

STREPTOKOK ANTİKOR TESTLERİNİN KLİNİK KULLANIMI VE YORUMU

Nedret UZEL

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

ÖZET

A grubu streptokoklar infekte kişide spesifik antikor yapımını uyaran çok çeşitli ekstraselüler ve somatik antijen içerirler. Streptokok antikor düzeylerini yaş, infeksiyonunun lokalizasyonu, mevsim, popülasyon ve antibiyotik tedavisi etkiler. Klinikte geçirilmiş A grubu streptokok infeksiyonu kanıtı olarak en sık anti-streptolizin O (ASO) ve anti-deoksiribonukleaz B (anti-DNaz B) antikor düzeyleri kullanılır. Bu antikorların tayini akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik akut glomerulonefrit tanısı için önemlidir.

Anahtar sözcükler: A grubu streptokok, anti-deoksiribonukleaz B (Anti-DNaz B), anti-streptolizin O (ASO)

SUMMARY

Clinical Use and Interpretation of Group A Streptococcal Antibody Tests

The group A Streptococcus produces many extracellular and somatic antigens which stimulate the production of specific antibodies in infected patients. The factors that influence the streptococcal immune response are age of patient, population involved, site of infection, season of the year and antibiotic treatment. The diagnosis of acute rheumatic fever or poststreptococcal glomerulonephritis is necessary to confirm the diagnosis of the preceding group A streptococcal infection. Clinically the most common used antibody tests are anti-streptolysin O (ASO) and anti-deoxyribonuclease B (Anti-DNase B).

Key words: anti-deoxyribonuclease B (Anti-DNase B), anti-streptolysin O (ASO), group A streptococci

A grubu beta-hemolitik streptokoklar (GABS) çocuklarda en sık üst solunum yolu infeksiyonuna (tonsillofarenjit) ve deri infeksiyonuna (impetigo ve piyodermi), daha az sıklıkla kızıl, erizipel, perianal selülit, vajinit, sepsis, pnömoni, endokardit, perikardit, osteomyelit, septik artrit, miyozit, selülit, omfalite neden olur. A grubu streptokoklar toksik şok sendromu ve nekrotizan fasiit gibi invazif infeksiyona da yol açar. A grubu streptokok infeksiyonunun nonsüpüratif komplikasyonu akut romatizmal ateş ve akut glomerulonefrittir. Son yıllarda pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozuklukların streptokoksik infeksiyonlarla birlikteliği (PANDAS) dikkati çekmektedir^(2,11).

A grubu beta-hemolitik streptokoklar özellikle 5-12 yaş arası çocuklarda infeksiyona neden olur. Boğaz infeksiyonları kış ve ilkbahar aylarında daha sıktır. Klasik GABS tonsillofarenjitinin bulgu ve belirtileri olan ateş, boğaz ağrısı, farekste ve tonsillalarda eritem, eksüda, ağrılı anterior servikal adenit her olguda olmayabilir. Buna karşın boğaz kültüründe A grubu streptokok üremesi taşıyıcılık durumunu, akut infeksiyon durumundan da ayırtetmez. Taşıyıcılar üst solunum yollarında asemptomatik olarak bu organizmayı barındırıyorlardır. Bu kişiler gerçekte infekte değildirler. A grubu streptokok infeksiyonlarının komplikasyonlarını oluşturma riski çok düşüktür. Taşıyıcılarda streptokok antikor titrelerinde belirgin yükselme olmaz⁽⁵⁾.

A grubu streptokok infeksiyon tanısı önce klinik olarak konur ve sonra hızlı antijen testleri ve kültürle tanı teyit edilir. Akut romatizmal ateş (ARA) veya poststreptokoksik akut glomerulonefrit (AGN) gibi poststreptokoksik nonsüpüratif komplikasyonların tanısı için her zaman yeterli klinik öykü olmayabilir. Çoğu zaman streptokoku üretmek de mümkün değildir. Tanıyı teyit etmek için A grubu streptokoksik antijenlere karşı konağın immün yanıtının olduğunu kanıtlamak gerekir.

A grubu streptokokların selüler ve ekstraselüler antijenleri infekte kişide özgül antikorların oluşmasını uyarır. Tabloda bu antijenler ve antikor testleri verilmiştir.

Tablo: Klinikte sık kullanılan A grubu streptokok antikor testleri.

Antijen	Test
Ekstraselüler	
Streptolizin O	Anti-streptolizin O (ASO)
Deoksiribonukleaz B (DNaz B)	Anti-DNaz B
Streptokinaz	Anti-streptokinaz
Hyaluronidaz	Anti-streptokoksik hyaluronidaz*
Nikotinamidadenin-dinükleotidaz (NADaz)	Anti-NADaz*
Somatik / selüler	
Tip spesifik M-protein	Tip spesifik M antikor*
Grup A karbonhidrat	Anti-A karbonhidrat*

*Ticari şekli mevcut değil, araştırma ve referans laboratuvarlarında uygulanmaktadır.

A grubu streptokokların polimeraz zincir reaksiyonu ile emm geninin 100'den fazla M proteini kodladığı bulunmuştur. A grubu streptokokların virulansı esas olarak M proteinine bağlıdır. M proteininden zengin olan suşlar fagositoza dirençli, M proteini negatif olanlar fagositoza duyarlıdır. Kronik farengal taşıyıcılardan izole edilen streptokoklar M proteinini çok az veya hiç içermez ve geçiceli avirulandır. M proteini antijeni koruyucu antikorların yapımını uyarır. Bu antikorlar tipe spesifiktir, diğer suşlara karşı koruyuculuk sağlamaz. Bu nedenle streptokok enfeksiyonu çok sayıda geçirilir.

A grubu streptokoklar çok çeşitli enzim ve toksin üretirler. Streptokoksik pirojenik ekzotoksinler (SPE) A, B, C kızıldaki döküntüye neden olur. Bu ekzotoksinler kızıla karşı immüniteyi sağlayan tip spesifik anti-toksin antikorların yapımını uyarır. Bu nedenle kızıl bazan tekrarlayabilir. Streptokoksik pirojenik ekzotoksinler, yeni bulunan mitojenik faktör veya SPE-F ve streptokoksik süperantijen ve bulunacaklar invazif streptokok enfeksiyonlarının patogenezinde önemli rol oynamaktadır⁽⁹⁾.

Ekstraselüler maddelerin birçoğu da antijeniktir. İnfeksiyondan sonra antikor yapımını uyarır. Ancak bu antikorlarla immünite arasında bir ilişki yoktur. Bu antikorların ölçümü yakın zamanda streptokok enfeksiyonu geçirildiğinin bir kanıtı olarak klinikte kullanılır. Bunlar içinde anti-streptolizin O (ASO) en iyi standardize edilmiş ve en sık kullanılan antikor testidir.

Ekstraselüler antijenlere karşı antikor yanıtında bireyler arasında farklılıklar olabilir. Ayrıca antikor titrelerinin dağılımı yaşa, streptokok enfeksiyonunun endemik olmasına, enfeksiyonun lokalizasyonuna, mevsime, antibiyotik tedavisine göre değişir. Belli bir popülasyonda streptokoksik antikor titrelerinin tayininde hastanın yaşı çok önemlidir. A grubu streptokok antikor titreleri 6-15 yaş arası çocuklarda, daha küçük çocuklara ve erişkinlere kıyasla, çok yüksektir. Bu yaş grubunda streptokok enfeksiyonlarının daha sık görülmesine bağlıdır⁽⁷⁾. Bu nedenle normal streptokok antikor düzeyini tanımlarken hastanın yaşı dikkate alınmalıdır. Streptokok enfeksiyonlarının endemik olduğu bölgelerde yaşayanlarda antikor düzeyleri de yüksektir. Streptokok enfeksiyonları kış ve ilkbahar aylarında daha sık görüldüğü için bu mevsimlerde de antikor titreleri yüksektir. Deri enfeksiyonlarından sonra ASO yanıtı, üst solunum yolu enfeksiyonundan sonraki yanıtı göre daha zayıftır. Streptokoksik enfeksiyonda hemen uygun antibiyotik başlanması antikor yanıtını azaltır⁽⁶⁾. Streptokok enfeksiyonunun persistansı veya reinfeksiyonlar titrenin yüksek devam etmesine neden olur.

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu tanısı için enfeksiyonun başlangıcında ve iyileşme döneminde hasta serumunda antikor titrelerinin ölçülmesi gerekir. Başlangıca göre iyileşme dönemindeki antikor düzeyinin artması doğru tanıyı koydurur⁽³⁾.

Geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu kanıtı ARA ve poststreptokoksik akut glomerulonefrit (AGN) tanısı için önemlidir^(3,4,10). Her iki durumda da streptokok enfeksiyonu ile hastalığın başlangıcı arasında 1-3 haftalık latent bir dönem vardır.

ARA veya AGN'in başlangıcında alınan serum streptokoksik enfeksiyonun konvalesan dönemi olabilir. Yükselen titre gösterilemeyebilir. Akut ve konvalesan serum olmadığı zaman "normalin üst sınırı" yararlıdır. İdeal olarak streptokok antikor testleri her popülasyon için ve yaş için belirlenmelidir. Ticari kitlerle verilen değerler çok güvenilir değildir. Genellikle erişkinlerden elde edilen düşük titreler verilir.

Anti-streptolizin O antikor (ASO)

A grubu streptokoksik enfeksiyonlu hastalarda ASO yanıtı 1. haftadan sonra başlar ve 3-6 hafta sonra en yüksek düzeye ulaşır. 6-8 hafta sonra ASO titreleri düşmeye başlar. En yüksek ASO titreleri 6-15 yaş arası çocuklarda görülür. Streptokoksik tonsillofarenjitte ASO titreleri hızla yükselir. Buna karşın streptokoksik piyodermi ve impetigoda ASO titrelerinde yükselme çok az olur⁽⁶⁾. Bu farklılık deride bulunan serbest kolesterolün streptolizin O molekülünü bağladığı ve böylece streptolizin O'nun antijenitesinin azaldığı şeklinde açıklanmaktadır⁽⁸⁾.

Kronik karaciğer hastalarında, multipl miyelomlu, hipergammaglobulinemili hastalarda ASO titreleri yanlış yüksek bulunur.

C ve G grubu streptokoklar da streptolizin O antijenine sahiptir. ASO yüksekliği bunlarla geçirilen enfeksiyonlara bağlı olabilir.

Klasik ASO testi nötralizasyon yöntemidir. Hastanın serumunda deneydeki hemolizi engelleyen dilüsyon ASO antikor titresini yansıtır. Birimi Todd veya uluslararası ünitedir.

Son yıllarda ASO tayini için lateks aglutinasyon testleri ve nefelometrik teknikler ticari olarak mevcuttur. Bu iki teknik klasik teknik kadar iyi standardize edilmemiştir. Referans değerleri yoktur.

Anti-DNaz

A grubu streptokoklar 4 çeşit DNaz (A, B, C, D) içerir⁽⁸⁾. Ancak konakta DNaz B'ye karşı antikor oluşur. Anti-DNaz B konsantrasyonu genellikle enfeksiyondan sonraki 2. haftada yükselmeye başlar. Zirve değerlere 6-8 haftalarda ulaşır (ASO'dan daha sonra), yaklaşık 3 ay yüksek (ASO'dan daha uzun süre) kalır⁽¹⁾. Anti-DNaz B yanıtı ASO gibidir. Yaş, popülasyon, mevsim gibi değişkenler düzeyi etkiler. ASO'nun aksine deri enfeksiyonu hızlı anti-DNaz B yanıtı oluşturur. Anti-DNaz B titreleri karaciğer hastalığı, hipergammaglobulinemi, multipl miyeloma gibi durumlardan etkilenmez.

Anti-DNaz B testi geçirilmiş A grubu streptokoksik deri enfeksiyonunu teyit etmede daha güvenilirdir. Piyodermi veya impetigo sonrası gelişen poststreptokoksik akut glomerulonefrit tanısında çok yararlıdır. ARA'lı hastaların % 80-85'inde tek başına ASO pozitifdir. Anti-DNaz B testi de yapılırsa geçirilmiş enfeksiyon kanıtı % 92-98'e yükselir. Birden fazla streptokok antikor testi yapmak geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu kanıtlama şansını artırır.

KAYNAKLAR

1. Ayoup E, Wannamaker L: Evaluation of the streptococcal desoxyribonuclease B and diphosphopyridine nucleotidase antibody tests in acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis, *Pediatrics* 1962;29:527-38.
2. Bottas A, Richter MA: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS), *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:67-71.
3. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association: Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals, *Pediatrics* 1995;96:758-64.
4. Dajani AS, Ayoup E, Bierman FZ et al: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, 1992 update, *JAMA* 1992;268:2069-73.
5. Kaplan E: The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma, *J Pediatr* 1980;97:335-7.
6. Kaplan E, Anthony B, Chapman S, Ayoup E, Wannamaker L: The influence of the site of infection on the immun response to group A streptococci, *J Clin Invest* 1970;49:1405-14.
7. Kaplan EL, Rothermel CD, Johnson DR: Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers: normal values for children ages 2 to 12 in the United States, *Pediatrics* 1998;101:86-8.
8. Shet A, Kaplan EL: Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician, *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:420-30.
9. Stevens DL: Invasive group A *Streptococcus* infections, *Clin Infect Dis* 1992;14:2-11.
10. Stollerman GH: Rheumatic fever, *Lancet* 1997;349:935-42.
11. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M et al: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. Clinical description of the first 50 cases, *Am J Psychiatry* 1998;155:264-71.