

# Greiningar *Streptococcus pyogenes* á sýklafræðideild Landspítalans 1986–1993 og athugun á stofngerðum

Skúli Gunnlaugsson<sup>1)</sup>, Karl G. Kristinsson<sup>2)</sup>, Ólafur Steingrímsson<sup>2)</sup>

Gunnlaugsson S, Kristinsson KG, Steingrímsson Ó

Results of Cultures and Serotyping of *S. pyogenes*  
1986–1993

Læknablaðið 1995; 81: 728–32

*Streptococcus pyogenes* is a major human pathogen. It is a common cause of pharyngitis, cellulitis and wound infections. Late complications like rheumatoid arthritis and glomerulonephritis are associated with certain M proteins on the surface of the bacteria. In 1987 an increase was noted in the incidence of serious infections caused by this bacterium. The increase has been associated with protein type M 1. Typing with antibodies against T proteins is simpler to perform than M typing and can give as good epidemiological information.

Culture results from January 1 1986 to December 31 1993, from the Department of Microbiology at the National University Hospital in Reykjavík, were reviewed. T protein type of some of the strains, that had been preserved by freezing, was determined by agglutination after culture in Todd Hewitt broth as described by Efstratiou.

T-protein type of 384 strains from 1991–1993 was determined and the results compared to unpublished results from 1988 and 1989. T-protein type was also determined on all *S. pyogenes* strains that were isolated from blood in 1989 to 1993. The following T-types were most common: 1988–1989 T1 was 30%; 1991, T4 and T28 70% and 62% in 1992; in 1993 T1 and T3 were 59%. Thirty one strains were sent to the Streptococcal Reference Laboratory, Central Public Health Laboratory, London, for determination of M-proteins. All strains but one, that were sent to Britain for M-protein typing, had corresponding T-proteins (M<sub>x</sub>=T<sub>x</sub>; M<sub>y</sub>=T<sub>y</sub> and so on). Big fluctuations in the number of isolations of *S.*

*pyogenes* strains was observed during the study period: Fewest in 1989 or 629, but the number was highest in 1993 or 2057. The changes in incidence seemed to correlate with certain serotypes.

## Ágrip

*Streptococcus pyogenes* er meðal helstu meinvaldandi baktería og algeng orsök hálsbólgu, húð- og sárasýkinga. Síðkomnir auka-kvillar eins og gauklabólga og gigtsótt eru tengdir ákveðnum M-prótíngerðum á yfirborði bakteríunnar. Um og eftir 1987 varð meira vart við alvarlegar sýkingar af hennar völdum á Vesturlöndum, einkum blóðsýkingar. Þessi aukning hefur einkum tengst M-prótíngerð 1. Greining T-prótíngerðar er mun einfaldari en greining M-prótíngerðar og getur einnig gefið mikilsverðar faraldsfræðilegar upplýsingar.

Markmið rannsóknarinnar var að kanna faraldsfræði bakteríunnar hér á landi meðal annars með því að kanna tíðni einstakra prótíngerða. Athugaðar voru niðurstöður ræktana á sýklafræðideild Landspítalans frá 1. janúar 1986 til 31. desember 1993. T-prótíngerð stofna sem frystir höfðu verið, var ákvörðuð með kekkjunarprófi eftir ræktun í Todd Hewitt broði að forskrift Efstratiou. T-prótíngerð var rannsökuð á 384 stofnum frá árunum 1991–1993 og niðurstöður bornar saman við óbirtar rannsóknir á 212 stofnum frá 1988 og 1989. Að auki var T-prótíngerð athuguð hjá öllum *S. pyogenes* stofnum sem ræktuðust úr blóði á árunum 1989–1993.

Töluverðar sveiflur voru á fjölda *S. pyogenes* ræktana á rannsóknartímabilinu. Fæstar voru þær árið 1989 eða 629 en flestar árið 1993 alls 2057. Algengustu stofngerðirnar samkvæmt kekkjunarprófi voru eftirfarandi: 1988–1989 var T1 í 30% tilvika; 1991 voru T4 og T28 í 70% tilvika og í 62% tilvika 1992; 1993 voru T1 og T3

Frá <sup>1)</sup>Háskóla Íslands, <sup>2)</sup>sýklafræðideild Landspítalans. Fyrirspurnir, bréfaskriftir: Skúli Gunnlaugsson/Ólafur Steingrímsson, sýklafræðideild Landspítalans, pósthólf 1465, 121 Reykjavík.

í 59% tilvika. Þrjátíu og einn stofn var sendur til Streptococcal Reference Laboratory, Central Public Health Laboratory í Lundúnum, til greiningar á M-prótínunum. Allir stofnar sem sendir voru til Bretlands til ákvörðunar á M-prótínunum, höfðu hliðstæð T-prótín (Mx=Tx; My=Ty og svo framvegis) nema einn. Breytingar á fjölda ræktana milli ára, virðast tengjast sveiflum á algengi einstakra stofngerða.

### Inngangur

Þegar í frumbersku bakteríufræðinnar, í lok síðustu aldar, varð ljóst að keðjukokkar (*Streptococcus sp.*) væru meðal algengustu og alvarlegustu orsaka bakteríusýkinga, einkum tegundin *Streptococcus pyogenes* (Lancefield group A). Aukin þekking á bakteríu- og faraldsfræði hennar hafði fljótt umtalsverð áhrif á lækningar, ekki síst skurðlækningar og fæðingarfræði. Sýkingar af hennar völdum voru þó áfram mikið vandamál, meðal annars vegna bólfestu á sjúkrastofnunum. Með tilkomu sulfalyfja um 1935 og penisillíns í lok síðari heimsstyrjaldarinnar varð þó bylting þar á. Fram yfir miðjan níunda áratuginn fór sýkingum af völdum *S. pyogenes* fækkandi á Vesturlöndum, dánartíðni lækkaði og alvarlegum fylgikvillum svo sem gigtsoött (febris rheumatica) og gauklabólgu (glomerulonephritis) fækkaði einnig. *S. pyogenes* var þó áfram ein algengasta og útbreiddasta meinvaldandi bakterían í mönnum (1). Um og eftir 1987 varð meira vart við alvarlegar sýkingar af völdum *S. pyogenes* bæði í Evrópu og Bandaríkjunum og tíðni síðbúinna fylgikvilla jókst einnig (2). Ýmislegt, svo sem fjölgun jákvæðra ræktana á sýklafræðideild Landspítalans, bendir til þess að tíðni slíkra sýkinga hafi einnig aukist á Íslandi (3).

Vitað er um tengsl ýmissa efna á yfirborði bakteríunnar við meinvirkni hennar og varnir líkamans gegn henni (2,4). Svokölluð M-prótín leika þar stórt hlutverk og þekktar eru fleiri en 80 gerðir (serotypes) þeirra. Greining M-prótína er tæknilega erfið og flókin og tekst ekki alltaf, vegna þess að stofnarnir hafa engin eða óþekkt M-prótín. Ýmsa þá stofna sem ekki er unnt að greina í M-prótín gerðir er hægt að flokka með mótefnum gegn yfirborðsprótínunum, svo sem R- og T-prótínunum. Ekki er vitað um bein tengsl T-prótína við meinvirkni. Greining í T-prótín gerðir er tiltölulega einföld og góð fylgni er milli einstakra M- og T- pró-

tín gerða (5) og því hefur aðferðin verið mikið notuð við athuganir á faraldsfræði *S. pyogenes*. Markmið rannsóknarinnar var að kanna fjölda *S. pyogenes* greininga árin 1986–1993, greina stofna sem ræktuðust á afmörkuðum tímabilum í T-prótín gerðir auk þess að kanna samsvörun milli T- og M-prótín gerða. Rannsóknin var að nokkru unnin sem hluti af fjórða árs verkefni við læknadeild Háskóla Íslands (6,7).

### Efniviður og aðferðir

Fjöldi sýna sem *S. pyogenes* ræktaðist úr var kannaður með því að telja greiningar í rannsóknarbókum sýklafræðideildar Landspítalans, sem framkvæmdar voru frá 1. janúar 1986 til 31. desember 1993. Kannað var hversu oft þessi baktería ræktaðist úr hverri sýnistegund, öðrum en liðvökva-, mænuvökva-, saur- og þvagsýnum, þar sem *S. pyogenes* ræktast sjaldan úr slíkum sýnum. Greiningar voru framkvæmdar með sama hætti allt tímabilið. Athugað var hvort stofnar, sem ollu β-blóðkornarofi (β-hemolysis) á hestablóðsagar væru næmir fyrir bacitracini og var Streptex-próf (Wellcome) notað til staðfestingar. Flestir *S. pyogenes* stofnar sem greindust á sýklafræðideild Landspítalans frá og með 1989 voru frystir í broði (með 20% glyceroli) og geymdir við -20°C.

Eftirfarandi stofnar voru stofngreindir með T-mótefnum: Hluti stofna (valdir af handahófi) sem ræktuðust úr hálsstrokum frá 19. desember 1988 til 11. apríl 1989, alls 212, en einnig voru greindir í T-prótín flokka 165 stofnar frá árinu 1991, 99 stofnar frá 1992 og 120 stofnar frá 1993. Nálægt helmingur stofna sem greindust í febrúar og allir *S. pyogenes* sem ræktuðust í ágúst þessi ár voru stofngreindir. Þessir mánuðir voru valdir með tilliti til þess að tíðni jákvæðra ræktana var hæst í febrúar en lægst í ágúst. Auk þess voru allir stofnar sem til voru og ræktuðust úr blóði á árunum 1989–1993, stofngreindir. Stofnunum var sáð í Todd-Hewitt broð með 0,6% trypsíni og þeir hafðir í hitaskáp við 33°C í 16–24 klukkustundir. Með því að rækta *S. pyogenes* í trypsíni má breyta yfirborði bakteríanna þannig að mótefnin komist betur að T-prótínunum. Kekkjunarpróf voru gerð eftir forskrift Efstratious (8). Notuð voru T-prótín mótefni frá Institute of Sera and Vaccines, Chemapol í Prag. Við kekkjunarprófin var notuð 21 gerð mótefna. Valin voru mótefni gegn þeim T-prótín gerðum sem algengust voru í nágrannalöndunum. Mót-

Table I. Components of antibody pools used.

Pools	Components
T	1, 3, 13, B3264
U	2, 4, 6, 28,
W	5, 11, 12, 27, 44
X	8, 14, 25, Imp.19
Y	9, 18, 22, 23

efnasöfn voru notuð til þess að afmarka ákveðið safn mögulegra T-prótíngerða (tafla I). Síðan var eingildum mótetnum úr víðeigandi safni beitt við kekkjunarprófin.

Prjástíu og einn stofn var sendur til Streptococcal Reference Laboratory, Central Public Health Laboratory í Lundúnum, til greiningar á M-prótínunum. Þetta voru stofnar af algengustu T-prótíngerðum frá þeim tímabilum þegar tíðni var hæst og voru þeir valdir af handahófi. Frá árinu 1989 voru sendir fimm stofnar af prótíngerð T1, fjórir af T28 og fjórir af T4. Jafnframt voru sendir fjórir T4-stofnar og fjórir af gerð T28 frá 1991 og fimm stofnar af T1 ásamt fimm af gerð T3 frá árinu 1993.

### Niðurstöður

Á árunum 1986–1993 ræktaðist *S. pyogenes* úr 8746 sýnum á sýklafræðideild Landspítalans, það er að meðaltali úr 1093 sýnum á ári (tafla II). Þessar ræktanir voru flestar úr hálsstrokum (85%) en hlutdeild þeirra í heildarfjölda sýna hafði aukist úr 81% í tæplega 91% árið 1993. Heildarfjöldi innsendra sýna og jákvæðra *S. pyogenes* ræktana sveiflaðist mikið á milli ára en fjöldinn virtist stöðugt aukast seinni hluta rannsóknartímabilsins (tafla II).

Meðalfjöldi jákvæðra *S. pyogenes* ræktana hækkaði á veturnum og náði hámarki í febrúar og mars en lækkaði þar á eftir og var lægstur á haustin.

Niðurstöður stofngreininga á *S. pyogenes*

(tafla III og IV) sýndu að T1 var algengust á árunum 1988–1989, T4 og T28 1991–1992 en T1 var þá nánast horfin. Árið 1993 var T1 aftur orðin algengasta stofngerðin auk T3. Ekki var marktækur munur á stofngerðunum í febrúar og í ágúst og virtist sem sömu stofngerðirnar hafi valdið flestum *S. pyogenes* sýkingum allt árið um kring. Af þessu má ljóst vera að miklar sveiflur voru á algengi einstakra stofngerða *S. pyogenes* á því tímabili sem rannsóknin náði til. Munar þar mestu um tíðnisveiflur T1, T3, T4 og T28.

*S. pyogenes* ræktaðist úr 29 blóðsýnum sem bárust sýklafræðideild Landspítalans á árunum 1989–1993. Af þeim voru til 26 frystir og voru T3, T12 og T28 algengastar.

Lítið samhengi virtist vera á milli stofngerða og tegundar sýnis. Ekki reyndist umtalsverður munur á stofngerðum sem ræktuðust úr hálsi annars vegar og á sýnum sem ræktuðust annars staðar frá hins vegar, og gildir einu hvort um blóð, sár eða einhver önnur sýni var að ræða. Þó ber að hafa í huga að hlutur annarra sýna en hálsstroka var tiltölulega lítill þannig að fara verður með gát varðandi vangaveitur þessu lútandi.

Um marktækan mun á milli febrúar og ágúst var ekki að ræða ef bornar voru saman stofngerðir með tilliti til aldurs sjúklinga. Aftur á móti var tölfræðilega marktækur munur milli aldurshópa eldri en 14 ára eða 14 ára og yngri, óháð rannsóknartímabili. Á árunum 1991–1992 var T4 algengust hjá þeim yngri eða 43% en þessu var öðruvísi farið hjá þeim eldri, þar sem T28 var algengust, eða um 49%.

Allir stofnar (31 talsins) sem sendir voru til Bretlands til ákvörðunar á M-prótínunum höfðu hliðstæð T-prótfín (Mx, Tx, My, Ty og svo framvegis) nema einn. Hann var af stofngerð M1, T3.

Table II. Number of *S. pyogenes* strains isolated from different specimen types 1986–93. Percentage of total in parentheses.

Year	Pharynx	Wounds	Blood	Other	Total
1986	591 (81)	37 (5)	9 (1)	95 (13)	732
1987	714 (80,5)	72 (8)	5 (0,5)	98 (11)	889
1988	783 (81)	64 (7)	8 (1)	109 (11)	964
1989	509 (81)	37 (6)	5 (1)	78 (12)	629
1990	1112 (86,5)	40 (3)	4 (0,3)	131 (10,2)	1287
1991	1311 (88,4)	61 (4,1)	5 (0,3)	106 (7,2)	1483
1992	575 (82)	78 (11)	7 (1)	45 (6)	705
1993	1864 (90,6)	81 (4)	8 (0,4)	104 (5)	2057
Total	7459 (85)	470 (5)	51 (1)	766 (9)	8746 (100)

Table III. Comparison of different T-protein types isolated from children (&lt;14) and adults in 1991–1993. Percentage of total in parentecies.

T-protein	1991		1992		1993	
	Children	Adults	Children	Adults	Children	Adults
T4	61 (50)	11 (26)	22 (35)	4 (11)	4 (5)	0
T28	26 (21)	18 (42)	14 (24)	20 (55)	10 (13)	7 (16)
T12	20 (16)	5 (12)	12 (19)	2 (6)	6 (8)	3 (7)
T11	6 (5)	2 (5)	2 (3)	1 (3)	0	1 (2)
T25	3 (2)	0	1 (1)	1 (3)	5 (6)	3 (7)
T8	0	2 (5)	1 (1)	1 (3)	0	0
T5	1 (1)	1 (2)	0	1 (3)	0	0
T27	1 (1)	1 (2)	0	0	0	0
T1	0	1 (2)	1 (1)	0	23 (30)	12 (28)
T2	0	0	2 (3)	0	4 (5)	4 (9)
T3	0	0	3 (5)	5 (14)	23 (30)	13 (30)
B3264	2 (2)	1 (2)	4 (6)	1 (3)	2 (3)	0
Untypable	2 (2)	1 (2)	0	0	0	0
Total	122	43	63	36	77	43

### Umraða

Fyrstu átta áratugi þessarar aldar fór nýgengi sýkinga af völdum *S. pyogenes* stöðugt lækkandi á Vesturlöndum og alvarlegum sjúkdómstíflum af hennar völdum fækkaði. Talið er að margar ástæður hafi valdið þessu. Þekking á smitleiðum bakteríunnar, bætt næringarástand og auknið hreinlæti höfðu mikil áhrif eins og sjá má á því að fækkun sýkinga náði mun seinna til íbúa fátækrahverfa stórborganna og annarra hópa sem bjuggu við fátækt og næringarskort. Bættur húsakostur sem olli því að menn bjuggu ekki eins þröngt og áður, hafði einnig mikil áhrif. Tilkoma sýklalyfjanna hafði síðan afgerandi áhrif á tíðni sýkinganna, fækkaði alvarlegum fylgikvillum og lækkaði dánartíðni af völdum alvarlegra keðjukokkasýkinga verulega.

Margt bendir þó til að þessi þróun hafi snúist við á síðustu árum. Sjúkdómstíflum fjölgaði á Vesturlöndum (4,9) og faröldrum með auknum fjölda alvarlegra tilfella var lýst í nágranna-

löndum okkar (10,11). Tíðni alvarlegra auka-kvilla (12) og sýklalyfjaónæmis virðist einnig hafa aukist (13). Deilt hefur verið um hvort ástæður þessarar þróunar séu breytingar á hýsli, svo sem minna algengi eða magn mótefna, eða breytingar á meinvirkni sýklanna (14). Margir ólíkir þættir stuðla að meinvirkni keðjukokka og því er erfitt að meta vægi hvers fyrir sig. Nokkur fylgni virðist þó vera milli meinvirkni og einstakra M-prótína og þar með óbeint milli meinvirkni og T-prótína (4) og stofnar af stofngerð M1 (T1) og M3 (T3) virðast oftast valda alvarlegum sýkingum en aðrar stofngerðir (9,11,15).

Nokkrum erfiðleikum er bundið að meta tíðni sýkinga af völdum *S. pyogenes* á Íslandi. Ósamræmi hefur verið milli opinberra skráninga eins og þær hafa birst í heilbrigðiskýrslum og fjölda tilfella sem hafa greinst á sýklafræðideild Landspítalans, þar sem flestar greiningar hafa farið fram (16). Ætla má að breytingar á fjölda greininga á rannsóknastofum gefi besta

Table IV. Comparison of T antigens of 596 strains isolated in the months of December to April in 1988–89 and in February and August of 1991–93.

T-protein	1988–1989		1991		1992		1993	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
T1	64	(30)	1	(1)	1	(1)	35	(29)
T4,28	48	(23)	116	(70)	61	(62)	21	(18)
T3,13,B3264	41	(19)	3	(2)	13	(13)	38	(32)
T5,11,12,27,44	31	(15)	37	(22)	18	(18)	10	(8)
T2,8,25	22	(10)	5	(0)	6	(6)	16	(13)
T6	2	(1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Untypable	4	(2)	3	(5)	0	(0)	0	(0)
Total	212	(100)	165	(100)	99	(100)	120	(100)

vísbendingu um breytingar á tíðni sýkinga en það er engan veginn einhlítt. Breytingar á starfsvenjum lækna, svo sem aukin notkun nýrra tegunda skyndigreininga á læknastofum geta haft veruleg áhrif (17). Ósennilegt er þó að slíkar breytingar séu örvar og líklegt verður að teljast að sveiflur á tíðni, eins og lesa má úr töflu II, endurspegli sveiflur í samfélaginu. Ekki er líklegt að breytingar á starfsvenjum lækna hafi áhrif á innbyrðis hlutföll á tíðni einstakra stofngerða.

Á Íslandi hefur tíðni blóðsýkinga *S. pyogenes* aukist til muna síðastliðinn áratug (3). Þekkt er að stofngerðir M1 og M3 voru talsvert algengar á Vesturlöndum fyrir 1980 en eftir þann tíma virðist sem þær hafi farið að valda alvarlegum sýkingum í auknum mæli. Sýnt hefur verið fram á að einstakir klónar þessara stofngerða komu fram um þetta leyti og orsökudu sýkingarnar. Þeir virðast síðan hafa náð heimsútbreiðslu og borist þar á meðal til Íslands (3,18,19). Fróðlegt væri að kanna slíkt nánar hér á landi.

Lýst hefur verið alvarlegum streptókokkasýkingum á Íslandi á síðustu árum (20). Allt bendir til þess að aukning hafi orðið á heildartíðni á rannsóknartímabilinu og þrívægis orðið „faraldrar“ (tafla II). Breytingar á fjölda jákvæðra *S. pyogenes* ræktana milli ára virtust tengjast sveiflum á algengi einstakra stofngerða og er það í samræmi við niðurstöður í öðrum löndum (9). Árið 1993 greindust nær þrefalt fleiri stofnar á sýklafræðideild Landspítalans en að meðaltali á árunum 1982–1985 (16). Faraldurinn sem náði hámarki veturinn 1988–1989 orsakaðist af stofngerð M1T1, faraldurinn 1991 af M4T4 og faraldurinn sem náði hámarki í byrjun árs 1993 virðist hafa orsakast af stofngerð M1T1 og M3T3.

Ætla má í ljósi þessara niðurstaðna að gagnlegt væri að kanna breytingar á algengi einstakra stofngerða árlega. Með því móti mætti segja fyrir um faraldur í uppsiglingu. Jafnframt má ljóst vera að ræktanir úr hálsi eru nauðsynlegar samhliða nýrri skyndigreiningaraðferðum.

### Þakkir

Rannsókn þessi var styrkt af Nýsköpunarsjóði námsmanna við Háskóla Íslands. Höfundar vilja þakka meinatæknum á sýkladeild margháttaða aðstoð og dr. Androulla Efstratiou á Streptococcal Reference Laboratory, Central Public Health Laboratory í Lundúnum fyrir að kanna M-prótingerðirnar.

### HEIMILDIR

1. Bisno AL. *Streptococcus pyogenes*. Í: Mandell, Bennett, Dolin, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone 1985: 1124–32.
2. Bisno AL. Group A Streptococcal infections and acute rheumatic fever. N Eng J Med 1991; 325: 783–93.
3. Kristinsson KG. Vaxandi tíðni *Streptococcus pyogenes* sýkinga. Læknablaðið/Fréttabréf Lækna 1990; 8(4): 2.
4. Gaworzewska E, Colman G. Changes in the pattern of infection caused by *Streptococcus pyogenes*. Epidem Inf 1988; 100: 257–69.
5. Johnson DR, Kaplan EL. A review of the correlation of T-agglutination patterns and M-protein typing and opacity factor production in the identification of group A streptococci. J Med Microbiol 1993; 38: 311–5.
6. Gunnlaugsson S, Kristinsson KG, Steingrímsson Ó. Faraldsfræði og stofngerðir *Streptococcus pyogenes* á Íslandi. Ágrip frá IX. þingi Félags íslenskra lyflækna á Egilsstöðum, í júní 1992. Læknablaðið 1992; 78/Fylgirit 21: 35.
7. Gunnlaugsson S. Faraldsfræði og stofngerðir *Streptococcus pyogenes* á Íslandi. Fjórdá árs verkefni við lækna-deild Háskóla Íslands 1992.
8. Efstratiou A. Preparation of *Streptococcus pyogenes* suspensions for typing by the agglutination method. Med Lab Sci 1980; 37: 361–3.
9. Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the U.S.A. Lancet 1990; 336: 1167–71.
10. Martin PM, Høiby EA. Streptococcal serogroup A epidemic in Norway 1987–1988. Scand J Infect Dis 1990; 22: 421–9.
11. Strömberg A, Romanus V, Burman LG. Outbreak of group A streptococcal bacteremia in Sweden: An epidemiologic and clinical study. J Infect Dis 1991; 164: 595–8.
12. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med 1989; 321: 1–7.
13. Seppälä H, Nissinen A, Järvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E, et al. Resistance to erythromycin in group A Streptococci. N Engl J Med 1992; 326: 292–7.
14. Stollerman GH. Changing group A streptococci: the reappearance of streptococcal „toxic shock“. Arch Intern Med 1988; 148: 1268–70.
15. Demmers B, Simor AE, Vellend H, Schlievert PM, Byrne S, Jamieson F, et al. Severe invasive group A streptococcal infection in Ontario, Canada: 1987–1991. Clin Infect Dis 1993; 16: 792–800.
16. Hilmarsdóttir I, Steingrímsson Ó. *Streptococcus pyogenes* og *Streptococcus pneumoniae*: Algengi og næmi fyrir eryþrómýsni og penisillíni. Læknablaðið 1986; 72: 313–8.
17. Kristinsson KG, Ólafsson ÞG. Greining keðjukokkahálsbólgu á heilsugæslustöð. Mótefnavakapróf eða ræktun? Læknablaðið 1990; 76: 411–4.
18. Cleary PP, Kaplan EL, Handley JP, Wlazlo A, Kim MH, Hauser AR, et al. Clonal basis for resurgence of serious *Streptococcus pyogenes* disease in the 1980s. Lancet 1992; 339: 518–21.
19. Martin DR, Single AL. Molecular epidemiology of group A Streptococcus M Type 1 infections. J Infect Dis 1993; 167: 1112–7.
20. Gunnarsson GP, Sverrisson JP. Breytingar á keðjukokkasýkingum af flokki A. Sjúkratilfelli: Undirhúðar- og vöðvafellisbólga með drepi og „streptococcal toxic shock syndrome“. Læknablaðið 1995; 81: 457–68.