

# Strep A Hızlı Antijen Testiyle Grup A Streptokokların Belirlenmesinde İkili Sürüntü Çubuğu Kullanımı Bir Gereklilik mi?<sup>§</sup>

## Is It a Necessity to Use Double Swab in the Detection of Group A Streptococci by the Strep A Rapid Antigen Test?

Mehmet Emin Bulut\*<sup>®</sup>, Elif Aktaş\*<sup>®</sup>, Gülşah Malkoçoğlu\*\*<sup>®</sup>, Vildan Yavuz Özer\*\*\*<sup>®</sup>, Berna Ünal\*\*\*\*<sup>®</sup>  
Banu Bayraktar\*<sup>®</sup>

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

\*\*Halk Sağlığı Laboratuvarı, Kocaeli, Türkiye

\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Van, Türkiye

\*\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Boğaz kültürü ve hızlı antijen testleri grup A streptokok (GAS) farengitinin tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Tanı için örnek alınmasında tekli veya ikili sürüntü çubukları kullanılabilir. Genellikle tek sürüntü çubuğu her iki test için laboratuvara gönderilmekte, önce kültür besiyerine ekimi yapılmakta daha sonra antijen testi için kullanılmaktadır. İkili çubuklar antijen testi ve kültür için aynı anda örnek alınması olası kılması nedeniyle kullanım kolaylığı sunmaktadır ancak maliyeti daha yüksektir. Bu çalışmada amaç, boğaz sürüntü örneklerinde kültür ve antijen testiyle GAS belirlenmesinde ikili sürüntü çubuğunun etkinliğini ve gerekliliğini değerlendirmektir.

**Yöntem:** 17.02.2017-27.02.2017 tarihleri arasında laboratuvarımıza ikili sürüntü çubuğuyla (BD BBL CultureSwab EZ II) gönderilen boğaz sürüntü örnekleri prospektif olarak değerlendirilmiştir. Birinci sürüntü çubuğuyla hızlı antijen testi (BD Veritor™ System Strep A Test) pozitif saptanan 100 hasta örneğinin ikinci sürüntü çubuğu önce kültür için kullanılmış, sonrasında aynı çubukla hızlı antijen testi yine çalışılmıştır. Her iki test sonucunda saptanan pozitiflik oranları karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** İkili sürüntü çubuğuyla gönderilen örneklerde 100 antijen pozitifliği belirlenmiş, bu örneklerin 99'unda (%99) kültürde GAS saptanmıştır. Bu 100 örnek kültür için kullanılan ikinci sürüntü çubuğuyla yine test edildiklerinde antijen pozitifliği 76'ya (%76) düşmüştür. Yüz pozitif test sonucunun 76'sının kuvvetli, 24'ünün zayıf bant oluşturduğu gözlenmiştir. Kuvvetli bant oluşturan 76 örneğin 74'ü (%97), zayıf bant oluşturan 24 örneğin ikisi (%8) ikinci çubukla pozitif saptanabilmiştir. Kültür negatif olan tek örneğin ilk çubukla zayıf bant oluşturduğu, ikinci çubukla negatif sonuç verdiği gözlenmiştir.

**Sonuç:** Boğaz sürüntü örneklerinde tek sürüntü çubuğunun hem kültür hem hızlı antijen testi için kullanılması antijen testi pozitifliğini önemli oranda düşürmektedir. İkili sürüntü çubuğu kullanımı inokulum miktarını artırarak GAS belirlenmesini kolaylaştırmakta ve antijen testinin performansını yükseltmektedir.

**Anahtar kelimeler:** GAS, hızlı antijen testi, boğaz kültürü, ikili sürüntü çubuğu

### ABSTRACT

**Objective:** The throat culture and rapid antigen tests are frequently used to diagnose group A beta-hemolytic streptococcal (GAS) pharyngitis. Specimen collection may be carried out by using single throat swabs or by double swabs. Generally, one single throat swab is sent to the laboratory for both tests, it is first used to inoculate culture media and then used for rapid antigen tests. Double swabs provide ease of use by allowing the sample to be taken for both culture and antigen testing at the same time, but it has a higher cost. The aim of the present study was to evaluate the efficiency and necessity of double swabs in detection of GAS by culture and antigen testing.

**Method:** The throat swab specimens sent to our laboratory with double swab (BD BBL CultureSwab EZ II) between 17.02.2017-27.02.2017 were evaluated prospectively. The second swabs of 100 specimens that were found as positive by antigen testing (BD Veritor™ System Strep A Test) with the first swab were first used for culture, and then reused for antigen testing. The positivity rates in both tests were compared.

**Results:** A total of 100 antigen positivities were determined in the samples sent with double swabs. GAS was identified by culture in 99 (99%) of these samples. When these 100 samples were retested with the second swab used for culture, antigen positivity decreased to 76 (76%). Of the 100 positive test results, 76 samples had strong bands while the remaining 24 samples showed a relatively weak reaction. Seventy-four of the 76 samples (97%) that produced strong bands, and two of the 24 samples (8%) that formed weak bands were positive with the second swab. It was observed that the culture-negative sample formed a weak band with the first swab and gave a negative result with the second swab.

**Conclusion:** The use of a single swab for both culture and rapid antigen testing in throat swab specimens significantly reduces the antigen test positivity. Using double swabs could increase the inoculum size and improve the performance of the rapid antigen test facilitating the detection of GAS.

**Keywords:** GAS, rapid antigen test, throat culture, double swab

### Alındığı tarih:

28.11.2018

### Kabul tarihi:

22.01.2019

### Ç. içi yayın tarihi:

25.03.2019

### ORCID Kayıtları

M. E. Bulut 0000-0003-2097-3224

E. Aktaş 0000-0003-3087-5425

G. Malkoçoğlu 0000-0001-7159-1360

V. Y. Özer 0000-0001-8269-5712

B. Ünal 0000-0002-3976-875X

B. Bayraktar 0000-0002-3128-0581

✉ eminbulut212@gmail.com

<sup>§</sup> Bu araştırma 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (8-12 Kasım 2017, Antalya)'nde (P-051) sunulmuştur.

© Telif hakkı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Turkish Society of Microbiology. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

## GİRİŞ

Akut tonsillofarenjit klinisyenlerin günlük pratiklerinde en sık karşılaştıkları klinik tablolardan birisidir<sup>(1)</sup>. Yaygın ve sık görülmesi, iş gücünde kayba yol açmasının yanı sıra bakteriyel ve viral etkenlerin ayırımıdaki güçlük nedeniyle gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmasından ötürü önemli bir sağlık sorunudur<sup>(2)</sup>. Virüsler akut tonsillofarenjitlerin en sık karşılaşılan etkenleridir ve oluşturdukları enfeksiyonların klinik olarak bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt edilmesi zordur. Bakteriyel etkenler arasında en sık görüleni ve önemli olanı *Streptococcus pyogenes* [Grup A streptokoklar (GAS)]'tır. GAS tonsillofarenjitleri en sık 5-15 yaş arasındaki çocuklarda görülür. GAS farenjitinde nonsüpüratif ve süpüratif komplikasyonların gelişmesini önlemek ve klinik iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla antibiyotik tedavisi kesinlikle gereklidir<sup>(3,4)</sup>. Bu nedenle tonsillofarenjitlerde kesin tanı konulması gereklidir. Klinik semptomlar sıklıkla bakteriyel/viral enfeksiyon ayırımı için yeterli olmamakta, laboratuvar testlerine gereksinim duyulmaktadır<sup>(5,6)</sup>.

GAS farenjitinin tanısında kültür altın standarttır. Bu yöntemin zaman alması nedeniyle hızlı antijen testleri geliştirilmiştir. Uygulaması kolay bu testlerle 15 dk.'dan kısa sürede sonuç alınabilmektedir. Genellikle hızlı antijen testlerinin özgüllükleri kabul edilebilir oranda yüksek (%90-99) bulunurken, kültüre kıyasla duyarlılıkları konusunda çelişkiler mevcuttur<sup>(4,6)</sup>. Hızlı antijen testlerinin duyarlılık oranlarının değişkenlik göstermesi nedeniyle, hızlı testlerdeki negatif sonuçların kültürle doğrulanması önerilmektedir<sup>(4,7,8)</sup>. Doğru teknikle ve uygun koşullarda yapılan kültürün duyarlılığı oldukça yüksektir<sup>(4)</sup>. Bu nedenle özellikle çocuklarda ve akut romatizmal ateş gibi ciddi komplikasyonların yaygın olduğu bölgelerde negatif hızlı antijen test sonuçlarının kültürle doğrulanması eksik tedavinin önlenmesi açısından önemlidir<sup>(7)</sup>.

Laboratuvarımızda daha önce yapılan çalışmalarda, boğaz sürüntü örneklerinde GAS belirlenmesinde çeşitli hızlı antijen testlerinin etkinliği kültürle karşı-

laştırılarak değerlendirilmiş, ek olarak kültürde GAS üreme yoğunluğu ile antijen testi sonuçlarının ilişkisi incelenmiştir<sup>(8-10)</sup>. Üreme yoğunluğu fazla olan olgularda antijen testi sonuçlarının daha yüksek oranda pozitif olduğunun gözlemlenmesi üzerine, direkt olarak örnek alma yöntemi ve inokülüm etkisinin değerlendirilebileceği bir çalışma yapılması planlanmıştır.

Boğaz kültürü ve hızlı antijen testlerinin doğru sonuç vermesi ve uygun tedavi için örneğin doğru şekilde ve miktarda alınması önemli bir adımdır. Hızlı antijen testleri ve kültür için örnek alımında iki ayrı sürüntü çubuğu kullanılabilir. Yaygın olarak tek sürüntü çubuğu önce kültür sonra antijen testi için kullanılmaktadır. Tek seferde hem kültür hem antijen testi için örnek almayı sağlayan birbirine bağlı ikili sürüntü çubuklarıysa kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Ancak, ikili sürüntü çubuğu maliyeti oldukça yüksek olduğundan, hızlı antijen testi ve kültür çalışmalarında tekli sürüntü çubuğu kullanılabilmesi maliyet etkinlik açısından önemlidir. Bu çalışmada amaç boğaz sürüntü örneklerinde GAS belirlenmesinde kültür ve antijen testi için ikili sürüntü çubuğunun etkinliğini ve gerekliliğini değerlendirmektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 17.02.2017-27.02.2017 tarihleri arasında tonsillofarenjit ön tanısıyla (BD BBLTM CultureSwab™ EZ II, Fransa) gönderilen boğaz sürüntü örnekleri prospektif olarak incelenmiştir. Laboratuvarımıza boğaz kültürü ve hızlı antijen testi yapılmak üzere gönderilen örnekler büyük oranda ikili sürüntü çubuğu ile gönderilmektedir. Çalışma periyodunda, boğaz kültürü ve hızlı antijen testi için laboratuvarımıza toplam 503 örnek gönderilmiştir. Çalışmamıza bu süreçte hızlı antijen testi pozitif bulunan 178 örnekte ikili sürüntü çubuğuyla gönderilmiş olup, mesai saatlerinde laboratuvarımıza ulaşan 100 örnek dâhil edilmiştir. Birinci sürüntü çubuğuyla yapılan BD Veritor™ System hızlı Strep A antijen testi (Becton Dickinson, ABD) pozitif saptanan 100 hasta örneğinin ikinci sürüntü çubuğu

önce kültür için kullanılmış, sonrasında aynı çubukla hızlı antijen testi yine çalışılmıştır. Testlerin sonucunda elde edilen pozitiflik oranları karşılaştırılmıştır. Hızlı antijen testinin değerlendirmesi BD Veritor™ System (Becton Dickinson, ABD) okuma cihazında yapılmış olup, gözle değerlendirildiğinde kuvvetli/zayıf bant oluşumu inokülüm etkisinin incelenmesi için ayrıca kaydedilmiştir. Kültür %5 koyun kanlı agar-da yapılmış, identifikasyon testleri için BD BBL™ DrySlide™ PYR Kit (Becton Dickinson, USA), lateks aglütinasyon Streptokok Gruplama Test Kiti (Plasmatec, Birleşik Krallık) ve MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımlı gruplarda oranların karşılaştırmaları Mc Nemar analizi ile yapıldı. Sonuçların uyumunu Cohen' Kappa ( $\kappa$ ) uyum testi ile analiz edildi. Alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma 54'ü kadın (%54), 46'sı (%46) erkek olmak üzere hızlı antijen testi pozitif bulunan 100 hastayla yapılmıştır. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımında, 28 hasta (%28) 2-5 yaş arasında, 70 hasta (%70) 6-15 yaş arasında, iki hasta (%2) ise 16 yaş ve üstü grupta yer almıştır. Örneklerin, 91'i acil çocuk polikliniği olmak üzere toplam 98'i (%98) çocuk kliniklerinden, ikisi (%2) erişkin kliniklerinden gönderilmiştir.

Çalışma süresince ikili çubukla gönderilen boğaz sürüntü örneklerinde 100 GAS antijen pozitifliği tespit edilmiş, bu örneklerin 99'unda (%99) kültürde GAS saptanmıştır. Yüz pozitif antijen testi sonucunun 76'sının kuvvetli (%76), 24'ünün (%24) zayıf bant oluşturduğu gözlenmiştir. Antijen testi pozitif 100 örnek önceden kültürde kullanılmış olan ikinci sürüntü çubuğuyla yine test edildiklerinde 76 (%76) örnekte antijen pozitifliği saptanmış; bunlardan 65'i kuvvetli, 11'i zayıf bant oluşturmuştur. Aynı sürüntü çubuğu hem kültür hem hızlı test için kullanıldığında, hızlı antijen testi pozitifliği kültür pozitifliğinden istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p < 0.001$ ).

İlk çalışmada kuvvetli bant oluşturan 76 örneğin 74'ü (%97), zayıf bant oluşturan 24 örneğin ikisi (%8) ikinci sürüntü çubuğuyla pozitif saptanabilmiştir. İkinci sürüntü çubuğuyla antijen testi negatif saptanan 24 örneğin 22'sinin birinci sürüntü çubuğuyla zayıf bant oluşturduğu gözlenmiştir. Kültür negatif olan tek örneğin ilk sürüntü çubuğuyla zayıf bant oluşturduğu, ikinci sürüntü çubuğuyla negatif sonuç verdiği gözlenmiştir. Çalışma süresince laboratuvara gelen 503 örnekten dördünde kültür pozitif olduğu halde antijen testi negatif sonuçlanmış; bu örneklerin tekli sürüntü çubuğuyla gönderilmiş olduğu belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

GAS tonsillofarenjitinin doğru tanısı ciddi süpüratif ve non-süpüratif komplikasyonların gelişmesini önlemek, semptom rezolüsyonunu hızlandırmak ve bakterinin toplumda yayılmasını önlemek açısından çok önemlidir<sup>(7,12)</sup>. Akut tonsillofarenjit olgularında hızlı antijen testleri tanıya büyük katkı sunmaktadır. Hızlı antijen testlerinin performanslarını etkileyen en önemli etkenler örneğin alınış şekli ve örnekteki mikroorganizma (inokülüm) miktarıdır<sup>(13-15)</sup>. İnokülüm miktarının etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, hızlı antijen testinde iki sürüntü çubuğunun birlikte ekstraksiyonu ile her birinin ayrı ayrı ekstraksiyonu sonrasındaki test sonuçları karşılaştırılmış ve iki sürüntü çubuğunun birlikte ekstraksiyonu ile duyarlılığın %80'den %94'e yükseldiği gösterilmiştir<sup>(14)</sup>. Bu çalışmanın aksine, Ezike ve ark.<sup>(16)</sup> iki sürüntü çubuğuna karşı tek sürüntü çubuğunun hızlı antijen testine etkisini araştırdıkları çalışmalarında iki sürüntü çubuğu kullanımının testin duyarlılığını artırmadığını ortaya koymuşlardır. Lasseter ve ark.<sup>(17)</sup> in vitro ortamda GAS'ın çeşitli dilüsyonlarında beş farklı testin duyarlılığını araştırmış ve inokülüm miktarının artmasının test duyarlılığını arttırdığını göstermişlerdir. Cohen ve ark.<sup>(15)</sup> bir hızlı antijen testinin duyarlılığını yüksek inokulumda %95, düşük inokulumda ciddi bir düşüşle %40 olarak saptamış, inokulum etkisinin önemini vurgulamışlardır. Bununla birlikte, antijen testlerinin özgüllüğünün %100 olarak değerlendirilebileceği, antijen testi pozitifliği kültür negatifliği durumunda

hastanın tonsilofarenjit olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir<sup>(18)</sup>.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, boğaz sürüntü örneklerinde tek sürüntü çubuğunun hem kültür hem hızlı antijen testi için kullanılmasının antijen testi pozitifliğini önemli oranda düşürdüğünü ortaya koymuştur. Bunun nedeninin kültür esnasında besiyerine inoküle edilen bakterinin hızlı antijen testi için gerekli inokülüm miktarını azaltması olduğu düşünülmüştür. Zayıf bant oluşturan örneklerde ikinci çubukla pozitiflik oranının [2/24 (% 8)] kuvvetli bant oluşturanlara [74/76 (%97)] göre çok daha düşük olması da inokülüm etkisini düşündürmektedir.

Çalışmamızın sınırlılığı yalnızca bir ticari test kitinin ya da ikili sürüntü çubuğunun test edilmiş olmasıdır. Piyasada başka ticari ürünler de bulunmaktadır ve onlar için burada rapor edildiğinden farklı sonuç alınabilmesi olasıdır. Çalışmamızın kuvvetli yönü ise testlerin karşılaştırmasının aynı boğaz sürüntü örnekleriyle yapılarak test sonuçlarına farklı hasta gruplarındaki bakteri yükü ve örneğin alınış şeklinin etkisini ortadan kaldırmasıdır.

Sonuç olarak, GAS farenjitinin doğru ve hızlı tanısı için örnekteki inokülüm miktarı çok önemlidir. Kültür ve antijen testlerinin birlikte istendiği durumlarda ikili sürüntü çubuğu kullanımı inokülüm etkisini sabit tutarak hızlı testlerin GAS tespitini kolaylaştırmakta, performanslarında artışa neden olmaktadır. İkilili sürüntü çubukları tekli çubuklara kıyasla yüksek maliyete sahip olmalarına karşın GAS farenjitli olgularda daha fazla erken tanıyı olası kılarak hastalık süresinin kısaltılması, bulaşıcılığın azaltılması ve komplikasyonların önlenmesi ile maliyet etkinliği sağlamaktadır. İkilili sürüntü çubuğu kullanımı yanlış negatif antijen testi sonuçlarının minimize edilmesine, böylece klinisyenin GAS farenjiti tanısını doğru koyarak glomerulonefrit, romatizmal kalp hastalığı gibi yaşamı tehdit eden olası komplikasyonların engellenmesine katkı sunacaktır. Ayrıca hızlı antijen testi negatif örnekler için kültür yapılmasıyla tanısal duyarlılığın artırılması, eksik tedavinin önlenmesi mümkün

olacaktır.

**Teşekkür:** İstatistik değerlendirmesi için Zübeyde Arat'a teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Giesecke KE, Roe MH, MacKenzie T, Todd JK. Evaluating the American Academy of Pediatrics diagnostic standard for *Streptococcus pyogenes* pharyngitis: backup culture versus repeat rapid antigen testing. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):e666-70. <https://doi.org/10.1542/peds.111.6.e666>
2. Tünger Ö. Akut tonsillofarenjitler. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2015;2(1):2-7.
3. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, et al. ESCMID Sore Throat Guideline Group. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(Suppl 1):S1-28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>
4. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(2):113-25. <https://doi.org/10.1086/340949>
5. Attia M, Zaoutis T, Eppes S, Klein J, Meier F. Multivariate predictive models for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Acad Emerg Med*. 1999;6(1):8-13. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1999.tb00087.x>
6. Edmonson MB, Farwell KR. Relationship between the clinical likelihood of group A streptococcal pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen-detection test in pediatric practice. *Pediatrics*. 2005;115(2):280-5. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0907>
7. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK (ed). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases (27th ed)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006:610-20.
8. Saygılı N, Bulut E, Deniz R, Dalgıç N, Aktaş E. Boğaz sürüntü örneklerinde A grubu beta-hemolitik streptokokların belirlenmesinde Bionexia Strep A Plus hızlı antijen testinin kullanımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2017;47(3):138-45. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2017.138>
9. Deniz R, Aktaş E, Barış A, Bayraktar B. The use of rapid antigen testing and matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry in the diagnosis of group A beta-hemolytic streptococci in throat swab samples. *Türk J Med Sci*. 2018;48(5):939-

44.  
<https://doi.org/10.3906/sag-1712-101>
10. Barış A, Anlıaçık N, Bulut ME, Deniz R, Yücel E, Aktaş E. A grubu beta-hemolitik streptokok farenjiti tanısında Mascia Brunelli hızlı antijen testinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2017;51(1):73-8.  
<https://doi.org/10.5578/mb.43448>
11. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Pediatrics. 1995;96(4 Pt 1):758-64.
12. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicilin therapy. JAMA. 1985;253(9):1271-4.  
<https://doi.org/10.1001/jama.1985.03350330069024>
13. Fox JW, Cohen DM, Marcon MJ, Cotton WH, Bonsu BK. Performance of rapid streptococcal antigen testing varies by personnel. J Clin Microbiol. 2006;44(11):3918-22.  
<https://doi.org/10.1128/JCM.01399-06>
14. Kurtz B, Kurtz M, Roe M, Todd J. Importance of inoculum size and sampling effect in rapid antigen detection for diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. J Clin Microbiol. 2000;38:279-81.
15. Cohen JF, Chalumeau M, Levy C, et al. Spectrum and inoculum size effect of a rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. PLoS One. 2012;7(6):e39085.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039085>
16. Ezike EN, Rongkavilit C, Fairfax MR, Thomas RL, Asmar BI. Effect of using 2 throat swabs vs 1 throat swab on detection of group A streptococcus by a rapid antigen detection test. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005; 159(9):486-90.  
<https://doi.org/10.1001/archpedi.159.5.486>
17. Lasseter GM, McNulty CA, Richard Hobbs FD, et al. In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta haemolytic streptococcal sore throat infections. Fam Pract. 2009;26(6):437-44.  
<https://doi.org/10.1093/fampra/cmp054>
18. Cohen JF, Cohen R, Bidet P, et al. Rapid-antigen detection tests for group A streptococcal pharyngitis: revisiting false-positive results using polymerase chain reaction testing. J Pediatr 2013;162(6):1282-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.050>