

ÇOCUKLARDA AKUT TONSİLLOFARENJİT VE ORTA KULAK İLTİHABI: ETKENLER VE MİKROBİYOLOJİK TANI

Derya AYDIN

İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
mdaydin@hotmail.com

ÖZET

Akut tonsillofarenjit ve orta kulak iltihabı özellikle çocuklarda antibiyotiklerin en sık ve muhtemelen de en uygunsuz reçetelendiği infeksiyonlar arasındadırlar. Bunun en önemli nedenleri bu infeksiyonların tedavisinde gecikmeye bağlı gelişebilecek ciddi komplikasyonlar ve etyolojilerinde viral etkenlerin sıklığıdır. Bu durumdan kaçınmanın en önemli yolu mikrobiyolojik tanıyı hızlı ve doğru olarak koymaktır.

Bu derlemede tonsillofarenjit ve otitis medianın sık ve nadir görülen etkenleri, klinik örneklerin alınma, laboratuvara gönderilme şartları ve rutin tanıda kullanılan testler özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: etyoloji, mikrobiyolojik tanı, otitis media, tonsillofarenjit

SUMMARY

Acute Tonsillopharyngitis and Otitis Media in Children: Etiology and Microbiological Diagnosis

Acute tonsillopharyngitis and otitis media are amongst infections in which antibiotics prescribed most often and possibly most inappropriately, particularly in children. The serious complications of these infections that may result from delayed treatment and frequency of viral agents in the etiology are of great importance in this situation. The most important way to avoid this situation is fast and accurate microbiological diagnosis.

In this review, common and uncommon agents of tonsillopharyngitis and otitis media, collection and transport conditions of related clinical specimens and routine diagnostic tests are summarized.

Keywords: etiology, microbiological diagnosis, otitis media, tonsillopharyngitis

AKUT TONSİLLOFARENJİT

Farenjit oro-nazo-hipofarinks, adenoid ve tonsillerin bulunduğu bölgenin infeksiyonudur. Farenjit tek başına veya bir başka hastalığın bulgusu olarak ortaya çıkabilir ve birçok bakteri ve virus etken olabilir.

Akut farenjitin en sık görülen etkenleri virustlardır. *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Influenza virus*, *Parainfluenza virus* ve *Respiratory syncytial virus* en sık saptanan viral farenjit etkenleridir. Ayrıca *Coxsackievirus* (el-ayak ve ağız sendromunun ve herpanginanın en sık görülen etkeni), *Echoviruses*, *Herpes simplex virus* 1-2 ve *Epstein-Barr virus* diğer sık saptanan virustlardır. CMV, rubella virus, kızamık virusu gibi sistemik virustlar da farenjite yol açabilir.

Viral etkenler içerisinde HIV de unutulmalıdır. HIV infeksiyonunun ilk bulgusu farenjitle birlikte grip benzeri semptomlar olabilir.

Tonsillitlerin % 5-40'ı bakteri kaynaklıdır ve bakteriyel farenjitler içerisinde en sık görülen etken Grup A beta-hemolitik streptokoklardır (GAS - *Streptococcus pyogenes*).

Grup A beta-hemolitik streptokoklar

GAS özellikle 5-12 yaş çocuklarda kış aylarında sık görülür ve tüm farenjitlerin % 30'unda etken olabilir. Bu oran erişkinlerde % 10'a düşer. Orofaringeal infeksiyonlar ve poststreptokoksik romatizmal ateş (RA) ve glomerulonefrit (PAG) akut otoimmün hastalıklara ek olarak GAS son yıllarda derin doku infeksiyonları ve streptokoksik septik şok gibi ciddi tablolarla da gündeme gelmektedir.

GAS aynı zamanda antibiyotik tedavisi uygulanması zorunlu olan farenjit etkenleri içinde de en sıktır. Bu nedenlerle akut farenjitte karşılaştan klinisyenin ilk karar vermesi gereken

etkenin GAS olup olmadığıdır. Ancak farklı etkenlere bağlı farenjitlerde klinik bulgular genellikle aynıdır. Yanlış negatif veya yanlış pozitif klinik kararın sonuçları olabilecek süpüratif/nonsüpüratif GAS enfeksiyonu komplikasyonları veya uygunsuz antibiyotik kullanımından korunmanın yolu GAS tanısını mikrobiyolojik yöntemlerle koymaktır⁽¹⁾.

Mikrobiyolojik tanı: GAS farenjiti tanısı mikrobiyolojik olarak konur. Viral enfeksiyon bulguları olmayan, bilinen GAS enfeksiyonu olan kişilerle teması olan, GAS prevalansı yüksek bölgelerdeki hastalarda boğaz kültürü ve/veya hızlı testler uygulanmalıdır⁽¹²⁾.

Boğaz kültürü: GAS enfeksiyonunda altın standarttır. Düzgün yapıldığında kanlı agarda boğaz kültürünün GAS saptama duyarlılığı % 90-95'tir. Boğaz kültürü duyarlılığını etkileyen önemli faktörlerden biri sürüntü örneğinin alınış şeklidir: Dil bastırılır ve dakron veya kalsiyum alginat eküviyon ile her iki tonsil yüzeyi ve farinks arka duvarından örnek alınır. Eküviyon farinksin diğer bölgeleri ve ağıza sürülmemelidir. Bebek veya ağzını açmamakta direnen çocuklardan doğru örnek almak mümkün olmayabilir. Antibiyotik alan hastada yalancı negatiflik olabilir⁽¹⁾.

Laboratuvara ulaştırma 2 saatten uzun sürecekse örnekler Amies transport besiyerine alınır ve bu besiyerinde oda ısısında 24 saate kadar bekleyebilir.

Gram boyama, florada bulunan yoğun streptokoklar nedeniyle gereksizdir.

Ekim koyun kanlı agar (KKA) besiyerine yapılır. Eküviyon KKA'nın 1/6'sına sürülür, öze ile dört kadrana yayılır. İlk alana birkaç kez iğne batırılır. Böylece oksijen konsantrasyonunun düştüğü dip kısımlarda oksijene duyarlı hemolizin üretimi de saptanır. Besiyerinde yüksek oranda dekstroza bulunursa hemolizin üretimi inhibe olabilir. Besiyerleri 35-37°C'da 48 saate kadar inkübe edilmelidirler. Anaerobik inkübasyon ve seçici besiyeri izolasyon olasılığını artırabilir.

İdentifikasyon: Beta-hemolitik üremeler A, C, G grupları açısından değerlendirilir. GAS kolonileri 0.5 mm'den büyük ve bazen mukoiddir. Geniş hemoliz zonu vardır. Gram ve katalaz reaksiyonları pozitifdir. 0.04 UI basitrasin diski-

ne duyarlıdır (% 95 GAS duyarlı, GAS dışı beta-ların da % 97'si dirençli). Ek olarak trimetoprim/sulfametoksazol direnci gösterilerek özgüllük artırılabilir. Her iki diskin etrafında herhangi genişlikte inhibisyon zonu görülmesi duyarlılık anlamına gelir. *S.pyogenes* PYR testi pozitifdir. *S.pyogenes* dışı GAS'ın bazıları PYR negatif olabilir. Gruba spesifik karbohidrat antijenlere karşı antikorla kaplanmış lateksle aglutinasyon araştırılması kesin identifikasyon için kullanılabilir. Ancak küçük kolonilerin GAS olarak saptansa da rapor edilmesi için PYR pozitif olduğunun gösterilmesi önerilmektedir. Aynı şekilde C ve G gruplarındaki VP pozitif kommensal küçük kolonili *S.anginosus* grup bakterileri potansiyel etken *S.dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ve *S.equi* subsp. *zooepidemicus*'dan ayırdetmek için VP (Voges-Proskauer), BGUR veya MUG testi (B-D- glucuronidase) uygulanabilir. Büyük koloni oluşturan bu suşlar VP negatif, MUG pozitifdirler (18, 19).

İzleme kültürleri: Asemptomatik taşıyıcıların çoğu antibiyotik tedavisinden sonra da GAS taşımaya devam ederler. Bu nedenle bazı istisnalar dışında asemptomatikler veya hastaların asemptomatik aile bireyleri arasında rutin boğaz kültürü gereksizdir. İstisnalar: Romatizmal ateş (RA) veya (PAG) hikayesi olanlar, RA veya PAG salgını sırasında akut farenjit olanlar, aynı şekilde GAS farenjiti salgını sırasında yakın temasın sık olduğu kalabalık ortamlarda yaşayanlar, antibiyotik tedavisinden sonraki haftalarda hâlâ akut farenjit bulguları olanlar ve karışıklı bulaşın beklendiği aile içi temaslılar⁽¹⁾.

GAS farenjitinin hızlı ve doğru tanısı uygun antimikrobiyal tedavinin uygulanabilmesi, hastalık süresinin kısaltılması ve süpüratif/nonsüpüratif komplikasyonlardan korunmada son derecede önemlidir. Boğaz kültüründe ilk tanımlamanın yapılması için en az 24 saat gerekir. Bu nedenle akut durumlarda hızlı sonuç veren testler daha önem kazanmaktadır. Bunlar içerisinde hızlı antijen saptama testi (HAT) rutin hasta başı testi haline gelmiştir. HAT dakikalar içerisinde GAS karbohidrat antijenlerini saptar. Enzim veya optik immünassay yöntemi kullanan testlerin değerlendirmesi kolay ve oldukça yüksek özgüllüktedir. Ancak duyarlılık kültürle kıyaslandığında kullanılan ürüne, testi uygula-

yan personele ve hastanın hikayesine göre değişmek üzere ~ % 80-90 olarak bildirilmektedir⁽²⁾. Bu nedenle negatiflik halinde kültür yapılması önerilmektedir. Yine de bu öneri; duyarlıkta sağlanacak artışın maliyete değmediği, özellikle romatizmal ateş insidensinin düşük olduğu bölgelerde daha iyi sonuç vermeyebileceği nedenleriyle tartışılmaktadır⁽¹⁾.

HAT kültürden daha pahalı olmakla birlikte, hızlı tanı sağlayarak hastanın iş veya okuluna daha hızlı dönmesi, GAS saçılımının azaltılması/engellenmesi ve akut morbiditenin azaltılmasının yararları açısından önemlidir. Bazı hasta gruplarında (örn. acil servise başvuranlar) HAT ile tanı konan hastalarda kültür yapılanlara oranla uygun antibiyotik kullanımı yüzdesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Az sayıda bakteriyle gelişen infeksiyonlarda HAT negatif, kültür pozitif sonuçlar gelişebilir. HAT yanlış pozitif sonuçlar grup A antijeni taşıyan nonhemolitik-kommensal *S.anginosus* veya nonhemolitik GAS nedeniyle olabilir. HAT'nin C ve G grubunu saptamaması da diğer bir dezavantajdır⁽²⁾.

Kültür ya da HAT, akut hastalığı viral farinjit geçirmekte olan GAS taşıyıcılığından yeterince ayırtedemez. Romatizmal ateş insidensinin düşük olduğu bölgelerde bu testlerin gerçek yararı kültür negatif hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesidir. Boğaz ağrılarında yüksek oranda uygunsuz antibiyotik kullanımı düşünüldüğünde bu önemli bir katkıdır. 10 günlük tedaviden sonra, eradikasyon gerçekleşse bile, HAT 1 hafta veya daha fazla pozitif kalabilir⁽¹²⁾.

ELISA ve OIA temelli HAT'ne ek olarak boğaz sürüntüsünden GAS rRNA'sını saptayan kemoluminesan tek zincirli DNA problemleri de kullanımdadır ve bu test için ~% 95 duyarlılık ve % 95-100 özgüllük bildirilmiştir. Yine benzer duyarlılık ve özgüllükte ticari PCR kitleri de vardır. Bu testler daha karmaşıktır ve 2 saate kadar zaman gerekmektedir. Bu testler bazı laboratuvarlarda negatif HAT sonuçlarını doğrulamada kullanılmaktadırlar. Ayrıca floresan işaretli 16S rRNA-hedefli oligonükleotid problemleri hücre içi hibridizasyon (FISH) da bildirilmiştir. Serolojik testler infeksiyonun başlamasından 2-3 hafta sonra pozitifleşir bu nedenle akut GAS'i

tanısında önemi yoktur. Bu testler antistreptokok antikorların (antistreptolizin O ve antideoksiribonucleaz B gibi) titrelerini saptar ve romatizmal ateş ve glomerulonefrit gibi komplikasyonların izlenmesinde veya akut infeksiyonu olan hastaları taşıyıcılardan ayırtetmek için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılabilirler⁽¹⁾.

Grup A dışı streptokok faranjiti

C ve G grubu streptokoklar su ve besin kaynaklı faranjit salgınlarına ve sonrasında akut glomerulonefrite yol açabilirler. İri koloni formları oluşturan Lancefield grup C (*S.dysagalactiae* subsp. *equisimilis*) ve grup G GAS faranjitine benzer (daha hafif seyreden) faranjit tablosuna yol açabilirler. C ve G grubunun romatizmal ateşe yolaştığı gösterilmemiştir^(1,7). Genel olarak Lancefield grup C beta-hemolitik *S.anginosus* grubun minik koloni (≤ 0.5 mm) yapan üyelerinin normal flora üyesi olduğu kabul edilmekle birlikte faranjit etkeni olabildiği de ileri sürülmüştür⁽²⁰⁾. Mikrobiyoloji laboratuvarları kültür besiyerinde beta-hemoliz yapabilen bu bakterileri koloni morfolojisi (≥ 0.5 mm), VP negatifliği, MUG testi pozitifliği gibi kriterlerin varlığında rapor etmelidirler.

S.pyogenes dışı Grup A suşlar da sık olmakla birlikte laboratuvarlarda karışıklık yaratabilirler. Basitrasin ve PYR testi sadece *S.pyogenes*'te pozitifdir⁽⁵⁾. Grup B faranjiti çok nadir olarak bildirilmiştir⁽³⁾. Oral flora ve viridans grup üyesi alfa hemolitik streptokok olan *S.mitis* genellikle toksik şok benzeri sendromla birlikte olan ağır faranjit etkeni olabilir⁽¹³⁾.

Streptokok dışı bakteriyel faranjitler

GAS dışı bakteriyel faranjitler oldukça nadirdir.

Arcanobacterium haemolyticum nadiren faranjit ve aynı zamanda sinüzit, selülit ve septisemi yapar. *A.haemolyticum*'un yetişkin farink-sinden izolasyonu çeşitli ülkelerde % 0.5 - 3 arasında bildirilmiştir. Sağlıklılarda da bulunması ve koloni morfolojisi ve beta-hemoliz özelliğinin streptokoklara benzemesi değerlendirmede zorluk yaratır. Örnek alımı ve kültür şartları streptokoklarla aynıdır. KKA yerine tavşan veya insan kanlı agar kullanılabilir. Katalaz

negatif, hareketsiz bakterilerdir. *Staphylococcus aureus* ile birlikte inkübe edildiğinde CAMP inhibisyonuna bağlı ters-CAMP görüntüsü oluşur⁽⁸⁾.

Arcanobacterium pyogenes (önceki ismi *Actinomyces pyogenes*) HAT'nde G grubu ile karıştırılabilir⁽⁹⁾. *Neisseria gonorrhoeae* farenjiti orogenital yolla bulaşır. Çoğu olgu asemptomatiktir ve yine çoğu olguda genital gonore saptanmaz. Tanı kültür ve nükleik asit çoğaltma yöntemleri (LCR, PCR) ile konur. Gram boyama farinks florasındaki saprofit *Neisseriae* spp. nedeniyle gereksizdir. *Neisseria meningitidis* faringeal taşıyıcılığı sık görülen bir bakteridir. Nadiren farenjit yaptığı bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Tanı kültür yöntemleri ile konur. *Mycoplasma pneumoniae* çocuklarda farenjit etkenleri içerisinde yer alır. Tanıda seroloji, PCR ve kültür yöntemlerinden yararlanılır⁽⁴⁾.

Diğer nadir etken bakteriler içerisinde *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Yersinia pestis* sayılabilir⁽¹⁰⁾. Nadiren de olsa *S.aureus*'un akut farenjit yapabileceğini düşündüren bildiriler vardır^(6, 17).

Treponema pallidum orogenital cinsel temas, *Yersinia enterocolitica* özellikle infekte sütün oral alımı ile gelişen enteritle birlikte görülen farenjite yol açar. Orofaringeal tularemi (*Francisella tularensis*) infekte hayvan veya artropodlarla direkt temas sonucu gelişir. Lemierre hastalığı ve peritonsiller apse gibi durumlarda ağız içi aerob ve anaerob flora rol oynar⁽¹⁾.

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, Gram negatif çomaklar akut farenjit etkeni değillerdir. Bununla birlikte rekürren tonsillitte *S.aureus*, *GAS*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae* en sık izole edilen bakterilerdir⁽¹¹⁾.

Viral farenjitler

Epstein-Barr virus

İnfeksiyöz mononükleoz en sık 15-24 yaş arası görülür. Heterofil antikorlar hastalığın ilk 2-3 haftasında infekte adolesan ve yetişkinlerde pozitifdir. Heterofil antikorlar akut fazdan sonraki bir yıldan fazla serumda kalabilirler. Bu testlerde (Monospot test veya diğer hızlı heterofil antikor test) pozitif sonuçlar klinik bulgularla birlikte tanı koydurucudur. Özellikle 4 yaş altı

çocuklarda yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Bu olgularda viral kapsid antijenlerine karşı IgM antikorlar araştırılabilir.

Diğer viral etkenler genellikle laboratuvar testleri ile araştırılmaz⁽¹⁾.

ORTA KULAK İLTİHABI

Akut ortakulak iltihabı çocuklarda en sık antibiyotik yazma nedenleri arasındadır. Bakterilerden *S.pneumoniae*, kapsülsüz *H.influenzae*, *M.catarrhalis* ve *S.pyogenes* ve viruslardan RSV, *Influenza virus*, *Adenovirus* ve *Rhinovirus* en sık karşılaşılan etkenlerdir. Bunları *S.aureus*, viridans streptokoklar, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer Gram negatif çomaklar izler. *C.pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *M.pneumoniae*, anaerobik bakteriler daha nadir de olsa bildirimi yapılmış etkenlerdir.

Son yıllarda *Alloiococcus otitidis*, *Turicella otitidis*, ve *Corynebacterium auris* gibi yeni/az bilinen mikroorganizmalar otitis media etkeni olarak bildirilmektedir⁽¹⁴⁾. Bu bakteriler rutin besiyerlerinde güç üreyen ve identifikasyonları oldukça zor bakterilerdir. Bunlardan özellikle Gram pozitif kok olan *A.otitidis* akut orta kulak iltihabı olan çocukların orta kulak sıvılarında PCR ile yüksek oranda saptanmaktadır.

Örnek alımı ve transport: Orta kulak zarında spontan perforasyon varsa gelen sıvıdan otoskop eşliğinde iki ayrı eküvyonla alınacak sürüntü örneği kültür ve Gram boyama için uygun olabilir. Transport için Amies veya benzeri besiyerleri kullanılmalıdır. Nadiren uygulamakla birlikte timpanosentez ile de örnek alınabilir. Transport besiyeri olmadan gönderilecek sıvılar oda ısısında 2 saatten fazla bekletilmemelidir. Anaerob kültür unutulmamalıdır. Nazofaringeal örnekler uygun değildir.

Kültür besiyerleri 35-37°C ve % 5 CO₂'li ortamda dört güne kadar inkübe edilmelidirler. Karışık üreme olmadığı sürece deri florasının kommensal üyeleri (koagülaz negatif stafilokoklar, *Corynebacterium* spp. gibi) dışındaki üremeler identifiye edilip etken olarak bildirilmelidir. Bu kommensaller tek başlarına ve yoğun olarak üremişlerse etken olabilecekleri de unutulmamalıdır. Karışık üreme varsa bu raporda bildirilmeli ve ileri değerlendirme isteniyorsa laboratu-

varla temasa geçilmesi gerektiği not edilmelidir.

Mantar infeksiyonu şüphesi varsa veya Gram preparatın incelenmesinde mantar elemanları saptanmışsa mantar besiyerlerine kültür yapılabilir⁽¹⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis, *Clin Infect Dis* 2002;35(2):113-25. <http://dx.doi.org/10.1086/340949> PMID:12087516
2. Chapin KC, Blake P, Wilson CD. Performance characteristics and utilization of rapid antigen test, DNA probe, and culture for detection of group A streptococci in an acute care clinic, *J Clin Microbiol* 2002;40(11):4207-10. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.11.4207-4210.2002> PMID:12409399
3. Chretien JH, McGinniss CG, Thompson J, Delaha E, Garagusi VF. Group B beta-hemolytic streptococci causing pharyngitis, *J Clin Microbiol* 1979;10(3):263-6. PMID:385614 PMCID:273149
4. Esposito S, Cavagna R, Bosis S, Droghetti R, Faelli N, Principi N. Emerging role of Mycoplasma pneumoniae in children with acute pharyngitis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(8):607-10. PMID:12226692 <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-002-0780-7>
5. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes, *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):613-30. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.15.4.613-630.2002> PMID:12364372
6. Ferry T, Thomas D, Bouchut JC et al. Early diagnosis of staphylococcal toxic shock syndrome by detection of the tsst-1 vbeta signature in peripheral blood of a 12-year-old boy, *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(3):274-7. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31815c93a3> PMID:18277923
7. 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. PMID:8463390 PMCID:263567
8. Funke G, Bernard KA. Coryneform gram-positive rods, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, (eds). Manual of Clinical Microbiology, 9. baskı" kitabında s.485-514, ASM Press, Washington (2007).
9. Gahrn-Hansen B, Frederiksen W. Human infections with Actinomyces pyogenes (Corynebacterium pyogenes), *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15(4):349-54. PMID:1611850 [http://dx.doi.org/10.1016/0732-8893\(92\)90022-L](http://dx.doi.org/10.1016/0732-8893(92)90022-L)
10. Gerber MA. Diagnosis and treatment of pharyngitis in children, *Pediatr Clin N Am* 2005;52(3):729-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2005.02.004> PMID:15925660
11. Jeong JH, Lee DW, Ryu RA et al. Bacteriologic comparison of tonsil core in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy, *Laryngoscope* 2007;117(12):2146-51. <http://dx.doi.org/10.1097/MLG.0b013e31814543c8> PMID:17909446
12. Langlois DM, Margie A. Group A streptococcal infections, *Pediatr Rev* 2011;32(10):423-9. <http://dx.doi.org/10.1542/pir.32-10-423> PMID:21965709
13. Lu H Z, Weng XH, Zhu B et al. Major outbreak of toxic shock-like syndrome caused by Streptococcus mitis, *J Clin Microbiol* 2003;41(7):3051-5. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.41.7.3051-3055.2003> PMID:12843042
14. Miguel Martínez I, Ramos Macías A, Masgoret Palau E. Bacterial implication in otitis media with effusion in the childhood, *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007;58(9):408-12. PMID:17999905
15. Mattila PS, Carlson P. Pharyngolaryngitis caused by Neisseria meningitidis, *Scand J Infect Dis* 1998;30(2):198-200. PMID:9730314 <http://dx.doi.org/10.1080/003655498750003663>
16. McDonald JA, Saulsbury FT. Chronic Candida albicans otitis media in children with immunodeficiency, *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(5):529-31. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199705000-00018> PMID:9154553
17. Richmond CE, Beyer MW, Ferozan BA, Zipp C. Infectious mononucleosis with Staphylococcus aureus pharyngitis co-infection, *Osteopathic Family Physician* 2010;2(1):14-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.osfp.2009.10.001>

18. 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. PMID:4031029
19. Spellerberg B, Brandt C. *Streptococcus*, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology, 9. baskı" kitabında s.412-29, ASM Press, Washington (2007).
20. Whiley RA, Hall LM, Hardie JM, 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.
<http://dx.doi.org/10.1099/00207713-49-4-1443>
PMid:10555325