

**ARAŞTIRMA  
MAKALESİ**

**Osman Kayapınar<sup>1</sup>**  
**Cem Özde<sup>1</sup>**  
**Adnan Kaya<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Düzce Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kardiyoloji  
ABD Düzce/Türkiye

**Yazışma Adresi:**  
Osman Kayapınar  
Düzce Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kardiyoloji ABD  
Düzce/Türkiye  
Tel: +90 532 4190700  
Email: osmankayapınar@gmail.com

Geliş Tarihi: 08.02.2018  
Kabul Tarihi: 12.06.2018  
DOI: 10.18521/kt.391986

**Konuralp Tıp Dergisi**  
e-ISSN1309-3878  
konuralptipdergi@duzce.edu.tr  
konuralptipdergisi@gmail.com  
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

## **Serum Sistatin-C düzeyleri Diyastolik Kalp Yetmezliğinde Öngördürücü Olabilir**

### **ÖZET**

**Amaç:** Diyastolik kalp yetmezliği; sistolik kalp yetmezliği gibi değerlendirilirken aslında bunların birbirinden ayrı patofizyolojik mekanizmalarla ilerlediği bilinmektedir. Çalışmamızda serum Sistatin C düzeyi ve diyastolik fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Mayıs 2010 ve Eylül 2010 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuranlar kabul edildi. Hastaların diyastolik parametreleri değerlendirildi ve serum Sistatin C düzeyleri çalışıldı. Hastalar diyastolik fonksiyonlarına göre normal, grade 1, grade 2 olarak üç gruba ayrıldı ve serum Sistatin C düzeyi ile bu gruplar arasında ilişki araştırıldı.

**Bulgular:** Grade 1 ve grade 2 diyastolik disfonksiyonu olan hastalar ile diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayanlar serum Sistatin C seviyelerine göre karşılaştırıldı. Diyastolik disfonksiyon olan gruplarda Sistatin C düzeyinde anlamlı düzeyde artış olduğu gösterildi (grade 1:p<0,0001, grade 2: P<0,004). Serum sistatin C seviyeleri için Receiver operating eğrisi (ROC) , serum sistatin C > 0,997 ng / ml seviyesinde, diyastolik disfonksiyonu % 80 özgüllük ve% 78.95 duyarlılık ile tanımlayabildi.

**Sonuç:** Serum sistatin C düzeyi diyastolik disfonksiyonun erken tespitinde ve takibinde faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyastolik Kalp Yetmezliği, Diyastolik Disfonksiyon, Sistatin C, Ekokardiyografi

## **Serum Cystatin-C levels could be predictor of Diastolic Heart Failure**

### **ABSTRACT**

**Objective:** Diastolic heart failure was accepted as systolic heart failure but nowadays it is known they have distinct pathophysiological mechanism. We aimed to investigate the association between diastolic dysfunction and serum cystatin C concentrations.

**Methods:** Patients admitted to cardiology clinic of Duzce University School of Medicine from May 2010 to September 2010 were included. Serum cystatin C concentrations and diastolic echocardiography parameters were studied. Diastolic echocardiographic parameters were measured with 2D echocardiography, TDI (Tissue Doppler imaging) and PW (Pulsed Wave) Doppler. Patients were categorized into three groups; grade 1, grade 2, grade 3 according to their diastolic functions. Serum cystatin C levels were compared among the groups.

**Results:** Patients with diastolic dysfunction were compared with controls (patients without diastolic dysfunction) according to their serum cystatin C levels. A statistically significant increase in serum cystatin C level was observed in patients with diastolic dysfunction (grade1:p<0,0001, grade 2:p<0,004). The receiver operating characteristic curve for serum cystatin C levels revealed a level > 0,997 ng/ml could identify diastolic dysfunction with a specificity of % 80 and a sensitivity of %78.95.

**Conclusion:** Serum Cystatin C levels may be useful in the early detection and monitoring of diastolic dysfunction.

**Keywords:** Diastolic Heart Failure, Diastolic Dysfunction, Cystatin C, Echocardiography

## GİRİŞ

Konjestif kalp yetmezliğinin sebeplerinden biri olan sistolik disfonksiyon ayrıntılı olarak araştırılmış olup sistemik hipoperfüzyonla sonuçlanan uygunsuz sistol sonu basıncı şeklinde tanımlanmıştır (1). Diğer taraftan diyastolik disfonksiyon ise normal sistol sonu basıncının olduğu ancak dolum basıncının uygun şekilde artmadığı, yetersiz sol ventrikül dolumuyla karakterize bir tablodur (2,3,4). Normal dolum basıncının olduğu diyastolik disfonksiyonda, sol ventrikül dolum kapasitesi sınırlıdır. Sol ventrikül dilate olmayıp diyastolik basıncı artmıştır ve normal ejeksiyon fraksiyonu vardır. Diğer taraftan çoğu hastada kalp yetersizliğinin belirti ve bulguları görülmektedir (2,3,4).

Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışların neredeyse yarısı diyastolik kalp yetmezliğinden kaynaklanmaktadır. Diyastolik kalp yetmezliği olan hastalar son evrelere kadar asemptomatik kalabilmelerine karşın, prognozları sistolik kalp yetmezliği gibi seyretilmektedir. (2)

Sistatin C, gamma-Trace veya post gamma globulin olarak adlandırılan nonglikolize, düşük molekül ağırlıklı sitoplazmik bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir(5-6). Serum Sistatin C düzeylerinin lenfoproliferatif hastalıklar, otoimmün hastalıklar, amiloidozis ve astım gibi birçok hastalıkta arttığı bilinmekle birlikte son yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda (miyokard infarktüsü ve inme ) artan mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6-7).

Bu çalışmada Sistatin C düzeyi ile ve diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Mayıs 2010 ve Eylül 2010 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran bireyler dahil edildi. Diabetes mellitus tanısı (DM) ile takip edilen, hipertansiyonu olan, bilinen renal yetmezliği olan yada kreatinin değeri>1,2 mg/dl olan hastalar, serebrovasküler olay geçirmiş hastalar koroner arter hastalığı olan hastalar, ciddi kapak hastalığı olan hastalar, hipotiroidi, hipertiroidi, astım, KOAH tanısı ile takip edilen hastalar ve madde bağımlılığı olan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya 88 hasta dahil edildi (izole diyastolik disfonksiyonu olan 48 hasta ve 40 kontrol grubu).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların Sistatin C düzeyi, biyokimya ve hemogram ölçümleri için venöz kan örnekleri alındı.

Hastaların ekokardiyografi laboratuvarında bulunan renkli ekokardiyografi (Vivid 3 GE, USA.) cihazıyla standart ekokardiyografi parametreleri, sağ-sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametreler, sol ventrikül doku Doppler parametreleri ölçüldü.

Primer diyastolik kalp yetersizliği tanısı, KKY bulgularının ve semptomlarının olması, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun normal veya yalnızca hafifçe bozulmuş olması (SVEF  $\geq$  % 45–50) ve sol ventrikülün relaksasyonunda, diyastoldeki esnekliğinde veya sistoldeki sertliğinde bozukluk bulgularının olması olarak tanımlandı (2).

**İstatistiksel Analiz:** Tüm değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. Student t testi veya Mann-Whitney U testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Univariate analizde anlamlı bulunan değişkenler ( $p < 0.10$ ), multipl lojistik regresyon analizine alındı. Çoklu lojistik regresyon analizi bağımsız belirleyicileri tanımlamak için kullanılmıştır.  $< 0.05$  p değeri anlamlı kabul edildi. Sosyal Bilimler yazılımı (SPSS 17.0, Chicago, IL, USA) için İstatistik Paket demografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 21-78 yaşları arasında herhangi bir hastalık veya alışkanlık öyküsü bulunmayan 88 denek dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların temel özellikleri Tablo-1 de verilmiştir.

**Tablo 1.** Demografik Veriler

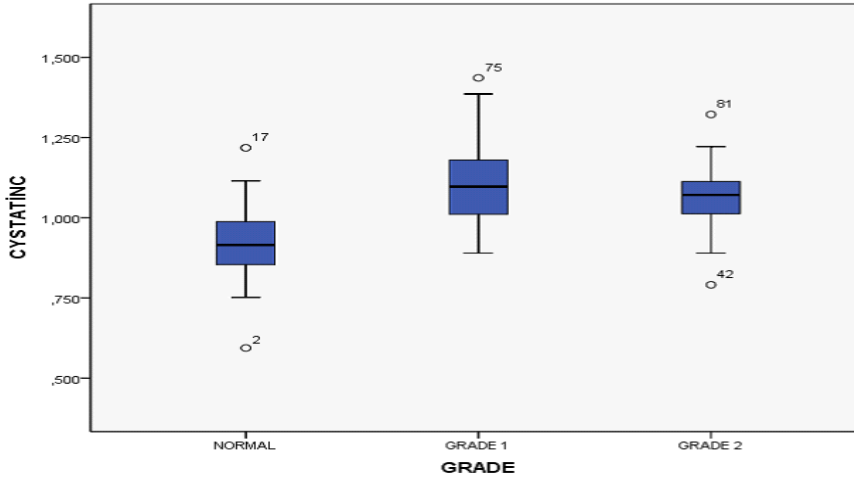
Cinsiyet	Kadın61 (%693)	Erkek 27 (30.7)
Ort yaş	46.03	51.85
Hipertansiyon	-	-
Sigara	-	-

Not: Her hangi bir hastalık hikayesi olan yada bağımlılığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sistatin C gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu. Alt grup ayırımına girildiğinde Normal grup ile Grade 1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmakta ( $p < 0,0001$ ), Normal grup ile Grade 2 arasında ise normal ile Grade 1 arasındaki kadar ciddi istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ( $P=0,004$ ) Grade 1 ile Grade 2 arasında ise fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktaydı ( $p=0,46$ ).

Diyastolik disfonksiyon ile değişkenlerin korelasyonuna bakıldığında Glukoz (R:0,254,  $P=0,017$ ) total kolesterol ( R:0,238,  $P=0,026$ ), Kreatinin ( R:0,247,  $P=0,02$ ), K ( R:0,292,  $P=0,006$ ), Üre (R:0,458,  $P < 0,0001$ ), Sistatin C ( R:0,482,  $P < 0,0001$ ) P ( R:0,357,  $P=0,01$ ) olarak anlamlı saptandı. Burada diyastolik disfonksiyon ile sistatin C ve diyastolik disfonksiyon ile üre arasında ilişki en güçlü idi (Tablo 2).

Diyastolik disfonksiyonun evresine göre değerlendirildiğinde Sistatin C ile sadece Kreatinin ciddi anlamlı olarak korelasyon gösterdi (R:0,480,  $P < 0,0001$ ) (Şekil 1).



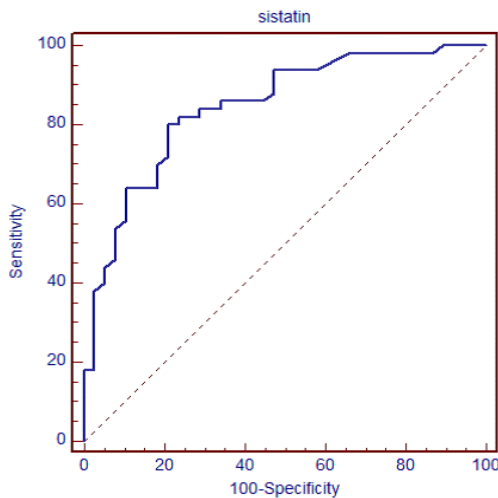
Şekil 1. Sistatin C nin Diyastolik disfonksiyon evrelerine göre dağılımı

Diyastolik disfonksiyonu belirlemede Sistatin C değeri için cut off değerini saptamak için ROC eğri analizi yapıldı. Çalışmada diyastolik disfonksiyon için cut off değeri 0,997 ng/ml olarak saptandı. Bu noktada duyarlılık % 80 özgüllük % 78,95 pozitif kestirim değeri 3,38 ve negatif kestirim değeri ise 0,26 olarak bulunmuştur.

Tablo 2. Diyastolik disfonksiyon ile metabolik değişkenlerin korelasyonu

	R	P
Glukoz	0,254	= 0,017
Total kolesterol	0,238	= 0,026
Kreatinin	0,247	= 0,02
Potasyum	0,292	= 0,006
Ure	0,458	<0.0001
Sistatin C	0,482	<0.0001
Fosfat	0,357	<0.01

ROC eğrisi altında kalan alan 0,845(olayı % 84 oranında açıkladığını göstermektedir) idi. Güven aralığı 0,752-0,913 p=0,0001 (Alan=0,5) saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. ROC eğrisi

## TARTIŞMA

Çalışmamızda sistolik fonksiyonları korunmuş olan, Grade 1 ve Grade 2 diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla Sistatin C düzeyinde anlamlı düzeyde artış olduğu gösterildi.

İlk başlarda Sistatin C konsantrasyonu erken renal disfonksiyonu göstermede kullanılırken (8,9) daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle yaşlılarda kalp yetmezliğini öngördürmede kullanılabileceği gösterilmiştir (10,11). Renal fonksiyonlarda bozulma ile diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon, vasküler sertlikle ilişkili olduğu bilinmekle birlikte (4) artmış serum Sistatin C konsantrasyonu ile kardiyak fonksiyonlar arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Joachim H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da yüksek serum Sistatin C düzeylerinin diyastolik kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Joachim H. ve arkadaşları hastaları Sistatin C seviyelerine göre dört gruba ayırmıştır. Serum Sistatin C seviyeleri en düşük olan grup ile en yüksek grup karşılaştırıldığında; Sistatin C yüksek olan grubun hepsinde diyastolik disfonksiyon varlığı gösterilmiştir (12).

Stewart ve arkadaşları GFR de hafif bir düşüşün diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğunu göstermiştir(13). Çalışmamızda Sistatin C konsantrasyonları ile Serum kreatinin, Üre, LDL ve Trigliserid düzeyleri ile doğru orantılı bulundu. Serum Sistatin C düzeylerinin GFR ile güçlü ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (8,9). Bizim çalışmamızda da diyastolik disfonksiyonun evresine göre değerlendirildiğinde Sistatin C ile sadece Kreatinin anlamlı olarak korele çıkmaktaydı. Normal gruba kıyasla artmış serum Sistatin C konsantrasyonunun diyastolik disfonksiyonuyla güçlü ilişkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Daha önce yapılan çalışmalarda serum Sistatin C düzeylerinin yaşlılarda artış gösterdiği bulunmuştur (13,14,15). Benzer şekilde yaşla birlikte diyastolik disfonksiyon görülme sıklığının

arttığı gösterilmiştir (13,14,15,16). Bu çalışmada diyastolik disfonksiyonu olanlarda yaş ortalaması  $53,83 \pm 10,27$  olarak kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktaydı ( $p \leq 0,0001$ ). Benzer şekilde Sistatin C düzeyinin de yaşla arttığını gösterdik. Yaşla birlikte diyastolik fonksiyonlarda bozulmanın sol ventrikül dolum basınçlarını artırıp kardiyovasküler hemodinamiyi etkileyip kardiyorenal fonksiyonlarda da olası bozukluklara neden olduğunu ve bunun sonucunda serum Sistatin C düzeylerinin artış olabileceğini düşünmekteyiz. Yaşla birlikte diyastolik disfonksiyon ve Sistatin C düzeyleri artsa da diyastolik disfonksiyonu olan genç bireylerde de Sistatin C seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış olduğunu gösterdik. Dolayısı ile serum Sistatin C düzeyi erken renal fonksiyonlarda bozulmayı predikte edebildiği gibi diyastolik

kardiyak fonksiyonlarında değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan birçok çalışmaya baktığımızda diyastolik disfonksiyon varlığının takibinde diyastolik kalp yetmezliğine ve sonunda sistolik fonksiyonlarda da bozulmaya gidebilmesi düşünüldüğünde diyastolik fonksiyonlardaki bozulmanın erken tespitinin değeri daha da artmaktadır.

### SONUÇ

Serum Sistatin C seviyeleri birçok değişkenle ilişki göstermektedir. Bunlardan biride kardiyak diyastolik fonksiyonlardaki bozulmadır. Bu bağlamda diyastolik disfonksiyonun, diyastolik kalp yetmezliğine ilerlemesindeki süreçte erken bir öngördürücü olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### KAYNAKLAR

1. Margulies, Is depressed Myocyte Contractility Centrally involved in heart failure ? Ciculation Research.2003;92:350-358
2. Hogg K, Swedberg K, McMurray J: Heart failure with preserved left ventricular systolic function:Epidemiology,clinical characteristics,and prognosis,J Am Coll Cardiol 34.951,2002
3. Vasan RS,Lery D:Defining diastolic heart failure: A call for standerdized diagnostic criteria, Ciculation 101:2118,2000
4. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure? European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J1998;19:990–1003.
5. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int 1995; 47(1):312-8. 47
6. Palsdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L, Arnason A, Olafsson I, Grubb A, Jensson O. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. Lancet, 1988; 2: 603-604.
7. Cimernan N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. Clin Chim Acta, 2000; 300: 83-95.
8. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis. 2000 Jul;36(1):29–34.
9. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. Am J Kidney Dis. 2001 Jan;37(1):79–83.
10. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. Ann Intern Med. 2005 Apr 5;142(7):497–505.
11. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Fried LF, Odden MC, Newman AB, Kritchevsky SB, et al. Renal function and heart failure risk in older black and white individuals: the health, aging, and body composition study. Arch Intern Med. 2006 Jul 10;166(13):1396–1402.
12. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Ali S, Schiller NB, Whooley MA. Cystatin C, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction: data from the Heart and Soul Study. J Card Fail. 2006 Oct;12(8):601–607.
13. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, Rooney E, McDonagh TA, Dargie HJ, et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. Kidney Int. 2005 Jan;67(1):217–226.
14. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. J Am Coll Cardiol 2001;37:1042–8. [PubMed: 11263606]
15. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. Ann Intern Med 2005;142:497–505. [PubMed: 15809461]
16. Bulur, Serkan. Romatoid Artrit'in Koroner Arter Hastalığı ve Kalp Yetersizliği İle İlişkisi. Konuralp Tıp Dergisi, 2013, 2013.3: 62-65.