

بررسی شیوع حاملین استرپتوكوک بتاهمولیتیک گروه A و نقش آن در تیتر ASO در دانش آموزان شهر کاشان طی سال ۱۳۷۵

محمود صفاری ^{**} ، احمد پیروزمند ^{*} ، دکتر غلام رضا والی

دکتر احمد خورشیدی ^{*}

خلاصه

سایقه و هدف: نظر به شیوع عفوت‌های مربوط به استرپتوكوک گروه A در کودکان و نوجوانان و عوارض ناشی از این عفوت‌ها و به منظور تعیین میزان شیوع حاملین این باکتری و همچنین تعیین نقش آن در تیتر دانش ASO، این تحقیق بر روی دانش آموزان ۱۵-۷ ساله شهر کاشان طی سال ۱۳۷۵ انجام گرفت.

مواد و روشها: روش تحقیق در مرحله اول توصیفی و بر روی ۹۶ نفر با انتخاب نمونه گیری تصادفی و روش تحقیق در مرحله دوم هم‌گروهی (Cohort) و بر روی ۱۷ نفر صورت پذیرفت. با سوآب استریل از حلق آنها نمونه گرفته شده و به محیط انتخابی حاوی کریستال ویوله و محیط بلادآگار انتقال یافت. سپس پلیت‌ها را به آزمایشگاه دانشکده پزشکی منتقل و در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکویه گردیدند. بعد از ۲۴ ساعت باکتری را به کمک مرفلولوژی کلینی، همولیز بنا، آزمایش کاتالاز، حساسیت به دیسک یاسیتراسین و مقاومت به سولفومتوکسازول - تری متیوریم، باکتری تشخیص داده شده و پس از ۱۵ روز از روی اسم مفرمه و نام دانش آموز از دانش آموز حامل ۵ سی سی خون و به همان تعداد از افرادی که مسلم بودند نیز ۵ سی سی خون گرفته و به سرعت به آزمایشگاه منتقل و تعیین تیتر ASO به روش ماکرو انجام گرفت.

یافته‌ها: میزان حدآسازی باکتری از محیط انتخابی و بلادآگارد کاملاً یکسان بود. تعداد حاملین ۸/۸۵ درصد بود که این میزان در پسران ۵/۵ درصد و در دختران ۹/۹۶ درصد بود. بیشترین شیوع حاملین در سن ۱۳ سالگی معادل ۷/۲۳ درصد و کمترین در سن ۱۱ سالگی معادل ۱/۲ درصد بود. میزان شیوع حاملین در مناطق مختلف کاشان متفاوت بود. به علاوه میزان شیوع حاملین نیز بر حسب تعداد فرزندان خانواده نیز متغیر است. مقایسه تیتر ASO در حاملین و گروه شاهد نشان می‌دهد که ۶/۱۷ درصد از حاملین دارای تیتر غیرطبیعی بیشتر از $\frac{1}{25}$ بودند، در حالی که در گروه شاهد تنها ۱/۱ درصد دارای تیتر غیرطبیعی بودند ($P < 0.0001$). تتجه این که حامل بودن باکتری می‌تواند باعث افزایش تیتر ASO افراد گردد.

نتیجه‌گیری: با توجه به شیوع این باکتری بین دانش آموزان و با توجه به عوارض دیررس غیرقابل جبران ناشی از باکتری توصیه می‌گردد اقدامات بهداشتی و درمانی لازم در این جهت به عمل آید و همچنین نظریه شیوع بالای تیتر در غیرطبیعی محترم ASO بین حاملین، تفسیر این آزمایش به خصوص در کودکان و نوجوانان یاستی مورد توجه پژوهشگران و کادر درمانی قرار گیرد.

وازگان کلیدی: ASO (Antistreptolysin O)، حاملین، استرپتوكوک بتاهمولیتیک گروه A

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کاشان، گروه میکروب شناسی

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کاشان، گروه بیوشیمی

مقدمه

چهار منطقه شامل منطقه یک شامل مدارس مرکز شهر، منطقه ۲ شامل مدارس شمال شرقی، منطقه ۳ شامل مدارس شمال غربی و منطقه ۴ شامل مدارس جنوبی بودند. نمونه‌گیری به روش تصادفی چند مرحله‌ایی می‌باشد و مدارس در مرحله اول به روش خوشایی و در مرحله بعدی به روش ساده تصادفی از ۲۲ مدرسه مناسب با تعداد دانش آموز هر منطقه و کلاس انجام گرفت. حداقل نمونه از یک کلاس ۲ و حداکثر ۴ بود. هم زمان با نمونه‌گیری، خصوصیات جنس، سن، کلاس، سابقه ابتلاء به فارنزیت اخیر و تعداد فرزندان خانواده از وی گرفته می‌شد.

کشت و تشخیص باکتری - نمونه با سواب استریل گرفته شده از گلو، به محیط بلا داگار حاوی خون دفیرینه گوستندی و هم چنین محیط انتخابی حاوی ۰/۰۰۰۲ درصد کریستال ویوله انتقال یافت و کشت می‌گردد. سپس پلیت‌ها را بعد از کشت استریل در ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده و بعد از ۲۴ ساعت کلنی‌های بناهمولیتیک ۱-۲ میلی‌متری را جدا کرده و با رنگ آمیزی گرم، آزمایش کاتالاز، سنجش حساسیت به باسیتراسین (۰/۰۴ واحدی) و سنجش مقاومت به سولفامتوکسازول - تری متیپریم، باکتری تشخیص داده شد.

آزمایش ASO - از دانش آموزان حامل باکتری بعد از ۱۵-۱۰ روز با توجه به نام مدرسه و نام و نام خانوادگی، ۵ سی سی خون گرفته و نمونه به سرعت به داشکده پیزشکی منتقل و تیتر ASO به روش ماکرواندازه گیری گردید. هم چنین هم زمان نیز از دانش آموزی از همان کلاس که سالم بودن او تایید شده بود نیز یک نمونه خون به عنوان گروه شاهد گرفته و تیتر ASO او سنجیده می‌گردید. کسانی که تیتر آنها بیش از $\frac{1}{25}$ واحد تود (Todd Unit) بود به عنوان تیتر غیرطبیعی تلقی می‌شد.

شیوع حاملین با فاصله اطمینان (Confidence Interval) با احتمال ۹۵ درصد در جامعه برآورد گردید. هم چنین خطر نسبی (Relative Risk) و خطر متنسب (Attributed Risk) وجود استرپتوكوک بناهمولیتیک گروه ۸ در بروز تیتر غیرطبیعی ASO مشخص شد.

استرپتوكوک گروه ۸ یکی از خطربناک ترین باکتری‌های است که علاوه بر عفوت‌های مختلف، عوارض دیررس غیرچرکی نیز ایجاد می‌کند. محل طبیعی این باکتری در ناحیه لثه‌اوی حلق است. این باکتری از حاملین یا بیماران از طریق ذرات ریز تنفسی طی سرفه یا عطسه به هوا پرتا شده وارد بدن دیگران می‌گردد (۱). در موارد متعدد اندازه گیری تیتر (Antistrepto Lysin O) ASO در عفونتها ناشی از این باکتری و تفسیر آن با توجه به علایم بالینی می‌تواند قابل اهمیت باشد (۲،۳). مطالعات زیادی نشان داده است که ممکن است بین حامل بودن و بالابودن تیتر ASO ارتباط وجود داشته باشد (۴،۵) و این مهم می‌تواند متاثر از عوامل متعدد مثل وضعیت اقتصادی - اجتماعی و آب و هوایی وغیره باشد (۱). به علاوه گزارشاتی مبنی بر عفونتها ای استرپتوكوکی شدید در بیماران مبتلا به ایدز و افزایش تیتر ASO (۶) در آنها و همچنین نقش آتنی ژنهای این باکتری در زخم‌های دهانی و همراه با افزایش تیتر ASO (۷) و پیدایش IgM در بعضی از بیماران میلومایی که خاصیت آتنی استرپتولزینی دارد نیز وجود دارد (۸). روی همین اصل ابداع روش‌های جدید نیز جهت اندازه گیری تیتر ASO مورد توجه می‌باشد (۹).

با توجه به اهمیت موضوع، این تحقیق با برآورد میزان حاملین این باکتری در کودکان ۷-۱۵ ساله شهر کاشان که بیشتر در معرض خطر بالین عفونت هستند و هم چنین اندازه گیری تیتر ASO در آنها، میزان شیوع حاملین را تعیین و با اندازه گیری تیتر ASO در آنها، نقش این باکتری در ایجاد تیتر غیرطبیعی آن تعیین گردید که این مهم با توجه به موقعیت اقتصادی - اجتماعی هر منطقه می‌تواند کاربرد بالینی نیز داشته باشد.

مواد و روشها

جهت تعیین شیوع حاملین، تحقیق به روش توصیفی انجام گرفت. تعداد نمونه مورد مطالعه ۹۶۰ دانش آموز برآورد شد. نظر به وضعیت اقتصادی - اجتماعی شهر کاشان، آن را به

کمترین در سن ۱۱ سالگی معادل ۵ نفر (۷/۳ درصد) بود (جدول ۱).

۳۷ نفر (۴۲/۵ درصد) از حاملین پدران دارای شغل دولتی و ۴۸ نفر (۵۶/۵ درصد) دارای شغل غیردولتی بودند. میزان شیوع مطلق حاملین در هر کدام مناطق ۱ و ۲ و ۳ و ۴ کاشان به ترتیب ۷/۱۰ درصد (۲۵ نفر)، ۳/۸ درصد (۳۱ نفر)، ۴/۲ درصد (۹ نفر)، ۱۳/۷ درصد (۲۰ نفر) می‌باشد. میزان شیوع حاملین در دانش‌آموزان دارای خانواده ۱-۲، فرزند ۷/۸ درصد (۱۷ نفر)، ۴-۳ فرزند، ۷/۸ درصد (۳۵ نفر)، ۵-۶ فرزند، ۹/۵۶ درصد (۲۲ نفر)، ۷-۸ فرزند، ۵/۶ درصد (۵ نفر)، ۹-۱۰ فرزند، ۲۰ درصد (۵ نفر) و بیش از ۱۰ فرزند، ۱۰ درصد (۱ نفر) است.

یافته‌ها

الف - شیوع حاملین - این تحقیق بر روی ۹۶۰ دانش‌آموز انجام گرفت. میزان جداسازی باکتری در محیط کشت بلا داگار و انتخابی یکسان بود. تعداد ۸۵ نفر (۸/۸۵ درصد) حامل این باکتری بودند. شیوع آلوودگی در دانش‌آموزان شهر کاشان با احتمال ۹۰ درصد در فاصله ۶/۸ تا ۱۰/۳ درصد برآورد می‌شود.

از مجموع ۵۵۸ پسر، ۵۲ نفر (۹/۶ درصد) و از مجموع ۴۰۲ دختر، ۲۳ نفر (۷/۹ درصد) حامل باکتری بودند. ۶۴/۷ درصد از حاملین سابقه فارنزیت اخیراً ذکر می‌کردند. بیشترین میزان شیوع حاملین در سن ۱۳ سالگی معادل ۱۵ نفر (۱۶/۵ درصد) و

جدول ۱- توزیع شیوع حاملین استرپتوکوک بتا-همولیتیک گروه ۸ بر حسب جنس و سن

| جمع | | دختر | | پسر | | سن (سال) | جنس | حامی |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|-----|------|
| نمرده | بروک | نمرده | بروک | نمرده | بروک | | | |
| ۹۶ | ۸ | ۳۸ | ۶ | ۵۶ | ۲ | ۷ | | |
| (۹۲/۲) | (۷/۸) | (۸۶/۴) | (۱۳/۶) | (۹۶/۵) | (۳/۵) | | | |
| ۹۰ | ۱۰ | ۳۶ | ۶ | ۵۴ | ۴ | ۸ | | |
| (۹۰) | (۱۰) | (۸۵/۷) | (۱۴/۳) | (۹۳/۱) | (۶/۹) | | | |
| ۱۱۹ | ۳ | ۴۶ | ۲ | ۷۳ | ۱ | ۹ | | |
| (۹۷/۵) | (۲/۵) | (۹۵/۸) | (۴/۲) | (۹۸/۶) | (۱/۴) | | | |
| ۱۱۳ | ۸ | ۷۱ | ۲ | ۵۰ | ۶ | ۱۰ | | |
| (۹۳/۳) | (۶/۷) | (۹۶/۸) | (۳/۲) | (۸۹/۲) | (۱۰/۸) | | | |
| ۱۲ | ۵ | ۶۲ | ۴ | ۸۶ | ۳ | ۱۱ | | |
| (۹۲/۳) | (۴/۷) | (۹۱/۳) | (۸/۷) | (۹۸/۸) | (۱/۲) | | | |
| ۹۲ | ۸ | ۵۲ | ۲ | ۴۰ | ۶ | ۱۲ | | |
| (۹۲) | (۸) | (۹۶/۳) | (۳/۷) | (۸۶/۹) | (۱۳/۱) | | | |
| ۷۶ | ۱۵ | ۳۴ | ۲ | ۴۲ | ۱۳ | ۱۳ | | |
| (۸۳/۵) | (۱۶/۵) | (۹۴/۴) | (۵/۶) | (۷۶/۳) | (۲۳/۷) | | | |
| ۷۶ | ۱۲ | ۳۹ | ۲ | ۳۷ | ۱۰ | ۱۴ | | |
| (۸۶/۴) | (۱۳/۶) | (۹۵/۱) | (۴/۹) | (۷۸/۷) | (۲۱/۳) | | | |
| ۸۸ | ۱۶ | ۲۵ | ۶ | ۶۳ | ۱۰ | ۱۵ | | |
| (۸۴/۲) | (۱۵/۴) | (۸۰/۶) | (۱۹/۸) | (۸۶/۳) | (۱۳/۷) | | | |
| ۸۷۵ | ۸۵ | ۳۷۳ | ۲۲ | ۵۲ | ۵۳ | جنس | | |
| (۹۱/۱۵) | (۸/۸۵) | (۹۲/۱) | (۷/۴) | (۹۰/۴) | (۹/۶) | | | |

(۱۰)، ۱۱/۲ درصد (۱۱)، ۹/۴ درصد (۱۲) گزارش شده و در کودکان یک ساله این میزان ۳ درصد و تا ۵ ساله ۲۲ درصد ذکر گردیده است (۴). در کیت رفرنس این میزان را ۱۵-۲۰ درصد در بین کودکان مدرسه و در آب و هوای معتدل و طی فصل زمستان ذکر کرده‌اند (۱۳) ولی در ماههای گرم در جوامعی که پیو درم در آنها هیپرآندمیک می‌باشد ۱۵-۱۰ درصد بیان شده است (۱۴). از این رواز آنجایی که مطالعه‌ماطی ماههای اردیبهشت و خرداد و در یک ناحیه دارای آب و هوای گرم و خشک یعنی کاشان انجام گرفته و در ضمن این که کاشان از نظر پیو درم آندمیک نمی‌باشد می‌تواند روی شیوع باکتری در حاملین تاثیر بگذارد. به طور طبیعی در شرایط آب و هوای خشک میزان انتقال باکتری از راههایی که ناشی از آلودگی محیطی است کاهش می‌یابد، زیرا باکتری بسیار حساس بوده و در شرایط سخت محیطی از بین می‌رود.

نتایج حاصل بیانگر فراوانی بیشتر حاملین در منطقه ۴ (جنوب شهر) می‌باشد. با توجه به این که در قسمت جنوبی شهر قدمت ساختمانها بیشتر بوده و در نتیجه سطح عمران و بهداشت پایین‌تر است که منجر به تمرکز خانواده‌های کم درآمدتر شده روی فراوانی حاملین احتمالاً اثر گذاشته است. سایر مطالعات نیز سطح اقتصادی - اجتماعی را نیز در شیوع حاملین موثر می‌دانند و چنین نتایجی را تایید می‌کنند (۱۰).

بررسی میزان شیوع حاملین بر حسب سن، ارتباط مشخصی را در این مورد نشان می‌دهد، در حالی که بعضی از محققین گزارش نموده‌اند که فراوانی حاملین در سنین پایین‌تر بیشتر و در بزرگسالان کمتر است (۱۴، ۱۵).

علت این امر کاملاً مشخص نیست ولی ممکن است نوع منطقه جغرافیایی و حتی نوع نژاد جمعیت‌ها در این مساله نقش داشته باشد. از طرفی ممکن است نتایج حاصل از سایر تحقیق‌ها متأثر از فراوانی

ب - یافته‌های مربوط به تیتر ASO - مقایسه تیتر ASO در حاملین و غیرحامelin نشان می‌دهد که ۱۵ نفر (۱۷/۶ درصد) از حاملین دارای تیتر غیرطبیعی (بیش از $\frac{1}{25}$) هستند، در حالی که در گروه شاهد تنها یک نفر (۱/۱۷ درصد) دارای تیتر غیرطبیعی بود. از این ۱۵ نفر، ۴ نفر (۴/۷۱) درصد دارای تیتر $\frac{1}{333}$ ، ۶ نفر (۷ درصد) دارای تیتر $\frac{1}{500}$ ، ۵ نفر (۸/۵ درصد) دارای تیتر $\frac{1}{625}$ می‌باشند. تنها فرد گروه شاهد دارای تیتر $\frac{1}{333}$ است (جدول ۲).

جدول ۲- شیوع تیتر غیرطبیعی بر حسب آلوهگی با استرپتوكوک بتاهمولیتیک گروه ۸ در دو گروه شاهد و مورد

| حامel باکتری | تیتر ASO | کثتر از $\frac{1}{25}$ (طبیعی) | بیشتر از $\frac{1}{25}$ (غيرطبیعی) | جمع |
|-------------------|----------|-----------------------------------|--|-------------|
| بودند (گروه شاهد) | ۸۴ | ۱ | (۱/۲) | ۸۵ (۱۰۰) |
| بودند (گروه مورد) | ۷۰ | ۱۵ | (۱۷/۶) | ۸۵ (۱۰۰) |

مقایسه شیوع تیتر غیرطبیعی در حاملین با غیرحامelin اختلاف معنی داری را با $P < 0.0001$ نشان می‌دهد. به علاوه میزان خطر نسبی (Relative Risk) برابر ۱۶/۴ و میزان خطر مناسب (Attributed Risk) برابر ۱۵ و میزان خطر نسبی (Attributed Risk) برابر ۱۶/۴ بروآورد می‌گردد. بنابراین، اگر دانش آموزی آلوه به استرپتوكوک بتاهمولیتیک گروه ۸ باشد خطر داشتن تیتر ASO غیرطبیعی ۱۵ برابر می‌شود.

بحث

بررسی نتایج حاصل نشان می‌دهد که ۸/۸۵ درصد از دانش آموزان مورد مطالعه‌ما حامل حلقوی باکتری می‌باشند. این میزان در سایر مطالعات ۱۲/۲ درصد

ASO ذکر کرده است (۱۷). مطالعات Nakajima نیز در سال ۱۹۹۱ نتایج قبلی را تایید می‌کند (۱۵).

هم چنین نتایج مطالعات ما نشان می‌دهد که با افزایش سن، افزایش واضحی در تیتر ASO مشاهده شود. سایر مطالعات به عمل آمده این نتیجه را تایید می‌کنند (۱).

با توجه به نتایج مذکور، ارایه طرحهای تحقیقاتی بیشتر بر روی این باکتری با توجه به عوارض خطرناک و غیرقابل درمان آن و ارایه آموزش‌های لازم در این مورد در مدارس و اقدام در جهت درمان حاملین با پنی سیلین بنزاتین و بهبود وضع بهداشت مدارس به خصوص در مناطق قدیمی شهر توصیه می‌شود. به خصوص توجه به این نکته لازم به نظر می‌رسد که تیتر بالای ASO در مواردی که انجام آن برای تشخیص بیماری ضروری به نظر می‌رسد ممکن است مربوط به وضعیت حاملی در فرد بوده و دقت در تفسیر نتایج در این مورد به پزشکان محترم توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

در پایان از مساعدتهای معاونت محترم پژوهشی دانشگاه که در تصویب این طرح و از کلیه سرورانی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، سرکار خانم شمس کارشناس محترم آزمایشگاه، دکتر علیرضا عمادی، دکتر ابوالفضل بوجاری و سایر همکاران دست اندرکار تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

بیشتر عفوونت در سنین پایین است که اگر چنین باشد با این استدلال که آلودگی در سنین بالاتر به علت مصنوعیت‌های قبلی در اثر آلودگی کمتر با بروز بیماری متراffد است نمی‌تواند درست باشد. ثالثاً این که رفتارهای خاص اجتماعی مثل بوسیدن بچه‌ها و ارتباط تنگاتنگ با کودکان ناشی از ابراز مهربانی ممکن است روی این شیوع موثر باشد. بررسی میزان شیوع بر حسب جنس اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. سایر گزارشها اطلاعاتی را در این مورد گزارش نکرده‌اند ولی بیان داشته‌اند که میزان فارنیت استرپتوكوکی در هر دو جنس برابر است (۱۶).

مقایسه تیتر ASO در حاملین و غیرحملین نشان می‌دهد که از میان ۸۵ نفر حامل، ۱۵ نفر (۱۷/۶ درصد) تیتر غیرطبیعی داشته‌اند در حالی که از ۸۵ نفر گروه شاهد غیرحامل یک نفر (۱/۱ درصد) دارای تیتر غیرطبیعی بود (۱۰۰٪ >۱). محاسبه خطر نسبی (Relative Risk) نشان می‌دهد که افراد حامل به احتمال ۱۵ برابر بیشتر از افراد غیرحامل در معرض افزایش تیتر ASO و رسیدن به یک تیتر غیرطبیعی می‌باشند.

مطالعات Kawakita در سال ۱۹۸۱ نشان می‌دهد که ۱۵ درصد از حاملین دارای تیتر ASO غیرطبیعی بوده‌اند (۱۲) و طی مطالعات دیگر در سال ۱۹۷۸ این میزان را در دانش آموزان اول ابتدایی ۱۱/۲ درصد (۱۱) نشان می‌دهد. مطالعات Fujikawa در سال ۱۹۸۸ ارتباط معنی‌داری را بین حامل بودن و میزان افزایش یافته تیتر

References:

1. Bhave SY. Epidemiology of streptococcal infection with reference to rheumatic fever. Indian Pediatr. 1991; 28: 1503-1508.
2. James T. Streptococcal infections (Bacterial infections). In: Behrman RE (Ed). Nelson

- textbook of pediatrics. Vol 1 . 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1996: 750-760.
3. Till SH. Long term follow up of juvenile onset cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infection. Br J Rheumatol. 1997; 36: 909-911.
 4. Amir J. I-Group a beta hemolytic streptococcal pharyngitis in children younger than 5 years. Isr J Med Sci. 1994; 30 : 616-622.
 5. Takeuchi T. A follow up study on epidemic infection of group A streptococci in a small community . JPN Circ J. 1983; 47: 1283-1286.
 6. Georgescu L. The co- occurrence of acute rheumatic fever and AIDS. J Rheumatol. 1997; 24: 404-406.
 7. Ogan A. Antistreptolysin O rheumatoid factor and C- reactive protein determination in patients with recurrent oral ulcer. J Marmara Univ Dent Fac. 1996; 2: 520-522.
 8. Inatomi Y. High activity of antistreptolysin O in a case of IgM myeloma Rinsho ketsueki. 1996; 37: 437-442.
 9. Bicova R. Determination of antibodies to streptolysin O. Epidemiol Microbiol Immunol. 1997; 46: 140-144.
 10. Kawakita S. A follow up study of throat carriers of streptococci among school children in Otsu city. Jpn Circ J. 1985; 49: 1254-1257.
 11. Kawakita S. The movement of streptococcal infection in Otsu city. Jpn Circ J. 1980; 44: 804-807.
 12. Kawakita S. Infection of group A streptococcus and antibody response to extracellular antigen . Jpn Circ J. 1981; 45: 1384-1390.
 13. Wessels MR. Streptococcal and enterococcal infections (bacterial disease). In: Fauci A (Ed). Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 14th ed. New york: McGraw - Hill; 1998: 885-892.
 14. Mandell G. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious disease. 14th ed. New york: Churchill- Livingstone; 1995: 561-590 , 1784-1799.
 15. Nakajima K. A study on hemolytic streptococci (group A.B.C and G) isolated from throat of the middle- aged and advanced aged especially as compared with elementary school children. Kansen Shogaku Zasshi. 1991; 65: 983-991.
 16. Okuyama M. Relationship of serum streptococcal antibodies to carrier state of beta hemolytic streptococcus in throats of healthy school children. Kansen shogaku zasshi. 1988; 63: 1231-1243.
 17. Fujikawa S. Streptococcal antibody as an indicator of tonsilectomy. Acta Otolaryngeal Suppl Stockh. 1988; 454: 286-291.