor tratați simptomatic, în timp ce la cei tratați adecvat cu penicilină, a apărut în 13,4% a cazurilor.

Explicația acestui fenomen nu o cunoaștem.

Nefrita în focar a fost de obicei benignă, n-a influențat starea generală, diagnosticul ei a fost posibil numai prin examenul de laborator continuu al urinei. În sedimentul urinar s-au găsit hematii, leucocite, cilindrii și celule renale.

Microhematuria observată la 271 bolnavi, a evoluat conform datelor din tabelul nr. 2.

Tabelul Nr. 2.

Insămînțările cu hematurie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Numărul bolnavilor	45	76	64	35	20	13	6	1	0	0	2	1

Controlul superior al celor 3 cazuri a căror microhematurie a depășit 10 săptămâni, nu am avut posibilitatea să-l efectuăm.

O altă chestiune în legătură cu tratamentul cu penicilină este dacă acest tratament sterilizează secreția faringiană, scade numărul purtătorilor și anihilează pericolul epidemiologic.

Pe cât de animată și variată este controversa privind problemele anterioare ale tratamentului cu penicilină, pe atât de unitară este atitudinea autorilor — cu foarte rare excepții — în această ultimă problemă.

Toți autorii sînt de acord că penicilina elimină streptococul hemolitic din faringe, într-un timp mai scurt sau mai lung. Efectul bacteriostatic și bactericid al penicilinei este considerat indiscutabil, la fel ca și sensibilitatea deosebită a streptococului hemolitic scarlatinogen față de acest antibiotic.

Chiar dacă sînt deosebiri între unii autori în ceea ce privește acțiunea sterilizantă a secreției faringiene a penicilinei, acestea se referă aproape exclusiv la corelația în timp dintre durata tratamentului și dispariția streptococului din faringe, precum și la rezultatele procentuale. Amintim numai rezultate extreme: în timp ce *Jersild* (26) a constatat că în 24—48 ore secreția faringiană a bolnavilor săi a devenit sterilă, *Grasset*, *Novel* și *Eddinger* (18) au constatat că a fost nevoie de un tratament de o săptămînă, ca streptococul să dispară din faringele bolnavilor în 81% a cazurilor.

A rămas fără ecou părerea lui *Dobrohotova* (19) și *Braghinskaia* (6) potrivit căreia penicilina nu distruge definitiv streptococul, acesta rămînînd sub formă schimbată în organism și putînd fi pus în evidență cu metode de precipitație, atît din urină, cît și din sînge. După terminarea tratamentului și-ar recîștiga proprietățile inițiale.

Ultima întrebare se referă la acțiunea penicilinei asupra imunizării — și ceea ce este în strînsă legătură cu aceasta — care e relația dintre tratamentul cu penicilină și recidive.

Noi nu vrem să dezbatem detaliat această problemă.

Tamási (45) pe baza unor considerente teoretice, scrie: „penicilina probabil nu frînează dezvoltarea unei imunități durabile deoarece după scarlatină, chiar și fără penicilină, rămîne doar o imunitate antitoxică și nu antibacteriană. Penicilina nu are efect asupra toxinei, deci se poate presupune că nu influențează imunitatea antitoxică, deoarece în timpul apariției exantemului și începerii tratamentului, organismul conține deja astfel de doze de toxină, care dau un impuls antigenic îndestulător aparatului producător de anticorpi, pentru elaborarea unei cantități suficiente de antitoxină, ce asigură imunitatea”.

Această ipoteză atrăgătoare trebuie privită astăzi critic deoarece problema s-a dovedit a fi mai complexă.

Tihanova (46) a arătat că 33% a bolnavilor tratați cu penicilină au rămas sensibili față de toxină, *Jersild* (26), *Schliiffarth* și *Leggler* (40), *Lagerantz* (29), *Honnerla* (22), *Seeleman* și *Hildegard* (41). *Schultz* (38), *Windhack*, *Richter*, *Kierberger* (48) bazîndu-se mai cu seamă pe cercetări serologice susțin că în cursul tratamentului scarlatinei cu penicilină, scade atît titrul anti-streptochinazei cît și al antistreptolizinei. *Nikitina* (34) pe lîngă scăderea titrului antistreptolizinei a pus în evidență și scăderea titrului antifibrinolizinei.

Referitor la dezvoltarea imunității umorale, părerea autorilor difera. *Hoehn* (21) nu a găsit deosebiri importante în ceea ce privește comportarea reacției Dick, la cei tratați și netratați cu penicilină. *Hassler* (19), *Friederissick* (14) nu au observat scăderea titrului anticorpilor stingători. În țară, *Stroe și colab.* (44), *Baldovin și colab.* (4) nu au găsit diferențe apreciable între cei tratați, în ceea ce privește anticorpul stingători și cei dezvoltați față de hialuronidază.

Această divergență pare de neînțeles dacă ținem seama de faptul că problema a fost abordată cu metode serologice obiective. Explicația ei constă în natura complexă a scarlatinei. Reactivitatea umorală oscilează între limite largi, în funcție de vîrstă, calitatea toxinei și de capacitatea toxigenă a germe-nului patogen.

Cercetările lui *Schmidt* (37) au contribuit în mare măsură la elucidarea problemei. El a dovedit că toxina nu este unitară și că diferitele toxine dau rezultate diferite.

În ceea ce privește recidivele părerile autorilor sînt destul de congruente. *Prohaszka și Krebda* (35) pe baza cercetărilor amintite au arătat că recidivele observate în trecut s-au ridicat la 7—12%. *Lupașcu și colab.* (30), *Kraft* (27), *Hassler* (19), *Hempel și Lebens* (25) și alții, accentuează de asemenea creșterea numărului recidivelor. Aceste date statistico-epidemiologice ar dovedi tendința scăzută la imunizare, în urma tratamentului antibiotic.

Cu toate că de la introducerea penicilinei în tratamentul scarlatinei a trecut un deceniu și jumătate, luînd în considerare datele contradictorii, nu asociem păreri lui *Ströder și Erbig* (43) potrivit căreia discuția asupra eficacității penicilinei nu s-a terminat încă.

Cu toate că dezbaterile teoretice continuă, și multe chestiuni mai necesită un studiu amănunțit și o clarificare definitivă, totuși practica de toate zilele arată cu certitudine că penicilina a devenit mijlocul principal al tratamentului scarlatinei.

Concluzii:

1. Am trecut în revistă literatura referitoare la tratamentul scarlatinei cu penicilină, privind acțiunea ei asupra evoluției bolii, a prevenirii complicațiilor, a comportării secreției faringiene și a imunizării.

2. Referitor la acțiunea penicilinei asupra evoluției bolii părerile diferă. Experiența noastră ne îndreptățește să spunem că aceasta este favorabil influențată, durata perioadei febrile fiind scurtată în mod evident, chiar dacă nu într-o măsură considerabilă.

3. Datele literare nu sînt concordante nici în privința acțiunii asupra complicațiilor, cu toate că cei mai mulți autori susțin părerea că tratamentul cu penicilină previne complicațiile sau scade mult numărul acestora. După părerea noastră tratamentul cu penicilină scade în general numărul complicațiilor, previne complicațiile tardive, dar nu poate împiedica apariția nefritei în focar, precoce.

4. Făcînd abstracție de cîteva excepții infime, atitudinea autorilor este unitară și favorabilă, referitor la acțiunea de sterilizare a secreției faringiene.

5. Referitor la imunitatea care se dezvoltă în cursul tratamentului cu penicilină, de asemenea nu există o atitudine unitară. În categoria celor tratați cu antibiotice recidivele au devenit incontestabil mai numeroase.

Sosit la redacție: 7 ianuarie 1961.

Bibliografie

1. ALBRECHT, M.: Dtsch. Med. Wschr. (1955) 2, 76; 2. ASHLEY P.: JAMA, 1946, vol. 130, 771; 3. BALDOVIN C., ELIAS H.: *Pediatria* (1955) 2, 3; 4. BALDOVIN C. și colab.: *Lucrările Ses. șt. a Inst. Cantacuzino* (1955), 16; 5. BEHR, W.: *Zschr. f. Arzt. F.*: (1950) 17, 18; 6. BRAGINSKAIA V. P.: *Sovietskaia Medizina* (1951) 4; 7. BUSER F.: *Praxis* (1948), 59, 912; 8. CIUCA M., ELIAS H., BALDOVIN C. și colab.:

Bul. St.A.R.P.R.St. Med. Tom. IV, (1952) 2, 507; 8. DOBROHOTOVA, A. I.: *Pediatria* (1953) 3, 3; 10. ELIAS H. și colab.: *Arch. Rom. de Epid. și Microbiol. Studii și cercetări Ed. Med. București* (1956), 211; 11. ELIAS H., BALDOVIN—AGAPI C.: *Scarlatina Ed. Med. București* (1958); 12. FANCONI G. u PRADER A.: *Helv. Paed. Acta* (1948) 3, 5; 13. FRANCKE M., CUCIUREANU G. și colab.: *Bul. St. A.R.P.R. Tom. IV.* (1952) 2, 453; 14. FRIEDNISSICK, K., FRIEDRIECH, N.: *Med. Welt* (1950) 1, 159; 15. GAUTIER, P., Glunaud D. J. ET THELIN, F.: *Helv. Pald. Acta* (1948), 3, 5; 16. GAVRILA I.: *Boli Infectioase, vol. II. Med. București* (1960); 17. GAVRILA J. și colab.: *Rev. St. Med. Int.* (1953) 6, 72; 18. GRASSET E., NOVEL E. ET FDLINGER E.: *Immun. et Antimicrobienne, Tome 13, 3, 142* (1949); 19. HASSLER, E.: *Kinderaerztl. Praxis. Sonderheit* (1950) 132; 20. HEMPEL, H. C.: *Kinderaerztl. Praxis* 18. *Sonderheit* (1950), 138; 21. HOEHN, E.: *Kinderaerztl. Praxis* (1951), 19, 172; 22. HONNERLA, H.: *Wschr. für Kinderheilk.* (1955), 99, 281; 23. HOTTINGER, A. U. SCHLOSSMAN, A.: *Handbuch der Kinderheilk.* Ed. F. C. W. Vogel. Leipzig (193L); 24. HOYNE, A. L. AND BROWN, R. H.: *JAMA*, 133, 10 (1947) 6661; 25. JEHENS H.: *Z. für Kinderheilk.* (1950) 68, 303; 26. JERSILD, T.: *Lancet CCLIV/6505*, (1948) 671; 27. KRAFT E.: *Dtsche Med. Wschr.* (1951), 6, 216; 28. KUZMICEVA, A. T.: *Scarlatina: Medghiz* (1954) Moscova; 29. LAGERANTZ CIT. ELIAS H.; BALDOVIN—AGAPI C.: *Scarlatina Ed. Med. București* (1958); 30. LUPAȘCU E. GH., DAN B.: *Pediatria* (1952) 1, 4, 25; 31. MC. CARTHY, MC. LYN: *Bacterial and Mycotic Injections of Man Ed. M. René Bubos, Philadelphia-Montreal j. Lip pincot Company* (1958) 252; 32. MEADS M., TLIPESE, E., BANES OL. AND FINDLAND M.: *JAMA vol. 129* (1945), 785; 33. NISIEVICI N. J.: *Pediatria* (1952) 1, 29; 34. NIKITINA, N. A.: *Scarlatina, Medghiz, Moscova* (1954); 35. PROCHASZKA J. U KREBDA, V.: *Schw. Med. Wschr.* (1956) 6, 145; 36. BILLIET, B.: *Schw. Med. Wschr.* (1948) 825, 78/34; 37. SCHMIDT Is.: ELIAS H., BALDOVIN—AGAPI C.: *Scarlatina, Ed. Med. București* (1958); 38. SCHÜLTZ, W. G.: *Aertzl. Wschr. Jh. Heft* (1955), 13, 1, 299; 39. SCHÖGER R.: *Deutsche Gesundheitswesen 2. f. med. Heft* (1952) 6; 40. SCHLIFFARTH, ID: ELIAS H., BALDOVIN—AGAPI, C.: *Scarlatina, Ed. Med. București* (1958); 41. SEELEMAN K., U HILDEGARD N.: *Dtsch. Med. Wschr.* (1954), 79, 1825; 42. STAMMBACH H., U LARCHER F.: *Helv. Pald. Acta* (1948), 3, 412; 43. STRÖDER, V. U. ERBIG, H.: *Arch. für Kinderheilk. Band* (1951) 4, 191; 44. STROE H. și colab.: *Bul. St. S. St. Med.* (1954) Vol. 6, 3, 629; 45. TAMASI GY.: (1950) 1,6; 46. TIHANOVA V. J.: *cit. Zmeew: Epidemiologia, București* (1960); 47. VOICULESCU M.: *An. Rom. Sov.* (1953) 6, 79; 48. WIDHACH, R., RICHTER P., KIRBERGER E.: *Aertzl. Wschr. Jg. 9. Heft* 46, 1090 (1954); 49. ZMEEW: *Epidemiologie, Ed. Medicală, București* (1959); 50. ZÜRCHER, P.: *Annales paediatrici: Basle: 250, 172/4, (1949);*