

KLİNİK SERİLER

ÇOCUK YAŞ GRUBUNDA A GRUBU BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOKSİK ÜST SOLUNUM YOLLARI ENFEKSİYONLARININ PENİSİLİN DERİVELERİ İLE TEDAVİSİ

TREATMENT OF GROUP A BETA-HEMOLYTIC STREPTOCOCCAL UPPER
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS WITH PENICILLINE DERIVATES
IN CHILDREN

Figen KOLOĞLU
Işın YAPRAK
Savaş KANSOY
Suat ÇAĞLAYAN
Sevin ERGİN

SUMMARY

Three hundred thirty-seven patients with upper respiratory tract infection between the ages of 4-14 years were admitted to Social Security Tepecik Teaching Hospital Pediatric Clinics during the period of February 1990 - November 1990 of these 237 laboratory confirmed cases of Group A beta-hemolytic streptococcal upper respiratory tract infections were treated with 4 different penicilline derivates in 5 different treatment groups.

It was shown that there were no statistical difference between the treatment groups both in the acute phase treatment and the bacterial eradications.

(Key words: Upper respiratory tract infection, penicilline derivates, Group A beta hemolytic Streptococci)

ÖZET

S.S.K. Tepecik Hastanesi Çocuk Polikliniklerine 14.02.1990 - 12.11.1990 tarihleri arasında başvuran ve akut "Üst solunum yolu enfeksiyonu" tanısı olan 4-14 yaşları arasındaki 337 olgu, çalışmamız kapsamına alınmış ve boğaz kültüründe ve/veya strep A enzim immunoassay ile A grubu beta-hemolitik streptokok tespit edilen 237 tanesi 4 değişik penisilin derivesinin (prokain penisilin, kombine penisilin, penisilin V, benzetine penisilin) oluşturduğu 5 ayrı tedavi protokolu ile sağaltılmışlardır.

Tedavi protokollerinin akut dönem etkinlikleri ve bakteri eradikasyonları yönünden birbirine üstünlükleri olmadığı ve aralarında istatistiksel bir anlam farkı bulunmadığı gösterilmiştir.

(Anahtar Kelimeler: Üst solunum yolu enfeksiyonu, Penisilin derivelere, Grup A beta hemolitik streptokok)

A grubu Beta-hemolitik Streptokoklar (GABHS) özellikle, okul çağı çocuklarında streptokoksik farenjitin en önemli nedenidirler. Bakterinin varlığını ortaya koymak için; boğaz kültürü, kültürde gruplandırma yöntemleri, hızlı antijen testleri ve serolojik markerlar kullanılmaktadır.

Grup A Beta-hemolitik Streptokok'ların etken olduğu boğaz enfeksiyonları tedavi edilmezse akut dönemde süpüratif, geç dönemde akut romatizmal ateş ve akut poststreptokoksik glomerulonefrit gibi non-süpüratif komplikasyonlara yol açmaktadır. Akut klinik toksisiteyi azaltmak, komplikasyonları, bulaşmayı, rekürren enfeksiyon riskini en aza indirmek yada önlemek için antibiyotik tedavisi gerekmektedir.

Şimdiye dek streptokoksik boğaz enfeksiyonlarının tedavisinde pekçok antibiyotik, etkinlikleri yönünden, birbirleriyle karşılaştırılmışlardır. Penisilin; amoksisilin, sefalosporin, eritromisin ile karşılaştırılmış en başarılı ve en güvenilir drog olarak belirtilmiştir. Ancak penisilin deriveleri kendi aralarında, birbirlerine olan üstünlükleri açısından, hiç karşılaştırılmamışlardır.

Bu çalışmamızda prokain penisilin, benzetin penisilin, kombine penisilin, oral penisilin V deriveleri ve bunlarla oluşturulan 5 ayrı tedavi protokolu Grup A Beta hemolitik Streptokoklara olan etkinlikleri yönünden birbirleriyle karşılaştırılmışlardır. Ayrıca, boğazda bakterinin varlığı kısa sürede ortaya koyabilen hızlı-antijen saptama yöntemi olan strep-A'nın değerliliği incelenmiş, boğaz kültür vasatlarında insan kanı kullanımının ne gibi yanlışlıklara yol açabileceği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

S.S.K. Tepecik Çocuk Hastanesi Polikliniği'ne 14. 2. 1990 - 12. 11. 1990 tarihleri arasında akut üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran, son 10 gündür antibiyotik almamış olan 4 - 14 yaşları arasındaki 337 olgu ele alınmıştır. Olgulardan ancak 237 tanesi çalışma kapsamında incelenmiş, diğerleri çeşitli nedenlerle çalışma dışı

bırakılmıştır.

Hastaların yaş, cins, adres ve adı-soyadı belirlendikten sonra, olgularda ateş, tonsil hiperemisi, hipertrofi + hiperemi, servikal lenf adenopati ve kritik tonsillitin varlığı aranmış, bu bulgulardan en az 3 tanesine sahip olan hastaların akut üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmekte olduğu kabul edilmiştir.

Grup-A Beta-hemolitik Streptokokların boğazdaki varlığını göstermek amacıyla, o gün boğaz kültürü + strep A testi yapılmıştır. İlacın akut dönemde etkinliğini ve Grup A beta-hemolitik streptokokları eradike edebilme oranını göstermek amacıyla 237 olgu boğaz kültürleri "5-7" ve "13-15" günlerde yinelenmiştir.

Boğaz kültürü uygulamasında kültürler steril eküvyonlu buyyon tüpü ile tonsil üzerinden alınmıştır. Alınan örnekler 1 saat içerisinde insan kanlı agar ekilmiş, 37° C' de 18-24 saat edildikten sonra değerlendirilmiştir.

Hastalıkta çabuk sağaltıma başlama ile; semptomlar kısa sürede kaybolmakta (1-5, 11, 12) komplikasyonların görülme oranı önemli ölçüde azalmaktadır (3, 11, 12). İşte bu nedenle, o gün Grup A Betahemolitik streptokok varlığını hızlı şekilde koyabilen direk-antijen testi her vakada uygulanmıştır. Bu amaçla ticari bir firmanın "Cards-Strep A" testi kullanılmıştır.

Boğaz kültüründe beta-hemolitik olarak üreyen streptokokları da kanlı agar vasatında gruplandırabilmek amacıyla, rastgele 51 vakaya, ticari bir firmanın preparatı olan "Strep-Slide" testi (latex-lamaglutinasyon) uygulanmıştır.

Akut üst solunum yolları enfeksiyonu bulguları ile başvurup, direk-antijen testi ve/veya boğaz kültüründe Beta hemolitik varlığı (+) olan her vakaya hemen sağaltım başlanmıştır. 4 grup penisilin drivesinin oluşturduğu 5 ayrı tedavi protokolu hastalara rasgele usulüyle verilmiştir. Penisilin doz ve verilmiş şekilleri (Tablo-1)'de görülmektedir.

Çalışmamız sırasında penisilin derivelelerinin Betahemolitik Streptokoklara olan etkinliklerinin yayın-lara göre düşük bulun-

TABLO 1: Tedavi Protokolleri

Penisilin Türevi	Doz	Veriliş Yolu	Veriliş Süresi
P.P.G. (1. grup)	800.000 Ü	IM tek doz	10 gün
Penisilin V (2. grup)	100.000 Ü/kg	PO 3 eşit doz	10 gün
B.P.G. (3. grup)	1.200.000 Ü	IM tek doz	Tek enjeksiyo
Kombine Penisilin (4. grup)	600.000 Ü B.P.G. 300.000 Ü P.P.G. 300.000 Ü K.P.G.	IM tek doz	2 gün üst üste
P.P.G. + B.P.G. (5. grup)	800.000 Ü P.P.G. + 1.200.000 Ü B.P.G.	IM 2X1 IM 1X1	3 gün 4 gün
P.P.G.: Prokaine Penisilin G B.P.G.: Benzatin Penisilin G K.P.G.: Kristaline Penisilin G			

ması nedeniyle, boğaz kültürü vasatlarında insan kanı kullanılmasının bu sonucu etkileyebileceği düşünülerek (11), aynı koşullarda 50 vaka daha çalışılmış, bunlardan o gün alınan boğaz kültürleri % 5 koyun kanlı agar ekilmiştir. Bu son 50 olguya sadece 1. ve 2. tedavi protokolleri uygulanmış, ilaç etkinliği yalnızca 13. ve 15. günler arasında alınan boğaz kültürlerinde bakteri üremesine dayanılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada önem kontrolları X2 analiz yöntemiyle yapılmıştır.

BULGULAR

Akut üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran 337 olgunun 258 (% 76,55)' inde A grubu beta - hemolitik streptokok tespit edilmiştir. Yaş ortalaması 8,5 (+/- 2,92) olarak bulunmuştur. 237 olgu çalışma kapsamında değerlendirilmiş, 117 (% 49,36)' si kız, 112 (% 50,64)' si erkek hasta olarak gruplandırılmıştır.

Tedavi grubuna göre dağılımları incelendiğinde; 1. tedavi grubunda 48 (% 20,25), 2. tedavi grubunda 46 (% 19,40), 3. tedavi grubunda 50 (% 21,09), 4. tedavi grubunda 42 (% 17,55), 5. tedavi grubunda 51 (% 21,51) hasta ele alınmıştır.

Boğaz kültür vasatında üreyen beta - hemolitik streptokoklar strep-slide testi ile 51 vakada gruplandırılmış ve 45 vakada A grubu saptanmıştır. (% 88,24).

Boğazda A grubu beta-hemolitik streptokokların varlığını hasta başına 5 dk. içinde ortaya koyabilen strep A testi toplam 237 olguya uygulanmış, 161 (%67,93)' inde test A grubu beta-hemolitik streptokokların varlığını göstermiştir. Strep-Slide testi sabite olarak alındığında, bu hızlı antijen saptama yöntemi olan strep A' nın sensitivitesi % 31,12, spesifitesi % 83,32, pozitif prediktiv değeri % 24, negatif prediktiv değeri % 86 olarak bulunmuştur.

Tedavinin akut döneminde 5-7. gün alınan kontrol kültür sonuçlarına göre 5 grup tedavi planının birbirlerine üstünlükleri yoktur ($P>0.05'$ tir) (Tablo - 2).

TABLO 2: Tedavi Gruplarının Akut Dönem (5. - 7. gün) Sonuçları

Tedavi grubu (Tedavi tipleri)	Hasta Sayısı	Yüzde X	Üreme Olmayan olgu	Yüzde X
GRUP 1 P.P.G.	48	20.25	20	41.66
GRUP 2 Penisilin V	46	19.40	11	23.95
GRUP 3 B.P.G.	50	21.09	11	22
GRUP 4 Kombine Penisilin	42	17.75	14	33.33
GRUP 5 P.P.G.+B.P.G	51	21.51	22	43.13
TOPLAM	237	100	78	32.91

Aynı penisilin derivelere Beta hemolitik Streptokokları eradike edebilme oranlarını saptamak için 13. - 15. günlerde alınan 2. kontrol boğaz kültürü sonuçlarına göre 5 ayrı tedavi protokolunun yine birbirlerine üstünlükleri yoktur ($P > 0.05$ ' tir) (Tablo - 3).

TABLO 3: Tedavi Gruplarındaki Eradikasyon Yüzdeleri

Tedavi grubu (Tedavi tipleri)	Hasta Sayısı	Yüzde X	Üreme Olmayan olgu	Yüzde X
GRUP 1 P.P.G.	48	20.25	25	52.08
GRUP 2 Penisilin V	46	19.40	28	60.86
GRUP 3 B.P.G.	50	21.09	24	48
GRUP 4 Kombine Penisilin	42	17.75	22	52.38
GRUP 5 P.P.G.+B.P.G	51	21.51	36	70.50
TOPLAM	237	100	135	56.96

Çalışmamız sırasında genel anlamda penisilinlerin A grubu beta - hemolitik streptokoklara olan etkinlik yüzdeleri düşük olup, yayınlara uymamaktadır. Bunun boğaz kültür vasatlarında koyun kanı yerine insan kanı kullanılmasından kaynaklanacağı düşünülecek uygun şartlarda çalışılan 40 vaka sonucunda, sadece 13. - 15. günlerde yapılan eradikasyon amaçlı kontrol kültürlerine göre sonuçlar şöyledir:

a) 1. ve 2. tedavi gruplarının birbirlerine üstünlükleri yoktur (Tablo - 4).

TABLO 4: Kültür Vasatında Koyun Kanı Kullanılan 40 Olgunun Eradikasyon Sonuçları

Hasta grubu (Tedavi tipi)	Hasta Sayısı	Yüzde X	Üreme Olmayan olgu	Yüzde XX
GRUP 1 P.P.G.	18	45	17	94.44
GRUP 2 Penisilin V	22	55	21	95.45
TOPLAM	40	100	38	95

X = Dikey yüzde Standart $x^2 = 3.841$
 XX = Yatay yüzde
 $x^2 = 0.01$
 SD = 1
 P > 0.05

b) Sadece 1. grup tedavi planının insan ve koyun kanlı agar kullanılarak yapılan kontrol kültürlerine göre karşılaştırılmasında koyun kanlı agarda penisilin etkinliği % 94,44 bulunmuştur. ($P < 0.05$) (Tablo - 5).

TABLO 5: Prokain Penisilin-G Etkinliğinin İnsan ve Koyun Kanlı Agar Kullanımına Göre Karşılaştırılması

Besi Yeri Tipi	Hasta Sayısı	Yüzde X	Üreme Olmayan olgu	İlaç etkinliği Yüzde XX
İnsan kanlı Agar	48	72.72	25	52.08
Koyun kanlı Agar	18	27.28	17	94.44
TOPLAM	66	100	42	63.63

X = Dikey yüzde Standart $x^2 = 3.841$
 XX = Yatay yüzde
 $x^2 = 0.01$
 SD = 1
 P < 0.05

c) Sadece 2. grup tedavi planının insan ve koyun kanlı agar kullanılarak yapılan kontrol kültürlerine göre karşılaştırılmasında penisilin etkinliği, koyun kanlı agarda % 95,45 bulunmuştur. ($P < 0,05$) (Tablo - 6).

TABLO 6: Oral Penisilin-V Etkinliğinin İnsan ve Koyun Kanlı Agar Kullanımına Göre Karşılaştırılması

Besi Yeri Tipi	Hasta Sayısı	Yüzde X	Üreme Olmayan olgu	ilaç etkinliği Yüzde XX
İnsan kanlı Agar	46	72.72	28	60.86
Koyun kanlı Agar	22	27.28	21	95.45
TOPLAM	68	100	49	72.05

X = Dikey yüzde Standart $x^2 = 3.841$
 XX = Yatay yüzde
 $x^2 = 0.01$
 SD = 1
 P < 0.05

TARTIŞMA

Komplikasyonları ile önem kazanan streptokokkal farenjit en sık 4 - 14 yaşları arasında görülmektedir (2, 7, 13). Çalışmamızda üst solunum yollarında A grubu beta - hemolitik streptokok saptadığımız 237 olgumuzun ortalama yaşı 8,05 (+/- 2,92)' dir. Olgularımızın kız ve erkek oranları birbirine çok yakındır. Yapılan çalışmalarda hastalığın her iki cinste de eşit oranda görüldüğü bildirilmektedir (3). Akut üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran hastalarda grup A beta - hemolitik streptokok saptama oranı yayınlarda % 80' lerdedir (1-3, 6-9). Bu bizim bulduğumuz % 76,55 oranıyla uyum göstermektedir.

Boğaz kültürü sonucu beklerken geçecek sürede hastayı antibiyotiksiz bırakmak bir risk yaratacağından, bakterinin boğazdaki varlığını 5 dakika gibi kısa sürede gösterebilen Strep - A testi her vakaya uygulanmış ve değerlendirilmesi yapılmıştır. Bir enzim immunoassay yöntemi olan test, 1980 yılı başlarında oldukça güvenilir ve yararlı ola-

rak bildirilirken sonraları Gerber ve arkadaşları bunun aksini savunmuşlardır. Kaplan ve arkadaşları da Grup A beta - hemolitik streptokokları en iyi gösterme yolunun kültür + hızlı antijen saptama testleri' nin aynı anda kullanılması olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda testin sensitivitesi % 31,2, sensitivitesi % 83,2 gibi düşük değerlerde bulunmuş ve literatürle uyum sağlamıştır (10, 14, 15).

Boğaz kültürü vasatlarında beta - hemolitik olarak üreyen streptokoklar bir direk latex aglütinasyonu olan Strep-Slide testi ile gruplandırılmış, % 88,24 ile A grubu en çok üreyen grubu oluşturmuştur. Sonuç literatürle uyum göstermektedir (16).

A grubu beta-hemolitiklerin oluşturduğu farenjit' in en etkin ilacı penisilin' dir. Vakit geçirmeden başlanan penisilin tedavisi klinik bulguları düzeltmekte, bakteriyi eradike etmekte, erken süpüratif ve geç nonsüpüratif komplikasyonları önlemektedir (2).

Ülkemiz koşullarında çeşitli nedenlerle kilinisyen "hangi penisilin derivesi ile sağlatılm?" sorusuyla karşı karşıya kalmakta ve buna somut bir yanıt aramaktadır. Bazı yayınlarda oral penisilin benzatine penisilin-G' ye (3, 18), bazılarında benzatine penisilin'e üstün bulunmuş (2, 11), kombine penisilin ise en az benzatine penisilin-G kadar etkin olarak belirtilmiştir (8). Bazı çalışmalarda da benzatine penisilin-G ve oral penisilin aynı oranlarda başarılı bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızda 5. grup tedavi planı (günde 2 kez prokaine penisilin-G) klinik tabloya daha çabuk hakim olabilmek, akut dönemde bakteri üremesini en aza indirebilmek, toplam enjeksiyon sayısını azaltmak ve 4. gün yapılan benzatine penisilin-G ile grup A beta -hemolitik streptokok'un tam eradikasyonunu sağlayabilmek amacıyla planlanmıştır.

Doğal penisilin derivelerinin grup A beta -hemolitik streptokok'lara olan etkinliği % 90'ın üzerinde olarak belirtilmektedir (1, 2, 17). Bizim çalışmamızda ise akut dönemde tüm penisilin derivelerinin etkinlikleri % 41-43 arasında değişmekte, bakteri eradikasyonu anlamına gelen 2 kontrol kültürlerine göre de oran % 52 - 70 arasında değişmektedir. Düşük etkinliğe karşın hem akut dönem

tedavisi hem de bakteri eradikasyonunu gösteren kültür sonuçlarına göre 5 grup tedavi planının birbirlerine üstünlükleri bulunamamış ve istatistiki bir anlam farkı gözlenememiştir ($P>0.05$).

Çalışmamızda göze çarpan bir başka nokta da, tüm penisilin derivelerinin etkinliklerinin düşük düzeylerde bulunmuş olmasıdır. Gerçi son yıllarda tonsiller dokuda beta-laktamaz üreten bakterilerin varlığı (4), sık ve gereksiz penisilin uygulanması ve mikroflora'nın değişimi (19), gibi sebepler ileri sürülmüşse de yine de ortalama % 40-70' lerde seyreden etkinlik oldukça düşük olup nedeninin aydınlatılması gerekmektedir.

Bu çalışmamızda boğaz kültür vasatlarında insan kanı kullandık. İnsan kanı ile hazırlanmış besi yerlerinde hemophilus hemoliticus ve corynebakterium grubu mikroorganizmalar kolaylıkla üreyebilmekte ve grup A beta-hemolitik streptokok kolonileri ile karıştırılabilmektedir (11). Böylece kullanılan tedaviye karşın, yanlış olarak, grup A beta-hemolitik streptokokların üremeye devam ettiği yorumuna neden olmakta ve penisilin türevlerini, streptokoklara, beklenenden daha az etkili gibi göstermektedir.

Bu durumu kanıtlamak için, koyun kanlı agar kullanılarak 40 vakalık ek çalışma yapılmıştır. Prokain penisilin 6 ve oral penisilin olmak üzere 2 derivinin grup A beta-hemolitik streptokoklara olan etkinlikleri 5-7. gün alınan kontrol kültürleri ile araştırılmıştır. Etkinlik bu kez % 94-95 gibi beklenen düzeylerde bulunmuştur. Sonuçlar literatür ile uyumludur (3, 17, 20). Bu iki derivinin insan kanlı agar ve koyun kanlı agarda streptokoklara etkinlik yüzdeleri arasında % 40 gibi bir fark bulunmuş olup, istatistiki bir anlam taşımaktadır ($P = 0.05$).

Sonuç olarak, A grubu beta-hemolitik streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonları penisilin ile tedavi edilmelidirler. Değişik penisilin deriveleri arasında akut dönem etkinlikleri ve bakteri eradikasyonu yönünden fark yoktur. Koşullara uygun penisilin derivesi tedavi için seçilebilir.

Ayrıca, boğaz kültürü vasatlarının insan kanı ile hazırlanmasının hekimler yönünden yanlış yorumlara neden olabile-

ceği, hastalar açısından ise gerekmediği halde uzun süre ilaç kullanma ve ekonomik yük gibi sakıncalar doğuracağı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Krugman S, Katz S. *Infectious Diseases of Children; Group A streptococcal infections*. 7th Ed. St Louis: CV Mosby Comp; 1981: 378.
2. Dobson S R M. Group A streptococci revisited. *Arch Dis Child* 1989; 64: 977-80.
3. Feigin R D. Streptococcal infections. In: Behrman and Vaughan, *Nelson Textbook of Pediatrics*. 13th Ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1987: 576-80.
4. Brook I. Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta-hemolytic streptococci; a randomized study comparing penicillin and amoxicillin/clavulanate potassium. *J Antimicrob Chemother*.
5. Lowy F. Penicillins, antibiotics and infections. In: Edberg S C, Berger S A, Krugman. Livingstone C. New York; 1983:161-6.
6. Komfeld D, Hubbard C. A four year study of occurrence of beta-hemolytic streptococci in 64 school children. *N Engl J Med*. 1961; 211: 64.
7. Powers G F, Boisvert P L. Age as a factor in streptococcus. *J Pediatrics*. 1944; 25: 481.
8. Kim Y B, Watson D W. Streptococcal exotoxins. Biological and pathological properties. In: Wannamaker L, Matsen J (eds). *Streptococci and Streptococcal Diseases*. New York: Academic Press; 1972: 33-50.
9. Kaplan E L, Top E H, Dudding B A. Diagnosis of streptococcal pharyngitis differentiation from carrier state in the symptomatic child. *J Inf Dis*, 1974: 123-90.
10. Gerber A M, Facklam R, Randolph M. New calorimetric test for rapid diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatrics*, 1989; 113: 457-9.
11. Ducate M J, Hovard B J. *Streptococci Clinical and Pathogenic Microbiology*. St Louis: CV Mosby Comb; 1987: 245-65.
12. Brien H J, Bass J W. Streptococcal pharyngitis. Optimal site for throat culture. *J Pediatr*, 1985; 106: 761-3.
13. Douglas K M, Miles H, Hansman D, Bollen M. Acute tonsillitis in children microbial pathogens in relation to age. *Pathology*, 1984; 16: 79-82.
14. Gerber M A. Diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis*, 1989; 8: 820-4.
15. Facklam R R. Specificity study of kits for detection of group A streptococci directly from throat swabs. *J Clin Micro*, 1987; 50: 504-8.
16. Lancefield R C. A serological differentiation of human and other groups hemolytic streptococci. *J Exp Med*, 1973; 57: 571-2.
17. Demirel S. SSYB Atatürk Ç.E.K. Keçiören yetiştirme yurtlarında 0-6 yaş arası çocuklar ile bakıcılarının boğaz florasında GABHS ve antibiyotiklere hassasiyet. Ankara. *Uzmanlık tezi*, 1977.
18. Gerber M A, Spaccidocini L J, Wright L L, Kaplan A. Twice daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *AJDC*. 1985; 139: 1145-8.
19. Gastanady A S, Kaplan E L, Huwre B B, Wannamaker L W. Failure of penicilline to eradicate GABHS during an outbreak of pharyngitis. *Lancet*, 1980; 2: 498-502.
20. Büyükgebiz A, Büyükgebiz B. Çocukluk çağı grup A tonsillo-farenjitlerinin tedavisi, *Dirim*, 1988; 1-2: 30-3.