



بررسی نتایج کشت باکتریال هوازی و آنتی بیوگرام در ۱۰۵ بیمار مبتلا به فارنژیت حاد در مرکز پزشکی امام رضا (ع)

دکتر محمد رضا شریفیان^۱، دکتر طاهره راشد^۲، دکتر حسن هنرور^۳

^۱ استادیار گوش، گلو و بینی، ^۲ استاد میکروبیولوژی ^۳ رزیدنت، گوش، گلو و بینی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

مقدمه: در این تحقیق نتایج کشت و آنتی بیوگرام ترشحات حلق در بیماران مبتلا به فارنژیت حاد بررسی می شود.

مواد و روش کار: تعداد ۱۰۵ بیمار مبتلا به فارنژیت حاد جهت انجام این مطالعه آینده نگر انتخاب شدند. از تمام بیماران کشت هوازی و اسمیر ترشحات گلو تهیه شد، ۴۸ ساعت بعد نتایج کشت و آنتی بیوگرام بررسی آنالیز گردید.

نتایج: ۶۳ نفر از ۱۰۵ بیمار (۵۹٪) کشت واسمیر منفی داشتند ۲۰ نفر (۱۹٪) کشت واسمیر مثبت و ۱۲ نفر (۱۲٪) کشت مثبت واسمیر منفی داشتند که مجموع دو گروه اخیر (۳۱٪) افراد مبتلا به فارنژیت باکتریال بوده و آنتی بیوگرام در مورد آنها انجام شد. از نظر آماری در گروه کشت مثبت (۳۱٪ بیماران) تب، اگزودای چرکی حلق و لوزه و آدنوپاتی به طور معنی داری شایع تر از گروه کشت منفی (۶۹٪ باقی مانده بیماران) بود (P=0.00). شایع ترین عامل باکتریال استرپتوکوک گروه A بود.

نتیجه گیری: نتایج آنتی بیوگرام نمونه های استرپتوکوکی و استافیلوکوکی مقاومت ۱۰۰٪ نسبت به پنی سیلین، آموکسی سیلین و آمپی سیلین داشتند. با توجه به این که مطالعه فوق *in vitro* بوده انجام مطالعه دیگر با حجم نمونه بیشتر و مقایسه یافته های *in vitro* با یافته های کلینیکال و *in vivo* جهت اثبات یا رد ادعای ما مبنی بر مقاومت جرم های شایع فارنژیت حاد به آنتی بیوتیک های رایج ضروری است.

واژه های کلیدی: فارنژیت حاد، کشت ترشحات گلو، آنتی بیوگرام

مقدمه

اگرچه انسیدانس ARF کاهش یافته ولی همه گروه های بتاهمولیتیک استرپتوکوک با ریسک ARF همراه بوده اند (۲ و ۴).

فارنژیت حاد استرپتوکوکی بیماری کودکانی با شیوع سنی ۵-۶ سالگی است اما می تواند در بچه های کمتر از ۳ سال و بالغین بیشتر از ۵۰ سال نیز روی دهد (۴).

استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A شایع ترین عامل باکتریال فارنژیت حاد است. اهمیت آن از نظر بهداشتی نه تنها در شیوع بیماری بلکه بر پایه این حقیقت است که عامل زمینه ای برای تب روماتیسمی حاد و گلو مرونفریت می باشد (۴).

دکتر محمد رضا شریفیان

استاد یار گوش، گلو و بینی

آدرس: مشهد، بیمارستان امام رضا (ع) بخش گوش، گلو و بینی

تاریخ وصول: ۸۳/۲/۱۷ تاریخ تایید: ۸۳/۹/۵

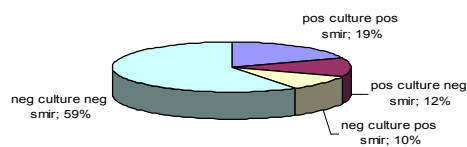
نتایج

پس از انجام کشت هوازی و آنتی بیوگرام از ترشحات حلق ۱۰۵ بیمار مبتلا به فارنژیت حاد این نتایج حاصل گردید: تعداد ۶۳ نفر از ۱۰۵ بیمار (۵۹٪) کشت و اسمیر منفی داشتند (گروه منفی واقعی) در واقع بیش از نیمی از بیماران ما را تشکیل می دادند. درمان آنتی-بیوتیک غیر ضروری در این گروه می تواند باعث افزایش مقاومت دارویی و ایجاد گونه های مقاوم به آنتی بیوتیک های رایج و از طرفی باعث تحمیل هزینه غیر ضروری بر بیمار شود.

تعداد ۲۰ نفر از بیماران (۱۹٪) کشت و اسمیر مثبت داشتند (گروه مثبت واقعی) و تعداد ۱۲ نفر از ۱۰۵ بیمار (۱۲٪) کشت مثبت و اسمیر منفی داشتند، (گروه منفی کاذب) که مجموع این دو گروه ۳۱٪ بیماران حدود یک سوم بیماران ما را تشکیل می دادند که مبتلا به فارنژیت حاد باکتریال بوده و نتایج آنتی بیوگرام برای این ۳۱٪ بررسی شد (جدول ۱ و نمودار ۲).

جدول ۱- توزیع فراوانی نتایج کشت و اسمیر بیماران

کشت نمونه	مثبت	منفی
مثبت	۲۰	۱۰
منفی	۱۲	۶۳



نمودار ۲- نمودار توزیع نتایج کشت و اسمیر بیماران مراجعه کننده با علائم فارنژیت

با توجه به شباهت علائم بالینی در فارنژیت های استرپتوکوکی و غیر استرپتوکوکی اکثر محققین بر این باورند که تشخیص قطعی فارنژیت استرپتوکوکی با همولیتیک گروه A توسط تست های میکروبیولوژیک تأیید یا رد شود (۴،۶،۷).

مدت تشخیص قطعی تا به حال کشت ترشحات گلو بوده است که یک تست ساده و بسیار مفید می باشد و توسط یک سوپ استریل از ته حلق یا بستریزه تهیه می شود.

پیرامون ضرورت انجام آنتی بیوگرام در موارد انجام کشت گلو و استفاده از نتایج آن در درمان فارنژیت باکتریال مطالعه زیادی نشده است، لذا تصمیم گرفتیم نتایج آنتی بیوگرام ۱۲ آنتی بیوتیک رایج را بر روی میکروارگانیزم های حاصل از کشت ترشحات گلو بررسی کنیم تا با استناد به نتایج آن بتوانیم از مصرف غیر ضروری آنتی بیوتیک های غیر مؤثر یا مقاوم بکاهیم. و از طرفی با انتخاب آنتی بیوتیک مناسب در شروع بیماری از تحمیل هزینه های اقتصادی به بیمار کاسته باشیم.

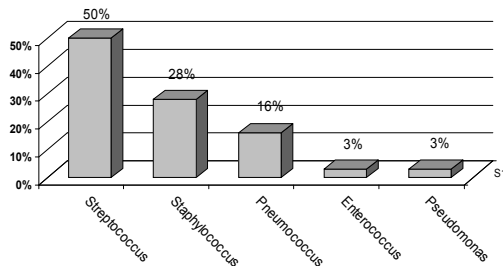
گزارش موارد

در این مطالعه که به صورت آینده نگر انجام شد، از ۱۰۵ بیمار با علائم فارنژیت حاد کشت ترشحات گلو در محیط هوازی و آنتی بیوگرام صورت گرفت. انتخاب نمونه ها از بین بیمارانی که با علائم فارنژیت حاد به درمانگاه مرکزی و اورژانس گوش و گلو و بینی بیمارستان امام رضا (ع) مراجعه کرده بودند صورت گرفت. بدین ترتیب که در آزمایشگاه مرکزی بیمارستان توسط سوپ استریل از ترشحات حلق نمونه گیری کرده و در محیط هوازی کشت داده شد و یک نمونه هم جهت بررسی اسمیر مستقیم از نظر سلول و عامل میکروبی روی لام تهیه شد.

جدول ۴- توزیع فراوانی آدنوپاتی به تفکیک نتایج کشت

کشت آدنوپاتی گردنی	کشت مثبت	کشت منفی	جمع
دارد	۲۵	۱	۲۶
ندارد	۷	۷۲	۷۹
جمع	۳۲	۷۳	۱۰۵

شایع ترین میکروارگانیسم باکتریال رشد یافته در محیط کشت استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A بود (۵۰٪) و بعد از آن به ترتیب شیوع استافیلوکوک اورئوس (۲۸٪)، پنوموکوک (۱۶٪)، انتروکوک و پseudomonas هر کدام (۳٪) بودند (نمودار ۱).



نمودار ۱- نمودار توزیع فراوانی میکروارگانیسم های حاصل از کشت

بررسی آنتی بیوگرام in vitro با آنتی بیوتیک های پنی سیلین، آموکسی سیلین، آمپی سیلین وانکومايسين، اريترومايسين، کوتریموکسازول، داکسی سیکلین، جنتامایسین، سفرادین، کانامایسین، کلرامفنیکل و گلوکز-اسیلین انجام شد و نتایج زیر به دست آمد (جدول ۶).

به طور کلی ۳۲ نفر از ۱۰۵ بیمار (۳۱٪) کشت مثبت و ۷۳ نفر (۶۹٪) کشت منفی داشتند. (جدول ۱) بررسی تب در دو گروه کشت مثبت و کشت منفی نشان داد که تب بالا (درجه حرارت بیشتر از ۳۷/۸ درجه اورال) در گروه کشت مثبت شایع تر از گروه کشت منفی بود. (جدول ۲) آزمون Chi-Squar نشان داد که با ضریب اطمینان ۹۹/۹۹٪ رابطه معناداری بین دو گروه وجود دارد (P=0.00).

جدول ۲- توزیع فراوانی تب به تفکیک نتایج کشت

تب کشت	کشت مثبت	کشت منفی	جمع
دارد	۲۳	۱۱	۳۴
ندارد	۹	۶۲	۷۱
جمع	۳۲	۷۳	۱۰۵

بررسی از نظر آگزودای ته حلق نشان داد که وجود آگزودا در گروه کشت مثبت شایع تر از گروه کشت منفی بود (جدول ۳) آزمون Chi-Squar نشان داد که با ضریب اطمینان ۹۹/۹۹٪ رابطه معناداری بین دو گروه وجود دارد (P=0.00).

جدول ۳- توزیع فراوانی آگزودای ته حلق به تفکیک نتایج کشت

کشت آگزودا	کشت مثبت	کشت منفی	جمع
دارد	۲۸	۴	۳۲
ندارد	۴	۶۹	۷۳
جمع	۳۲	۷۳	۱۰۵

بررسی از نظر آدنوپاتی گردن نشان داد که لمس آدنوپاتی در گروه کشت مثبت شایع تر از گروه کشت منفی بود (جدول ۴) آزمون Chi-Squar نشان داد که با ضریب اطمینان ۹۹/۹۹٪ رابطه معنی داری از نظر آماری بین دو گروه وجود دارد (P=0.00).

جدول ۶ - توزیع فراوانی حساسیت و مقاومت به داروهای رایج در فارنژیت

فراوانی			فراوانیت استرپتوکوکی			فراوانیت پنوموکوکی		
آنتی بیوتیک	موارد حساس	موارد مقاوم	درصد مقاومت دارویی	موارد مقاوم	موارد حساس	درصد مقاومت دارویی	موارد مقاوم	درصد مقاومت دارویی
	پنی سیلین	۰	۱۶	٪۱۰۰	۰	۹	٪۱۰۰	۵
آموکسی سیلین	۵	۱۱	٪۶۸	۰	۹	٪۱۰۰	۵	٪۱۰۰
آمپی سیلین	۰	۱۶	٪۱۰۰	۰	۹	٪۱۰۰	۵	٪۱۰۰
وانکومايسين	۱۶	۰	٪۰	۸	۱	٪۱۱/۸	۵	٪۱۰۰
اریترومايسين	۱۰	۶	٪۳۷/۵	۷	۲	٪۲۲/۲	۵	٪۱۰۰
کو تریموکسازول	۳	۱۳	٪۸۱/۲	۸	۱	٪۱۱/۸	۱	٪۲۰
داکسی سیکلین	۱۲	۴	٪۲۵	۸	۱	٪۱۱/۸	۲	٪۴۰
کلرامفنیکل	۷	۹	٪۵۶/۲	۸	۱	٪۱۱/۸	۲	٪۴۰
جتنامايسين	۱۱	۵	٪۳۱/۳	۵	۳	٪۳۳/۳	۴	٪۸۰
سفرادین	۷	۹	٪۵۶/۲	۷	۲	٪۲۲/۲	۰	٪۰
کانامایسین	۰	۱۶	٪۱۰۰	۷	۱	٪۱۱/۸	۵	٪۱۰۰
کلوگزاسیلین	۱	۱۵	٪۹۳/۷	۰	۹	٪۱۰۰	۵	٪۱۰۰

است که بیماران را به مراکز درمانی می کشاند (۷ و ۲).
تونسلیت حاد با خشکی گلو، ضعف ویی حالی تب، احساس پری گلو، ادینوفاژی، دیسفاژی، اوتالژی سردرد، درد پشت و اندام، آدنوپاتی گردنی ولرز مشخص می گردد در معاینه خشکی زبان، لوزه های اریتماتوو بزرگ همراه با آگزودای سفید مایل به زرد و در موارد شدید آگزودای چرکی لوزه و فارنکس همراه با بزرگی غده لنفاوی ژوگلودیگاستریک دیده می شود (۴).

مطالعات نشان داده است که انجام درمان در ۴۸ ساعت اول بیماری باعث تسریع در فروکش کردن عفونت می شود (۶).

بررسی از نظر قیمت درمان فارنژیت استرپتوکوکی مشکوک در بیماران سرپایی نشان داد هنگامی که احتمال کشت مثبت گلو بالا است شروع درمان بدون انجام کشت ترشحات گلو مقرون به صرفه تر است (۷).

استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A نسبت به پنی سیلین و کانامایسین ٪۱۰۰ مقاومت، نسبت به آموکسی سیلین ٪۶۸ مقاومت و نسبت به وانکومايسين ٪۱۰۰ حساسیت داشت استافیلوکوک اورئوس نسبت به پنی سیلین، آموکسی سیلین، آمپی سیلین و کلوگزاسیلین ٪۱۰۰ مقاومت و نسبت به داروهای وانکومايسين و کو تریموکسازول، داکسی سیکلین، کلرامفنیکل و کانامایسین مقاومت کمتر از ٪۲۰ داشت.

پنوموکوک نسبت به پنی سیلین، آموکسی سیلین، آمپی سیلین، کانامایسین و کلوگزاسیلین ٪۱۰۰ مقاومت و نسبت به داروهای اریترومايسين، وانکومايسين و سفرادین ٪۱۰۰ حساسیت داشت.

بحث

شایع ترین علت فارنژیت باکتریال در جامعه استرپتوکوک بتاهولیتیک گروه A می باشد (۴).
فارنژیت استرپتوکوکی یکی از شایع ترین بیماری هایی

حساس بودند توانایی سفالوسپورین ها در مهار استرپتوکوک متفاوت بود ولی همگی آنها در *in vitro* موثر بودند و در پایان ذکر شده است که مقاومت آنتی-بیوتیکی در پیدایش سوش های جدید عفونت های استرپتوکوکی گروه A مطرح نمی باشد (۳).

مطالعات *in vivo* اکثرا بر این باورند که پنی سیلین هنوز به تنهایی داروی انتخابی در درمان عفونت های استرپتوکوکی می باشد (۴،۵).

در یک مطالعه که به منظور ارزیابی اثربخشی پنی سیلین ۷ خوراکی و پنی سیلین بنزاتین داخل عضلانی در ریشه کنی عفونت های استرپتوکوکی راههای تنفسی فوقانی انجام شد نتایج نشان داد که ۳۵٪ بیماران که با پنی سیلین ۷ خوراکی و ۳۷٪ بیمارانی که با پنی سیلین بنزاتین داخل عضلانی درمان شده بودند از نظر میکروبیولوژیکی شکست درمان داشتند (۸). اگرچه این یافته ها دلایل کافی برای تغییر درمان های رایج استرپتوکوک نیستند و می توانند ناشی از دوز درمانی ناکافی رایج پنی سیلین، نقش ناقلین استرپتوکوک و *bioavailability* پنی سیلین داخل عضلانی باشند که هر یک از این ها نیازمند اثبات هستند (۸).

نتیجه گیری

مرور کلی بر یافته های مطالعه ما نشان می دهد که حدود دو سوم موارد فارنژیت حاد کشت واسمیر منفی دارند، لذا انجام کشت گلو قبل از شروع درمان جهت جلوگیری از تجویز آنتی بیوتیک های غیر ضروری و به دنبال آن ایجاد مقاومت های دارویی لازم می باشد. نتایج آنتی بیوگرام در موارد کشت گلوی مثبت نشان داد که داروهای رایجی همچون پنی سیلین، آمپی سیلین، آموکسی سیلین، که به وفور به عنوان درمان فارنژیت باکتریال به کار می رود داروهای مناسبی نبوده و می توان با جایگزین کردن داروهای همچون اریترومايسين، داکسی سیکلین و وانکومايسين

با توجه به این که علت بسیاری از فارنژیت ها ویرال بوده و درمان آنتی بیوتیکی هم از نظر اقتصادی و هم از نظر ایجاد مقاومت میکروبی منطقی به نظر نمی رسد ضرورت انجام تستهای تشخیصی استرپتوکوک احساس می شود. مطالعات نشان داده است که کشت ترشحات حلق ۹۷-۹۰٪ حساسیت و ۹۰٪ ویژگی برای استرپتوکوک بتا-همولیتیک گروه A (GABHS) دارد، تشخیص فرد ناقل با تست های سرولوژیک صورت می گیرد. عفونت حاد با کشت مثبت و افزایش تیر ASO در حداقل دو رقت تأیید می شود. فرد ناقل با کشت مثبت بدون هیچ تغییری در تیر رقتی ASO مشخص می گردد (۴).

هنوز درمان انتخابی در اکثر موارد فارنژیت GABHS پنی سیلین است (۵،۴) عدم جواب به درمان پنی سیلین احتمال تولید آنزیم بتالاکتاز توسط میکروارگانیسم را نشان می دهد که در چنین مواردی درمان های توصیه شده کوآموکسی کلاو، کلیندامایسین یا ترکیب اریترومايسين و مترونیدازول می باشد (۴).

در یک مطالعه از ۵۱۹ بیمار مبتلا به فارنژیت فقط ۵۱ نفر (۹/۸٪) استرپتوکوکی بودند (۱۰).

پیرامون ضرورت انجام آنتی بیوگرام در موارد انجام کشت گلو و استفاده از آن در درمان فارنژیت باکتریال مطالعات زیادی انجام نشده است که شاید دلیل آن متفاوت بودن نتایج *in vitro* از *in vivo* باشد و نتوان نتایج *in vitro* را در *in vivo* انتظار داشت.

در یک مطالعه در آمریکای شمالی حساسیت استرپتوکوک گروه A نسبت به یازده آنتی بیوتیک خوراکی به روش *in vitro* بررسی شد (۳). این مطالعه به خاطر بررسی مقاومت استرپتوکوک گروه A نسبت به آنتی بیوتیک های رایج و پیدایش سوش های جدید عامل عفونت و در نتیجه عوارض بالقوه آنها انجام شد. تعداد ۳۲۵ مورد کشت گلوی مثبت از نظر استرپتوکوک به این منظور بررسی شدند. تمام ۳۲۵ مورد به پنی سیلین

لذا در پایان انجام مطالعه ای دیگر با حجم نمونه بیشتر و بررسی مقایسه ای نتایج آنتی بیوگرام در *in vitro* با نتایج کلینیکال همان آنتی بیوتیک ها در همان بیماران را جهت اثبات دقیق وجود یا عدم وجود مقاومت استرپتوکوک و دیگر باکتری ها به آنتی بیوتیک های رایج در درمان فارنژیت حاد پیشنهاد می کنیم .

اثرات درمانی بهتری را انتظار داشت. در انجام این مطالعه مشکلات و محدودیت هایی نظیر عدم همکاری بیماران در مراجعه به آزمایشگاه ، عدم همکاری به موقع پرسنل آزمایشگاه برای انجام کشت و آنتی بیوگرام و در دسترس نبودن دیسک های آنتی بیوتیک های جدید نظیر کوآموکسی کلاو و سفیکسیم که امروزه برخی پزشکان جهت درمان بیماران خود تجویز می کنند داشتیم.

References

- 1- Begue P. Antibiotic treatment of pharyngitis. *Ann Pediatr (Paris)* 1991 Oct; 38 (8): 545-8.
- 2- Bonillia JA, Bluestone CD. Pharyngitis. When is aggressive treatment warranted; *Postgrad Med* 1995 May; 97(5): 61-2, 65-9
- 3- Coonan Km et al. In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1994 Jul; 13(7): 630-5.
- 4- Cummings CW et al. *Otolaryngology. Head and Neck Surgery*. Mosby 1998: vol (5); 194-5.
- 5- Dimatteol. Managing streptococcal pharyngitis: a review of clinical decision managing strategies, diagnostic evaluation and treatment. *J Am Acad Nurse Pract* 1999 Feb; 11 (2): 57-62.
- 6- Hedges JR, Lowe RA. Sorethroat: to culture or not culture. *Ann Emerg Med* 1986 Mar; 15 (3): 312-16.
- 7- Heclges JR, Lowe RA. Streptococcal pharyngitis in the emergency department: analysis of therapeutic strategies. *Am J Emerg Med* 1986 Mar ; 4(2): 107-15.
- 8- Kaplan El et al. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicilline G and oral penicillin v in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics* 2001 Nov; 108(5): 1180-6.
- 9- Sanabria Gomez F et al. Acute pharyngotonsillitis. penicillin, yes or no? *Rev Clin Esp* 1993 Jun; 193(1): 31-4.
- 10- Sharma SC, Subbukrishnan PV. Streptococcal pharyngitis. rapid diagnosis by Gram stain. *Postgrad Med J* 1981 Jan; 57(663): 13-5.