Çocuklarda A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonları; Yıllara ve Yaş Gruplarına Göre Değişimi

Group A Beta Hemolytic Streptococcus Infections in Children; Change According to Age and Years

Kamile Arıkan1 (ID), Gülsüm Biten Güven2 (ID)

1 İzmir Demokrasi Üniversitesi Buca Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
2 Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Ünitesi, Ankara, Türkiye

Öz

Giriş: Grup A streptokoklar (GAS) veya diğer adıyla Streptococcus pyogenes (S. pyogenes) tonsillofarenjitin en yaygın bakteriyel etkenidir. Üç yaşından küçük ve 15 yaşından büyüklerde daha az rastlanır. Bu çalışmada 2010-2019 yılları arasında üreyen S. pyogenes izolatlarının retrospektif olarak incelenmesi, üreme yerleri, üreme yıllarının yaş grupları ve mevsimlere göre değişiminin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran Ocak 2009-Temmuz 2019 tarihleri arasında alınan kültürlerde grup A beta hemolitik streptokok üremesi olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların primer başvuru şikayetleri, üreme yerleri, üreme zamanı yaş grubu, cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşı 83 ay ± 34.5 ay olan, 1880 (%48.2)'i kız, 2019 (%51.8)'u erkek toplam 3899 hasta dahil edilmiştir. Altmış altı (%1.7) üreme yatan hastalardan, 3748 (%98.3) üreme ayaktan başvuran hastalarдан izole edilmiştir. Çalışmaya en sık boğaz kültüründen (%90) olmak üzere, yara yeri kültüründen (%1.7), kulak akıntısal/aspirasyon sıvısından (%0.8), kan kültüründen (%0.3), balgam kültüründen (%0.1) olmak üzere Streptococcus pyogenes üremesi ve semptomu olan toplam 3899 hasta dahil edilmiştir. Invaziv S. pyogenes enfeksiyonu saptanan hastaların 66 (%61.1)'sında etken yara yeri kültüründen, 30 (%27.8) 'unda kulak aspirasyon sıvısından, 12 (%11.1)'sinde kan kültüründen izole edilmiştir. Invaziv S. pyogenes enfeksiyonu saptanan 108 hastanın 53 (%49.1)’ü üç yaş altında, 9 (%8.3)’u 3-5 yaş aralığından, 46 (%42.6)’si beş yaş üstü çocuk hastalarda saptanmıştır. Yıllara göre invaziv hastalık görülme sıklığının artışına (p< 0.001).

Abstract

Objective: Group A streptococcus (GAS) is the most common bacterial reason of tonsillopharyngitis cultured rarely in children under three years old and above 15 years old of age. We aimed to determine the changing pattern in Streptococcus pyogenes isolates according to cultured site, years, age of the patient, and invasive disease between 2010 and 2019.

Material and Methods: Children with cultured Streptococcus pyogenes isolates in Keçiören Research and Training Hospital between January 2009 and July 2019 were included. Primary symptoms, sociodemographic characteristics, site of culturing, year and month of culturing were recorded.

Results: Totally, 3899 patients with a mean age of 83 ± 34.5 months, including 1880 (48.2%) females and 2019 (51.8%) males, were included in the study. Streptococcus pyogenes were cultured from throat culture in 3703 (90%) patients, wound culture in 66 (1.7%) patients, otorrhea/middle ear aspiration fluid in 30 (0.8%) patients, blood culture in 12 (0.3%) patients, sputum culture in three (0.1%) patients. Sixty-six (1.7%) patients were hospitalised, 3748 (98.3%) patients were outpatients. In patients with invasive S. pyogenes infections, 66 (61.1%) samples were isolated from wound culture, 30 (27.8%) from middle ear aspiration culture, 12 (11.1%) from blood culture. Invasive S. pyogenes infection was present in 53 (49.1%) of children under three years old of age, nine (8.3%) of children between the ages of 3-5 years of age, 46 (42.6%) of children over five years old of age. Incidence of invasive S. pyogenes infections was found to increase during years (p< 0.001).
Sonuç: GAS'a bağlı invaziv hastalığın yaş altı çocuklarda daha sık olarak saptanmış ve yıllıkde göre hasta sayılarında artış dikkat çekmiştir. Streptococcus pyogenes özellikle yaş altı çocuklarda invaziv hastalık potansiyeli olan önemli bir mikroorganizmadır.

Anahtar Kelimeler: Streptococcus pyogenes, invaziv hastalık, üreme bölümleri, çocuklar

Conclusion: Invasive disease caused by GAS was found more common in children under three years old, and increase in cases was noted. Streptococcus pyogenes is an important pathogen, especially under three years old of age, with a potential to cause invasive infection.

Keywords: Streptococcus pyogenes, invasive disease, children, Group A Beta hemolytic streptococcus

Invazif grup A streptokokkal enfeksiyon; normalde steril olan bölgeden etkenin izole edilmesi veya da streptokokkal toksik sok sendromu, nekrotizan fasiit hastalarında yara yerinden S. pyogenes izole edilmesi olarak tanımlanmaktadır (9-12).

Çalışma için etik kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilen tüm hastaların bilgileri bilgisayar kılavuzlarında geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan kültürlerde S. pyogenes üremeleri olan 18 yaş altı hastalar dahil edilmiştir.

Istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Kimyasal istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, normal dağılımlı sürekli değişkenler için orantıya standart sapma, normal dağılımlı sürekli değişkenler için ortala standart sapma, normal dağılımlı sürekli değişkenler için oranda minimum-maksimum verilerle yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi kullanılırken. Değişkenler gruplar arasında Student’s T testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılabilir. p değerinin 0.05’in altında olduğu durum istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgarlar

Çalışma Ocak 2009-Temmuz 2019 yılları arasında ortalağın yaş 83 ± 35.4 ay olan, 1380 (%48.2)’i kız, 2019 (%51.8)’u erkek toplam 3899 hasta dahil edilmiştir. Streptococcus pyogenes üremelerinin 3703 (%90’)u boğaz kültüründen, 66 (%1.7’)si yara yeri kültürünü, 30 (%0.8’) kulak akıntısından, 12 (%0.3’)si kan kültürünün, 3 (%0.1’)ı balgam kültüründen izole edilmiştir. Alımı altı (%1.7’) üreme yatan hastalardan, 3748 (%98.3’) üreme ayaktan başvuran hastalardan izole edilmiştir (Tablo 1).

Boğaz kültüründen S. pyogenes üremesi olan tonsillit ne- deniyle başvuran 3703 hastanın ortalağının yaş 84 ± 33.5 ay (minimum: 9 ay, maksimum: 196 ay) olarak saptanmıştır. Boğaz kültüründen S. pyogenes üremesi olan hastaların 139 (%3.8’)u yaş altında, 575 (%15.5’) 3-5 yaş grubunda, 2969 (%80.2’) 5-15 yaş grubunda, 20 (%0.5’) si 15 yaş ve üstü grubunda saptanmıştır. Boğaz kültüründe S. pyogenes üremeleri en sık ilkbahar mevsiminde (n= 1388, %37.5) sonra sarısıyla kiş mevsiminde (n= 1147, %31), sonbahar mevsiminde (n= 661, %17.9) ve en az yaz mevsiminde (n= 507, %13.7) saptanmıştır. Iki yaş altında boğaz kültüründe S. pyogenes üremesi olan 12 (%27.3’)’si kız 44 hastanın ortalağının yaş 18 ± 3.5 ay (9-23 ay) olarak saptanmıştır. Yaş alta onda boğaz kültüründe S. pyoge-

Giriş

Grup A streptokoklar (GAS) veya diğer adıyla Streptococcus pyogenes (S. pyogenes), tonsillofarenjitin en yaygın bakteriyel etkenidir. Streptokoksk Jain her yaşta görülen, en sık okul çocuklarında ve adolesanlarda görülür. Coğrafı olarak GAS farenjiti ve piyodermi her yerde görülmekle birlikte piyodermi tropik iklimlerde ve sıcak mevsimlerde daha sıktır. Streptokoksk Jain ise olası olabilecek olaylar, üreme bölümlerinin, üreme alanıyla ilişkili olarak görülür (1).

Çalışma Ocak 2009-Temmuz 2019 yılları arasında ortalağın yaş 83 ± 35.4 ay olan, 1380 (%48.2)’i kız, 2019 (%51.8)’u erkek toplam 3899 hasta dahil edilmiştir. Streptococcus pyogenes üremelerinin 3703 (%90’)u boğaz kültüründen, 66 (%1.7’)si yara yeri kültürünü, 30 (%0.8’) kulak akıntısından, 12 (%0.3’)si kan kültürünün, 3 (%0.1’)ı balgam kültüründen izole edilmiştir. Alımı altı (%1.7’) üreme yatan hastalardan, 3748 (%98.3’) üreme ayaktan başvuran hastalardan izole edilmiştir (Tablo 1).

Boğaz kültüründen S. pyogenes üremesi olan tonsillit nedeniyle başvuran 3703 hastanın ortalağının yaş 84 ± 33.5 ay (minimum: 9 ay, maksimum: 196 ay) olarak saptanmıştır. Boğaz kültüründen S. pyogenes üremesi olan hastaların 139 (%3.8’)u yaş altında, 575 (%15.5’) 3-5 yaş grubunda, 2969 (%80.2’) 5-15 yaş grubunda, 20 (%0.5’) si 15 yaş ve üstü grubunda saptanmıştır. Boğaz kültüründe S. pyogenes üremeleri en sık ilkbahar mevsiminde (n= 1388, %37.5) sonra sarısıyla kiş mevsiminde (n= 1147, %31), sonbahar mevsiminde (n= 661, %17.9) ve en az yaz mevsiminde (n= 507, %13.7) saptanmıştır. Iki yaş altında boğaz kültüründe S. pyogenes üremesi olan 12 (%27.3’)’si kız 44 hastanın ortalağının yaş 18 ± 3.5 ay (9-23 ay) olarak saptanmıştır. Yaş alta onda boğaz kültüründe S. pyoge-
Table 1. Streptococcus pyogenes üremesi olan hastaların sosyodemografik özellikleri

| Boğaz kültürü (n) | 3703 |
|--------------------|------|
| Yaş*               | 83 ± 34.5 ay |
| Cinsiyet**         |      |
| Erkek              | 2019 (51.8) |
| Kız                | 1880 (48.2) |
| Yaş grubu**        |      |
| <3 yaş             | 139 (3.8) |
| 3-5 yaş            | 575 (15.5) |
| 5-15 yaş           | 2960 (80.2) |
| >15 yaş            | 20 (0.5) |
| Yara yeri kültürü (n) | 66 |
| Yaş*               | 4.8 ± 3.8 yıl |
| Cinsiyet**         |      |
| Erkek              | 24 (36.4) |
| Kız                | 42 (63.6) |
| Yaş grubu**        |      |
| <3 yaş             | 24 (36.4) |
| 3-5 yaş            | 4 (6.1) |
| 5-15 yaş           | 38 (57.6) |
| >15 yaş            | 0 (0) |
| Kulak akıntısı/aspirasyon kültürü (n) |      |
| Yaş*               | 34 ± 35.3 ay |
| Cinsiyet**         |      |
| Erkek              | 18 (60) |
| Kız                | 12 (40) |
| Yaş grubu**        |      |
| <3 yaş             | 20 (66.7) |
| 3-5 yaş            | 4 (13.3) |
| 5-15 yaş           | 6 (20) |
| >15 yaş            | 0 (0) |
| Kan kültür (n)     | 12 |
| Yaş*               | 34 ± 34.2 ay |
| Cinsiyet**         |      |
| Erkek              | 9 (75) |
| Kız                | 3 (25) |
| Yaş grubu**        |      |
| <3 yaş             | 9 (75) |
| 3-5 yaş            | 1 (8.3) |
| 5-15 yaş           | 2 (16.7) |
| >15 yaş            | 0 (0) |

*Ortalama ± standart eki ile gösterilmiştir.
**% ([n/n total])

nes üremesi olan hastaların başvuru tanları; 31 (%70.5)’inde üst solunum yolu enfeksiyonu, 9 (%20.5)’inde döküntü, 1 (%2.3)’inde lenfadenit, 2 (%4.5)’inde nedeni bilinmeyen ateş olarak saptanmıştır, 1 (%2.3)’inde tarama amaçlı boşak kültür alınılmıştır (Şekil 1, 2).

Yara yeri kültüründe S. pyogenes üremesi olan 66 hastanın ortalaması yaş 4.8 ± 3.8 yıl (8 gün-14 yaş) olarak kaydedilmiştir. Yara yeri kültüründe S. pyogenes üremesi olan hastaların 24 (%36.4)’ü üç yaş altında, 4 (%6.1)’ü 3-5 yaş grubunda, 38 (%57.6)’i 5-15 yaş grubunda saptanmıştır (Şekil 1, 2). Yara yeri kültüründe S. pyogenes üremesi olan hastalar, boşak kültür üremelerinden farklı olarak, en sık kız mevsiminde (n= 19, %28.8) sonra sırasıyla ilkbahar mevsiminde (n= 18, %27.3), yaş mevsiminde (n= 15, %22.7) ve en az sonbahar mevsiminde (n= 14, %21.2) başvurmuştur.

Perfore orta kulak İHH ile başvuran ve perfore akınlık/aspirasyon sıvısında S. pyogenes üremesi olan 12 (%40)’si kız 30 hastanın yaş ortalaması 34.7 ± 35.3 ay (36 gün-9 yaş ) olarak kaydedilmiştir. Kulak akınlık/aspirasyon sıvısından S. pyogenes üremesi olan hastaların 20 (%66.7)’si üç yaş altında, 4 (%13.3)’ü 3-5 yaş grubunda, 6 (%20)’si 5-15 yaş grubunda saptanmıştır (Şekil 1, 2). Perfore otitis media nedeniyle başvuran perfore kültürinden kale S. pyogenes üremesi olan hastalar boşak kültüründe olduğu gibi, en sık ilkbahar mevsiminde (n= 12, %40) sonra sırasıyla kiş mevsiminde (n= 10, %33.3), sonbahar mevsiminde (n= 6, %20) ve en az yaz mevsiminde (n= 2, %6.7) başvurmuştur.

Kan kültüründe S. pyogenes üremesi olan 3 (%25)’ü kız toplam 12 hastanın ortalaması yaş 34 ± 34.2 ay (1 gün-8 yaş) olarak kaydedilmiştir. Kan Kültüründe S. pyogenes üremesi olan hastaların 9 (%75)’i üç yaş altında, 1 (%83)’i 3-5 yaş grubunda, 2 (%16.7)’i 5-15 yaş grubunda saptanmıştır (Şekil 1, 2). Kan kültüründe S. pyogenes üremesi olan 12 hastanın başvuru tanıları; lenfadenit (n= 4, %33.3), akut otitis media (n= 4, %33.3), nedeni bilinmeyen ateş (n= 2, %16.7), sepsis (n= 1, %8.3) olarak bulunmuştur. Kan kültüründe S. pyogenes üremesi olan üç yaş altı dokuz hastanın başvuru tanıları; %27.3 hastanın lenfadenit (n= 4), bilinmeyen ateş (n= 2), akut otitis media (n= 2), sepsis (n= 1) olarak saptanmıştır.

Akut alt solunum yol enfeksiyonu nedeniyle yatırılan yaşları dört yaş, altı yaş ve 13 yaş olan hastanın balgam kültüründe S. pyogenes üremesi olmuştur.

İn vaziv S. pyogenes enfeksiyonu saptanan hastaların 66 (%61.1)’inda etken yara yeri kültüründen, 12 (%27.8)’inda kulak aspirasyon sıvısında, 12 (%61.1)’inde kan kültüründe izole edilmiştir. İnvaziv S. pyogenes enfeksiyonu saptanan 108 hastanın 53 (%49.1)’i üç yaş altında, 9 (%8.3)’ü beş beş yaş aralığındadır, 46 (%42.6)’sinden beş yaş üstü çocuk hastalarda saptanmıştır. Yillara göre invaziv hastalık görülme sikliği etkili faktörler arasında mevcut olup (p< 0.001) (Şekil 3).

**Tartışma**

Çalışmaya en sık boşak kültüründen olmak üzere, sırasıyla yara yeri kültür, kulak akınlık/aspirasyon sıvısı, kan kültüründen, balgam kültüründen olmak üzere S. pyogenes üremesi olan toplam 3899 hasta dahil edilmiştir. Boğaz kültüründen S. pyogenes üremesi olan hastaların büyük çoğunluğu literatürle uyumlu bir şekilde en sık 5-15 yaş grubunda olduğu saptanmıştır. Boğaz kültüründe S. pyogenes üremeleri literatürel uyumlu şekilde en sik ilkbahar mevsiminde sonra sırasıyla kiş,
Şekil 1. Yıllara göre *Streptococcus pyogenes* üremelerinin, üreme yerlerine göre değişimi.

Şekil 2. *Streptococcus pyogenes* üreme bölgelerinin yaş gruplarına göre değişimi.
sonbahar ve en az yaz mevsiminde saptanmıştır. *Streptococcus pyogenes* bakteriyemisi ve perfore otit sikliği üç yaş altında daha sık saptanmıştır. *S. pyogenes*e bağlı invaziv hastalık sikliğinin yıllara göre arttığı saptanmıştır.

Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan üç yaş altı 139 (%3.8) hastanın boğaz kültüründe *S. pyogenes* izole edilmiştir. Literatürde üç yaş altında tonsillofaranjit nedeni olarak *S. pyogenes* saptanan çalışmalar mevcuttur (12,13). Üç yaş altındaki 78 semptomatik çocuk hastanın %30’unda tonsillofaranjit etkeni olarak *S. pyogenes* saptanmıştır (13).

Çalışmada yara yerinde *S. pyogenes* üremesi en sık 5-15 yaş aralığındaki hasta grubunda ve invaziv hastalığın en sık prezentasyonu olarak saptanmıştır. Çocuklarda yapılan ve 370 hastanın dahil edildiği, invaziv *S. pyogenes* enfeksiyonu vakalarının incelendiği bir çalışmada, etkenin %70’inin, çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, yara yeri kültüründen izole edildiği saptanmıştır (14). Bir çalışmada, nekrotizan fasit ile başvuran 13 çocuk hastada en sik etken *S. pyogenes* olarak saptanmıştır (15).

Akut otitis mediannın en sıx rastlanan bakteriyel etkenleri *Streptococcus pneumoniae* (%40-50), tipendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (%30-40) ve *Moraxella catarrhalis’tir (%10-15). *Staphylococcus aureus’a ve anaeroplara seyrek rastlanır. A grubu streptokoklar büyük çocuklarda sıktr ve daha çok perforasyon ve mastoiditle ilişkilidir (16). Segal ve arkadaşlarının 11300 akut otitis media nedeniyle başvuran çocuk hastalarında, orta kulak sıvısınnın aspirasyon kültüründe %3 oranın *S. pyogenes* üremesi saptanmışlardır ve hastaların diğer etkenlere göre bizim çalışmamızda da olduğu gibi daha fazla oranı perfore otit ile başvurduklarını belirtilmiştirler (17). Bizim çalışmamızda da perfore otit nedeniyle başvuran ve kulak akıntıtı kültür alınan hastaların hepsiinde *S. pyogenes* üremesi saptanmıştır.

Kan kültüründe *S. pyogenes* üremesi olan hastaların %75’i üç yaş altında grupta saptanmıştır. Literatürde invaziv *S. pyogenes* enfeksiyonu olan 52 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kan kültüründe *S. pyogenes* bakteriyemisi, bizim çalışmamızda benzer şekilde, en sık üç yaş altında ve %11 olarak bulunmuştur (18).

Invaziv GAS enfeksiyonları insidansı 1900’lü yıllarda orta ortalarda beraber birçok ülkede son yıllarda artan insidans rapor edilmiştir (19,20). Meehan ve arkadaşlarının invaziv GAS enfeksiyonu tanıları alan 561 hasta yapılıışında çalışmada en yüksek insidans ≤4 yaş ve ≥75 yaş gruplarında görülmüştür; septik artritin çocuklarda daha sık görülüdüğü rapor edilmiştir (21). Bizim çalışmamızda invaziv *S. pyogenes* enfeksiyonu saptan 108 hastanın %53 (%49.1)’ü üç yaş altında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da septik artrit nedeniyle başvuran seksız yaşındaki bir hastanın kan kültüründe *S. pyogenes* izole edilmiştir.

AGS’lerin sebep olduğu invazif hastalıkların sıklığı 1980’li yılların ortasından beri tüm dünyada artmaktadır. Bu artışın nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, dikkatler AGS’lerin epidemiyolojik ve mikrobiyolojik özelliklerinde değişikliklere odaklanmıştır. Son çalışmalarda, gelişmiş ülkelerde invaziv enfeksiyonların oranı %2,5-3,5 iken, mortalite oranı %7-15 olarak bildirilmştir. Invaziv enfeksiyonlar ve mortalite oranları artışın tersine redirnlğinde, gelişmesi olan ülkelerin oranlarında gelişmiş ülkeler oranalın gelişmiş ülkeler orana oranlı derecede yüksek olduğu görülmektedir (19,20). Gelişmesi olan ülkeleri ait az sayıda epidemiyolojik ve mikrobiyolojik verilere göre, ölüm oranı

\[\text{Şekil 3. Yıllara ve yaş grubuna göre invaziv grup A streptokokkal hasta saylarının değişimi.}\]
%95’e varan invaziv hastalıklar saptanmıştır. Bizim çalışma-mızda da GAS’a bağlı invaziv hastalık üç yaş altında ciddi oranda daha sık olarak saptanmış ve yillara göre hasta sayılardında artış dikkat çekmiştir.

Sonuç olarak, yara yeri enfeksiyonu, perfore otit ile baş- vuran hastalarda S. pyogenes akılda tutulmalıdır. Son yıllarda invaziv hastalık gelişme oranı artmış olarak saptandığından daha çok epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onaylı: Çalışma için Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 43278876-929, Tarih: 2019).

Hasta Onami: Hasta onami alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir ve tasarım - KA; Dizayn - KA; Denetleme - Tüm yazarlar; Kaynaklar - KA; Veri toplanması ve/veya işleme - KA; Analiz ve/veya yorum - Tüm yazarlar; Literatür taraması - KA; Yazılış yazarı - KA; Eleştirel inceleme - Tüm yazarlar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarıını beyan etmiştir.

Kaynaklar

1. Bisno AL, Rubin FA, Cleary PP, Dale JB. Prospects for a group A streptococcal vaccine: rationale, feasibility, and obstacles-report of a National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop. Clin Infect Dis 2005;41:1150-6. [CrossRef]
2. Tan LK, Eccersley LR, Sriskanthan S. Current views of haemolytic streptococcal pathogenesis. Curr Opin Infect Dis 2014;27:155-64. [CrossRef]
3. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber, M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 2005;5:685-94. [CrossRef]
4. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2018.Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2015:732-44. [CrossRef]
5. Reichardt W. Streptococcus pyogenes. Contrib Microbiol 2001;8:90-101. [CrossRef]
6. Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of Streptococcus pyogenes. 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. [CrossRef]
7. Shulman ST, Bison AL, Clegg HW. 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 2012;55:e86-e102. [CrossRef]
8. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. Pediatrics 2010;126:e557-64. [CrossRef]
9. Watanabe S, Takemoto N, Ogura K, Miyoshi-Akiyama T. Severe invasive streptococcal infection by Streptococcus pyogenes and Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis. Microbiol Immunol 2016;60(1):1-9. [CrossRef]
10. Streptococcus pyogenes infection in pediatrics: from pharyngotonsillitis to invasive infections]. An Pediatr (Barc). 2018;88(2):75-81. [CrossRef]
11. Hua CZ, Yu H, Xu HM, Yang LH, Lin AW, Lyu Q, et al. A multi-center clinical investigation on invasive Streptococcus pyogenes infection in China, 2010-2017. BMC Pediatr 2019;19(1):181. [CrossRef]
12. Schwartz RH, Hayden GF, Wientzen R. Children less than three-years-old with pharyngitis. Are group A streptococci really that uncommon? Clin Pediatr (Phila) 1986;25(4):185-8. [CrossRef]
13. Woods WA, Carter CT, Schlager TA. Detection of group A streptococci in children under 3 years of age with pharyngitis. Pediatr Emerg Care 1999;15(5):338-40. [CrossRef]
14. Seale AC, Davies MR, Anampiu K, Morpeth SC, Nyongesa S, Mwarumba S, et al. Invasive Group A Streptococcus Infection among Children, Rural Kenya. Emerg Infect Dis 2016;22(2):224-32. [CrossRef]
15. Bingöl-Koloğlu M, Yıldız RV, Alper B, Yağmurlu A, Çiftçi E, Gökçora IH, Ince E, Emiroğlu M, Dindar H. Necrotizing fasciitis in children: diagnostic and therapeutic aspects. J Pediatr Surg 2007;42(11):1892-7. [CrossRef]
16. Segal N, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Acute otitis media caused by Streptococcus pyogenes in children. Clin Infect Dis 2005;41:35-41. [CrossRef]
17. Wong CJ, Stevens DL. Serious group A streptococcal infections. Med Clin North Am 2013;97(4):721-36. [CrossRef]
18. Arias-Constanti V, Trenchs-Saine de la Maza V, Sanz-Marcos NE, Guitart-Pardellans C, Gené-Giralt A, Luaces-Cubells C. Invasive disease by Streptococcus pyogenes: patients hospitalized for 6 years. Enferm Infecc Microbiol Clin 2018;36(6):352-356. [CrossRef]
19. Sánchez-Encinales V, Ludwig G, Tamayo E, Garcia-Arenzana JM, Muñoz-Almagro C, Montes M. Molecular Characterization of Streptococcus pyogenes causing invasive disease in pediatric population in Spain A 12-year Study. Pediatr Infect Dis J 2019;38(12):1168-72. [CrossRef]
20. Meehan M, Murchan S, Gavin PJ, Drew RJ, Cunney R. Epidemiology of an outbreak of invasive group A streptococcal infections in Ireland, 2012-2015. J Infect 2018;77(3):183-90. [CrossRef]