

دو فصلنامه طب جنوب
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال ششم، شماره ۲، صفحه ۱۳۸-۱۳۴ (اسفند ۱۳۸۲)

نقش یافته های بالینی در تشخیص گلو درد استرپتوکوکی*

دکتر کتایون وحدت^{۱**}، محمد علی حقیقی^۲، پروانه پایدار^۳

^۱استادیار بیماریهای عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
^۲کارشناس ارشد میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
^۳پژوهشگر مرکز پژوهش های سلامت خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده :

استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A بعنوان شایعترین پاتوژن مطرح در فارنزیت ها بوده و مسئول عوارض چرکی و غیر چرکی گلو درد بوده و قدرت سرایت بسیار بالایی را در سطح جمعیت دارا می باشد. متأسفانه هنوز در گلودرد استرپتوکوکی پر- تشخیصی **Over-diagnosis** وجود دارد و موجب تجویز غیر منطقی آنتی بیوتیک ها می شود. برای برآورد نقش یافته های بالینی در تشخیص گلو درد استرپتوکوکی، از ۱۰۰ بیمار ۲۰-۳ ساله (با میانگین سنی ۸/۶۴±۴/۷۶ سال) که با تشخیص گلو درد استرپتوکوکی در درمانگاه و اورژانس بیمارستان دانشگاهی فاطمه زهرا (س) بوشهر، پنی سیلین برای آنها تجویز شده بود، قبل از دریافت آنتی بیوتیک، توسط سواب نمونه برداری شدند و از طریق کشت و تست های باکتریولوژیک، فراوانی استرپتوکوک گروه A مورد بررسی قرار گرفت. فراوانی استرپتوکوک گروه A برابر ۶ در صد به دست آمد و فراوانی استرپتوکوک های گروه C و G نیز ۵ درصد بود. پنج درصد از بیماران نیز ناقل پنوموکوک بودند. از لحاظ بالینی، همه بیماران دچار آریتم گلو و ۹۷٪ نیز دچار درد گلو بودند. آگزودا (۳۱٪)، تب (۵۹٪)، آدنوپایه گردنی (۳۱٪) و زبان شبیه توت فرنگی (۴٪) نیز در بیماران دیده شد. از بیمارانی که آگزورا در گلو داشتند تنها ۳ نفر استرپتوکوک گروه A داشتند (۹/۶٪). فراوانی بسیار پایین استرپتوکوک گروه A در میان بیمارانی که با تشخیص گلودرد استرپتوکوکی پنی سیلین دریافت داشته اند نشان می دهد که تشخیص بر اساس علائم بالینی منفرد به تنهایی قابل اعتماد نیست و بهتر است از الگوریتم های بالینی تشخیصی پیشنهادی انجمن هایی مانند انجمن بیماری های عفونی آمریکا یا از روش های تشخیصی دیگر مثل کشت گلو و تشخیص آنتی ژنی سریع (RATs) در رهیافت بالینی فارنزیت استفاده کرد.

واژگان کلیدی : گلودرد، استرپتوکوک، پنی سیلین، RATs

* این پروژه با حمایت های مالی مرکز پژوهش های سلامت خلیج فارس انجام گردیده است .

** بوشهر، خیابان معلم، دانشگاه علوم پزشکی، مدیریت پژوهشی، تلفن ۰۷۷۱-۲۵۲۸۵۸۷، ص.پ: ۳۶۳۱

مقدمه:

فارنژیت از بیماری های بسیار شایع است که پزشکان عمومی در برخورد با کودکان تحت درمان قرار می دهند. بیشتر فارنژیت ها در نتیجه عوامل ویروسی است و در میان عوامل باکتریال، استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A، به عنوان شایعترین پاتوژن مطرح و مسئول عوارض چرکی و غیر چرکی گلو درد بوده و قدرت سرایت بسیار بالایی را در سطح جمعیت دارا می باشد (۱). شیوع فارنژیت استرپتوکوکی در میان گلو دردها، از ۱۰ تا ۳۰ درصد متغیر گزارش شده است (۲).

از تابلوهای بالینی شایع در گلو درد استرپتوکوکی، گلو درد، تب، سر درد، تهوع، استفراغ و شکم درد است. یافته های فیزیکی شامل: التهاب حلق و لوزه ها (با یا بدون آگزودا)، لنف آدنیت (نودهای گردنی)، زبان کوچک قرمز متورم، پتشی سخت کامه و راش مخملک مانند می باشند (۳).

در فقدان تب و یا وجود کونژانکتیویت، آبریزش از بینی، سرفه یا اسهال وجود عامل ویروسی در گلودرد به شدت تقویت می شود. سابقه تماس نزدیک با فردی که دچار فارنژیت استرپتوکوکی گروه A شده است نکته مهمی در تشخیص گلو درد استرپتوکوکی است (۳).

کشت گلو از دیرباز به عنوان استاندارد طلایی در تشخیص عفونت استرپتوکوکی گروه A مطرح بوده است. این روش متأسفانه در ۱۰ تا ۲۰ درصد مواقع دارای منفی کاذب است و در مواقعی نیز که فرد تنها ناقل استرپتوکوکی است و عفونت ویروسی دارد به صورت مثبت کاذب خود را نشان می دهد؛ از محدودیت های دیگر کشت گلو، ۱-۲ روز تأخیر در بدست آوردن نتایج کشت است (۴-۵).

اخیراً، استفاده از آزمون های تشخیص آنتی ژنی سریع * RATS برای رویارویی با تأخیر در نتایج کشت گلو معرفی شده است (۶). اما استفاده از این کیت ها به دلیل حساسیت کمتر و عدم مقرون به صرفه بودن در بخش درمانگاههای عمومی، به زیر سؤال رفته اند (۷).

از طرفی دیگر، چندین قانون سرانگشتی پیش گویی کننده

بالینی ** (CRs) طی سال ها جهت کمک به پزشکان در تشخیص گلو درد استرپتوکوکی تدوین شده است که اکثر آنها در پروتکل خود، تماس با شخص دارای فارنژیت استرپتوکوکی، تب، آگزودای لوزه ها و غدد لنفاوی گردنی قدامی دردناک و بزرگ و فقدان سرفه را شامل می شوند (۷). با این وجود، هنوز در گلو درد استرپتوکوکی پر - تشخیصی (Over-diagnosis) وجود دارد و موجب تجویز غیر منطقی آنتی بیوتیک ها می شود و امروزه مقاومت دارویی در مصرف آنتی بیوتیک ها یک مسئله بحرانی شده است (۸).

در کشورهای در حال توسعه که منابع مالی محدود بوده و استفاده گستره از امکانات آزمایشگاهی در تشخیص استرپتوکوک گروه A موجود نیست، می بایست به سندرم های علائم و نشانه ها که نمایه های فارنژیت استرپتوکوکی است و نه به تک علائم و نشانه ها، توجه خاص نمود. از این رو پزشکان بالینی می بایست مجموعه این علائم و نشانگان را در قالب ویژگی های دموگرافیک و اپیدمیولوژیک جمعیت خود به معرض آزمون قرار دهند.

در این مطالعه، ما در پی آن هستیم که کسانی که با تشخیص گلو درد چرکی توسط پزشکان عمومی و متخصص اطفال در درمانگاه و اورژانس کودکان یک بیمارستان دانشگاهی، تحت درمان با پنی سیلین تزریقی قرار گرفته اند، آیا حقیقتاً بر اساس کشت استاندارد، مبتلابه عفونت استرپتوکوکی بوده اند؟ و آیا این بیماران چه یافته های بالینی و تابلو کلینیکی از خود بروز داده اند؟

مواد و روش کار:

بیماران ۲۰-۳ ساله مراجعه کننده به درمانگاه اورژانس بیمارستان دانشگاهی فاطمه زهرا(س) دانشگاه علوم پزشکی بوشهر که با تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی جهت آنها درمان آنتی بیوتیکی توصیه می شد، مورد بررسی بالینی و معاینه فیزیکی قرار گرفتند. سپس با استفاده از سواب از نواحی هر دو لوزه، حلق خلفی و آگزودای روی

بیمارانی که آگزودا داشتند، نتایج کشت گلو در ۳ نفر به نفع استرپتوکوک گروه A بود (۹/۶ درصد). ارتباطی بین فارنزیت استرپتوکوک گروه A و آگزودا بدست نیامد ($P < 0/05$)؛ ۳۱ در صد بیماران آدنوپاتی گردنی داشتند. از ۶ بیماری که فارنزیت استرپتوکوک گروه A داشتند، ۳ نفر آنها آدنوپاتی گردنی داشتند. ارتباطی معنی دار بین فارنزیت استرپتوکوک و وجود آدنوپاتی گردنی بدست نیامد. از ۵ بیماری که فارنزیت استرپتوکوک گروه C و G داشتند، تنها یک نفر آدنوپاتی گردنی داشت. بیمارانی که فارنزیت استرپتوکوک گروه A داشتند، صددرصدشان یکی از علائم تب، آدنوپاتی گردنی و آگزودا داشتند. همچنین بیماران با فارنزیت استرپتوکوک گروه C و G در تمام آنها (۱۰۰ درصد) یکی از علائم تب، آدنوپاتی گردنی و آگزودا مشاهده شد.

نتایج:

لوزه ها نمونه گیری و بلافاصله روی محیط کشت Blood agar کشت داده شد و به مدت ۴۸-۲۴ ساعت تحت شرایط ۵ درصد CO2 دردمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند. سپس خصوصیات مرفولوژیکی و رنگ آمیزی گرم کلنی های رشد کرده بر روی این محیط مورد بررسی اولیه قرار گرفت و کلنی های مشکوک بر روی محیط کشت BHI خالص گردید. کوکسی های گرم مثبت کاتالاز و اسکولین منفی انتخاب و بر روی آنها آزمایش های هیدرولیز هیپورات و حساسیت به آنتی بیوتیک های باسیتراسین، وانکومايسين، سولفامتاکسازول تری متوپریم و اپتوجین انجام گردید. تشخیص جنس و گونه بر اساس جدول استاندارد بیوشیمیایی انجام شد.

طی مدت ۶ ماه (زمستان ۱۳۸۱ و بهار ۱۳۸۲)

۱۰۰ بیمار مراجعه کننده به اورژانس و درمانگاه اطفال بیمارستان دانشگاهی فاطمه زهرا(س) مورد بررسی قرار گرفت که ۴۳ نفر دختر و ۵۷ نفر پسر بودند. از نظر سن، کمترین سن بیماران ۳ و بیشترین ۲۰ سال بود که میانگین سنی $4/76 \pm 8/64$ به دست آمد و ۵۹ درصد بیماران نیز ۳-۸ سال سن داشتند. بر اساس نتایج کشت گلو، تعداد ۱۱ بیمار (۱۱ در صد) دارای استرپتوکوک بتاهمولیتیک بودند و فراوانی استرپتوکوک گروه A و گروه C و G به ترتیب ۶ و ۵ در صد بود؛ همچنین ۵ در صد بیماران ناقل پنوموکوک بودند.

بر اساس تاریخچه بیماری، ۹۷ در صد بیماران گلو درد و ۵۹ درصد نیز تب داشتند. از بیمارانی که تب نداشتند، ۵ نفرشان قبل از مراجعه از استامینوفن استفاده می کردند.

در معاینه حلق بیماران، صد در صد اریتم مشاهده شد و ۴ درصدشان نیز زبان شبیه توت فرنگی داشتند. از ۶ بیماری که عفونت با استرپتوکوک گروه A داشتند، تنها یک نفر زبان شبیه توت فرنگی داشت و از ۵ بیماری که استرپتوکوک گروه C و یا G نتیجه کشت گلوی آنها بود، ۱ نفر و از ۸۹ نفر باقیمانده، ۲ نفر این علامت مشاهده شد.

از نظر آگزودا، ۳۱ در صدشان آگزودا داشتند. از میان

جدول ۱) نتایج کشت گلو در صد بیمار مشکوک به گلودرد استرپتوکوک

تعداد	ارگانسیم
۱۱	استرپتوکوک بتاهمولیتیک
۶	استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A
۵	استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه C و G
۵	پنوموکوک
۸۴	هیچکدام

بحث:

باتوجه به اینکه تمام بیماران مورد مطالعه ما از نظر بالینی برای آنها از سوی پزشکان خود، تشخیص فارنزیت استرپتوکوک داده شده بود و پنی سیلین برایشان تجویز شده بود، اما فقط ۶ نفر (۶ درصد) آنها واقعاً فارنزیت استرپتوکوک گروه A داشتند. پیش از آنکه به تحلیل بالینی این یافته در الگوریتم های تشخیصی گلودرد استرپتوکوک بپردازیم، لازم است به نکته شگفت انگیز در این مطالعه اشاره کنیم و آن شیوع غیر قابل انتظار کم استرپتوکوک گروه A در این سری از بیماران است که همگی با تشخیص گلو درد استرپتوکوک پنی سیلین برای آنها تجویز شده بود و این در حالی است که برآورد شیوع

(RATs) استفاده کرد و از آنجایی که نتیجه کشت گلو ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد آماده می شود. می توان از روش RATs که نتیجه آنها سریع مشخص می شود استفاده نمود تا در صد تشخیص صحیح فارنژیت استرپتوکوکی را افزایش دهیم.

هر چند که روش های آزمایشگاهی برای بیماران با گلو درد که تابلو اپیدمیولوژی و بالینی آنها موافق با گلو درد استرپتوکوک گروه A نمی باشد، لازم نیست انجام شود؛ اما تلاش شده است تا تابلوهای بالینی و اپیدمیولوژی به صورت سیستم امتیاز دهی ویژه ای منظم شوند تا احتمال گلودرد با استرپتوکوک گروه A را پیشگویی کنند (۱۷-۱۶).

با این وجود، در بهترین سیستم های امتیاز دهی، پیشگویی کشت مثبت گلو برای این باکتری، یا نتایج تست های تشخیص آنتی ژنی سریع، تنها کمتر یا مساوی ۸۰ درصد مواقع، صحیح است.

از این رو، بجز در مواردی که بتوان تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی گروه A را به صورت بالینی یا اپیدمیولوژیک کنار گذاشت، می بایست بررسی های باکتریولوژیک آزمایشگاهی را انجام داد.

تعدادی قوانین سرانگشتی تصمیم گیری کننده بالینی تدوین شده اند تا پزشکان را در تخمین احتمالی وجود گلو درد استرپتوکوک گروه A یاری دهند. بعضی از این دستورالعمل ها در بزرگسالان، بعضی در اطفال و تعدادی نیز در سطح درمانگاههای مراقبت های اولیه و پاره ای نیز جهت استفاده در بخش های اورژانس تدوین و طراحی شده اند. بهترین آنها مربوط به آقای مک ایزاک و همکاران است که بر اساس پزشکی مبتنی بر شواهد استوار است و کاربرد آن ساده بوده و بر اساس سن بیمار، وجود آگزودا در لوزه ها، فقدان سرفه، وجود آدنوپاتی گردنی و تب طراحی شده است؛ در سطح کاربردی در ۶۰۰ بزرگسال و کودک که به پزشک خانواده با گلو درد مراجعه کرده اند، مورد ارزیابی قرار گرفت و دقت بالای آن مورد تأیید واقع شد (۱۸).

استرپتوکوک گروه A در گلودردها در تمام سنین که به سطح مراقبت های اولیه پزشکی مراجعه می کنند، بین ۳۰-۱۵ درصد است (۹).

در بررسی انجام شده در آمریکا در سال ۱۹۹۷ بر اساس نتایج کشت گلو، ۲۶۵ کودک سن مدرسه با تشخیص فارنژیت، شیوع استرپتوکوک گروه A ۵ درصد به دست آمد (۱۰).

در کشور مصر در سال ۲۰۰۲ برای شناسایی نمایه های بالینی فارنژیت استرپتوکوکی، طی یک سال از ۵۸۰ بیمار یک تا ۱۵ ساله مبتلا به فارنژیت، کشت گلو گرفتند که در ۱۷ درصد استرپتوکوک گروه A مشاهده شد (۴).

در مطالعه دیگری در دانمارک در سال ۹۳-۱۹۹۲، شیوع استرپتوکوک گروه A، ۳۰ درصد به دست آمد (۱۱).

در مطالعه ای دیگر که در ایران در سال ۵۳-۱۳۵۲ انجام شده، ۲۶ درصد بیماران مبتلا به فارنژیت دچار عفونت با استرپتوکوک بتا همولیتیک بودند (۱۲).

در ۲۰۰۳ در انگلیس، از ۴۱۶ کودک با تشخیص فارنژیت، کشت گلو گرفته شد که ۲۹/۶ درصد علت فارنژیت ویروس ها و ۱۷/۵ درصد با کتری ها بودند که ۱/۷ درصد استرپتوکوک گروه A علت فارنژیت ذکر شد (۱۳).

در مطالعه ای در ۱۰۶ فرد بالغ با شکایت اصلی گلو درد در فنلاند، شیوع استرپتوکوک گروه A، ۴/۷ درصد گزارش شد (۱۴).

هر چند در دو مطالعه اخیر، شیوع استرپتوکوک گروه A نزدیک به مطالعه ما است، اما در این دو مطالعه، کشت گلو از تمام بیماران با گلو درد گرفته شده بود، در حالی که در مطالعه ما، نمونه برداری از بیمارانی بود که با تشخیص بالینی گلو درد استرپتوکوکی پنی سیلین دریافت کرده بودند و شیوع ۶ درصد استرپتوکوک گروه A نشانگر آن است که تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی بر اساس علائم بالینی به تنهایی قابل اعتماد نیست و بهتر است از الگوریتم های تشخیصی بالینی پیشنهادی انجمن های مانند انجمن بیماری های عفونی آمریکا استفاده کرد (۱۵) و در رهیافت بالینی در جنوب ایران، از روش تشخیصی دیگر نیز مثل روش های آزمایشگاهی کشت گلو یا تست تشخیص آنتی ژنی سریع

References :

1. Karasawa T, Takahashi K, Nakamura S. Epidemiological survey of B-hemolytic streptococci isolated from acute pharyngitis in a private pediatric practice. *Jpn J Infect Dis* 2001;54:76-77.
2. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996;97:949-54.
3. Schroeder BM. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Am Family Phys* 2003;67:880-3.
4. Centor RM, Meier FA, Dalton HP. Throat cultures and rapid tests for diagnosis of group A streptococcal pharyngitis. *Ann Intern Med* 1986;105:892-99.
5. Kaplan EL, Top FH, Dudding BA, et al. Diagnosis of streptococcal pharyngitis: differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. *J Infect Dis* 1971;123:490-501.
6. Pichichero ME, Disney FA, Green JL, et al. Comparative reliability of clinical, culture, and antigen detection methods for the diagnosis of group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Ann* 1992;21:798-805.
7. McGinn TG, Delluca J, Ahlawat SK, et al. Validation and modification of streptococcal pharyngitis clinical prediction rules. *Mayo Clin Proc* 2003;78:289-293.
8. Abdul-Baqi KJ, Shakhathreh FMN. Effectiveness of treatment of tonsillopharyngitis: comparative study. *J Laryngol Otol* 2002;116:917-19.
9. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Eng J Med* 2001;344:205-9.
10. Turner JC, Hayden FG, Lobo MC. Epidemiologic evidence for lancefield group C beta-hemolytic streptococci as a cause of exudative pharyngitis in college students. *J Clin Microbiol* 1997;35:1-4.
11. Andersen JS, Borrild NJ, Hoffmann S. Diagnosis of sore throat. *Ugeskr Laeger* 1994;156: 6869-73.
12. Gharagozloo R, Jamshidi MS, Ghadimi H. Microbiological and epidemiological study of streptococcal sore throat at a children's clinic; a one year study. *Pahlavi Med J* 1976;7:334-43.
13. Chi H, Chi NC, Li WC, et al. Etiology of acute pharyngitis in children; is antibiotic therapy needed? *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:26-30.
14. Huovinen P, Lahtonen R, Ziegler T, et al. Pharyngitis in adults: the presence and coexistence of viruses and bacterial organisms. *Ann Intern Med* 1989;110:612-6.
15. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, et al. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline: Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997;25:574-83.
16. Vidrih JA, Walensky RP, Sax PE, et al. Positive Epstein-Barr virus heterophile antibody tests in patients with primary human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 2001;111:192-9.
17. Dobbs F. A scoring system for predicting group A streptococcal throat infection. *Br J Gen Pract* 1996;46:461-8.
18. McIsaac WJ, Goel V, To T, et al. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ* 2000;163:811-5.