

ارزش تشخیصی علائم بالینی در درمان فارنژیت استرپتوکوک

بتا همولیتیک گروه A

دکتر مهرداد شکبیا^۱ - دکتر منیرالسادات برکاتی^۲

چکیده

استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A شایعترین علت گلودرد میکروبی بوده و عامل ۱۵٪ از موارد گلو درد در کودکان میباشد. تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی نیازمند معاینه بالینی صحیح و اقدامات آزمایشگاهی میباشد. از روشهای آزمایشگاهی می توان از Rapid Antigen Tests و کشت حلق (روش استاندارد طلایی) نام برد. Rapid Antigen Tests فعلاً در ایران در دسترس نیست و کشت حلق گران و وقت گیر بوده و در بسیاری از آزمایشگاههای ما به روش صحیح صورت نمی گیرد. لذا امتیاز بندی علائم بالینی می تواند راهکار مناسبی برای تشخیص سریعتر و صحیح تر فارنژیت استرپتوکوکی در منطقه ما باشد. تحقیق ما یک مطالعه تحلیلی مقطعی بوده که بر روی ۲۵۰ کودک در دامنه سنی ۳ تا ۱۶ سال که با مشکل بالینی گلودرد از آذر ماه ۱۳۷۹ لغایت خرداد ماه ۱۳۸۰ صورت گرفت بیماران ابتدا از نظر وجود تب، گلودرد (محل درد)، وجود پتشی، آگزودا و اریتم در حلق، نبود علائم ویروسی دستگاه تنفس فوقانی، علائم گوارشی و سردرد مورد معاینه دقیق قرار گرفتند. از تمام بیماران نمونه حلق گرفته و بدنبال آن نمونه ها بر روی محیط Sheep Blood Agar کشت داده شد. پس از بدست آوردن جواب کشت، با کمک ارزش تشخیصی علائم بالینی امتیاز بندی آنها صورت گرفت. سپس در هر بیمار مجموع امتیاز علائم بالینی با کشت حلق مقایسه شد. نتایج بدست آمده نشان داد که میانگین نمره بدست آمده در کشت مثبت ۷/۵۱ و در گروه کشت منفی ۴/۹۲ است. (P.Value= ۰/۰۰۱)

از ۲۵۰ بیمار ۲۳ نفر دارای بالاترین امتیاز یعنی ۱۰ بودند که از این تعداد ۲۱ نفر (۹۱٪) کشت حلق مثبت داشتند و در بیماران دارای امتیاز ۵ یا پائینتر که ۱۰۵ نفر بودند ۱۷ نفر (۱۶٪) کشت حلق آنها مثبت شد. این یافته ها نشان داد که سیستم امتیاز بندی علائم بالینی با یک حساسیت ۷۷/۳٪ و ویژگی ۸۴٪ در تشخیص بیماران با گلو درد استرپتوکوکی کمک کننده است. پیشنهاد ما در شرایطی که دسترسی به روشهای تشخیصی آسان نمی باشد درمان کودک با امتیاز ۸، ۹ و ۱۰، پیگیری کودکان با امتیاز ۵ و پائینتر و انجام کشت حلق در صورت امکان برای کودکان دارای امتیاز ۶ و ۷ می باشد.

واژه های کلیدی: استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A، فارنژیت، کشت حلق

مقدمه

فارنژیت از عفونتهای شایع دستگاه تنفس فوقانی است

مدرسه رخ می دهد حدود ۲۰٪-۱۵٪ کودکان سالم نیز در سنین مدرسه حامل آن هستند^(۳،۲) که میزان حاملین در مطالعه ای در شهر یزد ۵-۷٪ درصد گزارش شده است^(۱). این بیماری در کودکان بالاتر از سه سال یا به صورت کاملاً Typic و یا با علائم نامشخص نظیر سردرد، دل درد، استفراغ ظهور می کند^(۶،۵) که در این موارد تشخیص بالینی بیمار به طور صحیح مشکل است و Over diagnosed حتی نزد پزشکان با تجربه به وفور صورت می

۱- استادیار گروه بیماریهای کودکان

۲- دستیار گروه کودکان

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

که در ۳۰-۱۵٪ موارد، Strep group A عامل آن است^(۱،۲). بیماری در بین کودکان ۱۵-۵ ساله با حداکثر شیوع دوران

ساعت در صورت مشاهده همولیز کشت مجدد صورت گرفت و از دیسک باسیتراکسین و تری متوپریم جهت تشخیص آن از سایر گروههای استرپ و فلور دهان استفاده شد. پس از نمونه گیری بر اساس نتایج کشت گلو، ارزش تشخیص علائم بالینی ثبت شده مشخص گردید و علائمی که ارزش اخباری مثبت یا منفی کمتر از ۵۰٪ داشتند حذف شدند به علائم بالینی باقی مانده در صورت وجود امتیاز یک و در صورت عدم آن امتیاز صفر داده شد. به جدول فوق فصل و سن نیز بر اساس تحقیقات قبلی امتیاز بندی اضافه گردید^(۱۱). پس از امتیازبندی مجموع امتیاز علائم بالینی بیماران محاسبه و با آزمون t سنجیده شد.

نتایج

از ۲۵۰ بیمار ۱۲۲ نفر (۴۹٪) کشت حلق مثبت داشتند. میانگین نمره بدست آمده در گروه دارای کشت مثبت حلق ۷/۵۱ و در گروه کشت منفی ۴/۹ شد. داده های آماری نشان دادند رابطه معنی داری بین امتیاز بندی علائم بالینی و کشت مثبت حلق وجود دارد (P.Value= ۰/۰۰۱)، عبارت دیگر بیماران با کشت مثبت حلق دارای امتیاز بالاتری نسبت به بیماران با کشت منفی بودند (جدول ۲).

میزان ارتباط بین امتیازهای داده شده و کشت مثبت حلق در جدول (۲) آورده شده است. علاوه بر نتایج اصلی که در بالا به آن اشاره شد بر اساس میزان فراوانی کشت مثبت حلق در بیماران بر حسب نوع علائم بالینی نتایج دیگری نیز بدست آمده که در ذیل به آن اشاره می گردد. (جدول ۳ و ۱)

تب و کشت مثبت حلق: از ۲۵۰ بیمار، ۲۳۵ نفر تب داشتند ولی از این بین ۱۱۵ نفر (۵۱/۱٪) کشت حلقشان مثبت شد. حساسیت و ویژگی تب برای کشت مثبت حلق به ترتیب ۹۴٪ و ۱۴٪ است که نشان می دهد وجود تب اختصاصی برای گلودرد استرپتوککی نیست ولی عدم وجود آن در رد گلودرد استرپتوککی کمک کننده می باشد.

وجود پستی و کشت مثبت حلق: تستهای آماری رابطه معنی داری بین وجود پستی و جواب کشت حلق نشان دادند. (PValue≈ ۰/۰۰۰) ویژگی این یافته ۷۷٪ و حساسیت آن ۵۰٪ می باشد عبارت دیگر وجود پستی به نفع تشخیص گلودرد استرپتوککی

گیرد^(۷۸). برای بهتر نمودن قضاوت بالینی روشهای پاراکلینیک متفاوتی توصیه شده است تا میزان تشخیصهای نادرست را کاهش دهد^(۱۱،۱۰۸) که از میان آنها هنوز کشت گلو به عنوان مهمترین روش است اگر چه روشهای سریع تشخیص آنتی ژن - DNA probe و بررسی آنتی بادی در حال توسعه هستند. علی رغم اینها هنوز روشی که تمام خصوصیات مناسب بالینی نظیر سرعت، ارزان و دقیق بودن توأم را شامل باشد ابداع نشده است و بر اساس شیوع بیماری در جامعه و میزان شک بالینی روش مناسب را باید انتخاب کرد^(۱۲).

از روشهای دیگر استفاده از امتیاز بندی علائم بالینی است که اگر چه به اندازه روشهای پاراکلینیک موفق نبوده اند اما قادرند با حساسیتهای متفاوت به کمک پزشکان بیانند. بخصوص در شرایطی که امکان انجام روشهای آزمایشگاهی محدود است یا نیاز به تصمیم گیری سریع می باشد آنها کمک کننده هستند^(۲۰،۱۰،۱۱،۱۳،۱۴،۱۵). در حال حاضر امکان انجام تستهای سریع در منطقه ما محدود است و کشت گلو نیز بندرت صورت می گیرد و یا روش آزمایشگاهی آن مناسب نیست برای مثال از خون انسان بجای خون گوسفند و اسب استفاده می شود و در محیطهای بی هوازی تکثیر داده نمی شود.

این مطالعه تلاش کرده است تا با توجه به امکانات موجود استراتژی درمان گلودرد استرپ را مشخص کند تا از استفاده زیاد آنتی بیوتیک و مقاومت میکروبهای دیگر و عوارض دارویی بکاهد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی کودکان ۳ تا ۱۶ ساله مراجعه کننده به درمانگاه تأمین اجتماعی یاک نژاد شهر یزد از آذر ۱۳۷۹ تا پایان خرداد ۱۳۸۰ صورت گرفت از بیماران مراجعه کننده به درمانگاه عصر با علامت گلودرد تا تکمیل ۲۵۰ مورد گرفته شد. از کلیه بیماران معاینه بالینی صورت گرفت و علائم بالینی بر اساس وجود یا عدم وجود در پرسشنامه ثبت می گردید. از تمام بیماران کشت گلو گرفته شده و نمونه ها در عرض ۲-۱ ساعت به آزمایشگاه بیمارستان افشار انتقال می یافت و در محیط کشت خون گوسفند قرار داده شد. بعد از ۲۴ تا ۴۸

بوده و تقریباً عدم وجود عفونت دستگاه تنفس فوقانی برای گلودرد استرپتوککی اختصاصی می باشد .

گلودرد دو طرفه و کشت مثبت حلق : از ۲۵۰ بیمار ، ۹۳ نفر گلودرد دو طرفه داشتند که از بین تعداد ۵۸ نفر کشت مثبت حلق داشتند که در مقایسه با این گروه ۶۴ نفر از گروه ۱۵۷ نفری که دارای گلودرد یک طرفه و خط وسط بودند کشت حلقشان مثبت شد . محل درد دو طرفه نیز ویژگی ۷۳٪ و حساسیت ۴۸٪ برای عفونت استرپتوکک داشته است .

علائم گوارشی و کشت مثبت حلق : ۷۱ بیمار از ۲۵۰ بیمار دارای علائم گوارشی بودند (دل درد - استفراغ) و ۶۴/۳٪ آنها کشت حلق مثبت داشتند که این میزان در بیماران فاقد این علامت ۴۲/۵٪ بود (P.Value=۰/۰۰۱)، ویژگی این یافته ها ۸۰٪ و حساسیت آن ۳۸٪ می باشد .

سردرد و کشت مثبت حلق : از ۶۳ بیمار دارای سردرد ۷۶٪ کشت حلق مثبت داشتند که این در مورد بیماران فاقد این علامت ۳۵٪ بودند . (P.Value=۰/۰۰۰) حساسیت این تست ۵۲٪ و ویژگی آن ۸۴٪ است که در بین علائم بالینی بالاترین ویژگی را داراست.

می باشد ولی عدم وجود آن ردکننده گلودرد استرپتوککی نیست.

وجود آگزودا و کشت مثبت حلق : از ۲۵۰ بیمار در معاینه حلق ۳۰٪ (۷۵ نفر) آگزودار داشتند که از این بین ۶۵/۳٪ دارای کشت مثبت حلق بودند . ویژگی آگزودا برای گلودرد استرپتوککی ۸۰٪ است ولی حساسیت آن پایین و حدود ۴۰٪ می باشد. آدنوپاتی قدامی گردن و کشت مثبت حلق : ۲۰۹ بیمار (۸۳/۶٪) دارای آدنوپاتی قدامی گردن بودند که از این تعداد ۱۱۱ نفر کشت حلق مثبت داشتند بعد از تب آدنوپاتی قدامی گردن دارای بالاترین حساسیت (۹۱٪) بوده ولی ویژگی آن پایین (۲۳/۵٪) می باشد .

عدم وجود عفونت دستگاه تنفس فوقانی و کشت مثبت حلق : ۶۶/۲٪ بیمارانی که علائم عفونت دستگاه تنفس فوقانی را نداشتند و ۳۰٪ آنها که دارای این علائم بودند ، کشت حلق مثبت داشتند . رابطه آماری معنی داری بین این دو گروه وجود دارد (P.Value=۰/۰۰۰) . ارزشهای تشخیصی این علامت نسبتاً بالا

جدول (۱): ارزش تشخیصی بالینی گلو درد استرپتوککی در مقایسه با کشت حلق

علامت بالینی	حساسیت ^۱	ویژگی ^۲	ارزش اخباری مثبت ^۳	ارزش اخباری منفی ^۴
تب	۹۴	۱۴	۵۱	۷۲
گلودرد دو طرفه	۴۸	۷۳	۶۲	۵۹
آدنوپاتی قدامی گردن	۹۱	۲۳/۵	۵۳	۷۳
پتشی	۵۰	۷۷	۶۷	۶۲
اریتم	۵۷/۵	۲۲/۷	۴۱/۵	۳۶
آگزودا	۴۰	۸۰	۶۵/۵	۵۸
عدم وجود URI ^۵	۷۱	۶۶	۶۶	۷۰
سردرد	۵۲	۸۴	۷۶	۶۵
علائم گوارشی	۳۸	۸۰	۶۵	۵۸

1-Sensivity, 2- Specifity, 3- Positive Pridict Value, 4- Negative pridict value, 5- Upper Respiratory Tract Infection

جدول ۳: میزان فراوانی کشت مثبت حلق بر حسب نوع علامت بالینی

جدول ۴: ارزش اخباری مثبت امتیاز بندی علائم بالینی

ارزش اخباری مثبت	کشت مثبت تعداد کل	امتیاز
۰	۲	۱
۱۳	۸	۲
۱۲	۱۷	۳
۱۴	۳۳	۴
۲۲	۴۵	۵
۴۴	۳۴	۶
۶۷	۳۰	۷
۸۰	۳۰	۸
۸۹	۲۸	۹
۹۱	۲۳	۱۰

علامت بالینی	تعداد	موارد کشت مثبت	کشت مثبت %
تب	۲۲۵	۱۱۵	۵۱/۱
تبشی	۹۱	۶۱	۶۷
اگزودا	۷۵	۴۹	۶۵/۳
آدنوپاتی قدامی گردنی	۲۰۹	۱۱۱	۵۳/۲
عدم وجود URI*	۱۳۰	۸۶	۶۶/۲
گلودرد دو طرفه	۹۳	۵۸	۶۲/۴
علائم گوارشی	۷۱	۴۶	۶۴/۸
سررد	۸۳	۶۳	۷۵/۹

* Upper Respiratory Tract Infection

بحث

با خصوصیات دیگر مشکل می باشد. اگر چه کشت گلو روش کلاسیک و مطمئن جهت تشخیص عفونت گلو با استرپ می باشد اما محدودیت امکانات آزمایشگاهی، هزینه و زمان سبب شده است که اکثر پزشکان درمان گلودرد را بر اساس علائم بالینی در منطقه ما انجام دهند. این روش پیشنهادی به همراه دو علامت گوارشی و سررد توانسته است به روشهای امتیاز بندی فعلی که دقت بیشتری ندارد با گلودرد و کشت مثبت را تشخیص بدهد. در میان بیماران مراجعه کرده با گلودرد ۳۳٪ دارای امتیاز ۸ و بیشتر بوده که ۸۶٪ آنها دارای کشت مثبت بوده اند، ۴۰٪ بیماران امتیاز بالینی ۵ و کمتر داشته اند که ۸۶٪ آنها کشت گلو منفی داشته اند و ۲۷٪ بیماران امتیاز حد وسط را داشته اند که احتمال کشت مثبت آنها ۶۰٪ - ۵۰٪ بوده است و در مجموع افزایش امتیازها احتمال مثبت شدن کشت را افزایش می داده است نظیر آنچه که در سایر مطالعات دیده شده است^(۲۰،۱۸،۱۷،۱۵) از ۲۵۰ بیمار فوق ۴۹ درصد کشت حلق مثبت داشته اند که نسبت به سایر مطالعات^(۱۲،۱۳) میزان کشت مثبت

متخصصین از چهل سال پیش به طیف گسترده علائم بالینی گلودرد استرپتوکک پی برده اند. درصد کم بیماران با علائم Typic (۱۶٪) و ظهور حالت خفیف بیماری سبب شده است که در شرایط ایده آل روشهای پاراکلینیک نظیر کشت گلو و Rapid test antigen به کمک پزشکان بیابند و این در حالی است که تستهای سریع اگر چه کمک کننده هستند ولی نتوانستند جای کشت گلو را بگیرند^(۱۸،۱۷،۱۶). علائم بالینی و سیستمهای امتیاز بندی تا کنون قادر بوده اند دقت پزشکان را در تشخیص گلودرد استرپتوکک افزایش دهند تا مواردی که نیاز به درمان ندارند را کمتر درمان کنند^(۱۸،۱۶). این تستها بر اساس و تعداد پارامترهای مورد بررسی دارای حساسیت و ویژگیهای متفاوتی بوده اند که از ۵۶٪ تا ۹۱٪ در گزارشهای متعدد دیده می شود^(۱۵،۱۱،۱۸،۱۷،۱۶) که قابل مقایسه با حساسیت ۷۷٪ و ویژگی ۸۴٪ بدست آمده در مطالعه فوق است اما قابلیت پیشگویی مثبت یا منفی این روشها بسته به میزان شیوع بیماری متفاوت است لذا تعمیم آن از یک مطالعه به گروه سنی یا جوامع

برای بیماران با امتیاز ۶ و ۷ که حدود ۲۷٪ بیماران را تشکیل می دهند بهتر است کشت حلق درخواست شود و اگر انجام کشت حلق ممکن نباشد و بیمار دارای درد دوطرفه گلو، دل درد، یا پتشی و آگزودا در حلق باشند بهتر است برای آنها درمان صورت گیرد. در پایان انجام یک مطالعه دیگر بر اساس امتیاز بندی فوق و تصمیم گیری در درمان بر اساس آن و تعیین موارد مثبت و منفی کاذب - Over & Under treatment بیماران و Cost Benefite این روش می تواند در تأیید یا رد کردن آن در شرایط کنونی کمک شایانی باشد.

جدول امتیازبندی علایم یالینی

امتیاز	علامت بالینی
۱	سن ^۱
۱	فصل ^۲
۱	تب ^۳
۱	وجود پتشی در حلق
۱	وجود آگزوما در حلق
۱	آدنوپاتی قدامی گردن ^۴
۱	گلو درد دوطرفه
۱	عدم وجود علائم ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی ^۵
۱	سردرد
۱	علائم گوارشی

۱- ۱۵-۵ سال

۲- زمستان و بهار

۳- ۳۸ درجه سانتیگراد دهانی یا ۳۸/۵ درجه سانتیگراد زیر بغل

۴- حساس در معاینه یا بزرگتر از ۱ سانتیمتر

۵- سرفه - عطسه - آبریزش از بینی - کونژوکتیویت

بیشتر بوده است دلیل این امر می تواند به واسطه فصل، گروه سنی خاص، سطح اقتصادی پایین بیماران فوق باشد و یا اینکه میزان ناقلین واقعی جامعه فوق پیش از مطالعات قبلی بوده است (۱). این واقعیت که درصدی از جامعه ناقل میکروب هستند سبب مخدوش شدن نتایج این مطالعه نمی گردد زیرا کودکی که با گلودرد مراجعه می کند بدون توجه به حالت ناقل یا بیمار بودن واقعی در صورت مثبت شدن کشت گلو نیاز به درمان در مرحله حاد وجود دارد و در حال حاضر نیز روشی وجود ندارد تا ایندو حالت را در این مرحله از یکدیگر تفکیک کند.

این مطالعه نشان می دهد علی رغم طبابت رایج که قرمزی گلو به تنهایی به عنوان عفونت گلو با استرپ تلقی می شود. اکثر بیماران با قرمزی گلو کمتر عفونت استرپ را دارند و علائم دیگر نظیر پتشی، آگزودا، درد دوطرفه گلو و دل درد ارزش بیشتری را دارا هستند.

در مقابل عدم وجود تب، لنفورهای دردناک و وجود علائم سرماخوردگی یافته های کمک کننده هستند که در کمتر کردن احتمال عفونت استرپ کمک کننده هستند (۲۱).
پیشنهاد

روش پیشنهادی جدول امتیاز بندی قادر است با حساسیت ۷۷٪ و ویژگی ۸۴٪ برای بیش از $\frac{2}{3}$ کودکان با گلودرد که نیاز به تصمیم گیری جهت درمان استرپتوکوک را دارد کمک کننده باشد. بیماران با امتیاز ۸ و بیشتر با احتمال ۹۰-۸۰٪ عفونت استرپتوکوک را دارند و درمان توصیه می گردد.

برای امتیاز ۵ و کمتر احتمال عفونت بین ۱۴-۰ درصد می باشد که پیگیری بدون درمان برای این گروه مناسب است. بخصوص اگر علائم با حساسیت بالا برای عفونت نظیر تب، آدنوپاتی گردنی موجود نبوده و علائم عفونت ویروسی دستگاه تنفس فوقانی وجود داشته باشد.

References

- ۱- موحدی م، توکلی س و همکاران «تعیین شیوع استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A در کودکان ۵ تا ۱۵ ساله شهر یزد» پایان نامه دستیاری ۷۳-۱۳۷۲، ص ۱.
- 2-Adelman. A. **Once – daily amoxicillin for streptococcal pharyngitis in children.** J-Fam-pract . 1999 Apr ; 48(4) : 253-4.
- 3-Seep al'a H, lahtonen R. **Clinical scoring in the evaluation of adult pharyngitis .** Arch otolaryngeal head neck surg; 1993, Mar , 119(3) : 288-91 .
- 4-Pichichero. ME; Marsocci. SM. **Incidance of streptococcal carries in private pediatric practice .** Arch – pediatr – Adolesc Med . 1999 jun; 153(6) : 624 – 8.
- 5-Kreher. NE; Hickner. JM. **Gastrointestinal symptoms accompanying sore throat predict streptococcal pharyngitis ?** J. Fam .pract. 1998, Feb ; 4(2) : 156-64.
- 6-Lewis DW Qureshi. F. **Acute headache in children and adolescents presenting to the emergency deparment .** Headache 2000 Mar ; 40(3) : 200-3.
- 7- pichichero ME . **Group A beta hemolytic streptococcal inf pediatr .** Rev 1998-19:291-302.
- 8- Poses RM. **The accuracy of experienced physicians' probability estimates for patient with sore throat** JAMA 1985, 254:925-9.
- 9- Webb KH . **Dose culture confir mation of high sensivihy rapid streptococcal tests make sense Pediatrics** 1998. 101 E2
- 10- Dagnelic. CF; Bartelink. MI. **Towards a better diagnosis of throat infections (with group A beta – haemolytic streptococcus) in general practice .** Br-j-Gen-pract. 1998 Feb ; 48(427): 959 – 62
- 11- Wald . ER, Green MD. **A streptococcal scor card revisited. Ped. Emerg. Care** 1998Aprl 14(2): 109-11.
- 12- Corneli HM. **Rapid strep test in emergency department an evidence based approach ped. Emerg.care** 2001, 17(4) : 272-8.
- 13- Breese BB. **A simple card for tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis.** Amj dis child 1994, may, 131(5): 514-7.
- 14- Ulukol, B, Gunlemez A. **Alternative diagnostic method for streptococcal pharyngitis** Tark ped 2000 Apr – jun, 42(2): 96-100.
- 15- Ujikawas, **Anew scoring for diagnosis of strep pharyngitis.** Japanase circulation journal 1985 49(1): 1258-61.
- 16- Dobb. SF. **A scoring system for predicting group A strep throat infection.** British journal of general practice 1996, 4(409): 401-4.
- 17- Funamural JL. **Applicability of scoring system in diagnosis of strep pharyngitis clin.** Ped 1983 sep 22(9): 621-6.
- 18- Nandis. Kumar R. **Clinical score card for diagnosis group A streptococcal pharyngitis Indian.** J.F pedatric 2002 Jun 69(6): 471-4.
- 19- Reed BP. **Diagnosis of group A streptococcus – 14 using clinical scoring crifria.** Arch. Int med 1990 150(8): 1727-37.
- 20- **Schwartz RH. Pharyngeal finding of group A streptococcal pharyngitis,** Arch ped adolesc 1998, 125: 928-929.

21- Kaplan EL. *Diagnosis of streptococcal pharyngitis determination of active infection from carrier* state jinfidis, 1971(143): 490-501.