

Böbrek Fonksiyon Bozukluğunun Erken Dönemde Belirlenmesinde Sistatin C'nin Önemi

The Importance of Cystatin C in the Early Diagnosis of Renal Dysfunction in Renal Function Disorders

Ali Volkan Özdemir Arzu Akağaç Etem Soycan Mızrak

Uşak Devlet Hastanesi, Klinik Biyokimya, Uşak, Türkiye

Başvuru Tarihi: 11 Haziran 2015

Kabul Tarihi: 02 Eylül 2015

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım hastalarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde serum sistatin C düzeyinin, serum üre ve kreatinin düzeylerine göre üstünlüğünün araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Vakıf Gureba Hastanesi Yoğun Bakım Servisinde takip edilen 65 hasta ve 35 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için RIFLE kriterleri esas alınmıştır. Takip eden günlerde serum kreatinin düzeyi RIFLE kriterlerine göre böbrek yetmezliğini gösterenler Grup I, normal sınırlarda olanlar Grup II'ye dahil edilmiş ve sağlıklı bireyler ise grup III'ü (kontrol) oluşturmuştur. Tüm olgularda serum üre, kreatinin ve sistatin C düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Serum sistatin C ortalamaları Grup I'de 2.44 ± 0.99 mg/L, Grup II'de 0.81 ± 0.25 mg/L ve Grup III'te 0.77 ± 0.1 mg/L'dir. Serum kreatinin başlangıç ortalamaları ise her üç grupta da referans aralık içerisindeydi. Grup I hastalarının başlangıçta sistatin C ortalaması 2.44 mg/L; Serum kreatinin ortalaması ise 1.01mg/dl'dir. Grup II'de ise bu değerler sırasıyla 0.81 mg/L ve 0.86 mg/dl'dir. Yoğun bakım takipleri sırasında RIFLE kriterlerine göre böbrek yetmezliği riski gelişen Grup I hastalarında ölüm oranı %67.5 bulunmuştur. Bu oran, Grup II hastalarındaki ölüm oranından (% 28) anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.05$). Grup I ve II'deki toplam 65 hasta prognozları ölümle sonuçlananlar ve taburcu edilenler şeklinde iki gruba ayrıldığında da ex olan hastalarda ortalama başlangıç sistatin C düzeyinin diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Yoğun bakım hastalarında serum sistatin C ölçümü böbrek fonksiyon bozukluklarını erken dönemde belirlemede serum kreatinine göre daha değerlidir. Ayrıca serum sistatin C yüksekliği mortaliteyi öngören bir faktör olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı; sistatin C; kreatinin.

ABSTRACT

Background: The purpose of this study was to investigate the superiority of serum cystatin C levels over serum urea and creatinine in evaluating kidney functions in intensive care unit patients.

Material and Methods: 65 patients in intensive care unit of Vakif Gureba Hospital and 35 healthy subjects were included in this study. Renal function was evaluated by the RIFLE criteria. Patients with serum creatinine indicating a renal failure according to the RIFLE criteria were accepted as Group I, if the creatinine levels were within reference range they were named as Group II and healthy individuals were named as Group III. Serum levels of urea, creatinine and cystatin C were measured in all objects.

Results: Mean cystatin C level was 2.44 ± 0.99 mg/L in Group I, 0.81 ± 0.25 mg/L in Group II and 0.77 ± 0.1 mg/L Group III. Initial serum creatinine levels were within the reference range in all the three groups. In Group I, initial cystatin C level mean was 2.44 mg/L; serum creatinine mean was 1.01mg/dL. These values were 0.50 mg/L and 0.86 mg/dL in Group II, respectively. During the follow-up in intensive care unit, mortality in Group I patients, with risk of developing kidney failure according to RIFLE criteria, was 67.5%. This rate was significantly different ($p < 0.05$) than the rate observed in Group II patients (28%). 65 patients in Group I and II were divided in two groups according to their final diagnosis as exitus or discharged. The initial mean cystatin C level in patients who have died were found significantly higher than the other group.

Conclusion: Serum cystatin C measurement for determining of the early phase of kidney function disorders is more valuable than the serum creatinine in intensive care units. In addition, high levels of serum cystatin C may be a factor predicting mortality.

Key words: Acute kidney injury; cystatin C; creatinine.

GİRİŞ

Akut böbrek yetmezliği (ABY), bir çok klinik durumun komplikasyonu olarak ortaya çıkabilen ve mortalite üzerine doğrudan artırıcı etkisi olan bir tablodur. Özellikle ciddi sepsis ve septik şok görülen yoğun bakım hastalarında artmış ABY riski mevcuttur. Yoğun bakımda yatan hastaların %25'inde ABY komplikasyon olarak ortaya çıkabilir; bu hastalarda mortalite oranı ise hemen hemen % 50'dir (1).

Akut böbrek yetmezliğinin takip ve tedavi başarısı hastanın erken dönemde tespit edilmesi ile artar (2,3). Erken tespit sonucu, böbreğin en az düzeyde fonksiyon kaybı ile klinik tablonun düzeltilmesi sağlanabilir. Günümüzde böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi için en çok kullanılan pratik belirteç serum kreatinin (SKrt) düzeyidir. Fakat serum kreatinin ölçümü yaş, cinsiyet, kas kütlesi gibi bir çok değişkenden etkilenmektedir. Ayrıca böbrek fonksiyonlarının bozulmaya başladığı erken dönemde serum kreatinin değerlerinin dikkat çekici düzeyde değişmediği bir çok araştırmada görülmüştür (4- 8). Serum kreatinin ölçümünün bu dezavantajları, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için daha hassas, spesifik ve preanalitik

etkenlerden en az düzeyde etkilenen belirteçlerin kullanılmasını ihtiyaç haline getirmiştir. Serum Sistatin C (CysC) ölçümü son yıllarda bu tür belirteçlerden en umut verici olanıdır (9).

Sistatin C bütün çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda sentezlenir, böbrek glomerüllerinden serbestçe süzülür ve hemen tamamı proksimal tübüllerde reabsorbe ve katabolize edilir, bu yüzden sistatin C'nin plazma veya serum konsantrasyonları böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için iyi bir göstergesi olabilir. Son birkaç yılda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile sistatin C arasındaki korelasyonu inceleyen birçok çalışma yapılmıştır (10-13).

Bazı araştırmalara göre, sistatin C ölçümü için örnek alma saati sonuçları etkilememektedir (14). Aynı zamanda, hastalık veya tedavi şekli de sistatin C'nin sirkadyen ritmini etkilememektedir. (15). Birçok çalışmada sistatin C referans değerlerinin 1 yaşından sonra sabit olduğu gösterilmiştir (12, 13). Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinde yatan kardiyak cerrahi ve böbrek nakli hastalarında yapılan bir dizi çalışmada, böbrek fonksiyonunda bozulma meydana gelen hasta gruplarında serum sistatin C düzeyinin serum

kreatinin düzeyine göre daha hassas bir gösterge olduğu saptanmıştır (16-21).

Bu çalışmada amaç, yoğun bakım hastalarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde Serum sistatin C düzeyinin, serum üre ve kreatinin düzeyleri ölçümüne göre üstünlüğünün bulunup bulunmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma prospektif, randomize ve iki kontrol grubu içerecek şekilde planlanıp, Şubat 2008- Haziran 2008 arasında Vakıf Güreba Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım servisindeki hastalardan uygun olanlar seçilerek yapıldı. Böbrek fonksiyon bozukluğu indikatörü olarak saatlik idrar çıkışı takibinde gelişen oligüri atakları kullanıldı. RIFLE kriterlerine göre ardı ardına 6 saatlik idrar çıkışının oligürik düzeyde (0,5ml/kg/saat) olması böbrek yetmezliği açısından risk kriteri olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda ise 6 saatlik yerine 3 saatlik takip kullanılmıştır. Bunun sebebi yoğun bakım tedavi protokollerine göre 3 saat üst üste oligüri görülen hastalarda zorlu diürez için diüretik kullanılması ve 6 saatlik oligüri görülen hastaların serum üre ve kreatinin düzeylerinin genellikle zaten kritik değerleri aşmış durumda olmasıdır. Sonuçta, yoğun bakım takiplerinde 3 saatlik oligürisi olan ve dışlama kriterlerini taşımayan toplam 65 hasta, gönüllü olur alma belgeleri yakınlarına okutulup imzalatılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca 35 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

Önceden tanısı konmuş böbrek hastalığı olan hastalar, steroid tedavisi alan hastalar, tiroid fonksiyonlarında bozukluk olan veya tiroid cerrahisi geçirmiş hastalar ve 18 yaşın altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Yoğun bakımda takip edilen hastalardan, 3 saat üst üste oligüri atağı olanlar, böbrek fonksiyon bozukluğu riski var kabul edilerek 1 adet kuru tüpe kan örnekleri alındı. Bu örnekler hemen 1300 g 'de 10 santrifüj edilerek ayrıştırılan serumları eppendorf tüplerine konulup -20° C'de saklandı. Daha sonra bu hastaların 10 günlük serum kreatinin ve

üre takipleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet ve prognoz bilgileri kaydedildi. Çalışmaya alınan toplam 65 hasta takiplerinde üre ve kreatinin değerlerinde yükselme görülenler (Grup 1: Hasta) ve görülmeyenler (Grup 2: Hasta kontrol) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca 35 sağlıklı, dışlama kriterlerini taşımayan bireyden kan örnekleri alınıp aynı şartlarda saklanarak, sistatin C, üre ve kreatinin ölçümleri yapıldı. Bu grup da Grup 3: Kontrol olarak adlandırıldı.

Başlangıç düzeyi ortalama değerleri üç grup için karşılaştırılarak aralarındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildi. Daha sonra, her grubun RIFLE kriterlerine göre böbrek yetmezliği riskini (**RIFLE_{risk}**) ve böbrek hasarı oluştuğunu gösterdiği kabul edilen serum kreatinin düzeyi (**RIFLE_{hasar}**) ortalamaları hesaplandı; bu değerler istatistiksel olarak değerlendirildi. RIFLE kriterleri hesaplamaları şu şekilde yapıldı:

RIFLE_{risk} : SKrt x 1,5.

Hastanın SKrt değerinin başlangıçtaki değerinin 1,5 katına çıkması böbrek yetmezliği için risk göstergesidir.

RIFLE_{hasar} : SKrt x 2

Hastanın kreatininini bu düzeye çıktığında böbrek hasarının başladığı kabul edilir.

Serum sistatin C düzeyleri, particle-enhanced immunonefelometrik yöntemle Dade Behring N Latex Cystatin C kiti kullanılarak BN II nefelometrede ölçüldü. Bu yöntem, sistatin C'ye karşı oluşturulmuş polisteren partiküllerle kaplı antikorları içeren kit içeriğinin, sistatin C içeren örnekle karşılaştığında aglütinasyon oluşması esasına dayanmaktadır. Nefelometrede saçılan ışığın yoğunluğu örnekteki sistatin C konsantrasyonuna bağlıdır. Serum sistatin C sonuçları mg/L cinsinden hesaplanmıştır.

Serum kreatinin ölçümleri, kreatininin alkali ortamda pikrik asitle reaksiyona girerek 510 nm'de absorbans vermesine dayanan Jaffe yönteminin modifiye bir prosedürüyle, Abott Architect c8000 biyokimya otoanalizöründe

yapılmıştır. Oluşan rengin yoğunluğu serumdaki kreatinin miktarı ile orantılıdır.

Serum üre ölçümleri, üreaz ve glutamat dehidrojenaz (GDH) enzimlerinin kullanıldığı enzimatik- fotometrik üreaz yöntemiyle, Abbott Architect c8000 biyokimya otoanalizöründe çalışıldı. Bu yöntemde, üre önce üreaz enzimiyle amonyağa, amonyak da GDH enzimi kataliziyle L-glutamat'a dönüşür. İkinci basamak reaksiyonu sırasında 1 NADH molekülü NAD^+ ye dönüşür. Bu olay örneğin absorbanısında düşüşe yol açar; düşüş oranı örnekteki üre miktarıyla doğru orantılıdır.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 programında yapılmıştır. Karşılıklı grupların veri değerlendirmeleri için Independent Samples T test ve normal dağılım olmayan veri grupları için Mann-Whitney U test; sürekli değişkenlerin analizleri için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0,05$ yeterli kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Serum sistatin C, kreatinin ve üre başlangıç düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Bu değerler hesaplandıktan sonra Grup I ve II'deki hastaların serum kreatinin değerlerinin bu düzeylere ulaşma oranları değerlendirildi. Grup I hastalarının tamamında RIFLE kriterlerine göre böbrek yetmezliği riski oluşmuş ve % 72,5'inde böbrek hasarı sınırı geçilmiştir. Grup II'de ise bu oran %0'dır. Grup I hastalarının başlangıçta sistatin C ortalaması 2,44 mg/L; SKrt ortalaması ise 1,01mg/dl'dir. Grup II'de ise bu değerler sırasıyla 0,81 mg/L ve 0,86 mg/dl'dir (Tablo 3).

Yoğun bakım takipleri sırasında RIFLE kriterlerine göre böbrek yetmezliği riski gelişen Grup I hastalarında ölüm oranı %67,5 bulunmuştur. Bu oran, Grup II hastalarındaki ölüm oranından (%28) anlamlı olarak farklıdır ($p < 0,05$) (Tablo 4).

Grup I ve II'deki toplam 65 hasta prognozları ölümle sonuçlananlar ve taburcu edilenler şeklinde iki gruba ayrıldığında da ex olan hastalarda ortalama başlangıç sistatin C düzeyinin diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,0001$) (Tablo 5).

Tablo 1. Çalışma gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

	N=100	N=40	N=25	N=35
	Tümü	Grup I	Grup II	Grup III
Yaş	53,3± 19,5	66,9± 13,1	58,4± 17,8	34,2± 9,0
Cinsiyet				
E	%56	%57,5	%64	%48,5
K	%44	%42,5	%36	%51,5

Grup I: Hasta, Grup II: Hasta kontrol, Grup III: Kontrol

Yaş ortalamaları Grup I ve II'de genel ortalamaya yakındır. Kontrol grubunun ise daha genç bireylerden oluştuğu görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 2. Serum sistatin C, kreatinin ve üre başlangıç düzeylerinin karşılaştırılması

	N=100	N=40	N=25	N=35	Gruplar arası T testi sonuçları		
	Tümü	Grup I	Grup II	Grup III	p (I-II)	p (I-III)	p (II-III)
CysC (mg/l)	1,45± 1,0	2,44±0,99	0,81±0,25	0,77±0,1	<0,0001	<0,0001	>0,05
SKrt (mg/dl)	0,9± 0,2	1,01±0,19	0,86±0,19	0,80±0,13	<0,05	<0,0001	>0,05
SÜre (mg/dl)	34,7±12,9	37,6±8,2	43,7±16,4	25,0±6,97	>0,05	<0,0001	<0,000

CysC: Serum Sistatin C, SKrt: Serum Kreatinin, SrÜre: Serum Üre

Sistatin C düzeyleri Grup I'de (hasta grubunda) istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. SKrt başlangıç ortalama düzeyi Grup I'de yine diğer gruplardan yüksek olsa da referans aralık değerleri içindedir (Tablo 2).

Tablo 3. RIFLE kriterlerine göre böbrek yetmezliği riski ve böbrek hasarı göstergesi olan kreatinin düzeyi ortalamaları

	Grup I	Grup II	p
Başlangıç SKrt (mg/dl)	1,01±0,19	0,86±0,19	<0,05
RIFLE <i>risk</i> düzeyi (mg/dl)	1,52±0,3	1,29±0,3	<0,05
RIFLE <i>hasar</i> düzeyi (mg/dl)	2,03±0,4	1,72±0,4	<0,05

Tablo 4. Grupların başlangıç CysC düzeyi ile hastaların prognozları arasındaki ilişki

	CysC (mg/L)	Yaş	Ex	Taburcu	p
Grup I (N=40)	2,44±0,99	66,9±13,1	27 (%67,5)	13 (%32,5)	< 0,05
Grup II (N=25)	0,81±0,25	58,4±17,8	7 (%28)	18 (%72)	

Ex: Tedavi sırasında ex olan hastalar, Taburcu: Yoğun bakımdan taburcu olan hastalar

Tablo 5. Tüm grupta başlangıç sistatin C düzeylerinin prognoza göre düzeyi.

	N	Yaş	CysC (mg/L)	p
Ex (%)	34 (52,3)	67,6±14	2,28± 1,15	< 0,0001
Taburcu (%)	31 (47,7)	59,2±16,1	1,31± 0,85	
Toplam	65	63,6±15,5	1,82± 1,12	

Grup I ve II'deki toplam 65 hasta prognozlarına göre gruplandırıldığında, ex olan hastalarda ortalama başlangıç sistatin C düzeyinin diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Böbrek fonksiyonlarının doğru bir şekilde ve henüz bozulma başlamadan değerlendirilip gerekli önlemlerin alınması özellikle yoğun bakım üniteleri gibi mortalite oranının yüksek olduğu birimlerde son derece önemlidir. Ciddi ABY tanısı ile hastaneye yatırılan olgulardaki ölüm oranı, son 50 yılda gelişen destekleyici tedavi prosedürlerine rağmen, hala yüksektir. Yoğun bakım ünitelerinde dialize gerek duyulan hastalarda ölüm oranı %50- 70 arasında değişmektedir (3). Bütün bu veriler böbrek fonksiyon bozukluğunu erken dönemde belirleyecek göstergelere ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır. Yoğun bakım hastalarında böbrek fonksiyonlarını serum kreatinin veya üre düzeyleri ile takip etmek çeşitli handikaplara yol açabilir. Çünkü bu hastalarda azalmış kas kitlesi, sürekli sıvı replasmanı, beslenme sorunları gibi etkenler serum üre ve kreatinin düzeylerini bozucu etki gösterir (22). Bökenkamp ve arkadaşları 70–90 ml/dk/1,73m² düzeyleri arasındaki ılımlı GFR düşüşlerinde serum kreatininin normal düzeylerde iken, serum sistatin C düzeylerinin artmaya başladığını saptamıştır (23). Herget-Rosenthal ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada, akut böbrek yetmezliği gelişen yoğun bakım hastalarında, serum sistatin C düzeylerinin

serum Kreatinini henüz normal sınırlarda iken artmaya başladığı görülmüştür (16). Karaciğer sirozu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar, bahsedilen etkenler nedeniyle serum kreatinin düzeylerinin böbrek fonksiyonu takibinde güvenilmez olduğunu; serum sistatin C ölçümünün ise bu hastalarda hem daha erken hem de daha doğru sonuçlar verdiğini göstermiştir (24-30). Ayrıca, Caregaro ve arkadaşları ve Demirtaş ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, serum sistatin C'nin, GFR'yi kreatininden çok daha hassas ve doğru gösteren endojen bir madde olduğunu, sistatin C düzeylerinin inülin klirensi ve izotopik renal klirens tayinleri ile yüksek derecede korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (31, 32).

Delanaye ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesindeki 14 hasta ile yaptıkları çalışmada serum sistatin C düzeylerinin, GFR 80 ml/dk/1,73m²'nin altına düştüğünde serum kreatinin düzeylerine göre daha hassas olarak böbrek fonksiyonlarındaki değişimleri yansıttığını bildirmişlerdir (33). Yaptığımız çalışmaya toplam 100 olgu kabul edilmiş; bunların 40'ı Grup I'e (hasta), 25'i Grup II'ye (hasta kontrol) ve 35 tanesi Grup III'e (kontrol) dahil edilmiştir. Tüm olgularda yaş ortalaması 53,3± 19,5 ve Grup I'de ise 66,9± 13,1

olmuştur. Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan 24 saat içinde 3 defa saatlik oligüri atağı geçirenler böbrek yetmezliği için riskli hasta olarak kabul edilip, bu hastaların aynı gün serum sistatin C, kreatinin ve üre testleri çalışılmıştır. Daha sonra 10 gün bu hastaların serum kreatinin ve üre düzeyleri RIFLE kriterlerine (34) göre takip edilmiş ve serum kreatininini belirtilen düzeylere yükselenler böbrek fonksiyon bozukluğu geliştiği kabul edilerek Grup I'e dahil edilmiştir.

Herget-Rosenthal ve arkadaşları RIFLE kriterlerine göre böbrek yetmezliği riski olan ve daha sonra böbrek hasarı gelişen yoğun bakım hastalarında yaptıkları çalışmada serum sistatin C başlangıç düzeyi ortalamasını $1,43 \pm 0,2$ mg/L, serum kreatininini ortalamasını ise $0,98 \pm 0,27$ mg/dl; kontrol grubunda ise bu değerleri sırasıyla $0,92 \pm 0,23$ mg/L ve $0,93 \pm 0,16$ mg/dl olarak saptamışlardır (16). Bizim çalışmamızda ise serum sistatin C başlangıç düzeyleri ortalaması Grup I'de $2,44 \pm 0,99$ mg/L, Grup II'de ise $0,81 \pm 0,25$ mg/L olarak hesaplanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise (Grup III) $0,77 \pm 0,1$ mg/L'dir. Grup I'deki sistatin C ortalaması diğer iki gruptan anlamlı olarak farklıdır ($p < 0,0001$). Serum kreatinin başlangıç değerleri ortalamaları ise Grup I, II ve III'te sırasıyla $1,01 \pm 0,19$ mg/dl, $0,86 \pm 0,19$ mg/dl ve $0,80 \pm 0,13$ mg/dl olarak hesaplandı. Bu değerlerin hiçbir referans aralık değerleri dışında değildir. Görüldüğü gibi başlangıç evresinde Grup I sistatin C ortalaması klinik olarak anlamlı düzeylerde iken serum Kreatinin henüz normal sınırlardadır. Grup II hastaları, 3 saatlik oligüri görülmesine rağmen 10 günlük takiplerinde böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmeyen hastalardır. Bu grupta sistatin C başlangıç düzeyi ortalaması Grup III'e yakındır ($p[II-III]: > 0,05$).

RIFLE kriterlerine göre değerlendirildiğinde Grup I için böbrek yetmezliği riski oluşan serum kreatinin düzeyi $1,52 \pm 0,3$ mg/dl, Grup II için ise $1,29 \pm 0,3$ mg/dl'dir. Bu değerler başlangıç kreatinin değerlerinin 1,5 katı hesaplanarak bulunmuştur. Grup I'deki hastaların tamamında serum kreatininini riskli düzeylere yükselirken, Grup II'deki 25 hastanın sadece 1'inde yükselmiştir. Serum kreatininini başlangıç değerinin 2 katına çıktığında ise böbrek hasarı olduğu kabul edilmiştir.

Grup I'de böbrek hasarı oranı %72,5 iken, Grup II'de bu oran %0'dır. Grup I'de hastaların tamamında böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmüş ve serum sistatin C düzeyleri de normal sınırların üstünde ölçülmüştür.

Serum kreatininin 5 günlük takibi değerlendirildiğinde, Grup I'in ortalama değerlerinin ardışık günler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık içerdiği ($p < 0,0001$), Grup II kreatinin ortalamalarının ise anlamlı fark içermediği saptandı ($p > 0,05$). Grup I'de özellikle 2. günde serum kreatinin ortalamasının referans aralık üst sınırından daha yüksek olması dikkat çekicidir.

Herget-Rosenthal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, serum kreatinin değerinin RIFLE kriterlerine göre böbrek hasarını gösteren düzeylere sistatin C yüksekliği görüldükten $1,2 \pm 0,9$ gün sonra yükseldiği saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda ise böbrek hasarını gösteren değerler ise $2,5 \pm 1,5$ gün sonra görülmüştür.

Sistatin C ile ilgili yapılan 6 yıllık bir çalışmada Shlipak ve arkadaşları maligniteye bağlı mortaliteyi değerlendirme dışı bırakarak, 70 yaş üstü hastalarda kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı ölümleri incelemişlerdir. Çalışma sonucunda $1,29$ mg/L üzerindeki serum sistatin C değerlerinin yaşlı hastalarda mortalite için güçlü ve önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. (35). Sarnak ve arkadaşları ise, 2005 yılında, 65 yaş üstü hastalarda yaptıkları çalışmada $1,26$ mg/L'den daha yüksek serum sistatin C düzeylerinin kalp yetmezliği için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (36).

Bizim çalışmamızda ise Grup I hastalarının serum sistatin C düzeyleri ortalaması $2,44 \pm 0,99$ mg/L, yaş ortalaması $66,9 \pm 13,1$ idi. Grup I hastaların ölüm oranı ise %67,5 olarak bulundu. Grup II hastaların serum sistatin C düzeyleri ortalaması $0,81 \pm 0,25$ mg/L, yaş ortalaması $58,4 \pm 17,8$ ve ölüm oranı ise %28 idi. İki grup arasında ölüm oranları açısından istatistiksel anlamlı fark vardır ($p < 0,05$). Grup I ve II hastaları toplam olarak ele alındığında ise; toplam 65 hastada 34 hastanın ex olduğu (%52,3), 31 hastanın taburcu edildiği (%47,7) görülmektedir. Ex olan hastaların serum sistatin C ortalaması $2,28 \pm 1,15$ mg/L iken; taburcu edilen hasta-

ların ortalama sistatin C değeri $1,31 \pm 0,85$ mg/L'dir ($p < 0,0001$). Bu verilerin doğrultusunda, yüksek serum sistatin C değerlerinin yoğun bakım hastalarında artmış mortalite ile ilişkisi olduğu söylenebilir.

Serum sistatin C ölçümünün böbrek fonksiyon bozukluklarında serum kreatininine göre daha hassas olduğu ve sistatin C değerlerinin ılımlı GFR düşüşlerinde bile ($60-90$ ml/dk/1,73m²) yükselmeye başladığı çeşitli araştırmalarda saptanmıştır (16,24-30). Bu durum özellikle yoğun bakım hastalarının takibinde, ilaç dozlarının ayarlanmasında, oluşan klinik durumlara daha erken müdahale edilmesinde klinisyenlere avantaj sağlayabilir. Bu konuda yapılması gereken, klinisyenlerin serum sistatin C düzeyini kullanarak, tahmini GFR'yi doğrudan ve kolayca hesaplayabileceği güvenilir formüllerin meydana getirilmesidir.

Özellikle 70 yaş ve üstü hastalarda yüksek serum sistatin C değerinin mortaliteyi artırıcı bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (35,36). Bizim çalışmamızda da serum sistatin C düzeyi yüksek olan Grup I'de ölüm oranı Grup II'dekine göre yüksek bulunmuştur. sistatin C yüksekliğinin mortalite üzerine etkisini belirlemek için daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bahsedilen bütün avantajlarına rağmen, serum sistatin C ölçümü böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için hala ilk tercih değildir. Bunun sebepleri; halakabul görmüş altın standart tayin yönteminin ve uluslararası standart materyalinin olmaması, serum kreatinin ölçümüne göre daha pahalı olması, sonuçları yorumlayabilmek için kabul görmüş GFR formüllerinin olmaması gibi nedenlerdir. Ayrıca birçok çalışmada serum sistatin C konsantrasyonunun yaş, cinsiyet, kas kitlesi gibi faktörlerden etkilenmediği öne sürülmesine rağmen (10-14,37,38,39) Knight ve arkadaşları 2004 yılında 8058 kişi üzerinde yaptıkları cross-sectional çalışmada sistatin C'nin yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, sigara içimi ve CRP düzeyi gibi faktörlerden etkilendiği sonucuna vardılar (40). Bu sonuçlar koroner kalp hastalığı olan 1033 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmayla aynı doğrultudadır (41).

Serum sistatin C ölçümünü etkileyen faktörlerin belirlenebilmesi için daha fazla bilimsel çalışma gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (eds): Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol 156, pp 24-31.
2. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (eds): Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol 156, pp 213-219.
3. Won K. Han and Joseph V. Bonventre: Curr Opin Crit Care, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 10:476-482.
4. Chirag R. P, Edward A, Marek A, Edelstein C.L. Urine IL-18 Is an Early Diagnostic Marker for Acute Kidney Injury and Predicts Mortality in the Intensive Care Unit. *J Am Soc Nephrol*, 16: 3046-3052, 2005.
5. Knight E.L, Verhave J.C, Spiegelman D, Hillege H.L, de Zeeuw D, Curhan G.C, de Jong P.E. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004, 65: 1416.
6. Filler G, Bökenkaamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin. Biochem*. 2005; 38, 41.
7. Miklaszewska M, Pietrzyk JA, Zachwieja K, Drozd D, Sulowicz W. Early laboratory markers of acute renal failure. *Przegl Lek*. 2006;63(2):81-4.
8. Curhan G. Cystatin C: A Marker of Renal Function or Something More? *Clinical Chemistry*, 2005;51:293-294
9. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clinical Biochemistry* 2007; 40: 153-161
10. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin. Chem*. 1994, 40: 1921.
11. Newman D.J, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb A, Price C.P. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney International*, 2005; 47: 312.
12. Finney H, Newman D.J, Gruber W, Merle P, Price C.P. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin. Chem*. 1997; 43: 1016.
13. Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson J.E, Schenck H, Hultberg B. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin. Chem. Lab. Med*. 1997; 36: 175.
14. Cimerman N, Brguljan P, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty-four hour variations of cystatin C and total cysteine protease inhibitory activity in sera from healthy subjects. *Clin. Chim. Acta* 2000; 291: 89.

15. Cimerman N, Brguljan P, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteases, is elevated in asthmatic patients. *Clin. Chim. Acta* 2000;300: 83.
16. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115–22.
17. Biancofiore G, Pucci L, Cerutti E, et al. Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation. *Liver Transplant* 2006;12:285–91.
18. Zhu J, Yin R, Wu H, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta* 2006; 374:116–21.
19. Benohr P, Grenz A, Hartmann JT, Muller GA, Blaschke S. Cystatin C—A marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy. *Kidney Blood Press Res* 2006;29:32–5.
20. Rickli H, Benou K, Ammann P, et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol* 2004; 61:98–102.
21. Artunc FH, Fischer IU, Risler T, Erley CM. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol* 2005;102:173–8.
22. O`Riordan S.E, Webb M.C, Stowe H.J, Simpson D.E, Kanarpa M, Coakley A.J, Newman D.J, Saunders J.A, Lamb E.J. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann. Clin. Biochem.* 2003; 40, 648.
23. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. *Clin. Chem.* 1999; 45, 1866.
24. Woitas R.P, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, Poege U, Schiedermaier P, Klehr H.U, Spengler U, Bidlingmaier F, Sauerbruch T. Correlation of Serum Concentrations of Cystatin C and Creatinine to Inulin Clearance in Liver Cirrhosis. *Clin. Chem.* 2000; 46, 712.
25. Takeuchi M, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Hayakawa T. Elevation of serum cystatin C concentrations in patients with chronic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13, 951.
26. Orlando R, Musap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin. Chem.* 2002; 48, 850.
27. Hermida J, Romero, R, Tutor J.C. Relationship between serum cystatin C and creatinine in kidney and liver transplant patients. *Clin. Chim. Acta* 2002; 316, 165.
28. Gerbes A.L, Gulberg V, Bilzer M, Vogeser M. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut*,2002; 50, 106.
29. Leung N. A tale of two markers. *Liver Transplant.* 2002; 8, 600.
30. Samyn M, Cheeseman P, Bevis L, Taylor R, Samaro B, Buxton-Thomas M, Heaton N, Rela M, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver Disease and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005; 11, 344.
31. Caregaro L, Menon F, Angeli P. Limitation of Serum Creatinine Level and Creatinine Clearance as Filtration Markers in Cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-5.
32. Demirtas S, Bozbas A, Akbay A. Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. *Clin Chim Acta* 2001;311:81-9.
33. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle J.P, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive care medicine*, 2004; 30, 980-983.
34. Hoste EAJ, Clermont G, Kertsen A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care* 2006; 10:R73
35. Shlipak M.G, Sarnak M.J, Katz R, Fried L.F, Seliger S.L, Newman A.B, Siscovick D.S, and Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352, 2049.
36. Sarnak M.J, Katz R, Stehman-Breen C.O, Fried L.F, Jenny N.S, Psaty B.M, Newman A.B, Siscovick D.S, Shlipak M.G, Cardiovascular Health Study. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142, 497.
37. Grubb A. Cystatin C- properties and use as diagnostic marker. *Adv.Clin. Chem.*2000;35,63.
38. Cimerman N, Brguljan P, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteases, is elevated in asthmatic patients. *Clin. Chim. Acta* 2000; 300, 83.
39. Finney H, Newman D.J, Price C.P. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann. Clin. Biochem.* 2000; 37, 49.
40. Knight E.L, Verhave J.C, Spiegelman D, Hillege H.L, de Zeeuw D, Curhan G.C, de Jong P.E. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65, 1416.
41. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin. Chem.* 2005; 51, 321.

Yazışma adresi:

Arzu Akağaç Etem

Uşak Devlet Hastanesi, Klinik Biyokimya, Uşak

E-mail: arzuetem@yahoo.com
