

بررسی قدرت Rapid test در تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی

دکتر عباس مومنزاده، دکتر سعید یعثوبی، ناصر ولایی، دکتر علی فرجی، دکتر علی اصغر حلیمی اصل، دکتر قاسم شمس‌الدینی، دکتر محمد اکبری، معصومه نوید نیا*

* بخش اطفال، بیمارستان شهداء تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به اینکه فارنژیت استرپتوکوکی شایعترین فارنژیت باکتریال حاد محسوب می‌شود و نظر به عوارض شناخته شده، عدم درمان آن بخصوص در کودکان و نیز عوارض شناخته شده درمان آنتی بیوتیکی در افراد غیر مبتلا و وجود گزارشات مبنی بر قدرت بالای Rapid test در تشخیص سریع این بیماران و کاستی‌های موجود در تحقیقات قبلی و به منظور بررسی تجربی آن، این تحقیق انجام شد.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی روی تعداد ۳۲۰ نفر که به طور مستمر با شکایت گلو درد مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. از همه بیماران آزمایش Rapid test با استفاده از کیت مخصوص انجام و برای تشخیص قطعی آن از کشت با آگارخوندار گوسفند استفاده شد. در پایان ارزش پیش بینی مثبت و منفی این روش تعیین گردید.

یافته‌ها: از ۳۲۰ نفر مورد بررسی، ۴۶/۸٪ مرد و ۵۳/۲٪ زن با میانگین سنی ۷±۲۱ سال بودند. ارزش پیش بینی مثبت ۶۶٪ و ارزش پیش بینی منفی آن ۹۸/۵٪ بود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: با توجه به عوارض شناخته شده عدم درمان و درمان آنتی بیوتیکی در مبتلایان و غیر مبتلایان بکارگیری روش Rapid test را در بیماران مبتلا به گلو درد توصیه می‌نماییم.

واژگان کلیدی: فارنژیت استرپتوکوکی، Rapid test

مقدمه

آنتی بیوتیک تجویز گردد، عوارضی از قبیل تغییر فلور طبیعی بدن، مقاومت میکروبی و ... متوجه بیمار خواهد بود (۷،۸). در صورتیکه فرد مبتلا به فارنژیت استرپتوکوکی باشد و درمان آنتی بیوتیکی جهت وی در نظر گرفته نشود، خطرات ابتلا به عوارض چرکی و غیر چرکی فارنژیت استرپتوکوکی وی را تهدید خواهد کرد (۹). بنابراین ضرورت تشخیص سریع و صحیح این بیماران مطرح می‌باشد. یافته‌های کلینیکی قدرت لازم برای تشخیص را ندارند (۱۰). Rapid test یکی از راههای تشخیص است که جهت دسترسی به پاسخ سریع در خصوص وجود یا عدم وجود استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A در فارنژیت‌ها طراحی شده است. تشخیص و درمان برپایه Rapid test می‌تواند موجب کاهش ریسک گسترش

فارنژیت حاد اعم از تبار یا بدون تب معمولاً در ۷۰٪ موارد منشاء ویروس دارد. فارنژیت استرپتوکوکی شایعترین عامل باکتریال فارنژیت حاد می‌باشد (۱). استرپتوکوک گروه A تا ۳۰٪ موارد ابتلا به فارنژیت حاد در اطفال را شامل می‌شود (۴-۲). در حال حاضر با توجه به طولانی بودن زمان لازم جهت انجام کشت که تشخیص قطعی فارنژیت استرپتوکوکی برپایه آن استوار است، رفتارهای متفاوتی برای درمان منظور می‌شود. به این ترتیب بعضی با توجه به علائم بالینی در صورتیکه شک به فارنژیت استرپتوکوکی کنند، با توجه به عوارض عدم درمان بموقع همانند تب حاد روماتیسمی جهت درمان بیمار آنتی بیوتیک تجویز می‌نمایند (۵،۶). در صورتیکه فرد مبتلا به فارنژیت استرپتوکوکی نباشد و به اشتباه جهت وی

همکار آزمایشگاهی، کشت دهنده سوآب و انجام دهنده Rapid test، از جوابهای هر نمونه اطلاعی نداشت. خصوصیات سن، جنس، علت مراجعه، علائم همراه آنها، وجود فرد مبتلا به سرماخوردگی در خانواده و مصرف آنتی بیوتیک بیماران بررسی و در یک فرم ثبت گردید. پاسخ Rapid test نیز در همین فرم وارد شد و نتیجه کشت بیماران در آزمایشگاه در یک فرم جداگانه ثبت گردید.

در مواردی که کشت مثبت بود دیسک پنی سیلین (پادتن طب) جهت آنتی بیوگرام گذاشته شد. داده‌های فرم اطلاعاتی، طبقه‌بندی و استخراج شده و ارزش پیش بینی مثبت و ارزش پیش بینی منفی در نمونه‌ها تعیین و فاصله اطمینان آن با احتمال ۹۵٪ در جامعه برآورد گردید.

یافته‌ها

تحقیق بر روی ۳۲۰ نفر با سابقه منفی مصرف آنتی بیوتیک انجام شد. میانگین سنی افراد مورد بررسی 21 ± 7 سال (۱۵ ماه تا ۷۲ سال) بود. ۳۱٪ افراد زیر ۵ سال، ۴۳٪ بین ۵-۱۵ سال، ۵۳٪ بالای ۱۵ سال سن داشتند. کلیه افراد با شکایت گلودرد مراجعه کرده بودند (۱۰۰٪) و بغیر از گلودرد، اریتم در ۹۱٪ افراد و کوریزادر ۷۱٪ افراد وجود داشت.

نتیجه کشت گلو در ۳۵ نفر (۱۰/۹٪) مثبت و در ۲۸۵ نفر (۸۹/۱٪) منفی بود. در افرادی که کشت منفی بود ۳/۵٪ کمتر از ۵ سال، ۴۰٪ بین ۵ تا ۱۵ سال و ۵۶/۵٪ بالای ۱۵ سال سن داشتند و در کسانی که کشت مثبت بود این اعداد به ترتیب صفر، ۸۶/۶٪ و ۳۱/۴٪ بود.

نتیجه Rapid test در ۴۷ نفر (۱۴/۷٪) مثبت و در ۸۵/۵٪ منفی بوده است. از این میان ۱۵ نفر (۳۱٪) مثبت کاذب و ۳ نفر منفی کاذب (۶٪) بود. از میان مثبت کاذبها ۲۹٪ بین ۵-۱۵ سال، ۴۰٪ بالای ۱۵ سال بودند و کلیه منفی کاذبها بالای ۱۵ سال بودند.

ارزش پیش بینی منفی Rapid test ۹۸/۵٪ بود. با توجه به این میزان در نمونه‌های مورد بررسی میزان واقعی آن با احتمال ۹۵٪ از حداقل ۹۷ تا حداکثر ۹۹/۹٪ برآورد می‌گردد. ارزش پیش بینی مثبت آن ۶۶٪ در نمونه‌های مورد بررسی بوده است و میزان واقعی آن با احتمال ۹۵٪ حداقل ۶۰/۸٪ و حداکثر ۷۱/۲٪ برآورد می‌گردد.

از ۳۵ نمونه کشت مثبت، ۴ مورد (۱۱/۴٪) به پنی سیلین مقاوم بودند.

استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A گردد و همچنین به بیماران این اجازه را می‌دهد که سریع تر به مدرسه یا محل کار برگردند (۱۱-۱۴). کارخانه سازنده کیت Rapid test بسا نام تجاری Acucheck ادعا کرده است که ارزش پیش بینی منفی آن ۹۹٪ و ارزش پیش بینی مثبت آن ۸۸٪ است (۱۵). با توجه به شیوع بیماری و عوارض شناخته شده آن و قدرت Rapid test در تشخیص موارد منفی آن و تحقیقاتی که قدرت مناسبی را برای این تست گزارش کرده‌اند و به منظور تعیین قدرت Rapid test در تشخیص مبتلایان به فارنژیت استرپتوکوکی این تحقیق بر روی کلیه مراجعین با شکایت گلو درد در پلی کلینیک قدس تهران در فاصله ابتدای اسفند ماه ۱۳۸۱ تا پایان اردیبهشت ۱۳۸۲ صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی انجام گرفت. کلیه افرادی که با شکایت گلودرد بطور مستمر مراجعه کرده بودند و موافقت کتبی خود را برای همکاری با طرح اعلام نمودند، وارد مطالعه شدند. کلیه کسانی که قبل از مراجعه آنتی بیوتیک مصرف کرده بودند، از مطالعه حذف شدند.

از هر فرد بوسیله سوآب استریل در شرایط استریل و کنار چراغ الکتلی، از لوزه‌ها و انتهای حلق نمونه برداشته می‌شد و بوسیله سوآب یک نمونه جهت کشت روی محیط آگارخوندار گوسفند تلقیح می‌شد. سپس سوآب در داخل لوله مخصوص Rapid test قرار داده می‌شد.

در لوله Rapid test قبلا از ۲ معرف A,B هر کدام ۴ قطره ریخته شده بود. محیط کشت توسط لوپ بصورت کشت خطی در می‌آمد (شرایط استریل و کنار چراغ الکتلی). سوآب بعد از تلقیح به محیط کشت داخل لوله حاوی معرف A,B قرار داده می‌شد.

پس از گذشت یک دقیقه سوآب دور انداخته می‌شد و نوار مخصوص تست در داخل لوله قرار داده می‌شد. پس از گذشت ۵ دقیقه نوار از داخل لوله برداشته می‌شد و توسط چشم مشاهده می‌شد در صورتیکه یک خط قرمز در محل از قبل مشخص شده، ظاهر می‌شد نشاندهنده این بود که تست صحیح انجام شده است در صورت ظهور خط قرمز موازی این خط نتیجه آن از نظر ابتلا به فارنژیت استرپتوکوکی مثبت و در صورت عدم ظهور آن نتیجه منفی بود. لازم به ذکر است Rapid test در یک مطالعه آزمایشی روی ۸ نمونه انجام گرفت که در پایان reliability آن عدد ۱ بدست آمد.

بحث

تحقیق نشان داد ارزش پیش بینی منفی **Rapid test** در تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی افراد مبتلا به فارنژیت ۹۸/۵ درصد و ارزش پیش بینی مثبت آن ۶۶ درصد بود. به عبارت دیگر اگر **Rapid test** در مبتلایان به فارنژیت اعلام کند که فرد فاقد فارنژیت استرپتوکوکی است آن فرد به احتمال ۹۸/۵٪ فاقد بیماری است. اگر **Rapid test** اعلام کند فرد مبتلا به فارنژیت استرپتوکوک است آن فرد با احتمال ۶۶٪ مبتلا به بیماری می‌باشد. در بروشور کارخانه ذکر شده است که ارزش پیش بینی منفی آن ۹۹٪ و ارزش پیش بینی مثبت آن ۸۶٪ است که ارزش پیش بینی منفی آن با یافته‌ها انطباق دارد ولی ارزش پیش بینی مثبت تحقیق کمتر از میزان اعلام شده توسط شرکت سازنده است (۱۵).

در سال ۲۰۰۲ مطالعه‌ای بر روی ۴۴۳ بیمار در آمریکا انجام شد و بیماران به دو گروه تقسیم شدند. در هر گروه مقایسه‌ای بین تشخیص بر اساس **Rapid test** و تشخیص براساس کشت صورت گرفت. گروه اول (۲۱۱ مورد) کسانی بودند که در ۲۸ روز اخیر علائم کلینیکی دال بر ابتلا به فارنژیت استرپتوکوکی داشتند و گروه دوم (۲۳۲ مورد) گروه کنترل بودند که علائمی از فارنژیت را داشتند ولی هنوز به عنوان فارنژیت استرپتوکوک گروه A بتا همولیتیک شناخته نشده بودند. در پایان یافته‌ها نشان داد **Rapid test** هم حساسیت و هم اختصاصیت بالایی در تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی در کسانی که اخیراً مبتلا به فارنژیت استرپتوکوکی شده‌اند، دارد (۱۶). در این مطالعه به این نکته توجه نشده است که ارزیابی بیمار براساس معاینه کلینیکی هیچگاه بطور قطعی نمی‌تواند فارنژیت استرپتوکوکی را تشخیص بدهد بنابراین تقسیم بیماران به ۲ گروه بر اساس ارزیابی کلینیکی دقت لازم را نخواهد داشت. **Nerbrand** و همکاران در سال ۲۰۰۲ مطالعه‌ای را در سوئد در ۲ مرحله انجام دادند. در مرحله اول ۵۳۶ بیمار در ۸ مرکز مختلف که مبتلا به فارنژیت بودند با **Rapid test** و کشت گلو ارزیابی شدند. در این حالت حساسیت ۷۳/۹٪ و اختصاصیت ۸۶/۸٪ در تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی به کمک **Rapid test** وجود داشت. ایشان مشاهده کردند که **Rapid test** در نمونه‌هایی که تعداد باکتری استرپتوکوک گروه A بتا همولیتیک کم بوده است، دچار اشتباه شده است و به عنوان منفی ارزیابی کرده است. در مرحله بعد تعداد ۶۱۵ بیمار مبتلا به فارنژیت همگی توسط شخص محقق و در یک مرکز و با **Rapid test** ساخت کارخانه دیگر مجدداً بررسی شدند. در این حالت حساسیت به ۸۲/۸٪ و اختصاصیت به ۹۶/۱٪ افزایش یافت.

وی در آخر نتیجه گیری می‌کند که کیفیت ساخت **Rapid test** ها و همچنین این مسئله که مثبت یا منفی بودن **Rapid test** تا حدودی جنبه قضاوت subjective دارد تا حدود زیادی می‌تواند در تعیین نتیجه تست تاثیر گذار باشد (۱۷). به نظر می‌رسد حسن بزرگ این مقاله توجه محقق به نکاتی است که تاثیر بسزایی در نتیجه نهایی دارند ولی معمولاً در مقالات دیگر به آن اشاره نمی‌شود.

در سال ۱۹۹۹ فینگر و همکاران مطالعه‌ای را در بیمارستان کودکان در شهر هانوی ویتنام بر روی ۷۷۷ بیمار انجام دادند. یافته‌های ایشان حاکی از این بود که **Rapid test** حساسیت ۸۹٪ و اختصاصیت ۹۲٪/۹۶٪ در کودکی که آنتی بیوتیک قبل از معاینه دریافت نکرده بودند) داشت (در این مطالعه کشت منبای تشخیص قطعی بود). آنها به این نتیجه رسیدند که بکارگیری **Rapid test** جهت تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی می‌تواند مفید باشد و مهمترین منفعت این کار این است که بیمارانی که **Rapid test** مثبت دارند بجای استفاده از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف فقط پنی سیلین استفاده خواهند کرد و این موضوع مقاومت آنتی بیوتیکی را کاهش خواهد داد (۱۸). مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۰ در اسپانیا صورت گرفت. در این مطالعه از تعداد ۴۳۰ کودک مبتلا به گلو درد ۲ نمونه با سوآب استریل گرفته شد، یک نمونه جهت کشت و نمونه دیگر جهت انجام **Rapid test**. سپس بر اساس پاسخ **Rapid test** آنتی بیوتیک تجویز می‌شد. مطالعه نشان داد **Rapid test** حساسیت ۹۱/۲٪ (ارزش پیش بینی منفی ۹۷/۵٪) و اختصاصیت ۹۶/۲٪ (ارزش پیش بینی مثبت ۹۰/۴٪) داشته است. به کمک **Rapid test** به ۴۱/۹٪ از بیماران آنتی بیوتیک داده شد که این نصف میزانی بود که در صورت عدم بکارگیری **Rapid test** تجویز می‌شد (۱۹). گرفتن دو نمونه با دو سوآب جداگانه می‌تواند یکی از عوامل مخدوش کننده برای این تحقیق باشد.

در مطالعه‌ای که طی سالهای ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۰ انجام شد تعداد ۳۰۰۳۶ نفر مبتلا به فارنژیت در دو مقطع زمانی ویزیت شدند. در ۲ سال اول تشخیص بیماران براساس کشت آگار خوندار انجام شد و در ۲ سال بعدی تشخیص کلیه بیماران مبتلا به فارنژیت بوسیله **Rapid test** با حساسیت بالا بدون تأیید تشخیص توسط کشت صورت گرفت. در دوره اول ۳۷ بیمار دچار عوارض چرکی شدند و در دوره دوم ۳۶ بیمار. در هیچکدام از دو گروه عارضه تب حاد روماتیسمی مشاهده نشد. فقط یک مورد PSGN در دوره دوم مشاهده شد. در پایان محققین نتیجه گیری کرده‌اند که تشخیص با استفاده از یک **Rapid test** با حساسیت بالا بدون تأیید کشت در مواردی که نتیجه

تحقیق نشان داد در ۱۱/۴٪ موارد کشت مثبت، مقاومت به پنی سیلین وجود داشته است. داروی انتخابی برای فارنزیت استرپتوکوکی پنی سیلین است این میزان مقاومت در هیچ یک از تحقیقات قبلی و کتب مرجع وجود نداشت و شاید مساله مقاومت به پنی سیلین مربوط به نوع و کیفیت دیسکهای آنتی بیوگرام شرکت پادتن طب بوده است و به هر حال مساله ۱۱/۴٪ رقم بالایی است و خطر جدی محسوب می گردد.

تشکر و قدردانی

در پایان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و دانشکده پزشکی، جناب آقای دکتر بیژن روستا، کلیه پرسنل محترم آزمایشگاه پاتوبیولوژی آرمین، جناب آقای دکتر معظمی ریاست محترم پلی کلینیک قدس و کلیه کسانی که ما را در این راه یاری دادند تقدیر و تشکر می گردد.

Rapid test منفی باشد هیچگونه افزایشی در عوارض چرکی و غیر چرکی نخواهد داشت (۲۰). در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۵ انجام شد تعداد ۴۵۴ کودک با علائم بالینی فارنزیت مورد مطالعه قرار گرفتند. در این بیماران مقایسه‌ای بین کشت و Rapid test صورت گرفت که نتیجه آن نشان‌دهنده حساسیت ۸۹/۹٪ و اختصاصیت ۹۵/۸٪ در استفاده از Rapid test بود. در پایان محققین نتیجه‌گیری کرده‌اند که درمان بیماران با تست مثبت بطور کافی قابل اطمینان است ولی بیماران با تست منفی باید بوسیله کشت تایید گردند (۲۱). محقق به روش نمونه‌گیری برای کشت و Rapid test اشاره نکرده است. همچنین مشخص نکرده است که آیا بین افرادی که آنتی‌بیوتیک مصرف کرده‌اند و کسانی که مصرف نکرده‌اند تفاوتی قائل شده است یا خیر؟ با توجه به عوارض شناخته شده عدم درمان و درمان در افراد غیر مبتلا و نیز نوع آنتی بیوتیکها و قیمت داروهای تجویزی و بویژه قیمت هر کیت Rapid test بکارگیری آنرا توصیه می‌نمایم.

REFERENCES

1. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline . Clin Infect Dis 1997; 25: 574-83 .
2. Poses RM, Cebul RD, Collins M, Pager SS .The accuracy of experienced physicians probability estimates for patients with sore throats: implications for decision making . JAMA 1985; 254: 925-9 .
3. Komaroff AL, Pass IM, Aronson MD, et al. The prediction of streptococcal pharyngitis in adults . J Gen Intern Med 1986; 1: 1-7.
4. Bisno AL. Acute pharyngitis. N Eng J Med 2001; 344: 205-11.
5. Snow V, Mottur Plison C, Cooper RJ. Principles of appropriate antibiotic use of acute pharyngitis in adults. Ann Intern Med 2001; 134: 506-8.
6. Cooper JR, Hottman JR, Bartlett JG, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adult : Background . Ann intern Med 2001; 134: 509-17
7. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making 1981; 1: 239-46.
8. Linder JA, Stafford RS. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians. JAMA 2001; 286: 1181-6.
9. WHO technical report series 764: Rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization. Geneva 1998.
۱۰. رود پیمایش. فارنزیت استرپتوکوکی در کودکان. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۱۳۷۴؛ سال دوم، صفحات ۲۴۰ تا ۲۴۲.
11. Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep test for diagnosis of streptococcal pharyngitis. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 820-4.
12. Gerber MA. Diagnosis of pharyngitis; Methodology of throat cultures. In: Shulman ST, ed. Pharyngitis: Management in and era of declining rheumatic fever. New York: Praeger; 1984; p: 61 72.
13. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. J Pediatr 1985; 106: 870-5.
14. Krober MS, Bass JW, Michels GN. streptococcal pharyngitis: placebo controlled double blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. JAMA 1985; 253: 1271-4.

15. Acu cheak strep brochure. No . : R015690-02
16. Robert D Sheeler. Accuracy at Rapid strep testing in patients who have had result streptococcal pharyngitis . J Am Board Fam Pract 2002; 15: 261.
17. Nerbrand C. Are current rapid detection tests for group a streptococci sensitive enough? Evaluation commercial kits. Scand J Infect Dis 2002; 34(11): 797-9.
18. Finger R. Rapid streptococcal testing in Vietnamese children with pharyngitis. Asia Pac J Public Health. 1999; 11(1): 26-9.
19. Contessotto Spadetto C. Rational use of antibiotics in pediatrics: impact of rapid test for detection of beta hemolytic group A streptococci in acute pharyngitis. An Esp Pediatr 2000; 52(3): 212-9.
20. Webb KH. Use of a high sensitivity rapid strep test without culture conformation of negative results : two years experience . J Fam Pract 2000 ; 49(1): 34-8.
21. Laubscher B. Evaluation of a new immunologic test kit for rapid detection of group A streptococci . the Abbott test pack strep A. J Clin Microbiol 1995; 33(1): 260-1.