

경인지역에서 조사한 소아의 연령별 antistreptolysin O 역가

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

이지현 · 김유정 · 빈중현 · 황자영 · 한승훈 · 김소영 · 김현희 · 이원배

Normal antistreptolysin O titers of children by age group in the Gyeonggi-Incheon region

Jihun Lee, M.D., Yoo Jung Kim, M.D., Joong Hyun Bin, M.D.
Ja Young Hwang, M.D., Seong Hoon Hahn, M.D., So Young Kim, M.D.
Hyun Hee Kim, M.D. and Wonbae Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul

Purpose : Measurement of antistreptolysin O (ASO) is often necessary to confirm a clinical diagnosis of recent streptococcal infection, especially in patients suspected of rheumatic fever and acute glomerulonephritis. Standard normal ranges for ASO should be established locally for each age group. We analyzed ASO to determine the upper limit of normal (ULN) ASO in children in the Gyeonggi-Incheon area.

Methods : ASO in normal individual concentrations were measured quantitatively by nephelometry on sera from 753 children (Male : 381, Female : 372). ULN were determined by separating the upper 20% from the lower 80% of the group (80 percentile).

Results : The mean ASO concentration calculated in a total cases was 149.9 ± 7.2 IU/mL. The ASO concentration in neonates was 83.4 ± 10.7 IU/mL, and lowest in the 1 year of age group, 26.7 ± 6.6 IU/mL, and increased to 318.0 ± 33.2 IU/mL gradually in the 9 years of age group. Thereafter, ASO concentration decreased. The ULN for neonates was 122 IU/mL, for 0-3 years, 40 IU/mL; for 4-6 years, 113 IU/mL; for 7-9 years, 489 IU/mL; for 10-19 years, 433 IU/mL; for 20-29 years, 122 IU/mL.

Conclusion : The age-specific ULN for children in the Gyeonggi-Incheon area were determined. The distribution of ASO concentration according to age groups was different from previous reports. These results should be of clinical value to physicians to interpret the ASO results of their patients. (**Korean J Pediatr** 2007;50:965-969)

Key Words : Antistreptolysin O, Pediatrics, Reference Values

서 론

A군 사슬알균 감염의 진단은 임상 증상과 균의 검출만으로 진단이 어려운 경우가 많아서 이 균에 의한 인두염을 정확하게 진단하는 확률은 50-75%에 불과하다¹⁾. 특히 급성 류마티스열이나 사슬알균 감염 후 토리콩괄염(poststreptococcal glomerulonephritis) 같은 질환은 사슬알균의 감염 후 대개 2-3주 후에 발생하므로 인두배양에서 음성으로 나올 가능성이 더 높고, 화농

성, 삼출성 인두염에서도 사슬알균이 원인인 경우가 25-50%에 불과하다¹⁾. 따라서 사슬알균 항원에 대한 면역반응을 측정하는 것이 사슬알균 감염 여부를 판단하는데 도움이 된다. 1965년 Jones criteria가 바뀌면서 최초로 사슬알균에 대한 항체가 이 균의 과거 감염에 대한 확진의 증거로 인정되었다²⁾. 항사슬알균 용혈소 O(antistreptolysin O, ASO)는 A군 사슬알균 감염의 경과를 추적하거나 류마티스열이나 급성 토리콩괄염 등의 후유증을 진단하고 치료하는데 매우 중요하게 이용되고 있다³⁻⁶⁾. ASO 측정 결과 급성기와 회복기의 측정치가 4배 이상, 또는 0.2 log 이상 증가하면 사슬알균의 감염이 있다고 진단할 수 있다⁷⁾. 그러나 일회 검사만으로 진단을 해야 할 경우가 빈번한데 이 경우에는 정확도는 떨어지지만 정상 상한 치(upper limit of normal,

접수 : 2007년 6월 22일, 승인 : 2007년 8월 1일

책임저자 : 이원배, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Won Bae Lee, M.D.

Tel : 032)340-2080 Fax : 032)340-2669

E-mail : leewb@catholic.ac.kr

이하 ULN)를 사용한다⁴⁾. 혈중 ASO치는 감염의 장소⁸⁾, 감염 이후 측정 시점까지 경과된 기간⁹⁾ 및 환자 나이¹⁰⁾ 등에 의해 영향을 받으므로 감염 여부를 판단하기 위해서는 이를 감안한 적절한 기준이 필요하다. 임상적으로 시약의 제조회사에서 제공하는 정상치를 사용하나 이것도 대부분 성인의 정상치로 소아에 적합하지 않아 연령에 따른 정상치를 설정하는 것이 매우 중요하다. 또한 ASO는 인종, 지역, 역학적 요소에 따라 정상치가 다르다¹¹⁻¹⁴⁾. 따라서 시기별 지역마다 각 연령별 기준이 반드시 필요하다¹⁵⁾. 그러나 우리나라에서는 1998년 Kim¹⁶⁾ 및 Kim 등¹⁷⁾이 진주지역에서 소아 및 성인에 대한 연구가 각각 초등학생, 제대혈과 성인을 대상으로 한 연구가 있고, 소아 전 연령층에 대한 연구는 1994년 서울 지역 소아들에 대한 연구¹⁸⁾가 있을 뿐 경인지역 대상이나 최근 10년 내의 연구보고는 없는 실정이다. 이에 저자들은 경인지역에서 신생아부터 30세까지를 대상으로 연령별 ASO치의 분포를 분석하여 이 지역에서 사용할 수 있는 ASO의 소아 정상치의 기준을 확립하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 1월부터 2003년 2월까지 성모자애병원에서 건강 검진을 위하여 경인지역에서 채혈한 3세 이상, 29세까지의 혈청과 같은 시기에 사슬알균 감염이 없는 것으로 확인된 3세 미만의 환아 들을 연구 대상으로 선정하였다. 신생아부터 29세까지 753명의 환자들로부터 검사 후 잔여 검체 사용 승락서는 확보되지 않은 시료였으나 2002년도에 보관된 혈청으로서 정상치 설정을 위한 연구로서 환자식별을 없앤 후 사용하였다. 검사 후 잔여 혈청은 분석 전까지 영하 80℃ 냉동고에 보관 후 이용하였다. 각 연령별 분포는 Table 1과 같았으며 남자 381명, 여자 372명이었다. 건강 검진으로 채혈한 검체 중 ASO치가 1,000 IU/mL 이상인 8예는 사슬알균의 감염여부를 확인할 수 없어 최근에 감염이 선행된 것으로 판단하여 연구에서 제외하고 745예를 대상으로 분석하였다. 전체를 각각 연령별로 분석하고 다시 신생아군, 0-3세 군, 4-6세 군, 7-9세 군, 10-19세 군과 20-29세 군으로 나누어 ULN을 구하였다.

2. 방법

ASO 역가는 혈청을 상온에서 해동한 후 일본 Denka Seiken사의 ASO kit를 이용하여 자동 생화학 분석기(200FR, Toshiba사, 동경, 일본)를 이용하여 비탁법으로 측정하였다. 제조사에서 제공하는 정상치는 166 IU/mL이었고 측정 하한 치(base line value)는 20 IU/mL이었다.

각 연령별 ASO 평균값과 표준편차를 구하고, ULN은 각 군에서 ASO 치가 전체의 80 percentile이 되는 검사 치로 설정하였다^{8, 15, 18, 19)}.

여러 군 간의 비교는 one-way ANOVA와 two-way ANOVA를 시행하였다.

통계적 유의수준은 0.05이하로 하였다.

결 과

1. 연령별 혈청 ASO치

전체 대상의 ASO치는 149.9±197.0 IU/mL였으며, 남자는 152±210.8 IU/mL, 여자는 148.8±188.5 IU/mL로 남녀 사이에 차이는 없었다. 각 연령 군에서도 남녀 사이에는 ASO치의 차이가 없었다.

ASO치는 신생아 군에서 83.4±78.7 IU/mL이었으며 0세 군에서 49.4±62.0 IU/mL으로 점차 떨어졌으며 1세 군에서는 26.7±43.0 IU/mL로 가장 낮았다. 이후 점차 높아져 2, 3, 4세 군에서 각각 60.5±107.6, 46.0±75.2, 72.7±134.4 IU/mL이었고 이후 더욱 증가하여 5, 6, 7, 세 군에서 각각 94.3±158.7, 116.9±199.3, 230.8±247.1 IU/mL이었고 8, 9세 군에서 300.8±242.5, 318.0±250.8 IU/mL로 최고 값에 도달하였으며, 점차 떨어져 10-19세 군에서 239.3±208.3 IU/mL, 20-29세 군에서 129.3±82.5 IU/mL 였다(Fig. 1).

0세부터 3세 군의 ASO치는 7세부터 9세 군 및 10-19세 군에 비해 유의하게 낮았다($P<0.000$). 신생아 군과 4세에서 6세 군 및 20-29세 군은 유의한 차이를 보이지 않았다. 위의 결과를 바탕으로 전체 군을 신생아, 0-3세, 4-6세, 7-9세, 10-19세 및 20-29세 등, 6군으로 다시 나누어 ULN을 구하였다. 이 군들 간에서 7-9세 군과 10-19세 군의 ASO치는 다른 군에 비해 유의하게 높았다($P<0.000$).

신생아 군에서 측정 하한 치는 9.3%에서 보였으며 측정 하한치를 보이는 소아가 점차 증가하여 1세 군에서 95.2%였으며 이후 점차 감소하여 8, 9세 군에서 각각 6.0, 7.0%를 보였고 10-19세 군에서 0.8%로 거의 대부분이 양성을 보였으며 20-29세 군에서 다시 증가하여 37.5%를 보였다(Table 1).

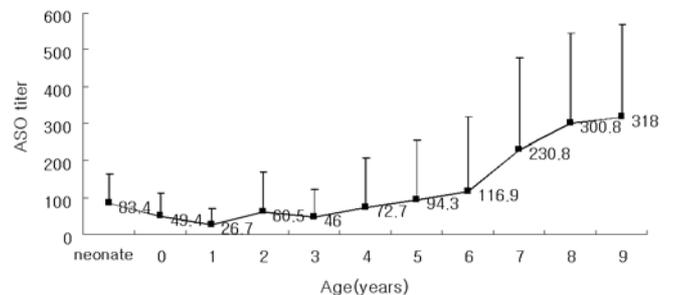


Fig. 1. Antistreptolysin O titers are the lowest in 1-year old age group and increase gradually thereafter. Abbreviation : ASO, Antistreptolysin O.

Table 1. Antistreptolysin O Titers in Each Age Group

Age(years)	No. of cases	Base line value* (%)
neonate	54	5 (9.3)
0 [†]	70	35 (50.0)
1	42	40 (95.2)
2	20	13 (65.0)
3	21	13 (61.9)
4	75	51 (67.1)
5	71	41 (54.7)
6	67	32 (47.7)
7	60	11 (18.0)
8	50	3 (6.0)
9	57	4 (7.0)

*Patients numbers who showed base line value
[†]over 30 days to 12 months age

Table 2. Antistreptolysin O Titers and Upper Limit of Normal in Each Combined Age Group

Age(years)	No. of patients	ASO titer* (IU/mL)	ULN
neonate	54	83.4±78.7	122
0-3	153	44.1±67.6	40
4-6	213	93.8±165.3	113
7-9	167	281.5±248.6	489
10-19	118	239.3±208.3	433
20-29	40	129.3±82.5	122
Total	745	149.9±197.0	

*ASO titers are presented by Mean±Standard deviation. Abbreviation: ASO, Antistreptolysin O; ULN, upper limit of normal; ULN, upper limit of normal (80th percentile)

2. 연령군별 혈청 ASO ULN치

ASO치의 ULN은 0-3세 군에서 40 IU/mL로 가장 낮았으며 신생아군과 4-6세 군 및 20-29세 군은 각각 122 IU/mL, 113 IU/mL, 122 IU/mL로 중간 군을 형성하였고 7-9세 군과 10-19세 군은 489 IU/mL과 433 IU/mL로 높은 군을 이루었다(Table 2).

고 찰

사슬알균은 streptolysin O, streptokinase, hyaluronidase 등을 분비하는데 이들에 대한 항체가를 측정하는 다양한 방법이 있으나 이중 ASO가 가장 보편적으로 이용되고 있고, DNase B 측정과 다른 항체들은 ASO검사보다 더 좋은 점이 없어 잘 쓰지 않고 있다^{5, 20)}. 평균 ASO치는 연령, 경제적 상태, 지역적 차이, 계절별, 연도별, 사슬알균의 감염 빈도에 영향을 줄 수 있는 기타 원인에 의해 달라질 수 있다. 최근 10년간 우리나라에서 전 소아 연령에 대한 ASO치를 측정한 연구는 없는 실정이며 특히 경인 지역의 소아들에서 ASO의 정상치 설정에 관한 연구

는 없었다. 세계적으로도 소아 전 연령에 대한 논문은 매우 드물다^{1, 18)}. 본 연구에서는 신생아부터 29세까지 전 연령 군을 대상으로 혈청 ASO치를 측정하여 연령별 정상치를 조사하였다.

ASO치는 사슬알균 감염 후 감염 1주 이내에 상승이 시작되어 3-6주에 최고치에 오른다²¹⁻²³⁾. 사슬알균에 감염된 환자의 80-90%에서 ASO가 증가되는 것이 관찰되는데 감염 후 6-8주에 감소하기 시작되며 감소의 정도는 매우 다양하고²³⁾, 재감염이 없으면 6-12개월 후 감염 전의 수치로 돌아가는 것으로 알려져 있다²⁴⁾. 그러나 스테로이드와 같은 면역 억제제를 사용하거나, 항생제 치료 유무, 편도선염 유무, 재감염 유무 등에 의하여 ASO치의 상승 및 정상화가 영향을 받는다고 한다^{4, 8, 25, 26)}. 실제 환자들에서는 진단 시에 이와 같은 충분한 간격을 두고 혈중 ASO를 측정할 수 없는 경우가 흔하다. 따라서 각 연령 군에서 지역별로 정상치를 확보하는 것이 절대적으로 필요하다 하겠다. 우리나라에서 연령에 따른 ASO치의 변동은 초등학생을 대상으로 한 Kim¹⁶⁾의 연구에 의하면 10세에서만 의미 있게 높았다 하였다. Kaplan 등¹⁵⁾에 의한 미국에서의 2-12세를 대상으로 한 연구에서는 연령 증가에 따라 ASO치가 점차 증가하여 12세에 가장 높았다. Danchin 등¹⁹⁾은 2002년 오스트레일리아에서 4-14세 사이의 연령에 대한 보고를 하였는데 4-5세에 31 IU/mL, 6-9세에 164 IU/mL, 10-14세에 180 IU/mL로 나이에 따라 점차 증가하는 양상을 보였다. 1995년 서울에서의 연구 결과에 의하면 2세에 최저치를 보이다가 9-11세에서 최고치를 나타내다가 이후 감소한다 하였다¹⁸⁾. 그러나 신생아 군을 분리하여 분석한 연구는 없었다. ASO는 태반을 통하여 태아에게 이동되어 신생아 때에는 모체와 같거나 약간 높은 값을 나타낸다고 알려져 있다²⁷⁾. Cha 등¹⁸⁾도 ASO치가 12개월 이전이 13-24개월 보다 높은 경향을 보인다 하였다. 본 연구에서는 통계적으로 유의한 수준은 아니었으나 생후 12개월 내에서는 첫 1개월이 더 높은 경향을 보여 출생 직후부터 ASO치가 급격히 떨어지는 경향을 알 수 있었다.

ASO치는 출생 1개월이 지난 후부터 점차 떨어져 1세에서 가장 낮았다. 이는 산모의 혈중에 있던 ASO가 태반을 통하여 신생아에게 전달되었으며 출생 후 점차 자연 감소하게 되어 1세에 최저치를 보인 것으로 기존 보고와 일치하는 소견이었다¹⁸⁾. 본 연구에서 가장 높은 ASO치는 8세와 9세에서 보였다. 외국의 연구 결과를 보면 1995년 미국에서 Kaplan 등¹⁵⁾이 2-12세를 대상으로 한 연구에서 3, 4세는 120 Todd unit, 2, 5세는 160 Todd unit, 6-9세는 240 Todd unit, 10-12세에 320 Todd unit을 보여 나이가 들수록 증가되는 양상을 보였고 Danchin 등¹⁹⁾은 2002년 Australia에서 4-5세에 120 IU/mL, 6-9세에 480 IU/mL, 10-14세에 320 IU/mL으로 10세 이후에 감소하는 경향을 보여 미국에서와는 다른 결과를 보고하였다. 이들의 연구는 가을과 겨울에 시행되어 이런 차이를 보인 것으로 사료된다고 하였으나 지역적 차이도 배제할 수 없다. 이러한 연령에 따른 변동은 각 연령 군에서의 측정 하한치를 비교해 보면 뚜렷하게 드

리난다. 본 연구에서는 출생 시 9.3%에서만 측정 하한 치를 보여 출생 시 거의 모든 신생아에서 산모로부터 ASO를 받는 것으로 보인다. ASO는 이어서 1세에는 95.2%에서 측정 하한 치를 보인 후, 8, 9, 10-19세에서 거의 모든 경우에서 ASO가 양성(93.0-99.2%)을 보이므로 8세 이후에는 최소 일년에 일회 이상 사슬알균에 노출되어 있음을 알 수 있었다.

ASO의 정상치는 하나의 혈청으로 검사를 할 경우에는 그 지역의 같은 연령대의 ASO치의 상위 80 백분위수(percentile)를 기준으로 한다. 이를 정상 상한 치(upper limit of normal, ULN)이라 한다. 국내 보고에서 Kim¹⁶⁾은 1997년 초등학생들의 ASO의 ULN치가 진주 지역에서 433 IU/mL이라 하였고, 서울 강서 지역은 326 IU/mL, 충남 논산 지역은 499 IU/mL이라 하였다²⁸⁾. 1995년 서울에서는 ULN치가 0-5세에서 52 IU/mL, 6-8세 431 IU/mL, 9-11세 572 IU/mL, 12-14세 368 IU/mL, 15-17세에서 263 IU/mL라고 하였다. 본 연구에서 ASO치의 ULN은 신생아에서 122 IU/mL을 보이던 것이 0-3세에서 40 IU/mL로 가장 낮았으며 4-6세에서 113 IU/mL로 회복된 후 7-9세 군과 10-19세 군은 489 IU/mL과 433 IU/mL로 높은 군을 이룬 후 20-29세에 122 IU/mL로 다시 떨어졌다. 이것은 10년 전 서울에서의 측정치와는 분류된 군의 특성이 달라 비교하기 어려운 점은 있으나 비교적 비슷한 경향을 보이고 있었다. 그러나 수치의 변동폭은 검사 방법의 차이를 고려하더라도 본 연구와 많은 차이를 보이고 있었다. 당시 서울의 연구는 5월에서 8월 사이에 시행되어 전체적인 실상을 반영하지 못해 본 연구와 차이가 날 수도 있으며 위생 상태의 호전이나 지역적인 차이에서 유래되었을 가능성이 있다. 신생아의 ULN이 0-3세보다 높은 것은 산모의 영향이 남아있는 신생아에서 그 나이에 맞는 정상치가 필요함을 보여준다. 7세에서 19세까지에서 높았던 ASO의 ULN치는 20대에서 급격히 낮아졌다. 학령기 소아의 ASO ULN이 성인에 비해 높은 것은 이 시기에 사슬알균 감염에 더 자주 노출되기 때문일 것으로 추측된다²⁹⁾. Rantz 등³⁾은 ASO ULN이 5-12세에서 333 IU/mL로 40-60세의 200 IU/mL에 비해 높으며, 인도에서도 5-15세가 305 IU/mL로 성인의 105 IU/mL에 비해 높다 하였다³⁾. 이와 같이 모든 연구에서 성인의 ASO 정상치를 소아에서 그대로 쓰면 정확한 진단을 할 수 없다는 것을 보여 준다. 이에 더해 본 연구에서는 소아 연령에서도 연령별로 여러 군으로 나누어서 ASO ULN치를 적용하여야 함을 알 수 있었다.

이상으로 경인지역에서 2002년 1월에서 2003년 2월 사이의 신생아부터 29세까지의 연령별 ASO치의 ULN은 0-3세 군에서 40 IU/mL로 가장 낮았으며 신생아 군과 4-6세 군 및 20-29세 군에서는 120 IU/mL정도의 중간 값을 나타냈고, 7-19세에서 400 IU/mL이상의 높은 값을 보여 소아 연령에서도 연령별로 여러 군으로 나누어서 ASO ULN치를 적용하여야 함을 알 수 있었다. 이 결과는 향후 환자들의 ASO 결과를 해석하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

요 약

목적 : Antistreptolysin O(ASO)는 인종, 지역, 역학적 요소에 따라 정상치가 다르므로 시기별, 지역마다 각 연령별 정상치가 필요하다. 경인지역에서 신생아부터 29세까지를 대상으로 연령별 ASO치의 분포를 분석하여 이 지역에서 사용할 수 있는 ASO의 소아 정상치를 확립하고자 하였다.

방법 : 경인지역에서 2002년 1월에서 2003년 2월 사이의 신생아부터 29세까지 753명(남자 381명, 여자 372명)의 혈청을 이용하여 혈청 내 ASO치를 측정하였다. 전체를 각각 연령별로 분석하고 다시 신생아 군, 0-3세 군, 4-6세 군, 7-9세 군, 10-19세 군과 20-29세 군으로 나누어 ULN를 구하였다.

결과 : 전체 대상의 ASO치는 149.9±197.0 IU/mL였으며, 신생아 군에서 83.4±78.7 IU/mL이었고, 이후 점차 떨어져 1세 군에서는 26.7±43.0 IU/mL로 가장 낮았다. 이후 점차 증가하여 9세 군에서 318.0±250.8 IU/mL로 최고값에 도달한 후 다시 감소하였다. ASO 상한값(upper Limit of Normal: ULN)은 0-3세 군에서 40 IU/mL, 신생아 군에서 122 IU/mL, 4-6세 군에서 113 IU/mL, 7-9세 군에서 489 IU/mL, 10-19세 군에서 433 IU/mL, 20-29세 군에서 122 IU/mL 였다.

결론 : 이상으로 경인지역에서 2002년 1월에서 2003년 2월 사이의 신생아부터 29세까지의 연령별 ASO치의 ULN을 설정하였으며, ASO 값의 판정은 소아와 성인간에 다른 ULN을 적용하여야 함은 물론 소아에서도 여러 연령별로 나누어서 ASO ULN치를 적용하여야 함을 알 수 있었다. 이 결과는 향후 환자들의 ASO 결과를 임상적으로 해석하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

References

- 1) Raz R, Bitnum S. Dilemmas of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physicians* 1987;35:187-92.
- 2) Committee to Revise the Jones Criteria. American Heart Association. Jones criteria(revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1965;32:664-8.
- 3) Rantz LA, Randall E, Rantz HH. Antistreptolysin "O", a study of this antibody in health and in hemolytic streptococcus respiratory disease in man. *Am J Med* 1984;5:3-23.
- 4) Wannamaker LW, Ayoub EM. Antibody titers in acute rheumatic fever. *Circulation* 1960;21:598-614.
- 5) Ayoub EM, Wannamaker LW. Evaluation of the streptococcal deoxyribonuclease B and diphosphopyridine nucleotidase antibody tests in acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis. *Pediatrics* 1962;29:527-38.
- 6) Ayoub EM, Harden E. Immune response to streptococcal antigens: diagnostic methods. In: Rose NR, de Macario EC, Fahey JL, Friedman H, Penn GM, ed. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 4th ed. Washington D.C.: American society for microbiology, 1992:427-34.

- 7) Johnson DR, Kaplan EL. Laboratory diagnosis of group A streptococcus infections. Geneva: World Health Organization, 1996.
- 8) Kaplan E, Anthony B, Chapman S, Ayoub E, Wannamaker L. The influence of the site of infection on the immune response to group A streptococci. *J Clin Invest* 1970;49:1405-14.
- 9) Kaplan E, Ferrieri P, Wannamaker L. Comparison of the antibody response to streptococcal cellular and extracellular antigens in acute pharyngitis. *J Pediatr* 1974;84:21-8.
- 10) Kaplan EL, Anthony BF, Ayoub EM, Wannamaker LW. A 2-year longitudinal study of streptococcal infections in an isolated community: antibody dynamics. In: Haverkorn MJ, ed. *Streptococcal Disease and the Community. Proceedings of the Fifth International Symposium on Streptococcus Pyogenes.* Amsterdam. Excerpta Medica 1974:237-42.
- 11) Igari J, Kosakai N, Shibasaki S. Antideoxyribonuclease B distribution in health individuals. *Jpn Circ J* 1983;47:1287-9.
- 12) Mhalu F, Matre F. Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers in blood donors and in patients with features of non-suppurative sequelae of group A streptococcus infection in Tanzania. *East Afr Med J* 1995;72:33-6.
- 13) Gray G, Struewing J, Hyams K, Escamilla J, Tupponce A, Kaplan E. Interpreting a single antistreptolysin O test: a comparison of the "upper limit of normal" and likelihood ratio methods. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1181-5.
- 14) Kibukamusoke JW, Tsirkin RS. Normal values in adult Zambians: IX. anti-streptolysin-O-titers. *Med J Zambia* 1978;12:53-4.
- 15) 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.
- 16) Seon Ju Kim. Distribution and upper limit of normal antistreptolysin O concentrations of school children in Chinju area. *Infect Chemother* 1997;29:233-8.
- 17) Seon Ju Kim, Myung-A Chung, Hyun-Ju Chung, Yun-Jeong Kim, Kook-Young Maeng. Distribution and upper limit of normal antistreptolysin O concentrations according to age. *Infect Chemother* 1998;30:392-6.
- 18) Sung-Ho Cha, Yong-Mook Choi, Sei-Won Yang, Dong-Hwan Lee, Chong-Guk Lee, Chan-Ho Hong. Upper limit of normal value for antistreptolysin O titer of healthy children in Seoul. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1061-7.
- 19) Danchin MH, Carlin JB, Devenish W, Nolan TM, Carapetis JR. New normal ranges of antistreptolysin O and antideoxyribonuclease B titers for Australian children. *J Paediatr Child Health* 2005;41:583-6.
- 20) Ayoub EM. Immune response to group A streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(10 Suppl):15S-19S.
- 21) Balows A, Hausler Jr WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. *Manual of clinical microbiology.* 5th ed. Washington, D.C.: ASM Press. 1991:76-8.
- 22) Lancefield RC. Persistence of type-specific antibodies in man following infection with group A streptococci. *J Exp Med* 1959;110:271-92.
- 23) McCarthy M. The antibody response to streptococcal infection. In McCarthy M. *Streptococcal Infections.* New York: Columbia University Press, 1954.
- 24) Stollerman G, Lewis A, Schultz I, Taranta A. The relationship of the immune response to group A streptococci to the course of acute, chronic and recurrent rheumatic fever. *Am J Med* 1956;20:163-9.
- 25) Fujikawa S, Ohkuni M. Annual changes of upper limit of ASO titer in school children. *Jpn Circ J* 1983;47:1290-2.
- 26) Harris TN, Needleman HL, Harris S, Friedman S. Antistreptolysin and streptococcal antihyaluronidase titers in sera of hormone treated and control patients with acute rheumatic fever. *Pediatrics* 1956;17:29-35.
- 27) Lippard VW, Wheeler GW. Beta hemolytic streptococcal infection in infancy and in childhood III. placental transmission of antifibrinolysin and antistreptolysin. In: Wannamaker LW, Ayoub EM. *Antibody titers in acute rheumatic fever.* *Circulation* 1960;21:598-614.
- 28) Sun Joo Kim, Myoung Hee Park, Jin Q Kim, Kook Young Maeng. Distribution of antistreptolysin O concentrations and results of throat cultures of school children in Chungnam province and Seoul. *Korean J Clin Pathol* 1994;14:101-8.
- 29) Klein GC, Baker CN, Jones WL. "Upper limits of normal" antistreptolysin O and antideoxyribonuclease B titers. *Appl Microbiol* 1971;21:999-1001.
- 30) Karmaker MG, Vegugopal V, Josh L, Kamboj R. Evaluation & revaluation of upper limit of normal values of antistreptolysin O & antideoxyribonuclease B in Mumbai. *Indian J Med Res* 2004;119 Suppl:26-8.