

MİNİ (PINPOINT) KOLONİ OLUŞTURAN BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR: STREPTOCOCCUS MILLERI GRUBU VE ÇEŞİTLİ ÖZELLİKLERİ

Rahmiye BERKİTEN

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Koloni çapı <0.5 mm, hemoliz zonu koloni çapından birkaç kat geniş streptokoklar *Streptococcus milleri* grubu (*Anginosus*, *S.anginosus*) bakteriler olarak tanımlanırlar. Grubun çoğu alfa- veya gama-hemoliz yapar. *S.anginosus*, *S.intermedius* ve *S.constellatus* olmak üzere üç türü, *S.constellatus*'un da *S.constellatus* supsp. *constellatus* ve *S.constellatus* supsp. *pharyngis* olmak üzere iki alt türü vardır. *S.constellatus* genellikle (>% 50), *S.intermedius* nadiren, *S.anginosus* çok nadiren beta-hemoliz yapar; beta-hemoliz yapanların bazıları Lancefield grup antijenlerine (A, C, G, F) sahip olabilir ve bu nedenle saptanan antijene göre yapılan tanımlama yanlış olur. Genel özellikleri klasik beta-hemolitik streptokoklar ile ortaktır ve çeşitli invaziv infeksiyonlara neden olurlar. Steril materyelden izole edildiklerinde patojen kabul edilirler. Ancak, normal flora bakterileri içinde bulunan ve Lancefield grup A, C, G, F antijenlerine sahip mini koloni oluşturan beta-hemolitik streptokokların patojenlikleri kuşkulu olduğundan doğru idantifiye edilmelidirler. Ayrıcı tanıda koloni morfolojisi ve VP (Voges-Proskauer) pozitifliği iki önemli göstergedir. Bununla beraber rutin tanıda biyokimyasal özellikler ve Lancefield antijenlerinin varlığı yeterli olmadığından mini koloni oluşturan suşların ileri incelemeye alınması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: mini koloni oluşturan streptokoklar, *Streptococcus milleri* grubu

SUMMARY

Different Specifications of Small Colony Forming (Pinpoint) Beta-hemolytic Streptococci (*S. milleri*)

A group of streptococci with a colony diameter of <0.5 mm and with a hemolysis zone two or three times larger the colony diameter is called *S.milleri* group. The group mainly has alpha- or gamma-hemolysis and has three species called *S.anginosus*, *S.intermedius* and *S.constellatus*. *S.constellatus* has two subspecies called *S.constellatus* subsp *constellatus* and *S.constellatus* subsp *pharyngis*. *S.constellatus* generally (> 50 %), *S.intermedius* rarely, *S.anginosus* very rarely have beta-hemolysis; the species with beta-hemolysis sometimes have Lancefield group antigens (A, C, G, F). Because of that, the identification performed by antigen examination can be misidentified. The general specification is the same as classical beta-hemolytic streptococci and they can cause some invasive infections. Because the pathogenicity of this group is disputable when they are isolated from specimens with bacterial flora and they may have Lancefield A, C, G, F groups antigens, such isolates should be identified correctly. Two indicators such as colony morphology and VP (Voges-Proskauer) are important in their identification. Biochemical analysis and the presence of Lancefield antigens sometimes are not enough for correct identification and small colony forming strains should be evaluated for advanced examinations.

Keywords: minute colony forming streptococci, *Streptococcus milleri* group

GİRİŞ

Streptokokların sınıflandırılmasında zaman içinde cins ve tür düzeyinde bazı değişikliklerin yapıldığı bilinmektedir. Örneğin öncele-

ri *Diplococcus pneumoniae* olarak isimlendirilen koklar günümüzde *Streptococcus pneumoniae* adını almış; yine önceleri *Streptococcus* cinsi içinde bulunan Gram pozitif koklar günümüzde *Streptococcus*, *Enterococcus* ve *Lactococcus* cinsleri

Yazışma adresi: Rahmiye Berkiten, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
Tel.: (0212) 414 20 00/32371
e-posta:rhbrtn@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 25.04.2008, revizyon kabulü:30.04.2008

içine bölünmüş ve D grubu fekal streptokoklar *Enterococcus* cinsi içine konmuştur. Yine güç üreyen bazı streptokoklar önceleri nutrisyonel varyantlar "Nutritionally variant streptococci (NVS)" olarak gruplanırken, günümüzde *Abiotrophia* ve *Granulicatella* adı verilen iki ayrı cins içine konmuştur. Taksonomi ile ilgili bu değişiklikler diğer bakterilerde olduğu gibi gelişen teknolojiye paralel olarak DNA çalışmaları sonucu ortaya çıkmaktadır. Streptokoklar eritrositleri parçalama derecelerine göre alfa-, beta- ve gama-hemolitik olmak üzere üç gruba ayrılırlar (Brown sınıflandırması). Beta-hemoliz yapanların bazıları yalnız insan, bazıları hem insan, hem hayvan, bazıları da yalnız hayvanlarda (*S.equi* subsp. *equi*, *S.dysgalactiae* subsp. *zooepidemicus*, *S.dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*, *S.phocae*, *S.didelphis*) infeksiyon yapar (Tablo 1). Eritrositleri tamamen eriten streptokoklar koloni çaplarına ve hemoliz zonlarının genişliğine göre iki gruba ayrılırlar. Koloni çapı > 0.5 mm

olanlar (büyük koloni) piyojen, < 0.5 mm olanlar (küçük koloni) *S.milleri* grubu (*Anginosus*, *S.anginosus*) streptokoklar olarak tanımlanırlar (Tablo 2). Ancak bu ayırım her zaman kesin değildir^(8,13). Klasik beta-hemolitik streptokok (BHS)'ların koloni çapları genellikle 3-4 mm'dir, hemoliz zonları ise dardır ve hücre duvarı antijenlerine göre gruplara ayrılırlar (Lancefield sınıflandırması). İkinci grupta koloni çapları mini (pinpoint) (kum tanesi), beta-hemoliz zonları koloni çapından birkaç kat geniş streptokoklar bulunur. *S.milleri* ismi ilk kez 1956'da Guthof⁽⁹⁾ tarafından diş çürüklerinden ve ağız lezyonlarından izole edilen, hemoliz yapmayan ve Lancefield grup antijeni bulunmayan streptokoklar için kullanılmıştır. *S.milleri* grubu tanımı İngiltere ve Avrupa'da, *Anginosus* tanımı Amerika'da kullanılan ifadelerdir. Bu yazıda *S.milleri* grubu tanımlaması kullanılmış, ancak tablolar alındığı kaynağa bağlı olarak düzenlenmiştir.

Tablo 1: İnsanda infeksiyon yapan beta-hemolitik streptokokların çeşitli özellikleri^(6,7,17).

Tür	Lancefield grup antijenleri	Basitrasine duyarlılık	PYR	VP	Hipürat hidrolizi	Eskülin hidrolizi	CAMP	Konak
<i>S.pyogenes</i>	A	+	+	-	-	D	-	İnsan
<i>S.agalactiae</i>	B	-	-	-	+	-	+	İnsan, sığır
<i>S.equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	C	-	-	-	-	D	-	Hayvan, insan
<i>S.dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	A, C, G, L	-	-	-	-	+	-	İnsan, hayvan
<i>S.anginosus</i> (grup)	A, C, F, G, (-)	-	-	+	-	+	-	İnsan
<i>S.constellatus</i> subsp. <i>pharyngis</i>	C	-	-	+	-	+	-	İnsan
<i>S.canis</i>	G	-	-	-	-	+	+	Köpek, insan
<i>S.iniae</i> (<i>S.shiloi</i>)	(-)	-	+	-	-	+	+	Balık, yunus balığı, insan
<i>S.porcinus</i>	E, P, U, V, (-)	-	+	+	D	+	+	Domuz, insan
<i>S.urinalis</i>	(-)	-	+	+	-	+	-	İnsan

(-): Antijen yok, D: Değişken

Tablo 2: İnsan orijinli beta-hemolitik streptokokların koloni büyüklüğüne göre isimlendirilmesi ve çeşitli özellikleri^(7,8,12).

Lancefield grubu	Koloni büyüklüğü	Türler	PYR	VP	CAMP	B-GUR
A	B	<i>S. pyogenes</i>	+	-	-	D
A	K	<i>Anginosus</i> grubu ^a	-	+	-	D
B	B	<i>S. agalactiae</i>	-	D	+	D
C	B	<i>S. disgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	-	-	-	+
C	K	<i>Anginosus</i> grubu ^a	-	+	-	-
F	K	<i>Anginosus</i> grubu ^a	-	+	-	D
G	B	<i>S. disgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	-	-	-	+
G	K	<i>Anginosus</i> grubu ^a	-	+	-	-
Tiplenemeyenler	K	<i>Anginosus</i> grubu ^a	-	+	-	D

B: Koloni çapı ≥ 0.5 mm; K: Koloni çapı < 0.5 mm; D: Değişken; ^a: Aynı zamanda '*S.milleri*' grubu; PYR: Pyrrolidonyl arylamidase; VP: Vogues-Proskauer; CAMP: Christie, Atkins, Munch-Pedersen; B-GUR: β -D-glucuronidase.

S.pyogenes, *S.agalactiae*, *S.disgalactiae* subsp. *equisimilis*, *S.canis*, *S.urinalis* ve *S.porcinus* insanda infeksiyon yapan piyojen streptokoklardır⁽¹⁷⁾. Normal florada bulunan C ve G grubu streptokoklar bazı araştırmacılar tarafından komensal kabul edilmelerine rağmen, bazı suşlarda *S.pyogenes*'e ait virulans genlerinin, dolayısıyla virulans faktörlerinin bulunması bu grupların da dikkate alınması gerektiğini göstermektedir⁽²⁾. Tanı, fizyolojik özelliklere (tahmini tanı) veya antijen varlığına (serolojik tanı) göre yapılır. Basitrasine (0.04 Ü) duyarlılık veya PYR pozitifliği tahmini tanıda aranan başlıca özelliklerdir. Ancak basitrasine duyarlılığın A grubundan başka, bazı C ve G grubu streptokoklarda; PYR deneyinin yine bazı BHS'larda (*S.porcinus*, *S.iniae*, *S.urinalis*) pozitif olduğu gösterilmiştir (Tablo 1,3). Dolayısıyla günümüzde grup seviyesinde, özellikle A grubu bakterilerin (*S.pyogenes*) tanısında bu iki özelliğin artık tek başına yeterli olmadığı, her iki pozitif özelliğin de gösterilmesi gerektiği ortaya konmaktadır. Lawrence ve ark.⁽¹²⁾ Grup C antijenine sahip 21 *S.equisimilis*'in % 33'ünün, 27 *S.milleri* suşunun % 56'sının; G antijenine sahip 37 suşun % 27'sinin basitrasine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (Tablo 3).

Tablo 3: Beta-hemolitik streptokok ve beta-hemolitik *S.milleri*'nin bazı özellikleri(%)⁽¹²⁾.

Streptococcus (n)	VP	Basitrasine duyarlı	Eskülin hidrolizi pozitif
Grup A			
<i>S.pyogenes</i> (20)	0	100	60
<i>S.milleri</i> (3)	100	0	33
Grup C			
<i>S.equisimilis</i> (21)	0	33	10
<i>S.milleri</i> (27)	100	56	67
Grup F			
<i>S.milleri</i> (41)	100	0	17
Grup G			
Normal koloni (37)	0	27	38
<i>S.milleri</i> (5)	100	0	80
Antijen negatif <i>S.milleri</i> (15)	100	0	33
Toplam <i>S.milleri</i> (91)	100	16	38

Gerek steril gerekse normal flora içeren örneklerden üretilen BHS'ler piyojen gruptan olabileceği gibi farenjit olgularında patojenlikleri tartışmalı olan *S.milleri* grubu bakterilerden de

olabilir. Normal flora bakterilerinin bulunduğu örneklerden izole edilen ve mini koloni oluşturan BHS'ların (*S.anginosus* grubu), geniş koloni oluşturan A, C ve G grubu streptokoklardan ayırıldıkları gerekir. Ülkemizde bu grup bakterilerle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olduğundan konuya dikkat çekmek amaçlanmıştır.

S.MILLERİ GRUBU

Viridans streptokoklardandır; çoğu alfa veya non-hemolitikdir. Genel özellikleri klasik BHS'ler ile ortak, genetik yapıları farklıdır. DNA yapıları daha çok non-hemolitik streptokok DNA'sına benzer. Beta-hemoliz yapanların oranı % 25 kadardır ve bazıları Lancefield A, C, G ve F grup antijenlerine sahip olabilir; dolayısıyla grup antijeni pozitif suşlar yanlış değerlendirilerek A (*S.pyogenes*), C (*S.equisimilis*) veya geniş koloni oluşturan G grubu streptokok olarak tanımlanabilirler (Tablo 1,2). Grupta A antijeni nadir saptanırken, F antijeni pozitif suşların tümü *S.milleri* grubu olarak tanımlanır. Lawrence ve ark.⁽¹²⁾ 91 *S.milleri* grubu bakteriden 3'ünün A, 27'sinin C, 41'inin F, 5'inin G antijenine sahip olduğunu, 15'inde ise herhangi bir antijenin bulunmadığını bildirmişlerdir. Grup, küçük harflerle gösterilen hücre yüzeyi karbohidratlarına göre de serotiplere ayrılır ve bu yapılar grup antijenleri ile beraber bulunabilir⁽¹⁰⁾. Grup *S.anginosus*, *S.intermedius* ve *S.constellatus* olmak üzere üç türe; *S.constellatus* da *S.constellatus* supsp. *constellatus* ve *S.constellatus* supsp. *pharyngis* olmak üzere iki alt türe ayrılmıştır (Tablo 4). *S.constellatus* genellikle (>% 50) beta-hemoliz

Tablo 4: *Anginosus* (*S.anginosus*) grubunun çeşitli fenotipik özellikleri^(6,17).

Tür	Hemoliz	Lancefield grup antijenleri	VP	Eskülin hidrolizi	Hipürat hidrolizi
<i>S.anginosus</i>	β non- β	A, C, F, G, (-) C, F, G, (-)	+	+	-
<i>S.constellatus</i> subsp. <i>constellatus</i>	β non- β	F, (-) F, (-)	+	+	-
<i>S.constellatus</i> subsp. <i>pharyngis</i>	B	C	+	+	-
<i>S.intermedius</i>	β non- β	(-)	+	+	-

yapar ve insan orofarinks, nazofarinks ve diş eti aralıklarında bulunur. *S.intermedius* nadiren, *S.anginosus* ise çok nadir beta-hemoliz yapar.

Laboratuvar tanısı: Oksidaz, katalaz negatif, zincir yapmış Gram pozitif koklardır. *S.constellatus* ve *S.intermedius*, *S.anginosus*'dan farklı olarak birbirine benzer kuru koloniler oluştururlar. Anaerop ortamda kolombia agar da tek düşmüş kolonileri non-hemolitik görürken, yoğun üreme bölgelerinde alfa-hemolitik; yine kültürde tek düşmüş alfa-hemolitik kolonileri yoğun üreme bölgelerinde veya daha uzun süre inkübe edildiğinde beta-hemoliz yapmış olarak görülebilirler⁽⁵⁾. Bu suşlar belirli özelliklerin pozitif veya negatif bulunması ile diğer beta-hemolitik streptokoklardan ayırt edilir. Genel olarak VP (Voges-Proskauer) ve eskülin hidrolizi pozitif; PYR (pyrrolidonyl arylamidase), üreaz, hipurat hidrolizi negatiftir. VP'nin *S.milleri* grubunda pozitif, diğer BHS'lerde negatif olması ayırımı sağlayan önemli bir özelliktir (Tablo 2, 3, 4). Ruoff ve ark.⁽¹⁵⁾ küçük koloni oluşturan suşlarda VP reaksiyonunu pozitif, büyük koloni oluşturanlarda negatif olarak saptamışlardır.

Tanı amacıyla hazırlanmış ticari kitler de vardır, ancak elde edilen sonuçlar farklılık gösterdiğinden tercih edilmemektedir (Tablo 5). Dolayısıyla bir çok laboratuvar da tanı tür düzeyinde değil, grup düzeyinde yapılabilmektedir. β -GUR (β -glucuronidase) özelliği de büyük koloni oluşturan C ve G grubu streptokoklarla *S.milleri* grubunu ayıran diğer bir özelliktir; *S.anginosus*'da negatif olan bu enzim *S.disgalactiae* subsp *equisimilis*'da pozitifdir (Tablo 2)⁽⁸⁾.

Küçük koloni oluşturan ve grup antijeni pozitif suşlar ileri incelemeye alınmalıdır. Ruoff ve ark.⁽¹⁵⁾ çeşitli örneklerden izole edilen ve ileri incelemeye alınan 255 BHS'u inceledikleri çalışmalarında C antijeni pozitif 53, F antijeni pozitif 20, G antijeni pozitif 10 suşun *S.milleri* grubu bakterilerden olduğunu (Tablo 6); Clarridge ve ark.⁽⁵⁾ yine çeşitli örneklerden izole edilen ve beta-hemoliz yapan *S.milleri* grubu bakterilerden 4'ünün C, 7'sinin F antijenine sahip olduğunu bildirmişlerdir (Tablo 7). Lui ve ark.⁽¹³⁾ koloni büyüklüğü, hemolitik aktivite, Lancefield grup C ve G antijenleri, VP ve β -GUR özellikleri yönünden inceledikleri 40 suşun bilinen stan-

Tablo 5: Bir *S.anginosus* suşunun çeşitli ticari kitlere göre sonuçları ve fenotipik özellikleri⁽¹⁸⁾.

Fenotipik özellik		İdentifikasyon			Penisilin, sefalotin, eritromisin, klindamisin, vankomisin
Hemoliz	Lancefield ant.	VS (GPI)	API (20 STREP)	ID32 STREP	
Beta	C	<i>S.intermedius</i> (% 99)	<i>S.constellatus</i> (% 76) <i>S.anginosus</i> (% 20) <i>S.intermedius</i> (% 3)	<i>S.anginosus</i> (% 99)	Duyarlı

VS: Vaytek sistem

Tablo 6: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve grup antijeni bulunan beta-hemolitik streptokoklarda tanı⁽¹⁵⁾.

Örnek	Grup A (<i>S.pyogenes</i>)	Grup C		Grup F	Grup G		Gruplanamayan <i>S.milleri</i>	Tanı (-)
		<i>S.milleri</i>	Normal	<i>S.milleri</i>	<i>S.milleri</i>	Normal		
Boğaz sürüntüsü	70	38	9	5	7	22	4	0
Balgam	1	7	1	8	3	3	5	4
Cerahat	18	3	5	5	0	11	0	0
İdrar+GÜ	1	4	1	2	0	7	0	0
Dışkı	0	1	1	0	0	3	0	0
Kan	0	0	0	0	0	2	0	0
Kan dışı sıvı	0	0	0	0	0	1	0	0
Toplam	90	53	17	20	10	49	9	4

GÜ: genitoüriner örnek

Tablo 7: Çeşitli örneklerden izole edilen beta-hemolitik 'S.millleri grubu' bakterilerde antijenik yapı⁽⁵⁾.

Suş no	DNA yapısı	İzolasyon yeri	Lancefield grup antij.
1942	S.anginosus	Pelvis ülser	C
1238	"	Sakral ülser	F*
5464	S.constellatus	Rektum apsesi	F
1422	"	Baş apsesi	F
5243	"	Göğüs duvarı apsesi	F
5255	"	Kol apsesi	F
3973	"	Apse	-
99B136	"	Kan	F
5245	"	İnguinal apse	C
3197	"	Kan	-
3868	"	Intrakraniyel apse	-
5287	"	Mandibül sıvısı	-
1858	"	Apse	F
3860	"	Toraks apsesi	-
1969	"	Ağız apsesi	C
5217	"	Perirektal doku	C
4116	S.uberis-like	Üretral sıvı	-
1959	S.dysgalactiae	Topuk apsesi	C
5254	subsp. equisimilis	Trakeal deri	G

(-):gruplandırılmayan; *:alfa-, non-hemoliz;

dart özellikler ile yanlış tanımlanabileceğini bildirmişlerdir.

Cins ve tür düzeyinde tanı için kabul edilen altın standart 16S ribozomal RNA (rRNA) gen sırasının gösterilmesidir⁽¹⁸⁾. Bu özellik streptokok ve streptokok benzeri bakteri enfeksiyonlarının tanısında da kullanılır.

Yaptığı enfeksiyonlar: *S.millleri* grubu boğaz, nazofarenks, gingival bölge, vajina ve gastrointestinal sistemin normal flora bakterileri arasında bulunmakla beraber, çeşitli enfeksiyonlara da yol açar; dolayısıyla beyin apsesi, akciğer apsesi, kan, idrar, cerahat gibi bir çok örnekten etken olarak izole edilirler^(1,11). Clarridge ve ark.⁽⁵⁾ *S.anginosus*'un gastrointestinal ve ürogenital sistemden; Rashid ve ark.⁽¹⁴⁾ *S.intermedius* ve *S.constellatus*'un solunum sistemi ve apselerden daha sık izole edildiğini bildirmişlerdir (Tablo 6,7); Jakops ve ark.⁽¹¹⁾ klinik örneklerden üretilen suşların % 59.3'ünün *S.anginosus*, % 30.3'ünün *S.constellatus*, % 10.4'ünün *S.intermedius* olduğunu ve suşların % 34'ünün beta-hemoliz yaptığını; yine Rashid ve ark.⁽¹⁴⁾ grup C antijenine sahip streptokokların yumuşak doku ve organlarda cerahatli enfeksiyonlara yol açtığını bildirmişlerdir. Endokardit ve bakteriyemi olgularından izolasyonları nadirdir.

Normal florada bulunan ve özellikle boğaz sürüntülerinden izole edilen beta-hemoliz yapmış suşların patojenlikleri tartışmalıdır. Grubun farenjit ile ilgisini araştıran bir çalışmada C antijeni pozitif *S.equisimilis*'in etken olabileceği kabul edilirken *S.millleri* grubu bakterilerin etken olmadığı sonucuna varılmıştır^(4,8,16). Cimolai ve ark.⁽³⁾ bir yıl boyunca *S.pyogenes* dışı BHS insidensini araştırdıkları çalışmalarında, çocuklarda C ve G antijeni pozitif *S.millleri* grubu bakterilerin yaş ile artış gösterdiğini, farenjit oluşumunda geniş koloni oluşturan C ve G grubu streptokokların rol oynadığını bildirmişlerdir. Beta-hemolitik bakterilerin izole edildiği örnekler ve sahip olduğu antijenler tablolarda verilmiştir (Tablo 6,7)^(5,15).

Antibiyotiklere direnç: Grup A, C, F veya G antijenlerine sahip küçük koloni oluşturan BHS'lar viridans grubu streptokoklar olarak değerlendirildiğinden, antibiyotiklere direnç yorumlama kriterleri de bu grubun kriterlerine göre yapılır. Genel olarak beta-laktamlara duyarlı, aminoglikozitlere dirençlidirler. Steril vücut bölgelerinden izole edilen suşlar için disk difüzyon yöntemi uygun olmadığından MİK yapılması gerekmektedir. MLS (makrolit, linkozamit, streptogramin) direnci de görülebilir; genetik analizleri yapılan bu suşlarda *ermB*, *ermTR* ve *mefA-mefE* genlerine bağlı konstitütif, indüklenbilir ve efluks tipte direnç oluşumu gözlenmektedir. Vankomisin, linelozid ve daptomisine direnç bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Bala A, Saxena P, Konstantinov IE: Transthoracic drainage of large Streptococcus milleri liver abscess, J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131(3):744-5.
2. Bessen DE: The search for a genetic divide between streptococcal pathogens and commensals, Clin Infect Dis 2007;44(11):1455-6.
3. Cimolai N, MacCulloch L, Damm S: The epidemiology of beta-haemolytic non-group A streptococci isolated from the throats of children over a one-year period, Epidemiol Infect 1990;104(1):119-26.
4. Cimolai N, Morrison BJ, MacCulloch L, Smith DF,

- Hlady J: Beta-haemolytic non-group A streptococci and pharyngitis: a case-control study, *Eur J Pediatr* 1991;150(11):776-9.
5. Clarridge JE III, Osting C, Jalali M, Osborne J, Waddington M: Genotypic and phenotypic characterization of "Streptococcus milleri" group isolates from a veterans administration hospital population, *J Clin Microbiol* 1999;37(11):3681-7.
 6. Facklam R: What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes, *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):613-30.
 7. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: Streptococcus, Enterococcus, and similar organisms, "Bailey and Scott's, Diagnostic Microbiology, 12.baskı" kitabında s.265-80, Mosby-Elsevier, St. Louis (2007).
 8. Fox K, Turner J, Fox A: Role of beta-hemolytic group C streptococci in pharyngitis: incidence and biochemical characteristics of Streptococcus equisimilis and Streptococcus anginosus in patients and healthy controls, *J Clin Microbiol* 1993;31(4):804-7.
 9. Guthof O: Uber pathogene "vergrunends Streptokokken". Streptokokken-Befunde bei dentogenen abszessen und infiltraten im bereich der mundhohle, *Zentralbl Bakteriol (Orig)* 1956;166(7-8):553-64 (12 No'lu kaynaktan alınmıştır).
 10. Inoue M, Eifuku-Koreeda H, Kitada K, Takamatsu-Matsushita N, Okada Y: Serotype variation in Streptococcus anginosus, S. constellatus and S. intermedius, *J Med Microbiol* 1998;47(5):435-9.
 11. Jacobs JA, Pietersen HG, Stobberingh EE, Soeters PB: Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus and Streptococcus intermedius. Clinical relevance, hemolytic and serologic characteristics, *Am J Clin Pathol* 1995;104(5):547-53.
 12. Lawrence J, Yajko DM, Hadley K: Incidence and characterization of beta-hemolytic Streptococcus milleri and differentiation from S.pyogenes (Group A), S.equisimilis (Group C), and large-colony Group G streptococci, *J Clin Microbiol* 1985;22(5): 772-7.
 13. Liu LC, Tsai JC, Hsueh PR, Teng LJ: Rapid differentiation between members of the anginosus group and Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis within beta-hemolytic group C and G streptococci by PCR, *J Clin Microbiol* 2006;44(5): 1836-8
 14. Rashid RM, Salah W, Parada JP: "Streptococcus milleri" aortic valve endocarditis and hepatic abscess, *J Med Microbiol* 2007;56(2):280-2.
 15. Ruoff KL, Kunz LJ, Ferraro MJ: Occurrence of Streptococcus milleri among beta-hemolytic streptococci isolated from clinical specimens, *J Clin Microbiol* 1985;22(2):149-51.
 16. Whiley RA, Hall LM, HardieJM, Beighton D: A study of small-colony, beta-haemolytic, Lancefield group C streptococci within the anginosus group: description of Streptococcus constellatus subsp. pharyngis subsp. nov., associated with the human throat and pharyngitis, *Int J Syst Bacteriol* 1999;49(4):1443-9.
 17. Win W, Allen S, Janda W et al: Gram positive cocci, "Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, sixth edition" kitabında s.672-764, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2006).
 18. Woo PC, Tse H, Chan K et al: 'Streptococcus milleri' endocarditis caused by Streptococcus anginosus, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48(2):81-8.