

Çocuklarda A Grubu B-Hemolitik Streptokok Tespitinde Hızlı Antijen Testi

Rapid Antigen Test for the Detection of Group A B-Hemolytic Streptococcus in Children

Feray Ferda ŞENOL¹, Hasan ÇETİNER², İlçay BAHCÉCI³, Yüksel AKKAYA⁴, Özlem AYTAÇ¹, Pınar ÖNER¹, Zülal AŞCI TORAMAN⁵

- ¹ Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Elazığ, Türkiye
² Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Elazığ, Türkiye
³ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
⁵ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS), çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarının önemli etkenlerindedir. AGBHS'lara bağlı üst solunum yolu enfeksiyon semptomları diğer enfeksiyon etkenlerine bağlı gelişen semptomlara benzesinden dolayı ayırılarda laboratuvar testleri çok önemlidir. Çalışmamızda, çocuklarda AGBHS tanısında kullanılan Hızlı antijen testi (HAT)'nin yaş ve mevsimlere göre pozitifliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız 01.01.2020-01.01.2022 tarihleri arasında hastanemiz poliklinik, acil servis ve yataklı servislerinden laboratuvarımıza AGBHS tayini için HAT istemi yapılan 1490 çocuk hastadan boğaz sürüntüsü örneği, yaş ve mevsimlere göre retrospektif olarak değerlendirildi. Boğaz sürüntü örnekleri microcult strep A rapid testi (Biotech, China) ile AGBHS pozitif veya AGBHS negatif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1490 boğaz sürüntü örneğinin 145'inde (%9.73) HAT ile AGBHS pozitif olarak saptandı. HAT ile 3 yaş ve altı 538 hastanın 31'i (%5.76), 4-6 yaş aralığında 473 hastanın 53'ü (%11.20), 7-9 yaş aralığında 268 hastanın 39'u (%14.55), 10-12 yaş aralığında 113 hastanın 13'ü (%11.50) ve 12 yaş üstü 98 hastanın 9'unda (%9.18) AGBHS pozitifliği saptandı. Mevsimlere göre HAT pozitifliğine bakıldığında, kış mevsiminde hem HAT çalışılan hasta sayısı (%58.79) hem de HAT pozitifliği (%13.58) en yüksek olarak saptandı. Kış mevsimini takiben ikinci en yüksek pozitiflik ilkbahar mevsimi (%6.16) olarak saptandı. Kış mevsiminde yaş aralığına göre HAT pozitifliği 7-9 yaş aralığında en yüksek saptanırken, diğer tüm mevsimlerde 12 yaş üstü çocuklar olarak saptandı.

Sonuç: AGBHS akut üst solunum yolu enfeksiyon etkenleri içinde önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda, kış mevsiminde AGBHS diğer mevsimlere göre daha sık ve kış mevsiminde 7-9 yaş aralığındaki çocuklarda AGBHS daha fazla saptandı. AGBHS tanısında hızlı antijen testinin kullanımının hem gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı antibiyotik direnci gelişmesi hem de artan maliyetin önlenmesine katkı sağlayacağı kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: A grubu streptokok, Akut üst solunum yolu enfeksiyonu, Hızlı antijen test

Abstract

Objective: Group A beta-hemolytic streptococci (GGBHS) are an important cause of upper respiratory tract infections in children. Since the symptoms of upper respiratory tract infection due to GGBHS are similar to the symptoms due to other infectious agents, laboratory tests are very important in their differentiation. In our study, the positivity of the Rapid antigen test (RAT) used in the diagnosis of GGBHS in children according to age and season was investigated.

Material and Methods: In our study, throat swab samples from 1490 pediatric patients who were requested to have RAT for the determination of GGBHS between 01.01.2020-01.01.2022 from our hospital's outpatient clinic, emergency service, and inpatient services to our laboratory were evaluated retrospectively according to age and season. Throat swab samples were evaluated as GGBHS positive or GGBHS negative by microcult strep A rapid test (Biotech, China).

Results: 145 (9.73%) of 1490 throat swab samples included in the study were found to be positive for GGBHS with HAT. 31 (5.76%) of 538 patients aged 3 years and younger, 53 (11.20%) of 473 patients aged 4-6 years, 39 (14.55%) of 268 patients aged 7-9 years, 10-12 years old GGBHS positivity was detected in 13 (11.50%) of 113 patients and 9 (9.18%) of 98 patients over 12 years of age. When RAT positivity was analyzed according to the seasons, both the number of patients in whom RAT was studied (58.79%) and RAT positivity (13.58%) were found to be the highest in winter. The second highest positivity following the winter season was determined as spring (6.16%). According to age range, RAT positivity was found to be highest in the 7-9 age range in winter, while it was found in children over 12 years of age in all other seasons.

Conclusion: GGBHS has an important place among the agents of acute upper respiratory tract infections. In our study, GGBHS was found more frequently in winter than in other seasons, and it was found to be more common in children aged 7-9 years in winter.

It was concluded that the use of rapid antigen tests in the diagnosis of GGBHS will contribute to both the prevention of antibiotic resistance due to unnecessary antibiotic use and the prevention of increasing costs.

Keywords: Group A streptococcus, Rapid antigen test, Acute upper respiratory tract infection.

Yazışma Adresi: Feray Ferda ŞENOL, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Telefon: +905057768476 **e-mail:** drferdasenol@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-4705-5757, 0000-0002-7218-6217, 0000-0003-3662-1629, 0000-0002-3167-8055, 0000-0002-3305-6284, 0000-0001-9592-5986, 0000-0001-5202-8564

Geliş tarihi: 16.01.2023

Kabul tarihi: 13.04.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.839958

GİRİŞ

Solunum yollarının larinksin başlangıcına kadar olan bölümünün enfeksiyonuna üst solunum yolları enfeksiyonu denir. En sık üst solunum yolu enfeksiyonu akut viral rinit, sonrasında en sık farenjit ve tonsillit olarak görülmektedir (1,2). Farenjit sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarından biridir (3). Farenjit çoğunlukla viral enfeksiyon etkenlerinden daha az sıklıkla da bakteriyel enfeksiyon etkenlerinden kaynaklanır (4). Farenjit enfeksiyonuna neden olan birçok etken olmasına rağmen tedavi önerilen tek etken AGBHS'a bağlı olan enfeksiyonlardır (5). A grubu beta-hemolitik Streptokok, Streptococcus pyogenes (S.pyogenes) olarak da anılır. Çeşitli hastalıklara ve bu hastalıklara bağlı komplikasyonlara neden olan Gram pozitif bir bakteridir (6-8). AGBHS enfeksiyonları farenjit ve cilt enfeksiyonlarının yanı sıra glomerülo nefrit, sepsis, romatizmal kalp hastalığı, toksik şok sendromu ve nekrotizan fasiit gibi daha ciddi durumlara da yol açabilir (9,10). AGBHS farenjitinde doğru tanı gereklidir, çünkü AGBHS farenjiti tedavi edildiğinde peritonsiller apse, mastoidit, servikal lenfadenit gibi süperatif komplikasyonlara ek olarak akut romatizmal ateş veya glomerülo nefrit gibi ciddi komplikasyonlarda önlenmektedir. Ek olarak, tedaviyle hastalık semptomları ve süresi azalırken, kişiden kişiye bulaşmayı da önler (5). Bu nedenle, AGBHS farenjiti için erken teşhis kritik öneme sahiptir. AGBHS, çocuklarda farenjit vakalarının %20 ile %40'ından, yetişkinlerde ise %5 ile %15'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (4). AGBHS enfeksiyonunun semptomları, farenjitin diğer enfeksiyöz nedenlerinin semptomlarıyla örtüştüğünden ne yazık ki fizik muayene bulguları ve klinik şüphe AGBHS farenjitinin doğru teşhisi için yetersiz kalmaktadır. 1950'lerin başlarında, yalnızca klinik tanı için %70'lik bir duyarlılık nedeniyle, şüpheli AGBHS enfeksiyonlarında rutin faringeal kültür yapılması önerilmiştir (11). Boğaz kültürüne dayalı tanı testleri genellikle AGBHS tanısı için altın standart olarak kabul edilir (8,12). Bununla birlikte, kültüre dayalı testler, numunenin alınması ile kültürün değerlendirilmesi arasında 48 saate kadar uzaması dezavantajdır. Test sonuçlarına göre hastanın kliniğe dönmesi ve uygun tedaviyi alması her zaman mümkün olmayabilir veya test sonuçlarını beklerken hastanın semptomlarının kötüleşme olasılığı da vardır. AGBHS'u teşhis etmek için kültüre dayalı olmayan birkaç hızlı test geliştirilmiştir. Bu hızlı testler, immünolojik testlere ve daha yakın zamanda moleküler analizlere dayanmaktadır. Lateks aglütinasyon, enzim immünolojik testi, immünokromatografik testler ve optik immünolojik testler gibi çeşitli immünolojik testler mevcuttur (3,4,13).

Çalışmamızda, akut üst solunum yolu enfeksiyonu şikayetleriyle hastanemize başvuran çocuk hastalarda yaş gruplarına ve mevsimlere göre AGBHS pozitifliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, 01.01.2020-01.01.2022 tarih aralığında boğaz ağrısı, tonsillerde hiperemi, yumuşak damakta peteşiyal döküntü, baş ağrısı, ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi üst solunum yolu şikayetleriyle hastanemiz poliklinik, acil servis ve yataklı servislerden HAT yöntemiyle AGBHS pozitifliği araştırılan 0-18 yaş arası 1490 çocuk hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Laboratuvara gönderilen boğaz sürüntü örnekleri microcult strep A rapid testi (Biotech, China) kullanılarak, immünokromatografik yöntemle kalitatif olarak çalışılıp firma önerileri doğrultusunda sonuçlar AGBHS pozitif veya AGBHS negatif olarak değerlendirildi. Hastalara ait demografik bilgilere hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. İstatistiksel analizde kategorik veriler sıklık (n) ve yüzde (%) olarak tanımlandı. Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2022/15- 32 oturum no ile 15.12.2022 tarihinde onaylandı. Çalışmamız Helsinki bildirgesine uygun olarak planlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmada değerlendirmeye alınan 1490 çocuk hastanın 703'ü (%47.18) kız, 787'si (%52.81) ise erkektir. Yaş ortalaması 5.8 olarak belirlendi. Hastaların 1464'ü (%98.25) ayaktan, 26'sı (%1.77) yatan hasta olduğu saptandı. Hastaların 145'inde (%9.45) HAT ile AGBHS pozitiflik tespit edildi. HAT ile 3 yaş ve altı 538 hastanın 31'i (%5.76), 4-6 yaş aralığında 473 hastanın 53'ü (%11.20), 7-9 yaş aralığında 268 hastanın 39'u (%14.55), 10-12 yaş aralığında 113 hastanın 13'ü (%11.50) ve 12 yaş üstü 98 hastanın 9'u (%9.18) AGBHS yönünden pozitif olarak saptandı.

Kış mevsiminde AGBHS tespiti için HAT testi istemi diğer mevsimlere göre daha fazla olduğu (%58.79) ve AGBHS pozitifliğinin en yüksek (%13.58) olduğu tespit edildi. Kış mevsiminde yaş aralığına göre AGBHS pozitifliği en sık 7-9 yaş aralığında (%20) olduğu tespit edildi (Tablo 1).

İkinci en fazla AGBHS pozitifliğinin tespit edildiği ilkbahar mevsiminde en sık 12 yaş üstü çocuklarda (%12.5) tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Kış mevsiminde AGBHS pozitifliği saptanan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.

| Hasta Yaşı | Hasta Sayısı (N) | Pozitif Hasta Sayısı |
|---------------|------------------|----------------------|
| 0-3 | 294 | 26 (% 8.84) |
| 4-6 | 305 | 47 (% 15.40) |
| 7-9 | 165 | 33 (% 20) |
| 10-12 | 65 | 10 (%15.38) |
| 12 yaş üstü | 47 | 3 (% 6.38) |
| Toplam | 876 | 119 (%13.58) |

Tablo 2. İlkbahar mevsiminde AGBHS pozitifliği saptanan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.

| Hasta Yaşı | Hasta Sayısı (N) | Pozitif Hasta Sayısı |
|---------------|------------------|----------------------|
| 0-3 | 74 | 3 (% 4.05) |
| 4-6 | 62 | 4 (% 6.45) |
| 7-9 | 37 | 2 (% 5.40) |
| 10-12 | 14 | 1 (% 7.14) |
| 12 yaş üstü | 24 | 3 (% 12.5) |
| Toplam | 211 | 13 (%6.16) |

Yaz mevsiminde AGBHS pozitifliği en sık 12 yaş üstü çocuklarda (%12.5) tespit edildi (**Tablo 3**).

Sonbahar mevsiminde AGBHS pozitifliği en sık 12 yaş üstü çocuklarda (%7.14) tespit edildi (**Tablo 4**).

Tablo 3. Yaz mevsiminde AGBHS pozitifliği saptanan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.

| Hasta Yaşı | Hasta Sayısı (N) | Pozitif Hasta Sayısı |
|---------------|------------------|----------------------|
| 0-3 | 102 | 1 (% 0.98) |
| 4-6 | 51 | 1 (% 1.96) |
| 7-9 | 31 | 3 (% 9.67) |
| 10-12 | 22 | 2 (% 9.09) |
| 12 yaş üstü | 13 | 2 (% 12.5) |
| Toplam | 219 | 9 (%4.10) |

Tablo 4. Sonbahar mevsiminde AGBHS pozitifliği saptanan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.

| Hasta Yaşı | Hasta Sayısı (N) | Pozitif Hasta Sayısı |
|---------------|------------------|----------------------|
| 0-3 | 68 | 1 (% 1.47) |
| 4-6 | 55 | 1 (% 1.81) |
| 7-9 | 35 | 1 (% 2.85) |
| 10-12 | 12 | 0 (% 0) |
| 12 yaş üstü | 14 | 1 (% 7.14) |
| Toplam | 184 | 4 (%2.17) |

TARTIŞMA

Viral tonsillit ve farenjitlerde burun akıntısı, konjunktivit, öksürük benzeri ayırt edici semptomlar olsa da AGBHS farenjitlerinin semptomlarıyla çoğunlukla benzerlik gösterirler. Bu nedenle yalnız klinik muayene göz önünde bulundurularak konulan tanının duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (12). Viral ve bakteriyel enfeksiyon etkenlerinin ayırıcı tanısında laboratuvar testlerinin yeri büyüktür. Hızlı antijen testleri 1980'lerde geliştirilip günümüzde klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (14). Boğaz

sürüntü örneklerinde doğrudan AGBHS antijeni saptayan hızlı antijen testleri sayesinde antibiyotik tedavisinin gerekliliğine karar verilebilmektedir (15). Milletli-Sezgin F. ve Ünlü E. 297 çocuk hastada boğaz kültürü ve hızlı antijen testi ile yapılan çalışılmalarında; hastaların 51'inde (%17.1) hızlı antijen testi pozitif, 55'inde (%18.5) kültür pozitif olarak saptamışlardır (16). Barış A ve ark. 833 örneğin 94'ünde (%11.28) hızlı antijen testi pozitif, 125'inde (%15) kültür pozitif olarak saptamışlardır (17). Bizim çalışmamızda 1490 çocuk hastanın boğaz sürüntü örneğinin 145'inde (%9.73) HAT ile AGBHS pozitif olarak saptanmıştır. AGBHS enfeksiyonu en sık olarak 5 ila 15 yaş arasındaki çocuklarda ve esas olarak kışın daha serin aylarında ve ilkbaharın başlarında ortaya çıkar (5). İki yaşın altındaki çocuklarda anneden transplasental olarak geçen tipe spesifik antikor ve farenkste streptokok bağlayan reseptörlerin bulunmamasından dolayı, streptokokal tonsillofarenjitin daha az görüldüğü bildirilmektedir (18,19). Akar ve ark.'nın yaptığı çalışmada, boğaz kültürlerinde AGBHS üreme sıklığı %2.2 olarak saptanmış ve yaş gruplarına göre bakıldığında 12 ay altındaki hastaların boğaz kültürlerinde üreme görülmediği, 13-24 ay arası çocukların 6'sında (%2.6), 25-36 ay arası çocukların ise 5'inde (%2.6) üreme saptamışlardır (20). Arıkan K. ve Biten G. boğaz kültürlerinde AGBHS üremesi olan hastaların 139'unun (%3.8) 3 yaş altında, 575'inin (%15.5) 3-5 yaş aralığında, 2969'unun (%80.2) 5-15 yaş aralığında ve 20'sinin (%0.5) 15 yaş ve üstü olarak saptamışlardır (21). Bizim çalışmamızda HAT ile 3 yaş ve altı 538 hastanın 31'i (%5.76), 4-6 yaş aralığında 473 hastanın 53'ü (%11.20), 7-9 yaş aralığında 268 hastanın 39'u (%14.55), 10-12 yaş aralığında 113 hastanın 13'ü (%11.50) ve 12 yaş üstü 98 hastanın 9'u (%9.18) AGBHS pozitif olarak saptanmıştır.

Çocuklarda AGBHS ile ilişkili faringotonsillit insidansının, sıcaklıklar düşük olduğunda ve okul tatillerinin azaldığında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Danimarka da bir hastanede yapılan çalışmada peritonsiller apse gelişen hastaların kış ve ilkbahar mevsimlerinde AGBHS prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (23). İsveç'te akut tonsillit veya akut farenjit'de AGBHS'un mevsimlere göre rolünün araştırıldığı bir çalışmada ağustos ve eylül aylarında yılın geri kalanına göre daha az belirgin olduğu gösterilmiştir (24). Arıkan K. ve B. Güven'in yaptıkları çalışmada boğaz kültürlerinde AGBHS üremesinin en sık ilkbahar mevsiminde (%37,5) sonra sırasıyla kış mevsiminde (%31), sonbahar mevsiminde (%17.9) ve en az yaz mevsiminde (%13.7) olduğu gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da en sık %13.58'lik oranla kış mevsiminde daha sonra %6.16'lık oranla ilkbahar mevsiminde, %4.10'lık oranla yaz mevsiminde ve en az %2.17'lik oranla sonbahar mevsiminde AGBHS pozitif tespit edilmiştir.

Çalışmamız planlanırken AGBHS tespiti için hem kültür hem de hızlı antijen test sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Fakat kültür istemi yapılan hasta verilerinin az olması nedeniyle çalışılan iki yöntemi kıyaslanmasının yanıtıcı olacağı düşünülerek yalnızca hızlı antijen testi istemi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda, çocuklarda yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi kış mevsimi

AGBHS enfeksiyonunun en sık görüldüğü ay olarak saptandı. Kış mevsiminde yaş aralığına göre HAT pozitifliği 7-9 yaş aralığında en yüksek saptanırken, diğer tüm mevsimlerde 12 yaş üstü çocuklar olarak saptandı. Sonuç olarak, AGBHS tanısı için kültür altın standart test olmakla birlikte yüksek duyarlılığa sahip olan hızlı antijen testleri tanı ve tedaviye yön verebilir. Klinisyenler gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı gelişen direnc, artan maliyet, kültür testinin önemi ve özellikle hızlı antijen test sonucu negatif çıkan hastalarda boğaz kültürü ile AGBHS negatifliği doğrulanması konusunda bilgilendirilmelidirler.

Yazar Katkı Beyanı: Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler.

Finansman: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Bu makale için hiçbir yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yazarlar tarafından bildirilmemiştir.

Etik Kurul Onayı: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onayı (Oturma sayısı: 2022/ 15- 32 Tarih: 15.12.2022) alınmıştır. Çalışmamız Helsinki bildirisine uygun olarak planlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. 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 Apr;18 Suppl 1:1-28. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x. PMID: 22432746.
2. Pallon J, Sundqvist M, Hedin KA. 2-year follow-up study of patients with pharyngotonsillitis. *BMC Infect Dis* 2018;18:3.
3. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;134(4):771-781.
4. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD010502. Published 2016 Jul 4.
5. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. 2012. 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* 55:1279-1282.
6. Medscape [Internet]. New York (NY): WebMD, LLC. Group A Streptococcal (GAS) infections; 2017 Aug 8 [cited 2018 Apr 20].
7. Diseases caused by Group A strep [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. 2016 Sep 16 [cited 2018 Apr 20].
8. Point of care testing for streptococcal sore throat: A review of diagnostic accuracy, cost-effectiveness, and guidelines [Internet]. Ottawa: CADTH; 2009 Apr 24. [cited 2018 Apr 20]. (CADTH Health Technology Inquiry Service).
9. Abraham T, Sistla S. Identification of Streptococcus pyogenes - Phenotypic tests vs molecular assay (spy1258PCR): A comparative study. *J Clin Diagn Res [Internet].* 2016 Jul [cited 2018 Apr 20];10(7):DC01-DC03.
10. Sims Sanyahumbi A, Colquhoun S, Wyber R, Carapetis JR. Global Disease Burden of Group A Streptococcus. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center;2016; February 10.
11. Breese BB, Disney FA. 1954. The accuracy of diagnosis of beta streptococcal infections on clinical grounds. *J Pediatr* 44:670-673.
12. Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, et al. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr.* 2014 Oct;173(10):1275-83.
13. Kucuk O, Bicer S, Giray T, Col D, Erdag GC, Gurol Y, et al. Validity of rapid antigen detection testing in group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Indian J Pediatr.* 2014 Feb;81(2):138-42.
14. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2010;126(3):e557-e564.
15. Stürenburg E, Junker R. The Advantages and Disadvantages of Immunochromatographic Test Strips. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(4): 48-54.
16. Milletli-Sezgin F, Ünlü E. Evaluation of rapid antigen test in child patients with group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Turk Hij Den Biyol Derg,* 2019; 76(3): 329-334
17. Barış A, Anlıaçık N, Bulut ME, Deniz R, Yücel E, Elif Aktaş E. A Grubu Beta-Hemolitik Streptokok Farenjit Tanısında Mascia Brunelli Hızlı Antijen Testinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2017; 51(1): 73-78.
18. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor AE, Low DE. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Aug 22;335(8):547-54. doi: 10.1056/NEJM199608223350803. PMID: 8684408.
19. Wheeler MC, Roe MH, Kaplan EL, Schlievert PM, Todd JK. Outbreak of group A streptococcus septicemia in children. Clinical, epidemiologic, and microbiological correlates. *JAMA.* 1991 Jul 24-31;266(4):533-7. PMID: 2061980.
20. Akar A, Kuyucu N. Üç yaşından küçük çocuklarda A Grubu B-Hemolitik Streptokok tonsillofarenjiti sıklığı. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2018;11(3).
21. Arıkan K, Biten Güven G. Çocuklarda A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları; yıllara ve yaş gruplarına göre değişimi. *J Pediatr Inf* 2021;15(3):135- 140.
22. Hervás D, Hervás-Masip J, Ferrés L, Ramírez A, Pérez JL, Hervás JA. Effects of meteorologic factors and schooling on the seasonality of group A streptococcal pharyngitis. *Int J Biometeorol.* 2016;60(5):763-9.
23. Klug TE. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(7):1163-7.
24. Andersson M, Pallon J, Olof Cronberg O, Sundqvist M, Hedin K. Seasonal variations in use and outcome of rapid antigen detection tests and cultures in pharyngotonsillitis: a register study in primary care. *BMC Infect Dis* 2021; 21:1104.