

Ekleme şikayeti olan ve antistreptolizin-O titresi yüksek çocuklarda profilaktik penisilin uygulamasının değerlendirilmesi

Evaluation of prophylactic penicillin administration in children with joint complaints and high serum anti-streptolysin O titers

Ayşenur Paç Kısaarslan¹, Hümevra Aslaner¹, Yasemin Altuner Torun², Funda Baştuğ³,
Cem Turanoğlu¹, Çiğdem Karakükcü⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, eklem şikayetleri ile başvuran, antistreptolizin-O (ASO) seviyesi yüksek hastalarda akut romatizmal ateş tanısının Jones ölçütlerine uygunluğu, profilaktik penisilin kullanımının sıklığı ve gerekçeleri araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: ASO değeri 300 Todd ünitesi üzerinde olan 6-16 yaş arası 240 hastaya hastane kayıtlarından ulaşıldı. Eklem yerlerinde şişlik/kızarıklık/hareket kısıtlılığı, etkilenen eklem sayısı, şikayetlerin süresi, ateş, profilaktik penisilin kullanımı, tedavinin süresi, aileye söylenen tanı ve yapılan diğer tetkikler soruldu. Profilaksi alan hastalarda akut romatizmal ateş tanısının Jones ölçütlerine uygunluğu değerlendirildi.

Bulgular: Hastalardan 39'unda (%16,25) artrit bulguları olduğu, bu hastaların 31'ine (%79,5) profilaktik penisilin verildiği, geriye kalan 201 (%83,75) hastanın eklem ağrısı olduğu, bu 201 hastanın 109'una (%54,2) penisilin profilaksisi uygulandığı, 92'sine (%45,8) penisilin profilaksisi verilmediği tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmada endikasyon dışı penisilin kullanımının yaygın olduğunu tespit ettik. Profilaksiye alınacak hastaların Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Kalp Derneği'nin düzenlediği Jones ölçütlerine göre değerlendirilip, kanıta dayalı olguların tedavi edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Eklem ağrısı, akut romatizmal ateş, profilaksi.

ABSTRACT

Objective: Eligibility criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever and the reasons for the administration of prophylactic penicillin were investigated in patients admitted with complaints of joint and high anti-streptolysin O (ASO) titers.

Materials and methods: From the hospital reports, 240 patients those ASO titers were higher than 300 Todd unit and aged between 6-16 years were included to the study. The presence of swelling /redness /limitation of movement and number of affected joints, duration of complaints, presence of fever, prophylactic penicillin administration, response to therapy and repetition were asked. Eligibility for Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever was investigated.

Results: Arthritis was present in 39 (16.25%) patients and 31 (79.5%) of these patients were given penicillin prophylaxis. The number of patients with joint pain was 201 (83.75%) and 109 (54.2%) of them were given prophylactic penicillin administration.

Conclusion: In this study, we found high penicillin administration rate without real indication. Acute rheumatic fever diagnosis in children should be carefully based on Jones criteria suggested by WHO and AHA and should be avoided from unnecessary prophylaxis.

Key words: joint pain, acute rheumatic fever, penicillin prophylaxis.

¹ Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları, Kayseri, Türkiye

² Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji uzmanı, Kayseri, Türkiye

³ Çocuk nefroloji uzmanı, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

⁴ Biyokimya uzmanı, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

GİRİŞ

Çocuklarının ateşinin yükselmesi ve ağrısının olması aileleri oldukça endişelendirir. Özellikle eklem ağrısı olan çocuklar romatizmal hastalık kaygısı ile polikliniğe getirilirler. Çocuk polikliniğinde çalışan doktorlar, bu hastalarda akut romatizmal ateşi (ARA) araştırmak, zaman zamanda ailenin kaygısını gidermek için laboratuvar isteklerine akut faz reaktanları ile antistreptolisın O (ASO) seviyesini de eklemektedirler.

Geçirilmiş *A grubu beta hemolitik streptokok* (AGBHS) enfeksiyonunu göstermek için en sık kullanılan belirteç ASO, daha az sıklıkla anti-deoksiribonükleaz B (anti-DNAse B) dir. Her iki antikor tek başına ölçüldüğünde geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermekteki duyarlılığı %70-80 arasında değişmektedir. İki antikor birlikte kullanıldığında ise duyarlılık %95 düzeyine çıkmaktadır.¹ Akut Romatizmal Ateş, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen önemini korumaktadır. ARA tanısı, 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan kalp derneği (AKD) tarafından yeniden gözden geçirilen Jones ölçütleri ile konulmaktadır. İlk atak sırasında geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtlandığında; iki major ya da bir major ve iki minör bulgunun birlikte bulunması ARA için yüksek bir olasılıktır.^{2,3} Penisilin profilaksisi atak sırasında kardit saptanmayanlarda 21 yaşına kadar veya en az beş yıl olmalı, kardit geçirenler ve kapak tutulumu olanlarda ömür boyu devam edilmelidir.

Bu çalışmada, eklem şikayetleri ile kliniğimize başvuran ve ASO seviyesi yüksek hastalarda ARA tanısının Jones ölçütlerine uygunluğunu, profilaktik penisilin uygulama sıklığını ve gerekçelerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde retrospektif olarak yapıldı. Verileri elde etmek için arşivin son beş yılı tarandı. Kayseri

Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde uzman doktorlar tarafından değerlendirilen ve tedavi verilen altı ile on altı yaşları arasındaki kız ve erkek çocuklar rastgele olarak çalışmaya alındı. Taramada; artralji, eklem ağrısı, miyalji, romatizmal hastalık tanıları ile kayıtlı, ASO seviyesi 300 Todd ünitesi (TÜ) üzerinde olan 965 hasta tespit edildi. ASO seviyesi nefelometrik yöntemle ve aynı cihazla çalışılmıştı. ASO'nun üst sınırı 200 TÜ olmakla beraber, sınırda değerleri olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastane kayıtlarından adres bilgileri tespit edilen 240 hastaya ulaşılabildi.

Hasta veya ebeveynler ile telefonda veya polikliniğe davet edilerek görüşme yapıldı. Geliş şikayeti, tanı, yapılan tetkikler ve uygulanan tedavi hakkında bilgi toplandı.

Geçmişe yönelik olarak, hasta ve/veya ebeveynlere eklem yerlerinde şişlik veya kızarıklık veya hareket kısıtlılığı, etkilenen eklem sayısı, şikayetlerin süresi, yüksek ateş varlığı, koruyucu penisilin iğne uygulaması, tedavinin süresi, tanı, yapılan diğer tetkikler (EKG, EKO gibi) soruldu. Hastaların başvurudaki eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-Reaktif Protein (CRP) değerleri kaydedildi.

Alınan cevaplar ve sonuçlar ile tanıların Jones ölçütlerine uygunluğu ve profilaktik penisilin kullanımının gerekçeleri tartışıldı. Toplanan veriler SPSS istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Karar No:2012/21, karar tarihi: 03.01.2011)

BULGULAR

Hastalardan 39'unda (%16,25) artrit bulguları (eklemde şişlik/ kızarıklık/hareket kısıtlılığı) olduğu, 4'ünün (%10,26) CRP>20 mg/dl, 8'inin (%29,64) ESH> 20 mm/sa olduğu, bu hastaların 31'ine (%79,5) profilaktik penisilin tedavisi verildiği tespit edildi (Tablo 1-2).

	Artriti olanlar	Artriti olmayanlar	Toplam
Profilaksi alanlar	31 (%79,5)	109 (%54,2)	140 (%58,33)
Profilaksi almayanlar	8 (%20,5)	92 (%45,8)	100 (%41,64)
Toplam	39 (%16,25)	201 (%83,75)	240

Tablo 1. ASO seviyesi yüksek hastalarda artrit ve profilaksi uygulama oranları

	Artriti olanlar	Artriti olmayanlar	Toplam
CRP yüksek olanlar	4 (%10,26)	20 (%9,95)	24 (%10)
Sedimentasyon yüksek olanlar	8 (%29,64)	41 (%20,4)	49 (%20,42)

Tablo 2. ASO seviyesi yüksek hastalarda akut faz reaktanları

Geriye kalan 201 (%83,75) hastanın yalnızca eklem ağrısı (artralji) şikayeti ile başvurdukları, ateş ölçümlerinin normal sınırlarda olduğu belirlendi. Bu gruptaki 20 (%9,95) hastanın CRP >20 mg/dl, 41 (%20,4) hastanın ESH> 20 mm/sa idi. Artriti olmayan 201 hastanın 109'una (%54,2) profilaksi uygulanmış, 92(%45,8) hastaya ise profilaksi önerilmemişti (Tablo 1-2).

Hastaların ailelerine söylenen tanılar değerlendirildiğinde; 28 'ine (%11,7) eklem ağrısı, 108 (%45) 'ine romatizma, 13 (%5,4)'üne akut romatizmal ateş, 72 (%30)'sine büyüme ağrısı, 19 (%7,9)'una kas ağrısı tanıları verildiği, hastalardan ikisine ekokardiografik inceleme yapıldığı, sonucun normal olduğu tespit edildi.

Profilaksi alan hastaların 48 (%19,6)'inin üç ay, 41 (%17,1)'inin altı ay, 22 (%9,2)'sinin bir yıl, 29 (%12,1)'unun iki yıl penisilin kullandığı, ortalama tedavi süresinin 9,64 ay olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

Serum ASO seviyesi geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermek için kullanılan en yaygın yöntemdir. Streptokoksik boğaz enfeksiyonundan bir hafta sonra yükselmeye başlar, 3-5 haftada tepe değerine ulaşır, 6-12 ay yüksek kalabilir. Sağlıklı çocuklarda mevsime ve streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığına göre değişen oranlarda yüksek kalabilmektedir.^{1,4} Streptokok enfeksiyonlarının yaygın olduğu toplumlarda, ASO düzeyi oldukça yüksek bulunabileceği için ARA tanısında spesifik değildir.⁵

Akut romatizmal ateş, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen önemini korumaktadır. Türkiye'de yapılmış bir çalışmada ARA insidansı %0.032 olarak bulunmuştur.⁶ Ülkemiz hastalığın orta sıklıkta görüldüğü (100 000'de 25-100) Akdeniz ve Ortadoğu ülkeleri arasında yer almaktadır.⁷ Tanı son olarak 1992 yılında Amerikan kalp derneği (AKD) ve 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeniden gözden geçirilen Jones ölçütleri ile konulmaktadır.^{2,3,8} (Tablo 3). Jones ölçütlerinde ilk atak sırasında AKD ve DSÖ arasında fark bulunma-

maktadır. Ancak tekrarlayan ataklarda AKD 1 major veya birkaç minor ölçütle birlikte streptokoksik enfeksiyon kanıtına gerek duyarken, DSÖ'ne göre iki minör ölçüt (örneğin ateş ve artralji) ile birlikte streptokoksik enfeksiyon kanıtı yeterlidir. DSÖ'nün ölçütleri hastalığın sık görüldüğü ülkelerde tekrarlayan ataklarda duyarlılığın artmasını sağlamaktadır. Jones ölçütlerinde AKD'nin yaptığı değişiklikler romatizmal ateşin az görüldüğü ülkelerde gereksiz profilaksi başlanmasını önlemek amacıyla yapılmıştır. Bununla birlikte Jones ölçütlerine çok katı şekilde uyulduğunda hastaların %78-87'sinin ARA tanısı alabileceği, diğer hastaların tanısız kalabileceği belirtilmektedir.⁹ Ölçütleri tam olarak karşılamayan hastaların başka bir tanı yoksa olası ARA olarak izlenmesi önerilmektedir.¹⁰

Eklem ile ilgili şikayetler (%85) ARA'da en sık başvuru nedenidir, en sık görülen fizik muayene bulgusu (%90) artritir. Salisilatlar ve benzeri anti-inflamatuar ilaçlar başlandığında 24-48 saat içinde belirgin yanıt alınır.¹¹ Poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA)'in ise ARA'den ayrı bir hastalık olup olmadığı tartışmalıdır. PSRA olan hastalara da profilaktik penisilin başlanması önerilmektedir.¹²

Çalışmaya aldığımız hastaların %83,75'inin eklem şikayetleri ağrı ile sınırlı idi. Tespit edilmiş yüksek ateş değerleri yoktu. Daha öncesinde ARA atağı geçirdikleri ile ilgili bilgi elde edilemedi. Akut faz reaktanlarından sedimentasyon %20,4'ünde, CRP %9,95'inde yüksek olarak tespit edildi. Bu hastaların %54,2'sine ise penisilin profilaksisi verilmişti. Sonuç olarak AKD'nin ve DSÖ'nün düzenlediği Jones ölçütlerine göre ARA veya tekrarlayan ARA atağı olmayan hastalara yüksek oranda penisilin profilaksisi uygulandığı tespit edildi. Ortalama profilaksi süresi 9,64 ay idi. Hastalarımıza verilen profilaktik tedavi oranının yüksekliği kardit riskinin dışlanamamasına bağlı olabilir. Kapak yetmezliğine bağlı üfürüm duyulması kardit tanısında halen altın standarttır.¹³ Olguntürk ve arkadaşlarının 906 ARA'lı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada karditli tüm vakalarda üfürüm tespit edilmiştir.¹³

Subklinik kardit, monoartrit gibi tanı konusunda şüphede kalınan durumlarda verilecek tedavinin yapılacak kanıta dayalı çalışmalarla desteklenmesi, hastaların ekokardiografi ile değerlendirilip, takiplerinin yapılması gerekmektedir.^{6,11,14-17} Bizim hastalarımızdan yalnız ikisine ekokardiografi yapılmış, sonuçlar normal olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar ile yapılan görüşmelerde “kanda romatizma değerinin yüksek olması nedeniyle aylık koruyucu iğne tedavisi başlandığı” gerekçesi oldukça yaygındı. Polikliniklerimizde “kanda romatizma düzeyinin düşüp düşmediğini” kontrole gelen pek çok hasta ile de karşılaşmaktayız. ASO seviyesi yüksek çıkan hastaları romatizma olmadıkları ve aylık koruyucu iğne kullanmaları gerekmediğine ikna etmek oldukça zor olmaktadır. Ayrıca, profilaktik penisilin kullanımı ASO değeri yüksek çıkan, sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda ve eklem şikayeti olan erişkin hastalarda da dikkatimizi çekmektedir. Çalışmada ulaştığımız sonuçlar bölgemizde endikasyon dışı profilaktik penisilin tedavisinin kullanımının yaygın olarak uygulandığını göstermektedir. Yapılacak çalışmalar ve eğitim programları ile çocuk doktorlarının bilgilerinin zelenmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Akut romatizmal ateş ülkemizde önemini hala devam ettirmektedir. Tanı almış hastaların tedavilerine gerekli özenin gösterilmesi çok önemlidir. Bu çalışma ile penisilin profilaksisine alınacak hastaların AKD ve DSÖ'nün ölçütlerine göre dikkatlice değerlendirilip, kanıta dayalı olguların profilaksiye alınması ve gereksiz uygulamardan kaçınılması gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

KAYNAKLAR

1. İnce E, Yalçınkaya F, Güriz H. Sağlıklı çocuklarda antistreptolizin O ve anti-deoksiribonükleaz düzeyleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37:85-90.
2. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. Special Writing Group of the committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of Council on Cardiovascular Disease in the Young of American Heart Association. *JAMA* 1992;268:2069-77.
3. Ferrieri P. Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation* 2002;106:2521-9.
4. Sethi S, Kaushik K, Mohondas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-streptolysin O titres in normal healthy children of 5-15 years. *Indian Pediatr* 2003;40:1068-71.
5. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ergenlik çağında bağ dokusu hastalıkları. *Türk Pediatri Arşivi* 2011;46:118-27.
6. Dallar Y, Şıklar Z, Tanyer G, Ünsal R. Çocukluk çağında görülen akut romatizmal ateş olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37:81-4.
7. Ozer S, Hallıoğlu O, Ozkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005;47:120-4.
8. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155-66.
9. Pereira BA, Silva NA, Andrade LE, et al. Jones criteria and underdiagnosis of acute rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007;74:117-21.
10. Ralph A, Jcups S, McGough K, Mc Donald M, Currie BJ. The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high incidence population: a prospective study and proposed guidelines for diagnosis in Australia's Northern Territory. *Heart Lung Circ* 2006;15:113-8.
11. Akalın F. Akut romatizmal ateş ve yenilikler. *Türk Pediatri Arşivi* 2007;42:85-93.
12. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Çocukluk çağı romatizmal hastalarında ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008 ; 4: 7-11.
13. Olguntürk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006; 112:91-8.
14. Özdemir O, Işık Ş, Abacı A, Hızlı Ş. Akut romatizmal ateşte sessiz düşman: Subklinik kardit. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2011; 39:41-46.
15. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int J Cardiol* 2007;119:54-8.
16. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001; 85:223-7.
17. Williamson L, Bowness P, Mowat A, Ostman-Smith I. Lesson of the week: difficulties in diagnosing acute rheumatic fever-arthritis may be short lived and carditis silent. *BMJ* 2000;320:362-5.