

# Akut Romatizmal Ateşli Genç Erişkinlerde Serum Lipid Düzeylerindeki Değişiklikler

## CHANGES IN SERUM LIPID LEVELS IN YOUNG ADULTS WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER

Bülent GÖRENEK\*, Levent GÖRENEK\*\*, Levent KURNAZ\*\*\*, Necini KÜÇÜKYAĞCI\*\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr.,Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, ESKİŞEHİR  
\*\* Doç.Dr.,GATA İnfeksiyon Hastahkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ANKARA  
\*\*\* Dr.,Erzincan Askeri Hastanesi Biyokimya Kliniği,  
\*\*\*\* Erzincan Askeri Hastanesi, Pratisyen Hekim, ERZİNCAN

### Özet

Çalışmamızda Jones Kriterleri kullanılarak akut romatizmal ateş (ARA) tanısı konulan genç erişkinlerde kan lipidlerinde ne gibi değişikliklerin ortaya çıktığını inceledik.

Araştırmaya yaş ortalamaları  $23 \pm 3$  SD olan üçü kadın 25 hasta dahil edildi. Sağlıklı yirmibeş kişiden ise kontrol grubu oluşturuldu. Olguların 24'ünde poliartrit, 8'inde kardit, 1'inde korea tespit edildi. Sekiz kardit vakasının 7'sinde ve korea'lı olguda artrit de olaya eşlik ettiği gözlemlendi. Hastalarda akut dönemde bulunan kan lipid değerlerinin, iyileşme sonrası değerler ile karşılaştırması yapıldığında, ARA sırasında LDL-kolesterol düzeylerinde düşme sırası ile  $167 \text{ mg/dl} \pm 17 \text{ SD}$ ,  $180 \text{ mg/dl} \pm 75 \text{ SD}$  ( $p < 0.001$ ) tespit edilirken, trigliserid seviyelerinde artış (sırası ile  $157 \text{ mg/dl} \pm 20 \text{ SD}$ ,  $148 \text{ mg/dl} \pm 10 \text{ SD}$ ,  $p < 0.05$ ) izlendi. HDL-kolesterolde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüş gözlemlendi. Hastalarda ARA sırasında elde edilen trigliserid değerlerin kontrol grubunun trigliserid seviyesine göre daha yüksek ( $p < 0.05$ ), LDL-kolesterol değerlerinin ise daha düşük olduğu ( $p < 0.05$ ), HDL-kolesterol seviyelerinde önemli farklılığın olmadığı izlendi.

Sonuç olarak, ARA'lı genç erişkinlerde kan lipid profilinde anlamlı değişikliklerin olduğu kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Akut romatizmal ateş,  
Serum lipid değişiklikleri

T Klin Kardiyoloji 1999, 12:45-49

Akut romatizmal ateş (ARA) özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkeler için önemli bir sağlık sorunudur (1). Bu hastalığın okul çağındaki çocuklarda görülme prevalansı Amerika Birleşik

Geliş Tarihi: 08.03.1999

Yazışma Adresi: Dr.Bülent GÖRENEK  
PK:80 Gar, ESKİŞEHİR

T Klin J Cardiol 1999, 12

### Summary

We investigated the changes in serum levels of lipids in young adults with acute rheumatic fever. Twenty five patients (3 women, mean age  $23 \pm 3$ ) with acute rheumatic fever were included the study. Healthy 25 subjects were selected for control group. Arthritis was present in 24 patients, carditis was present in 8 patients and chorea was observed in 1 patients. Accompanying arthritis was observed in 7 of 8 patients with carditis and in 1 patient with chorea. Significant differences were found between the acute phase of illness and recovery-period for triglyceride and LDL cholesterol levels (for; LDL-cholesterol  $167 \text{ mg/dl} \pm 17 \text{ SD}$ ,  $180 \text{ mg/dl} \pm 15 \text{ SD}$ , respectively,  $p < 0.001$ , for triglyceride  $157 \text{ mg/dl} \pm 20 \text{ SD}$ ,  $148 \text{ mg/dl} \pm 10 \text{ SD}$ , respectively  $p < 0.05$ ). Although, HDL-cholesterol levels in acute phase of rheumatic fever were lower, we didn't find any significant difference between the recovery period and acute phase of the illness. LDL-cholesterol levels were lower in the patient group during acute rheumatic fever, but triglyceride levels were lower in control group. Difference in the values of HDL-cholesterol between the control and the study population was not significant.

We concluded that, serum lipid level changes can be observed during the acute phase of rheumatic fever in young adults.

**Key Words:** Acute rheumatic fever,  
Changes in serum lipid levels

T Klin J Cardiol 1999, 12:45-49

Devletleri'nde %0.06 iken, Asya ülkelerinde %0.4 ila 21.0 arasında değişebilmektedir (2).

ARA tanısında kullanılan Jones Kriterleri'nden olan kardit, korea, artrit, cilt altı nodüllerin varlığı ve eritema marginatum ARA tanısında en önemli klinik bulgular olarak kabul edilmekte ve majör kriterler olarak adlandırılmaktadır. Nispeten daha az önemli olan minör kriterler ise artralji, ateş, EKG'de PR mesafesinde uzama ile eritrosit sedi-

mentasyon hızında (ESH) artış ve C-reaktifprotein (CRP) pozitifliği gibi akut faz reaktanların varlığından oluşmaktadır. Pozitif boğaz kültürü ya da hızlı streptokokal antijen testi, yüksek ya da yükselmekte olan streptokokal antikor düzeyi de tamda yardımcı olabilecek faktörlerdir.

Enfeksiyon hastalıklarının seyri sırasında kan lipid profilinde bazı değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir. Biz bu çalışmamızda Jones Kriterleri ile ARA tanısı konulan hastalarda serum lipid değerlerinin değişip değişmediğini araştırmaya çalıştık. Hastalarımızın çoğunluğunu ülkemizde erişkin yaşlardaki ARA'nın en yaygın görülebildiği bir popülasyon olan askerlik hizmetini yapan gençlerden oluşturarak evvelce yeterince bilgi birikimine sahip olmadığımız erişkin yaş grubunda ARA sırasında gözlenebilecek lipid profil değişiklikleri hakkında bilgi üretmeyi hedefledik/

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya yaşlan 20-28 (ortalama  $23 \pm 3$  SD) arasında değişen üçü kadın ARA'li yirmibeş hasta kabul edildi. Jones Kriterleri kullanılarak, ilk kez ARA tanısı konulan bu hastalarda tanı için iki majör bulgunun ya da bir majör iki minör bulgunun varlığı arandı. Kontrol grubu olarak yaşlan 19-27 (ortalama  $22 \pm 5$  SD) arasında olan üçü kadın 25 denek araştırmaya dahil edildi.

Tüm hastalarda ayrıntılı fizik incelemeyi takiben ESH, CRP analizi yapıldı, boğaz kültürleri alındı. Ayrıca EKG'leri ve göğüs radyogramları çekilen olguların iki boyutlu ve M-Mode kardiyak ultrasonografik değerlendirmeleri yapıldı. Bu hastalarda ARA tanısı konulduğu anda kan trigliserid, HDL- kolesterol, LDL-kolesterol, albümin, protein, üre, kreatinin, bilirubin ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal analizler gerçekleştirildi. Hızlı streptokokal antijen testini ve streptokokal antijen titrasyonunu hasta grubumuzun tümünde çalışmamız mümkün olmadı.

Olguların yukarıda anılan laboratuvar incelemeleri, klinik ve laboratuvar olarak akut olayın atlatılmasını ve aspirin ya da kortikosteroid tedavisinin bitmesini takiben 1 ay sonra tekrarlandı. Hastaların tanı konulduğu anda almış oldukları diyetle hastalıkları sırasınca ve iyileşme döneminde aynı şekilde devam etmeleri sağlandı, gerek tanı

konulduğunda gerekse iyileşme sonrası yapılan kontrolde lipid metabolizmasını değiştirebilecek ilaç kullananlar, ikinci bir enfeksiyon ya da sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu da tamamen sağlıklı ve hastalarla aynı diyeti alan kişilerden oluşturuldu.

Verilerin değerlendirilmesinde t-testinden yararlanıldı. 0.05'den daha küçük p değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Olguların 24'ünde (%96) klinik olarak poliartrit tablosu gözlemlendi. Bunların 8'inde her iki diz eklemi, 6'smda diz eklemi tutulumu ile birlikte ayak bileği tutulumu gözlenirken, 7'sinde ayak bileği ve dirsek tutulumu, 2'sinde dirsek ve el bileği tutulumu, 1'inde ise omuz ve dirsek eklemi tutulumu vardı. Söz konusu 24 olgunun 16'smda poliartrit tek majör bulgu iken 8'inde eşlik eden diğer bir majör bulgu mevcuttu.

Kardit, hastaların 8'inde (%32) saptandı. Bu olguların 5'inde fizik muayene ile mitral yetmezliğinin, Tinde ise aort yetmezliğinin varlığı düşünüldü. Olgulardan 2'sinde klinik ve kardiyak ultrasonografik olarak miyokardit tespit edildi. Söz konusu bu iki hastanın birinde EKG'de PR mesafesinde uzama gözlenirken, diğerinde hızlı ventrikül yanıtı atriyum fibrilasyonu ve orta derecede perikard sıvısı mevcuttu. Kardit tablosunun gözlemlendiği hastaların 7'sinde (%28) eşlik eden artrit, birinde ise artraljinin varlığı izlendi.

Sadece bir bayan hastada koreiform hareketler (%4) dikkat çekti. Bu kişide artrit tablosu da mevcuttu. Derialtı nodüller ve eri tema marginatum olguların hiç birinde görülmedi.

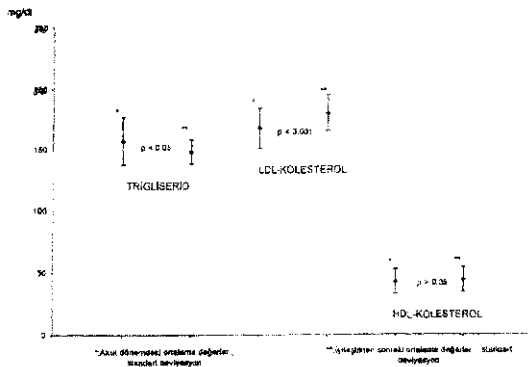
Serum ESH'da ( $51 \text{ mm/h} \pm 15$  SD) artış, beyaz kürelerde ( $12248 \pm 1764$  SD), ASO titresiminde ve kalitatif CRP düzeyinde yükselme tüm hastalarda mevcuttu. Yirmi hastada ilk başvuru sırasında ateş yüksekliği vardı. Olguların 8'inde boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok üretimi başarılabildi. Teknik imkansızlıklardan dolayı hızlı streptokok antijen testi ve streptokokal antikor titrasyonu hastaların çoğunda gerçekleştirmek mümkün olmadı. Tablo 1'de hastalarda tespit edilen majör ve minör Jones Kriterleri görülmektedir.

**Tablo 1.** Olgularda mevcut olan Jones kriterleri

Kriterler	Hasta Sayısı
Artrit	16
Artrit ve Kardit	7
Kardit	1
Korea ve Artrit	1
Ateş Yüksekliği	20
Sedim Yüksekliği	22
Beyaz Küre Artışı	22
C-Reaktif Protein Artışı	22
Antistreptokokkal Antijen Artışı	22
Artralji	1
EKG'de PR Mesafesinde Uzama	1

Olguların ARA tanısı aldıkları andaki serum LDL-kolesterol düzeylerinin, tedavinin bitiminden bir ay sonraki değerlere göre düşük olduğu tespit edildi (sırası ile 167 mg/dl  $\pm$  17 SD, 180 mg/dl  $\pm$  15 SD p < 0.001) (Şekil 1 ve 2). Benzer karşılaştırma serum trigliserid değerleri için yapıldığında, akut dönemde trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı (sırası ile 157 mg/dl  $\pm$  20 SD, 148 mg/dl  $\pm$  10 SD p < 0.05) (Şekil 1 ve 3). HDL - kolesterol değerlerinin ise ARA tanısı konulduğu anda, tedavinin tamamlanmasını izleyen birinci aya göre (sırası ile 42 mg/dl  $\pm$  11 SD, 44 mg/dl  $\pm$  10 SD) istatistiksel olarak anlamlı olmayan değerde düşük olduğu izlendi (Şekil 1 ve 2). Akut dönemde diğer hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde önemli değişikliğin oluşmadığı tespit edildi.

Kontrol grubunu oluşturan deneklerin ortalama trigliserid, LDL - kolesterol ve HDL kolesterol

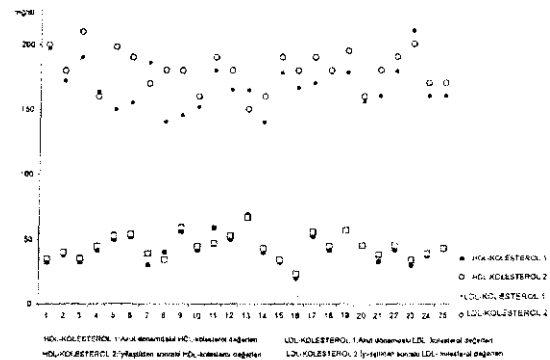
**Şekil 1.** Olgularda akut romatizmal ateşte görülen kan lipid profili değişiklikleri.

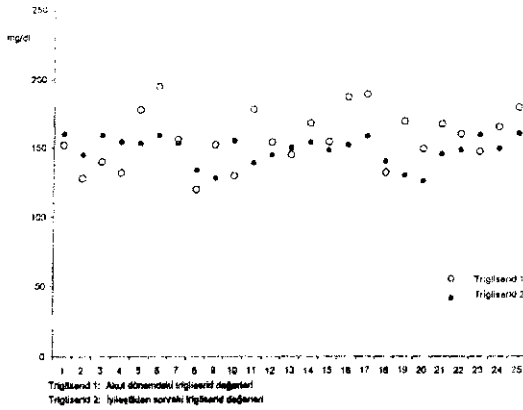
değerleri sırası ile 150 mg/dl  $\pm$  12, 176 mg/dl  $\pm$  13, 38 mg/dl  $\pm$  8 olarak bulundu. Hasta grubunda ARA sırasında tespit edilen ortalama trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu (p < 0.05), fakat LDL-kolesterol seviyelerinin daha düşük olduğu (p < 0.05), HDL - kolesterol düzeylerinin ise anlamlı bir farklılık göstermediği dikkat çekti. Akut eklem romatizmalı hastaların iyileştikten sonraki trigliserid, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol değerlerinin kontrol grubuna ait değerler ile anlamlı bir farklılık arz etmediği izlendi.

## Tartışma

Akut romatizmal ateş tanısı konulmasında Jones Kriterleri'nin önemi büyüktür. İlk kez 1944 yılında T. Duckett Jones tarafından belirtilen bu kriterlerde zaman içinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Jones kriterlerinde ki en önemli değişiklikler 1965 yılında Amerikan Kalp Cemiyeti'nce gerçekleştirilmiştir. 1984 (3) ve en son olarak da 1992 yılında (4) bu kriterler tekrar gözden geçirilmiştir. Biz bu çalışmamızda, Jones Kriterleri'ni kullanarak ARA tanısı konulan hastalarda serum lipid düzeylerinde ne gibi değişikliklerin oluşabileceğini araştırmayı planladık.

Garbagnati ve arkadaşlarının bir çalışmasında çocuklarda infeksiyöz hastalıkların seyri sırasında kan lipid profilinin analiz edilmesi ile semptomatik fazda serum kolesterol düzeylerinde anlamlı düşme saptanırken, hastalığın daha geç dönemlerinde HDL- kolesterol düzeyinde azalma ve bunun yanısıra trigliserid düzeyinde yükselme dikkat çekmiştir (5). Finlandiya'da Mustonen ve

**Şekil 2.** Tek tek olgulardaki LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol değişiklikleri.



Şekil 3. Tek tek olgulardaki trigliserid değişiklikleri

arkadaşlarının nötropenik hastalarda yaptıkları bir incelemede ise benzer olarak akut enfeksiyon sırasında serum kolesterol ve HDL- kolesterolde düşme, trigliserid düzeyinde artış tespit edilmiştir (6).

Evvelce yapılan bazı çalışmalarda ise serum kolesterol değerleri ile romatoid artrit etyolojisi arasında nedeni bilinmeyen bir ilişkinin varlığından söz edilmektedir (7,8). Hindistan'dan yayınlanan bir çalışmada romatoid artritli olgularda trigliserid ve total kolesterol seviyelerinde belirgin oranda yükselme olduğu belirtilmiştir (9). Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre ARA sırasında lipid metabolizmasında kontrol grubuna ve iyileştikten sonraki döneme göre önemli değişiklikler olmaktadır. Ancak, ARA'lı hastalarda iyileştikten sonra tespit edilen lipid değerlerinin kontrol grubundan farklı olmaması, ARA'da lipid metabolizmasındaki değişikliklerin etyolojik bir faktör olmadığını düşündürmektedir. Yani, bu değişiklikler romatoid artrit için düşünülen aksine ARA için bir sebep değil, sonuç olma durumundadır.

Akut romatizmal ateş sırasında sitokinler ve cikosanoidler gibi pek çok proinflamatuvar mediatörlerin üretimi söz konusudur. Bu ürünlerin hipotalamus, hipofiz ve adrenokortikal sistemini (HHA) uyarıcı etkisi vardır. Adrenal korteksten salınan steroid hormonlarının, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında rol oynayan anahtar enzimleri etkileyerek termogenezisde etkili olduk-

ları kabul edilmektedir. Kortikotropin Salıveren Hormon (KRH), HHA sisteminin majör komponentleridir ve sitokinlerin ve atokoinlerin santral etkilerinin bir mediatörüdür. Vazopressin ise HHA sisteminin diğer bir hipotalamik peptididir. Ateş oluşumunu ters yönde etkiler, hastanın subjektif yakınmalarını azaltarak kendisini daha rahat hissetmesine sebep olur. Bu sebeple, kişinin iyileşmesini destekleyen bir faktör olarak kabul edilmektedir. ARA sırasında, HHA sisteminde ortaya çıkan değişiklikler lipid ve protein metabolizmasında ki değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır.

Literatürde ARA'lı hastalarda lipid metabolizması değişiklikleri ile ilgili yayınlar son derece kısıtlıdır. Panamonta ve arkadaşlarının 1993 yılındaki bir araştırmalarında, bizim hasta popülasyonumuzdan farklı olarak, çocuk hastalarda ARA sırasında HDL-kolesterol ve albümin değerlerinde karditin ciddiyeti ile ters orantılı, trigliserit ve alkalen fosfataz değerlerinde ise karditin ciddiyeti ile orantılı değişikliklerin gözlemlendiği rapor edilmiştir. (10). Panamonta'nın serisinde bizim çalışmamıza benzer olarak, çocuk yaş grubunda akut olay sırasında kolesterol düzeyinde (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) bir düşüş bildirilmiştir.

### Çalışmanın Sınırlılıkları

Doppler ve renkli Doppler çalışmalarının yapılamaması, hızlı streptokoksik antijen testi ve streptokoksik antikor düzeyinin belirlenememesi, kantitatif CRP değerlerinin elde edilemeyişi, lipid elektroforez analizlerinin gerçekleştirilememesi vaka sayımızın alt grup analizlerine imkan vermemesi ve hasta popülasyonumuzun büyük oranda erkeklerden meydana gelmesi araştırmamızın sınırlılıklarıdır.

### Sonuç

Akut romatizmal ateş sırasında ortaya çıkabilecek lipid metabolizma değişikliklerinin ortaya konduğu araştırmamızda olguların ARA geçirmeden önceki sağlıklı dönemlerine ait lipid değerleri bilinmediği için söz konusu değişiklikleri ARA için tanı koydurucu bir kriter olarak kabul etmek doğru olmaz. Ancak, hastaların gerek iyileşme dönemine ait lipid verilerinin, gerekse kontrol grubuna ait lipid verilerin, ARA'nın akut döneminde saptanan değerlerden farklı olması, ARA sırasında lipid me-

tabolizmasında önemli değişikliklerinin olduğunu göstermektedir.

Literatürde yer alan araştırmalar arasında, genç erişkin yaş grubunda yapılması nedeni ile ilk olan çalışmamız, bu yönü ile yeni incelemelere zemin hazırlayacak bilgiler ortaya koymaktadır. Hasta popülasyonumuzu genişleterek ve yukarıda değindiğimiz sınırlıkları mümkün olduğunca ortadan kaldırarak araştırmamızı genişletmeyi hedeflemekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Dajanı AS : Rheumatic fever. In: Braunwald E, ed. Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders Company, 1997: 1769.
2. Karademir S, Demirceken F, Atalay S, et al. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989 . Acta Paediatr Int J Paediatr 1994; 83:862.
3. Committee on the Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis of American Heart Association : The Jones Criteria (revised). Circulation 1984; 70:893 A
4. Special Writing Group of the Committee on the Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease in the Young of the American Heart Association : Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever : Jones Criteria, 1992 update. JAMA 1992; 268: 2069.
5. Garbagnati E. Changes in lipid profile observed in children over the course of infectious disease Acta Paediatr Int J Paediatr 1993; 82:9486. Mustonen J, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, et al. Nephropathia epidemica in Finland: A retrospective study of 126 cases. Scand J Infect Dis 1994; 26:7.
7. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, et al. Serum cholesterol and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of 52,800 men and women. Br J Rheumatol 1996; 35: 255.
8. Magaro M, Altomonte L, Zoli A, et al. Serum lipid pattern and apolipoproteins (A1 and B100) in active rheumatoid arthritis. Z Rheumatol 1991; 50: 169.
9. Mishra K K , Pandey HP. A study on physiological changes in essential hypertension and rheumatoid arthritis with reference to the levels of Cortisol, blood glucose, triglycerides and cholesterol Indian J Physiol Pharmacol 1995;39:68.
10. Panamonta M, Settasatian N, Kaplan EL , et al. Serum cholesterol levels in patients with acute rheumatic fever. Am J Dis Child 1993; 147:732.