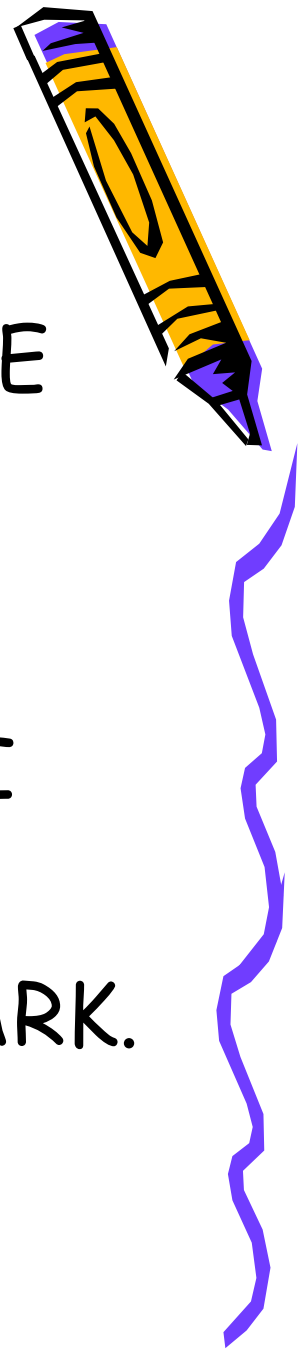


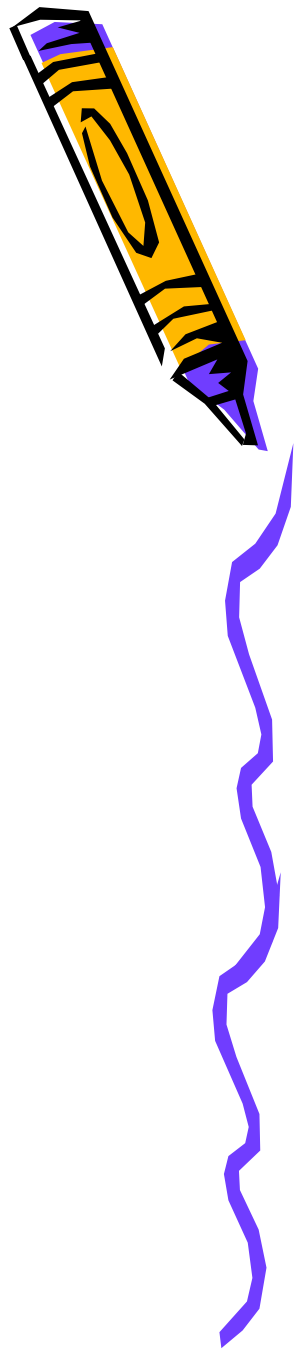
KORONER ARTER HASTALIĞI VE
SEKONDER KARDİYOVASKÜLER
OLAYLAR İÇİN RİSKİ OLAN
HASTALARDA SİSTATİN C'NİN
PLAZMA KONSANTRASYONLARI

WOLFGANG KOENIG VE ARK.

Clinical Chemistry 2005



Sistatin C glomeruler filtrasyon oranının basit bir markırından daha fazladır



- Genel populasyonda kronik renal yetmezliğin ağırlığında artış vardır. Ayrıca, renal bozukluk sıklıkla tanımlanamaz ve yeterince tedavi edilemez.
- Renal bozukluğu olan bireyler, end-satege/ son dönem renal hastalık için yüksek riske sahiptir. Bu hastalıkta(son dönem renal hast.) üremiden uzak durmak için diyaliz veya transplantasyon gerekir.
- Bu durumdaki renal bozukluğun kardiovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve total mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu açıktır.



•Ayrıca, aşikar KVH veya diyabet ve konjestif kalp yetmezliği olan hastaları içeren birçok çalışmada, glomerül filtrasyon oranındaki azalmanın, gelecekteki KVH ve total mortalite için bağımsız bir risk faktörü olacağı bulunmuştur.

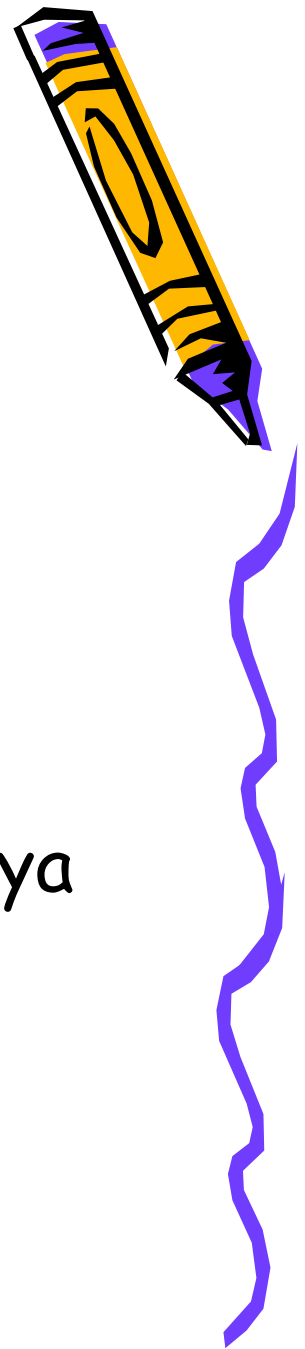
Renal yetmezlikli hastalarda bile GFR ndaki azalma ılımlıdır.

•Uygun böbrek koruyucu ve önleyici ölçümlerden faydalanılarak renal yetmezlikli hastalar erken tanınmalıdır.



- Klinikte, GFR; serum veya plazma kreatininin ölçümü veya kreatinin klirensinin tespitiyle tayin edilir.
- Bununla beraber , serum kreatininin renal yetmezliğin erken tanısında önemi sınırlıdır ve kreatinin sadece glomerül tarafından filtre edilmeyip tubuluslar tarafından da sekresyonu sebebiyle gerçek GFRden daha fazla kreatinin klirensi bulunur.





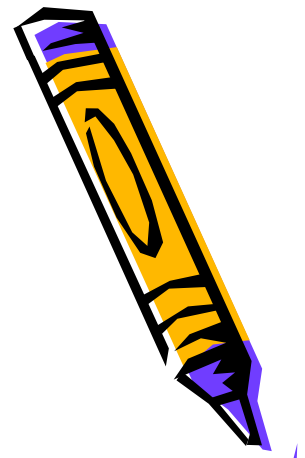
- Sistatin C , bir sistein proteaz inhibitörüdür
- Son zamanlarda, renal yetmezlikte ortaya çıkan olağanüstü bir marker olarak gösterilmiştir.





- Sistatin C'nin GFR'ndaki küçük değişikliklere çok duyarlı olduğu görülmüştür.
- Sistatin C, tüm çekirdekli hücrelerce üretilir, glomerüllerde serbestçe filtre edilir ve hemen hemen tümüyle geri emilir
- Proksimal renal tubuler hücrelerce katabolize edilir.
- Serum konsantrasyonu GFR hakkında bilgi verir





- Böylece, GFR için ideal bir marker olarak birçok kriteri yerine getirdiği görülür.
- Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tanımlanan diğer faktörler, renal fonksiyondan çok sistatin C'yi etkiler
- Bugüne kadar koroner kalp hastalığı olan hastalarda sistatin C'nin prognostik önemini kuvvetlendiren prospektif çalışmalar yayınlanmamıştır.





- Bu çalışmada belirgin KHH'lı geniş bir toplulukta vakaların kardiyovasküler risk geleceğini önceden haber vermek için diagnostik değerdeki sistatin C incelenmiştir.
- Bu nedenle, kreatinin ve kreatinin klirensi gibi GFR'nın rutin markerleriyle prognostik değerlerdeki sistatin C karşılaştırılmıştır.



MATERYAL ve METODLAR

Çalışma popülasyonu

KVH'lı tüm hastalar 30-70 yaşlarında idi ve ocak 1999 ve mayıs 2000 tarihleri arasında hastane rehabilitasyon programına alındılar.



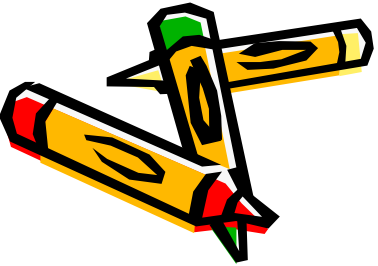


- Akut koroner sendrom veya koroner arter revaskülarizasyonu sonrası tüm hastalar hastane akut bakımından çıkma sonrasında hastanede kapsamlı bir rehabilitasyon programına tabi tutuldular.
- Bu 3 haftalık programın amacı, kardiovasküler risk faktörlerini azaltmak, sağlıklı yaşam kalitesinde artış ve iş yeteneğini korumadır.
- Bu hastane içi rehabilitasyon programı genellikle akut vaka veya koroner arter revaskülarizasyonundan 3 hafta sonra başlatılır.



Asıl çalışma,

akut vaka veya koroner arter
revaskülarizasyondan sonraki 3 ay içinde
kabul edilen hastaları içerir



veri toplama

- Hastane içi rehabilitasyon programı başlangıcında, tüm hastalara sosyodemografik bilgi ve medikal özgeçmiş ile öyküyü içeren standart anket doldurtuldu.
- Tüm hastaların hastane rehabilitasyon merkezinden ayrılışından sonra 1 ve 3 yıl hareketleri aktif olarak takip edildi.





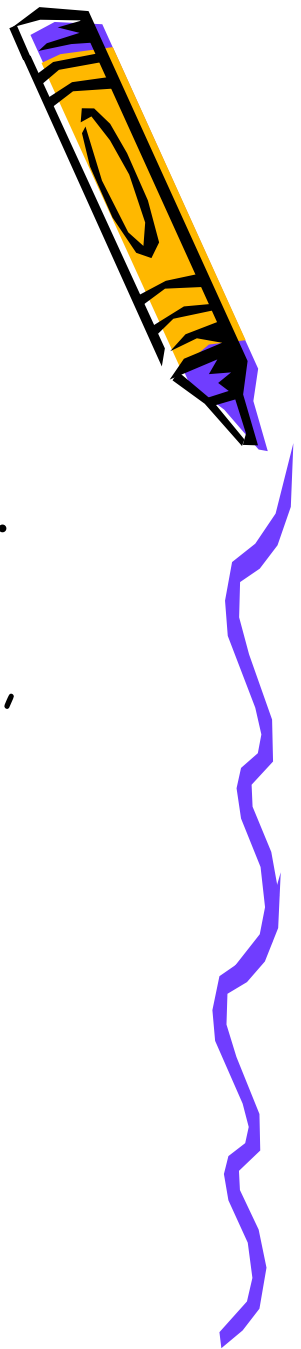
- Doktorlar ,bu çalışmanın özel amacından habersizdiler. Takip sırasında ölen hastaların esas ölüm sebebi uluslararası hastalık klasifikasyonuna göre kodlandı.
- Sekonder KV olaylar kadar esas ölüm nedeni; nonfatal myokard enfarktüsü veya iskemik serebrovasküler olay(inme veya geçici iskemik atak) şeklinde tarif edildi.



LABORATUAR METODLARI

- Kan standart koşullar altında rehabilitasyon fazının sonunda ölçüme yetecek kadar alındı.
- Kanlar alındıktan sonra kreatinin ölçümü için, hastanelerin birisinde konvansiyonel kinetik Jaffe metodu kullanıldı.
- Diğer hastanede ise enzimatik p-aminofenazone metodu kullanıldı.

Kreatinin klirensi Cockcroft- Gault formülü ile hesaplandı.



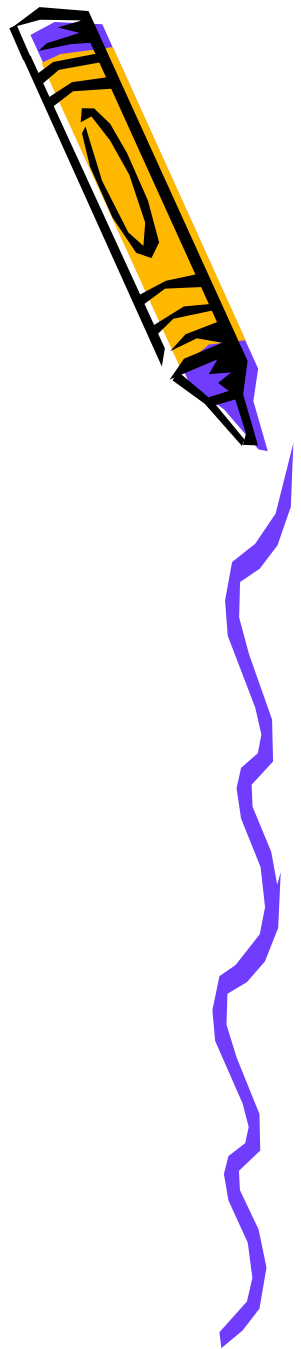


- Sistatin C nin plazma konsantrasyonu Behring Nefelometre II üzerinden immunonefelometrik olarak ölçüldü ve C-reaktif protein aynı cihaz üzerinden bir yüksek sensitif assay tarafından belirlendi.
- Tüm markerler körlemesine bir biçimde ölçüldü.
- Kan lipid ölçümleri ve lökosit sayımı katılan kliniklerin her ikisinde de rutin metodlarla yapıldı.



İSTATİKSEL METODLAR

Ki kare testi, log - rank testi kullanıldı.



SONUÇLAR



- 1206 KVH teşhisi konulmuş hastaya, hastane içi rehabilitasyon programı temel alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.
- 2 yıllık takip tam olarak 1033 hastaya(%85.7) yapılmıştır. 1033 KVHlı hastanın; %58.5 i myokard enfarktüsü, %44.9 1 koroner anjiografili (3 damar hastalıklı) idi.
- Hastaların ortalama yaşı 59 dur. Bunların çoğu (%56.7) 60-70 yaş arasında ve % 84.9 1 erkektir.
- Hastaların çoğunda vücut kitle endeksi (BMI): 25-30 kg/m² idi.





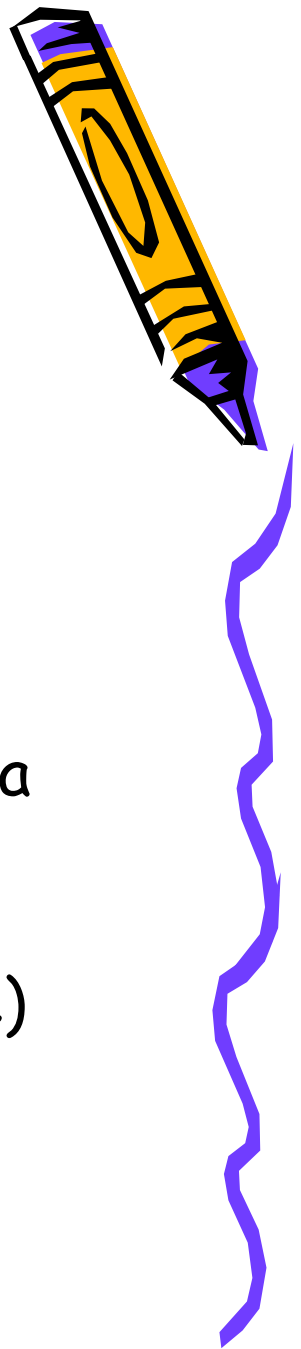
Table 1. Baseline sociodemographic, clinical, and laboratory characteristics of the 1033 patients with CHD.

Mean (SD) age, years	59.0 (7.9)
Age groups, n (%)	
30–39	23 (2.3)
40–49	123 (11.9)
50–59	301 (29.1)
60–70	586 (56.7)
Men, n (%)	877 (84.9)
History of MI, n (%)	602 (58.3)
Clinical score (angiographic evaluation), n (%)	
One-vessel disease	269 (26.0)
Two-vessel disease	274 (26.5)
Three-vessel disease	442 (42.8)
Unknown	48 (4.7)
School education <10 year, n (%)	613 (59.3)
Married, n (%)	867 (83.9)
Mean (SD) BMI, kg/m ²	27.1 (3.5)
History of high blood pressure, n (%)	572 (55.4)
History of diabetes, n (%)	176 (17.0)
Mean (SD) HDL-cholesterol, mmol/L	1.0 (0.3)
CRP, ^a mg/L	3.48 (1.23;8.6)
Mean follow-up, months	33.5

^a Geometric mean (first and third tertile cutpoints).



- Kreatinin, kreatinin klirensi ve çeşitli kardiovasküler risk faktörleri ve sistatin C arasındaki ilişkiler tablo2 de gösterilmiştir.
- kreatinin ve kreatinin klirensi belirlenen orta ve ciddi RY li hastalarda, orta RYli veya normal renal fonksiyonlulardan daha benzer sistatin dağılımınının (en yüksek 1/5lik dilimde) olabileceği belirtildi.





- Ayrıca, yaşın artması, diabet hikayesi, KVH'nin uzaması, CRP artışı ve ACE inhibitörü veya diüretik kullanılması sistatin C konsantrasyonunu çok güçlü bir şekilde etkilemiştir.(artış yönünde)
- Halbuki vücut kitle endeksi ile U şeklinde birliktelik vardır.
- β bloker alımıyla negatif bir birliktelik bulunmuştur.

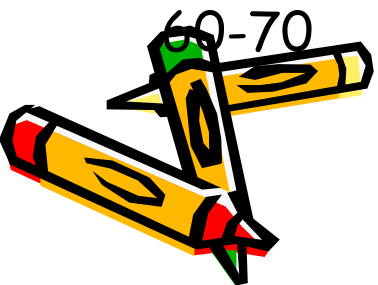


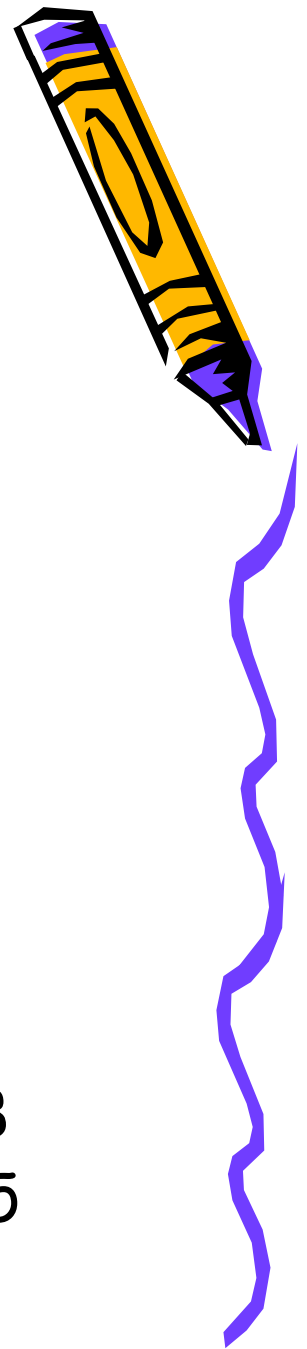


sistatin C

- Risk faktörleri:
dağılımının yüksek Kreatinin, $\mu\text{mol/L}$
1/5 deki oranı(%)

< 106(normal)	932	15.2
>106 - <177(orta)	84	60.7
>177(şiddetli RY)	8	87.5
• Kr.kl, mL/dk		
>90(normal)	569	8.1
60-90(orta)	398	28.6
<60(şiddetli RY)	57	70.2
• Yaş		
30-39	23	0
40-49	123	4.1
50-59	301	11.6
60-70	586	27.3





- Cinsiyet

Kadın	156	23.1
Erkek	877	18.7

- BMI kg/m²

<25	95	21.4
25-30	555	16.2
>30	182	25.3

- DM hikayesi

Var	176	33
Yok	857	16.6

- CRP mg/L

<10	825	14.8
≥10	208	37.5





- 71 hastada (%6.9), takiplerden ort. 33.5 ay sonra sekonder KVH olayları görülmüştür.
- 21 hasta (%2.0) KVH'ndan ölmüş,
- 30 hasta (%2.9) nonfatal MI geçirmiş,
- 20 hastada (%1.9) geçici iskemik atak veya inme teşhis edilmiştir.



Renal yetmezlikte ve KVH vakalarının takipleri esnasında 3 indikatör arasındaki ilişki tablo 3. de gösterilmiştir.

Table 3. Distributions of Cr, CrCl, and cystatin C and relationships with fatal and nonfatal CVD events during follow-up (life table method).

	n (column %) (Total = 1033)		Fatal and nonfatal CVD event during follow-up, n (row %)	P
Creatinine,^a μmol/L				
≤106	932 (91.0)		65 (7.0)	
>106 to ≤177	84 (8.2)	} 92 (8.9)	5 (5.4)	0.63
>177	8 (0.7)			
CrCl, mL/min				
>90	569 (55.6)		30 (6.3)	
60 to <90	398 (38.9)	} 57 (5.6)	4 (7.0)	0.10
30 to <60	54 (5.3)			
<30	3 (0.3)			
Cystatin C, mg/L				
≤0.91 (quintile 1)	221 (21.4)		11 (5.0)	
>0.91 to ≤0.99 (quintile 2)	207 (20.0)		8 (3.9)	
>0.99 to ≤1.09 (quintile 3)	210 (20.3)		9 (4.3)	
>1.09 to ≤1.24 (quintile 4)	195 (18.9)		15 (7.7)	
>1.24 (quintile 5)	200 (19.4)		28 (14.0)	<0.0001

^a Available for only 1024 patients.



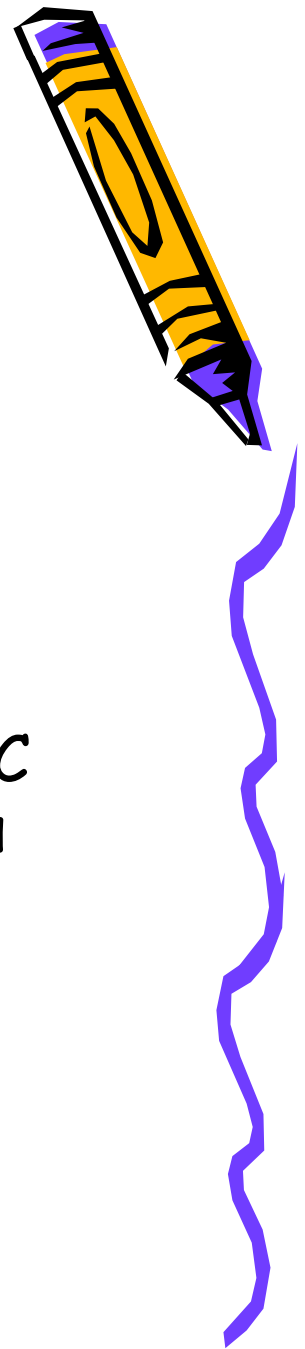


- Vakaların %5.4 nde kreatinin $106\mu\text{mol/L}$ olmasına karşın %7.0 nda kreatinin 106 ya eşit veya daha az bulunmuştur.
- Yine vakaların %7sinde Kr klirensi 60mL/dk nın altında, %9 nda Kr klirensi $60-90\text{ mL/dk}$ buna karşın hastaların %6.3 nde 90mL/dk nın üstündedir.
- Buna karşın sekonder KVH olaylarında sistatin C dağılımı en yüksek 1/5 lik grupta muhtemelen %14 idi. Halbuki diğer dört parçada sırasıyla %7.7 , %4.3, %3.9, ve %5.0 idi ($p < 0.0001$)



Sistatin C dağılımını baz alınan en alt 1/5lik gruptaki hastalar, en üst gruptaki (1/5) hastalarla karşılaştırıldığında, yaş ve cinsiyeti düzeltildikten sonraki takipler esnasında KVH vakalarının risk oranı 2.83 olarak tespit edildi.





- Risk oranı, KVHın şiddeti ve klasik risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra biraz azalmıştır.
- Kr. klirensindeki ilave düzeltmelerle , sistatin C dağılımı ile beraber risk oranında artma olduğu gösterilmiştir.



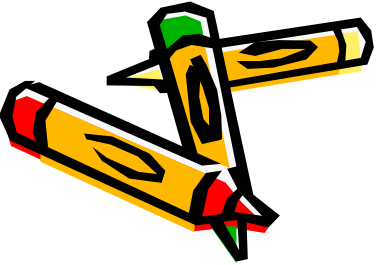
TARTIŐMA

Sistatin C dağılımlarının en yüksek olduğu hastalarda, renal fonksiyon bozukluğunun geleneksel markerleri ve inflamasyon markerlerini içeren potansiyel bozukluk yapan nedenlerin bir çoğunun kontrolünden sonra bile en alt grupta karşılaştırıldığında sekonder KV olay için risk 2 katından daha fazla artmıŐtır.





- Bu nedenle sistatin C, koroner kalp hastalığı olan hastalarda risk faktörlerini ortaya koyan klinik olarak faydalı bir markerdir.
- Ayrıca, sistatin C ve KVH vakalarının kreatinin ve kr.klirensinden bağımsız olarak birbirleriyle ilişkili olması, kuvvetli olarak sistatin C nin sadece glomeruler filtarsyonu gösteren bir markerden daha fazlasını gösterdiğini akla getirmektedir.



RENAL YETMEZLİK VE PROGNOZ



- Bu prospektif çalışma plazma sistatin C konsantrasyonlarının ortaya çıkardığı koroner kalp hastalığı olan hastalarda gelecekteki KVH riskinin ortaya konulduğu ilk çalışmadır.
- Bu nedenle diğer çalışmalarla direkt bir karşılaştırma mümkün değildir.
- Bu çalışmada kreatinin ve kr. klirensi olmaksızın sadece sistatin C, vakaların 3 yıllık izleminde ters etkili olarak ilgiliydi.



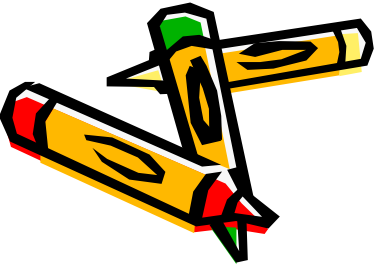


- Çalışılan hastalar revaskülarizasyon yapıldıktan veya bir MI dan sonra uzun süre geçip daha sonra çalışıldığı için relatif olarak düşük risk altındaydı.
- Ilımlı renal yetmezliğin, kreatinin klirensi 60 ile 90 mL7dk.dan az olan değerler arasındaki hastaların %38.9 unda bulunduğu ortaya çıkarılmıştır.

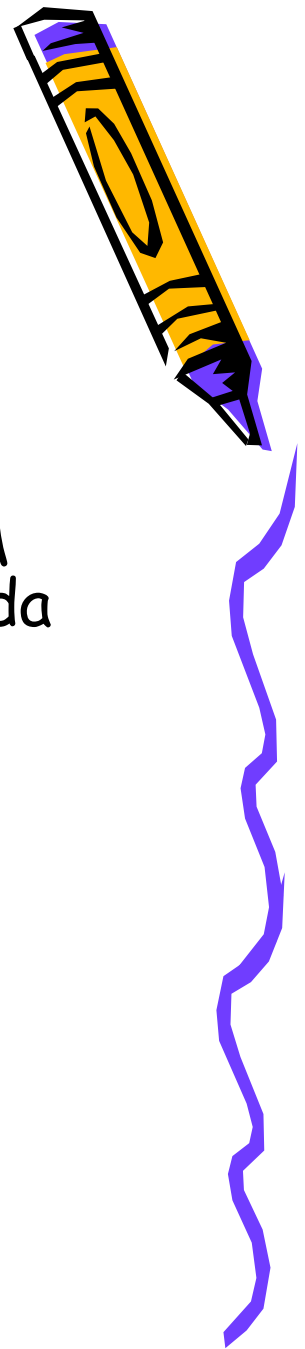




- Ayrıca sadece %5.6 sında kr.kl.i 60mL/dk nın altındaydı. Buna karşın, aynı kriter baz alınarak akut koroner sendromlu hastalarda yakın zamanda yapılan çalışmalarda, bunlarda renal yetmezlik prevalansı %63.7 idi.
- Diğer ötorler prevalansı % 41 bulmuşlardır.



sistatin c ve diğer kardiovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiler



- Sistatin C ile yaş arasında güçlü bir uyum vardır. Bununla beraber , çift değişkenli analizlerde, sistatin C , vücut kitle indeksi, DM varlığı ve koroner kalp hastalığının artmasıyla da uyumludur.
- Ayrıca, sistatin C üretiminin inflamasyon tarafından uyarılmadığı da rapor edilmiştir.
- Hastalarda ölçülen CRP ile de pozitif uyum bulunmuştur.



- Son zamanlarda, Knight ve ark. Hollandadaki çalışmanın geniş bir kesitinde sistatin C belirleyicilerini tarif ettiler.
- Onlar yaş, erkek cinsiyet, aşırı kilo, uzun boy, sigara içimi ve daha yüksek CRP konsantrasyonlarının, kreatinin kl için düzeltme yapıldıktan sonra sistatin C konsantrasyonları ile birbirlerini etkilemeden beraber olabileceklerini buldular.



- KV sağlık çalışma grubundaki sonuçlarda da tanımlanan inflamatuvar ve hemostatik proteinlerin plazma konsantrasyonlarındaki bir değişikle Renal yetmezlikli yaşlı bireylerde arttığı ortaya çıkarılmıştır (erkeklerde $\geq 133 \mu\text{mol/L}$, kadınlarda $\geq 115 \mu\text{mol/L}$).
- Bu yüzden , CRP nin ve diğer biomarkerlerin konsantrasyonlarındaki artma, renal yetmezlikli hastaların klirensinde düşme ve üretimde artma veya her ikisinin kombinasyonu olabilir.



sistatin c ve kardiovasküler ilaç tedavisi arasındaki ilişki



- ACE inhibitörleri veya diüretik kullanan hastaların çoğunda tıbbi tedavi almayanlarla karşılaştırıldığında sistatin C dağılımı en yüksek 1/5 lik gruptadır
- Bu, birbirine yakın endikasyonlarda, ayrı ayrı ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, daha fazla ilerlemesinin yansıması olabilir veya bu ilaçların renal fonksiyon üzerindeki etkilerini gösterebilir.
- Bununla beraber yapılan çift değişkenli analizde blokler alanlarla (ki bu hastaların sadece %18i), almayanların (%31) sistatin C dağılımı karşılaştırıldığında bir beraberlik açıklanamadı.



sistatin c glomerüler filtrasyonun bir
markerinden daha fazladır

Sistatin C, Kreatinin Kl.nde yapılan
düzeltmelerden sonra tanımlanan renal
yetmezlikte daha düşük Kreatinin Kl. duyarlılığı ile
kısmen açıklanabilen prognozun bağımsız bir
göstergesidir.





- Hillege ve ark. ca yapılan bir çalışmada, sistatin C'nin total mortalite göstergesi olarak kreatininden daha üstün olduğu gösterilmiştir.
- **Sistatin C içerdiği bilgilerle yalnızca glomerül filtrasyonu için bir marker olmaktan daha ötedir.**
- Yapılan bu kohort çalışmada diğer belirleyicilerle ilgili değişikliklerde ayarlama yapıldığında sonuçlarda hissedilir bir değişiklik olmamıştır.





- Sistatin C, PMN hücre kemotaksisinin inhibisyonu yoluyla insan immün savunmasıyla da ilişkilidir.
- Vasküler hasar sırasında inflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış vardır. Bu da elastolitik sistein proteazın üretimini uyarır.
- Proteaz aktivitesinin düzenlenmesinde, proteaz inhibitörleri özellikle postinfart periyotta doku remodelinginde önemli rol oynarlar.
- Böylece, proteazların, belirgin KVHlı (en sık post MI) hastalarda sistatin C'nin plazma konsantrasyonlarını arttıracacağı düşünülebilir.



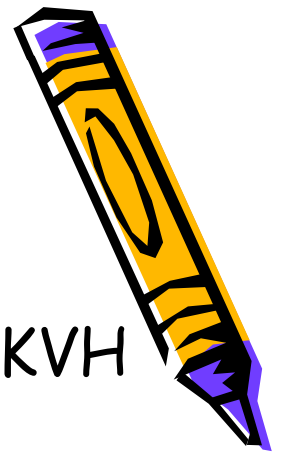
Gelecekteki sekonder olaylarda, proteaz inhibitörleri ve proteaz arasındaki fizyolojik dengenin sağlanmasındaki kompensatuar mekanizmada elastolitik proteazların artmış olmasının da kısmen etkisi vardır.





- 133 kişilik sağlıklı erkekten oluşan küçük bir çalışma grubu, yaş ve sigara içen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, plazma sistatin C konsantrasyonlarının gelecekteki semptomatik periferel arter hastalığı oluşum riskiyle birlikte olmadığı gösterilmiştir.
- Bunun bir kesitinde kontrollerle karşılaştırılan postinfarktüsli hastalarda düşük plazma sistatin C konsantrasyonları tanımlanmıştır.





- Koroner kalp hastalığı (bunun %50 den fazlası MI'lı) olan hastaların büyük bir kısmında fatal KVH vakaları nadirdi.
- Hastane öncesi ve erken hospitalizasyon döneminde MI ün mortalitesi en yüksektir.
- Koroner kalp hastalığı ve MI teşhisine yol açan akut vakalar bu çalışmaya dahil edilmeden en az 3 hafta önce ortaya çıkmıştır.
- Daha iyi prognozlu hasta seleksiyonu, koroner kalp hastalığı olduğu varsayılan yeni teşhis edilmiş erken fazdaki hasta popülasyonu ile karşılaştırılmıştır.





- Koroner kalp hastalığı ve sistatin C serum konsantrasyonları arasındaki pozitif bulgular açıklanamamıştır.
- Bu veriler, koroner kalp hastalığı hastalar arasında sistatin C nin önemli prognostik bir değeri olduğunu desteklemektedir ve sistatin C, tanımlanan risk faktörleriyle ilgili önceden tam bilgi veren bir klinik marker olarak kullanılabilir.





teşekkürler